

La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata

Efficiency of free PSA index in prostate gland cancer diagnosis

José Ortiz^{1,2}, Emilio Almoguer²

¹ Departamento de Ciencias Dinámicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

Resumen

Objetivos: Determinar la eficiencia de la prueba de índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata. **Diseño:** Estudio retrospectivo. **Lugar:** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú. **Participantes:** Pacientes sometidos a biopsia prostática. **Intervenciones:** Recolección de datos de 371 pacientes sometidos a biopsia prostática -104 casos de cáncer de próstata y 267 casos de hiperplasia benigna de próstata-, mediante la revisión de registros médicos hospitalarios y revisión de estudios anatomopatológicos. **Principales medidas de resultados:** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, curva ROC (*receiver operating characteristic*) y el área bajo la curva ROC (ABC). **Resultados:** El índice de PSA libre con el punto de corte utilizado en la práctica clínica de 0,20 demostró una sensibilidad de 0,85, especificidad de 0,51, valor predictivo positivo de 0,41, valor predictivo negativo 0,90. El punto de corte con una sensibilidad de 0,95 se obtuvo en 0,28. El área bajo la curva ROC fue 0,78. **Conclusiones:** La prueba de índice de PSA libre demostró una mejora de la especificidad del PSA total para evitar las biopsias innecesarias. Sería recomendable elevar el punto de corte utilizado de 0,20 para aumentar la sensibilidad de la prueba a 95%, a fin de evitar la pérdida de casos detectados de cáncer de próstata.

Palabras clave: Antígeno prostático específico, índice de PSA libre, cáncer de próstata.

Abstract

Objectives: To determine the efficiency of PSA free index in prostate gland cancer diagnosis. **Design:** Retrospective study. **Setting:** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Peru. **Participants:** Patients undergoing prostate biopsy. **Interventions:** Data was collected from hospital medical records and pathology reports of 371 patients undergoing prostate biopsy, 104 with prostate cancer diagnosis and 267 with benign prostatic hyperplasia. **Main outcome measures:** Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, ROC (*receiver operating characteristic*) curve and area under the ROC curve (AUC). **Results:** Free PSA cutoff level of 0.20 used in clinical practice showed sensitivity of 0.85, specificity 0.51, positive predictive value 0.41, and negative predictive value 0.90. Sensitivity of 0.95 was obtained with cutoff at 0.28. The area under the ROC curve was 0.78. **Conclusions:** Free PSA index test showed better specificity than total PSA and would avoid unnecessary biopsies. However it would be advisable to raise the 0.20 cutoff in order to increase the test sensitivity to 95% so as to prevent loss of prostate cancer detection.

Keywords: Prostate specific antigen, free PSA index, prostate cancer.

An Fac med. 2015;76(1):27-32 / doi:10.15381/anales.v76i1.11072

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más diagnosticado en varones después del cáncer del pulmón, observándose un incremento tanto a nivel mundial como nacional, lo cual coincide con el incremento de la expectativa de vida de la población ⁽¹⁾.

Una de las pruebas más usadas en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata es la medición del antígeno prostático específico (PSA) ^(2,3). Poco después de la introducción de la prueba de PSA, a fines de la década de 1980, la mortalidad por cáncer de próstata ha mostrado una disminución gradual y

sostenida en aproximadamente 30% ⁽⁴⁾, existiendo evidencia, aunque no concluyente, de que el tamizaje en base a esta prueba ha tenido una influencia importante en estos resultados ^(5,6,7).

Así mismo, se ha observado que el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados ha ido disminuyendo. En este sentido, en estados Unidos el 80% de los casos son diagnosticados en estadios de enfermedad localizada ⁽⁸⁾.

A pesar de los beneficios de utilizar esta prueba, se reconoce que el PSA total dista de ser una prueba perfecta para el tamizaje ⁽⁹⁾. Se observa que los valores séricos del PSA pueden elevar-

se en presencia de otras condiciones no malignas, como la hiperplasia benigna de próstata (HBP), mostrando hasta un 80% de falsos positivos cuando el punto de corte se encuentra entre 2,5 y 4 ng/mL ⁽¹⁰⁾. Así mismo, se observa mayor limitación cuando los valores de PSA se encuentran en la denominada 'zona gris' de 4,1 a 10 ng/mL, hallándose hasta 75% de biopsias innecesarias por resultados positivos dentro de estos rangos ⁽¹¹⁾.

