

# DETECCION PRECOZ DEL CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO. VALOR DIAGNÓSTICO DE LA RELACIÓN PSA LIBRE/ PSA TOTAL

OSCAR BARBIERI\*, FREDDY ROMANELLI\*\*, NÉSTOR PIAGGIO\*\*, CÉSAR BACCINI\*\*, FRANCISCO ALVAREZ FOURCADE\*\*, ROBERTO O GENTILI\*, HUMBERTO BOGADO\*\*. \*IACA LABORATORIOS. San Martín 68. \*\*CENTRO UROLOGICO DEL SUR. Necochea 675. (8000) Bahía Blanca. Argentina.

## RESUMEN

**Objetivos:** Comprobar la utilidad clínica de la relación PSA Libre/PSA Total (PSAL/ PSAT) para seleccionar pacientes con mayor probabilidad de cáncer de próstata localizado (CAP). Optimizar la indicación de biopsia de próstata ecodirigida. **Materiales y Métodos:** Se analizaron 470 muestras de suero sanguíneo en las que se determinó la relación PSAL/PSAT. Los valores de PSAT se hallaban en un rango de 2-10 µg/l. Del total de casos analizados, 242 pacientes con edad promedio de 67 años, contaron con estudios anátomo-patológicos que permitieron confirmar o descartar cáncer de próstata (CAP). **Resultados:** el 24,4% de los pacientes (59/242) presentó CAP. El 75,6% (183/242) tuvo patología benigna. En pacientes con PSAT entre 4,1-10 µg/l, el

valor de "corte" utilizado fue 0,20, la sensibilidad de la prueba fue 94% y la reducción en el número de biopsias fue del 20%. Para pacientes con PSAT entre 2-4 µg/l, el valor de "corte" fue de 0,15 y la sensibilidad de la prueba fue 89%. La disminución del número de biopsias fue de 64,5%. **Conclusiones:** Consideramos que las determinaciones de PSAT y de la relación PSAL/PSAT contribuyen eficazmente al diagnóstico precoz del cáncer de próstata localizado. Logra optimizar la indicación de biopsias de próstata ecodirigidas, consiguiendo una disminución del porcentaje de las mismas entre 20% y 33% en pacientes con PSAT entre 4,1-10 µg/l.

**Palabras claves:** cáncer de próstata, antígeno prostático libre y total, relación PSAL/PSAT, detección precoz.

## ABSTRACT

The objectives of this study were to test the clinical usefulness of the free prostatic antigen/total prostatic antigen ratio (PSA) in order to select those patients that are more likely to suffer localized prostate cancer (CAP) and to optimize ultrasound-guided prostate biopsy. **Materials and Methods:** 470 blood serum samples were analyzed. The free PSA/total PSA ratio was determined for these samples. Total PSA values ranged from 2 to 10 µg/l. From the total number of cases analyzed, 242 patients -average age 67 years-, had anatomopathological studies that allowed for prostate cancer (CAP) confirmation or exclusion. **Results:** the results obtained showed that 24.4% of the patients (59/242) presented CAP and 75.6% (183/242) had a benign pathology. In patients with a total PSA between 4,1-10 µg/l, the cut-off point used was 0.20, test sensitivity amounted to 94%, and the reduction in the number of biopsies represented

Correspondencia:  
Dr. O. Barbieri  
E-mail: endocrinologia@IACA.com.ar  
San Martín 68. (8000) Bahía Blanca.

Recibido: Julio del 2000  
Aceptado: Agosto de 2003

20%. For patients with a total PSA between 2 and 4  $\mu\text{g/l}$ , the cut-off point was 0.15 and test sensitivity represented 89%. Reduction in the number of biopsies amounted to 64.5%. **Conclusions:** we consider that total PSA determinations and the free PSA / total PSA ratio efficiently help in the early diagnosis of localized prostate cancer. It also allows to optimize ultrasound-guided prostate biopsies, thus obtaining a decrease in the percentage of biopsies -between 20 and 33%- in patients with a total PSA between 4,1-10  $\mu\text{g/l}$ .

**Key words:** prostate cancer, free and total prostatic antigen, PSAL/PSAT ratio, early detection.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CAP) es el tumor sólido más frecuente en hombres mayores de 50 años. En los Estados Unidos de América se diagnosticaron 210.000 casos durante 1998 y murieron 35.000 pacientes por esta enfermedad.

En la década de los 70, fue identificada en tejido prostático humano, una glicoproteína con actividad serino-proteasa perteneciente a la familia de las kalicreínas a la que se denominó Antígeno Prostático Específico (PSA).

Pasaron varios años de investigaciones y pruebas clínicas que culminaron en 1986, con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense del primer inmunoensayo para determinar PSA en el suero de pacientes con CAP, convirtiéndose así, en el marcador tumoral más usado (1). Esta prueba, junto con la ecografía con

transductor transrectal y la biopsia ecodirigida, revolucionaron el diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados de esta enfermedad.

El PSA sérico, enzimáticamente inactivo, se encuentra libre (PSAL) y conjugado a la  $\alpha$ -1-antitripsina ( $\alpha$ -1-ACT) o a la  $\alpha$ -2-macroglobulina ( $\alpha$ -2-MG). El PSA unido a la  $\alpha$ -2-MG se encuentra encapsulado por ésta, no detectándose por los métodos inmunológicos ampliamente difundidos. El PSA unido a  $\alpha$ -1-ACT deja libre epitopes antigénicos, siendo por tal motivo, junto al PSAL las dos formas moleculares inmuno detectables. La suma de ambas concentraciones constituye el PSA total (PSAT) (2,3).