A fin de mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba y evitar sobretodo la realización de biopsias innecesarias, se ha propuesto el uso de

diferentes variaciones de la prueba para utilizarla en combinación con el PSA total. Entre ellas destaca el índice de PSA libre, por ser una de las más ampliamente utilizadas como rutina en la práctica clínica ⁽¹²⁾, empleándose para discriminar entre la hiperplasia benigna de próstata y el cáncer de próstata en varones con PSA total en la zona gris del PSA.

A pesar del tiempo transcurrido, no existe un consenso sobre la utilidad de ninguna de las variantes de la prueba del PSA, incluyendo el índice de PSA libre, puesto que no se ha podido demostrar categóricamente que disminuya en forma importante la realización de biopsias innecesarias o que ayude a mejorar la evolución clínica del paciente ⁽¹³⁾.

El presente estudio se realizó a fin de determinar los parámetros de eficiencia de la prueba del índice de PSA libre en la práctica clínica hospitalaria.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de evaluación de los parámetros de eficiencia de la prueba de índice de PSA libre revisando los registros médicos y los estudios anatomopatológicos de 371 pacientes que fueron sometidos al procedimiento de biopsia prostática transrectal y a los cuales se les hizo previamente la prueba de PSA total e índice de PSA libre, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, entre los años 2010 y 2012.

El procedimiento de biopsia prostática al que fueron sometidos los pacientes se efectuó sin guía ecográfica y se tomó un mínimo de seis y un máximo de 10 muestras.

Se utilizó como criterio de inclusión a pacientes varones mayores de 40 años con PSA total entre 4 y 10 ng/mL y a quienes se les había realizado la prueba de índice de PSA libre previamente al procedimiento de biopsia prostática.

Se excluyó a los pacientes con diagnóstico previo de cáncer de próstata o

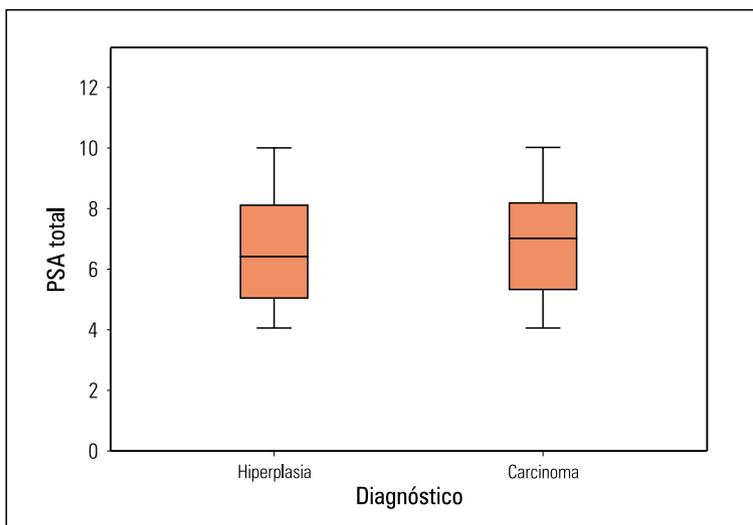


Figura 1. Valores de PSA total por diagnóstico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata.

que hubieran sido sometidos al procedimiento de biopsia u otro tratamiento quirúrgico de la próstata previamente a la toma de la muestra para la prueba de PSA total y de índice de PSA libre. Así mismo, se excluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento médico que pudiera alterar los valores de PSA total y PSA libre, como los inhibidores de alfa-5-reductasa, tiazidas, metotrexato o ciclofosfamida.

El índice de PSA libre fue calculado en base al resultado del PSA libre divi-

dido entre el PSA total. Se utilizó como punto de corte de referencia el utilizado en la práctica clínica, siendo positivo con valores menores a 0,20.

En el análisis estadístico se consideró el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, curva ROC (*receiver operating characteristic*) y el área bajo la curva ROC (ABC), utilizando el programa SPSS 15 y considerando el estudio anatomopatológico como estándar de oro.

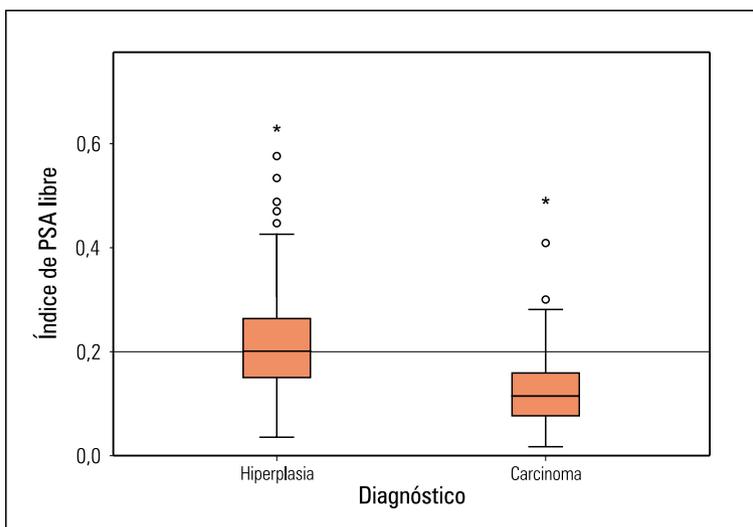


Figura 2. Valores de índice de PSA libre por diagnóstico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 371 casos con PSA total entre 4 y 10 ng/mL -104 casos de carcinoma de próstata y 267 casos de hiperplasia benigna de próstata-, con una media para el PSA total de 6,8 y 6,6 y DE de 1,69 y 1,76, respectivamente (figura 1). No se encontró diferencia significativa entre las medias de PSA total de ambos grupos (prueba de Wilcoxon).

El índice de PSA libre mostró una media 0,13 y DE 0,08 para los casos de carcinoma de próstata y una media de 0,21 y DE 0,09 para los casos de hiperplasia benigna de próstata (figuras 2 y 3).

Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo obtenidos en diferentes puntos de corte, incluyendo el utilizado en la práctica clínica de 0,20, son presentados en la tabla 1 y la figura 4. Adicionalmente se presenta en la tabla 2 los puntos de corte y especificidad encontrados cuando la prueba tuvo una sensibilidad de 0,85, 0,90, 0,95.

La curva ROC se presenta en la figura 5. El área bajo la curva ROC (ABC) obtenida fue 0,781.

DISCUSIÓN

La prueba de índice PSA libre se utiliza en la práctica clínica como una prueba que intenta discriminar a los pacientes tributarios de los no tributarios de biopsia prostática, después de haberse sometido a la prueba de PSA total con valores en la 'zona gris' de la prueba, es decir, entre 4 y 10 ng/mL, motivo por lo cual se espera idealmente que el índice de PSA libre se caracterice por tener especialmente una alta especificidad, a fin de evitar la realización de biopsias innecesarias.

Evitar las biopsias innecesarias es uno de los objetivos más esperados en este tipo de prueba, puesto que se ha observado que hasta un tercio de los varones sometidos a este procedimien-

to experimentan dolor, fiebre, sangrado, infección, dificultades urinarias u otras consecuencias que necesariamente han necesitado seguimiento médico; además, el 1% requiere hospitalización⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, la mayoría de los investigadores sugieren que el punto de corte óptimo del índice de PSA libre se establezca con la mayor sensibilidad

posible, siendo esta alrededor de 95%, a fin de minimizar la posibilidad de perder los casos de cáncer de próstata ya detectados previamente por el PSA total⁽¹⁵⁾.

En el presente estudio este punto de corte recomendado, con 95% de sensibilidad, se encontró en 0,28, observándose una especificidad de la prueba en ese

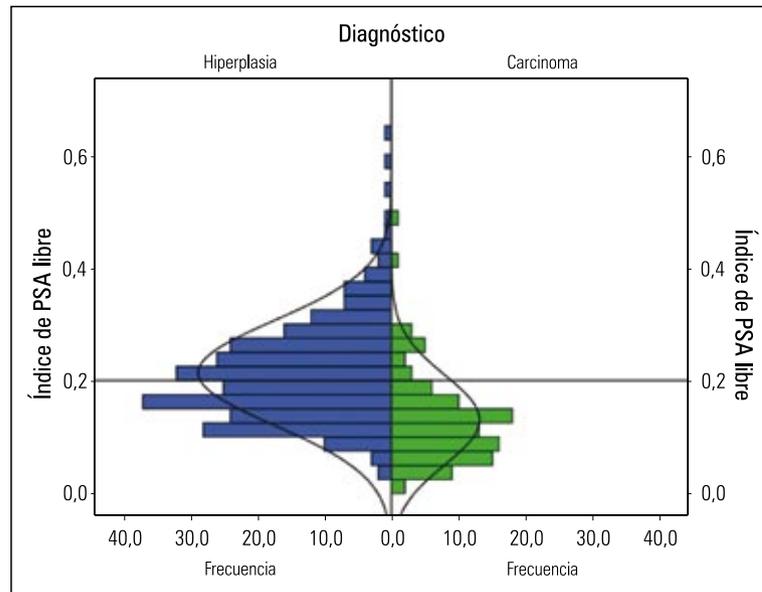


Figura 3. Distribución de los valores de índice de PSA libre por diagnóstico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata.

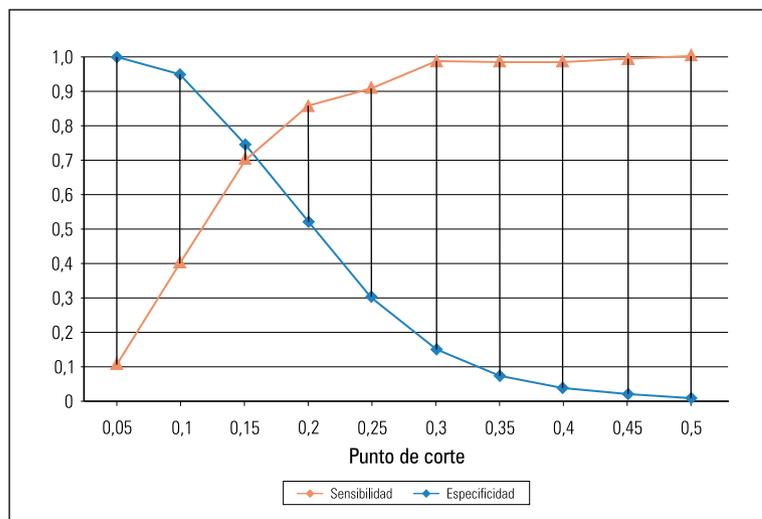


Figura 4. Sensibilidad y especificidad de la prueba de índice de PSA libre en diferentes puntos de corte.

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la prueba de índice de PSA libre en diferentes puntos de corte.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
0,05	0,106	0,993	0,379	0,728
0,10	0,404	0,944	0,736	0,800
0,15	0,702	0,745	0,517	0,865
0,20	0,856	0,517	0,408	0,902
0,25	0,904	0,300	0,334	0,889
0,30	0,981	0,150	0,310	0,952
0,35	0,981	0,075	0,292	0,909
0,40	0,981	0,037	0,284	0,833
0,45	0,990	0,022	0,282	0,849
0,50	1,000	0,011	0,282	1,000

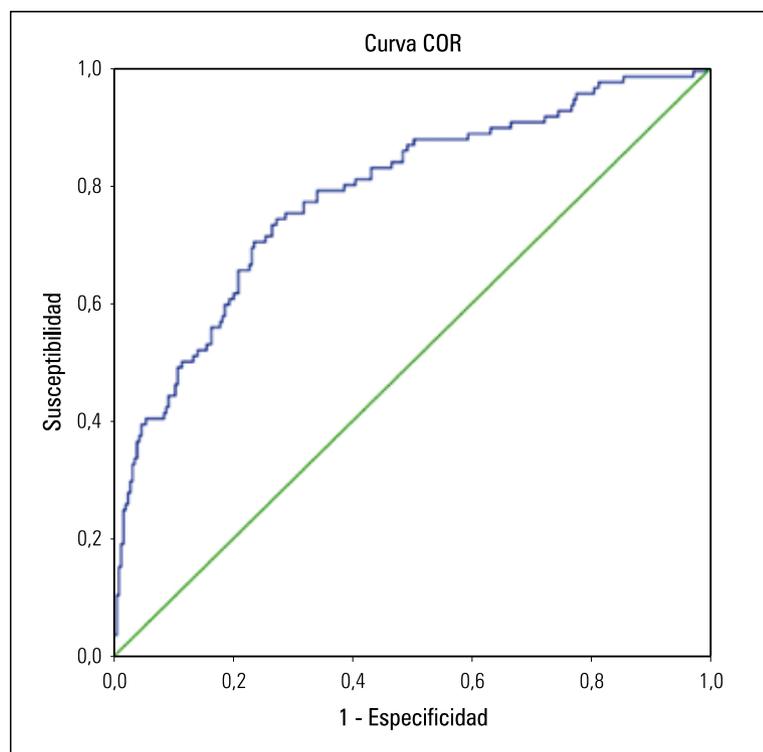


Figura 5. Curva ROC de la prueba índice de PSA libre.

Tabla 2. Punto de corte y especificidad del índice de PSA libre con una sensibilidad de 0,85, 0,90 y 0,95.

Punto de corte	Sensibilidad Nro. de casos de cáncer detectados	Especificidad Nro. de biopsia innecesarias evitadas
0,280	0,95 (99/104)	0,20 (53/267)
0,250	0,90 (94/104)	0,30 (80/267)
0,200	0,85 (89/104)	0,51 (138/267)

punto de 0,20 (tabla 2), lo cual traduce que la prueba de índice de PSA libre redujo en 20% las biopsias innecesarias, con un mínimo de pérdida de sensibilidad cuando se utilizó posteriormente y en serie al PSA total. Estos resultados son muy parecidos a los resultados del estudio multicéntrico que realizaron Catalona y col., que sirvió para establecer un criterio general de uso y su posterior aprobación por la FDA (U.S. Food and Drug Administration), en el año 1998, en el que demostraron que usando un punto de corte de 0,25 -en el cual se encuentra una sensibilidad de 95%-, se puede evitar 20% de biopsias innecesarias ⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, se considera que este aumento de 20% de la especificidad sobre la prueba del PSA total dista considerablemente del ideal del 100%. En este sentido, Hoffman y col., en el año 2000, publicaron un metaanálisis sobre el tema, que incluía la revisión del trabajo de Catalona anteriormente mencionado, en el cual concluyeron que la prueba no tenía un buen poder de discriminación y que, pesar que podría ser de ayuda en la toma de decisión clínica y podría reducir el número de biopsias innecesarias, los pacientes podrían encontrar que no es suficiente para evitar las biopsias innecesarias ⁽¹⁵⁾.

Esto concuerda además con el índice de exactitud de la prueba según el área bajo la curva ROC (ABC) de 0,78 encontrada en el presente estudio, la cual es categorizada como una prueba de desempeño regular, según Swet ⁽¹⁷⁾. En este caso no se puede establecer un punto óptimo de discriminación entre los casos tributarios o no de biopsias, dado que en la misma forma que otras pruebas con una ABC similar, no existe un punto de corte confiable que evite la realización de biopsias innecesarias (alta especificidad) y que al mismo tiempo impida la pérdida de casos ya detectados por el PSA total (alta sensibilidad). En este sentido, se observa una mayor sensibilidad (pocos casos perdidos) conjuntamente con una menor especificidad (mayor número de falsos positivos), y a la inversa. Ante es-

tas circunstancias es comprensible que se recomiende valorizar más el minimizar la pérdida de casos ya captados por el PSA total y que se utilice un punto de corte con la mayor sensibilidad posible, aunque esto sea a expensas de la capacidad de evitar las biopsias innecesarias.

Así mismo, en el presente estudio se observa en el punto de corte utilizado en la práctica clínica de 0,20 una especificidad de 0,51 y sensibilidad de 0,85, lo cual se traduce en que se evita solo el 51% de biopsias innecesarias; pero, además se pierde una proporción importante de casos de cáncer de próstata ya detectados por el PSA total, lo cual, dada la seriedad del diagnóstico, no es recomendable. Esto se evidencia en la figura 2, en la que se observa que el punto de corte de 0,20 se encuentra muy cercano a la media de los casos de hiperplasia benigna de próstata, que es de 0,21, y en la figura 3 se observa en el cuadrante inferior izquierdo la distribución de los falsos positivos.

Al utilizar la prueba de índice de PSA libre con un punto de corte que no tiene la sensibilidad recomendada de 95% podría dar la impresión que la prueba no funciona en ambos sentidos, es decir, no impide la realización de biopsias innecesarias (especificidad inadecuada) y tampoco evita la pérdida de casos de cáncer ya detectados por el PSA total (sensibilidad inadecuada). Esto se evidencia más cuando se intenta mejorar la especificidad de la prueba disminuyendo el punto de corte. Por ejemplo, a 0,15, mejoraría la especificidad a 0,74 y el valor predictivo positivo a 0,51, pero a costas de una mayor disminución de su sensibilidad a 0,70, lo cual sería mucho menos recomendable (figura 4).

En el presente estudio, el punto de corte de la prueba de índice de PSA libre óptimo encontrado, con una sensibilidad recomendada de 95%, fue de 0,28, punto en el cual se obtendría una especificidad 0,20. Estos resultados son, como se mencionó, muy similares a los resultados publicados por Catalana,

en 1998, en donde se recomienda un punto de corte de 0,25, con el cual se obtiene una sensibilidad de 0,95 y especificidad de 0,20. Por lo cual, podría ser recomendable elevar el punto de corte actualmente utilizado de 0,20 a fin de mejorar la sensibilidad de la prueba y minimizar la pérdida de casos de cáncer de próstata ya detectados por la prueba de PSA total.

Por otro lado, en los últimos años nuevas evidencias han cambiado los puntos de vista con los que se evaluaba las pruebas de tamizaje para el cáncer de próstata. Es así, que recientemente se ha cuestionando los lineamientos del manejo clínico del cáncer de próstata al evidenciarse que el tratamiento de estos casos no demuestran una reducción de la mortalidad y por el contrario deterioran en una importante proporción la calidad de vida del paciente, motivando que la Brigada de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos recomiende la restricción del uso del PSA total como prueba de tamizaje en la población general⁽¹⁸⁾. Estas nuevas circunstancias exigen una mayor especificidad y poder de discriminación de las pruebas que se van a utilizar en combinación con el PSA total. Motivo por el cual se han propuesto otras variantes del PSA total, alternativas al índice de PSA libre, como el PSA específico para la edad, la densidad de PSA y la velocidad de PSA. Sin embargo, todos estos métodos tienen limitaciones. El PSA específico para la edad no tiene una sensibilidad aceptable y muestra una pérdida importante de casos de cáncer⁽¹⁹⁾. La densidad de PSA requiere de una ecografía transrectal que determine el volumen prostático, lo que lo hace poco práctico y más costoso que una prueba de sangre; y la velocidad de PSA requiere al menos tres tomas de muestra para la medición del PSA en un término de 18 meses, de manera de evaluar su variación.

El uso de rutina del índice de PSA libre en la práctica clínica está probablemente más en relación a la practicidad de su implementación y costos que a su poder de discriminación, además

del hecho de que no existe una prueba alternativa que cubra todos los aspectos antes mencionados. Por lo cual todavía persiste el reto de encontrar una prueba con la suficiente especificidad para discriminar con eficiencia a los pacientes tributarios y no tributarios de biopsia prostática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pow-Sang M, Huamán M. Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú. *Rev peru med exp salud publica*. 2013;30:124-8.
2. Weir H, Thun M, Hankey B, Ries LA, Howe H, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1276-99.
3. Sirovich B, Schwartz L, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? *JAMA*. 2003;289:1414-20.
4. Ries L, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb D, Howlander N, et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2005. National Cancer Institute. Bethesda. [publicada en 2008; acceso el 15 de marzo de 2014]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/
5. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008;19:175-81.
6. Clegg L, Li F, Hankey B, Chu K, Edwards B. Cancer survival among US whites and minorities: a SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Program population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1985-93.
7. Etzioni R, Legler J, Feuer E, Merrill R, Cronin K, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1033-9.
8. Makarov D, Trock B, Humphreys E, Mangold L, Walsh P, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007;69:1095-101.
9. Barry M. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001;344:1373-7.
10. Schröder F, Hugosson J, Roobol M, Tammela T, Ciatto S, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
11. Catalana W, Richie J, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, et al. 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;151:1283-90.
12. Stephan C, Rittenhouse H, Cammann H, Lein M, Schrader M, et al. New markers and multivariate models for prostate cancer detection. *Anticancer Res*. 2009 Jul 29;29(7):2589-600.

13. Adhyam M, Gupta A. A review on the clinical utility of PSA in cancer prostate. *Indian J Surg Oncol.* 2012 Jun;3(2):120-9. doi: 10.1007/s13193-012-0142-6.
14. Rosario D, Lane J, Metcalfe C, Donovan J, Doble A, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ.* 2012 Jan 9;344:d7894. doi: 10.1136/bmj.d7894.
15. Hoffman R, Clanon D, Littenberg B, Frank J, Peirce J. Using the free-to-total prostate-specific antigen ratio to detect prostate cancer in men with non-specific elevations of prostate-specific antigen levels. *J Gen Intern Med.* 2000;15:739-48.
16. Catalona W, Partin A, Slawin K, Brawer M, Flanigan R, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279:1542-7.
17. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-93.
18. Moyer V. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 17;157(2):120-33. doi: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459.
19. Catalona W, Hudson M, Scardino P, Richie J, Ahmann F, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer receiver operating characteristic curve. *J Urol.* 1994;152:2037-42.

Artículo recibido el 3 de julio de 2014 y aceptado para publicación el 6 de octubre de 2014.

Fuente de financiamiento: Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC).

Conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

*José Manuel Ortiz Sánchez
Sección Fisiología, Facultad de Medicina, UNMSM
Av. Grau 750. Lima 1, Perú
Correo electrónico: jortizs@unmsm.edu.pe*