La estadística poblacional indica que durante 1998 en los EE.UU., cerca de 15.000.000 de hombres se realizaron una determinación de PSA. Alrededor del 15%, tuvieron un resultado por encima del valor de corte. Basándonos en este dato, debieron haberse realizado cerca de un millón de biopsias durante ese año, con un costo estimado de más de 1.000 millones de dólares. Estos datos ponen de manifiesto que el análisis de este marcador no sólo involucra aspectos médicos, sino también económicos y de salud pública (4-6).

Si bien, en los últimos años se ha descrito en numerosos trabajos la presencia de PSA o su expresión genética (mRNA PSA) en bajas concentraciones en diversos tejidos, (glándulas periu-retrales y perianales, ovario, mama, endometrio, etc.), a los fines clínicos y prácticos, esta proteína es considerada órgano específico, aunque no, cáncer específico.

A pesar de ser considerado el marcador ideal para el seguimiento del tratamiento, el PSA carece de sensibilidad y especificidad suficiente, para ser utilizado en la detección precoz del CAP. Es sabido, que otras afecciones prostáticas como hiperplasia benigna, la prostatitis o la retención urinaria aguda, pueden provocar aumento del PSA. Por otro lado, aproximadamente el 20% de los pacientes con CAP, tienen PSA menor de 4  $\mu\text{g/l}$ , valor de corte histórico ampliamente utilizado.

Se han utilizado varios métodos para aumentar el poder diagnóstico de este marcador tumoral: densidad de PSA, velocidad de PSA, el tiempo de duplicación, los rangos por edad, y más recientemente, la relación PSAL/PSAT, depositándose en ésta, las mayores esperanzas para diagnosticar más cánceres de próstata con menor número de biopsias. Prueba de ello, es la múltiple cantidad de trabajos publicados en los últimos cuatro años.

Lilja y col. (3) encontraron que el PSA unido a  $\alpha$ -1-ACT era la forma predominante en suero (85 %) y el resto era PSAL. Stenman y col. (7) demostraron que en los pacientes con CAP, la concentración de PSA conjugado era mayor que en los pacientes con hiperplasia benigna de próstata. Christensson y col. (8) encontraron que la relación PSAL/PSAT era más baja en los pacientes con CAP.

Desde 1989, en nuestra ciudad, hemos realizado más de 30.000 determinaciones de PSA. Desde 1995, con la medición de PSAL y la relación PSAL/PSAT, nuestro grupo de trabajo ha realizado el seguimiento de 1.000 pacientes. De ellos, hemos seleccionado aquellos con PSAT

entre 2-10 µg/l que son los que presentan las mayores dificultades diagnósticas y plantean los desafíos más interesantes para lograr la curación en estadios precoces.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se determinó la relación PSAL/PSAT en 470 muestras de suero sanguíneo correspondientes a pacientes con PSAT entre 2-10 µg/l. La totalidad de ellos forman parte de la llamada «población de riesgo» entendiendo como tal, a todo hombre con edad igual o mayor de 50 años o mayor de 40 años, con antecedentes familiares de CAP.

Los pacientes concurren a la consulta urológica para control periódico o por presentar alguna sintomatología. Se seleccionaron 242 pacientes a los que se les realizó punción biopsia transrectal, estudio anatómopatológico postresección endoscópica, adenomectomía o prostatectomía radical. A todos ellos se les realizó tacto rectal y ecografía prostática transrectal.

Las ecografías se realizaron utilizando un equipo Medison modelo Gaia 8000 con transductor End-Fire, la biopsia por punción se realizó con pistola Biopsy-Gun. Las muestras de suero sanguíneo fueron almacenadas a -20°C y procesadas dentro de las 48 horas siguientes a la extracción de sangre.

Las mediciones de PSAT y PSAL se realizaron utilizando un ensayo inmunofluorométrico en fase sólida basado en la técnica sandwich directa en la cual se utilizan tres anticuerpos monoclonales derivados de ratón (PROSTATUS® PSA Free/Total DELFIA, EG&G WALLAC). A través de esta técnica, tanto el PSA

libre como el conjugado presente en la muestra, son capturados por igual por un mismo anticuerpo monoclonal inmovilizado. Un segundo anticuerpo marcado con Europio (Eu) es dirigido contra un sitio antigénico accesible solamente al PSA libre unido a la fase sólida. Simultáneamente, un anticuerpo monoclonal marcado con Samario (Sm) reacciona equimolarmente con un sitio antigénico común para las formas libre y conjugada de PSA unidas a la fase sólida. Tanto el Eu como el Sm presentes en la reacción, son liberados de sus uniones con los anticuerpos mencionados para formar quelatos altamente fluorescentes, siendo las fluorescencias emitidas por el Eu y el Sm, respectivamente, proporcionales a las concentraciones de PSAL y PSAT en la muestra (Figura 1). El coeficiente de variación interensayo para niveles de PSAT y PSAL de 0,5 y 0,10 µg/l fue 10,5 y 8,2 %, respectivamente. Para valores de PSAT y PSAL de 4,0 y 0,5 µg/l, el coeficiente de variación interensayo fue 5,2 y 4,9%, respectivamente.

A fin de comparar entre ambos grupos de pacientes (CAP y NO CAP), las concentraciones séricas de PSAT, PSAL y la relación PSAL/PSAT, se utilizó la prueba T. La prueba mencionada devuelve la probabilidad asociada con la prueba t de Student para muestras con varianzas desiguales, considerándose significativa toda  $p < 0,05$ . Se determinó, para el índice PSAL/PSAT, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, valor global del ensayo y razón de verosimilitud positiva y negativa. Con el objetivo de validar clínicamente la prueba, se construyeron curvas ROC (re-

ceiver-operating characteristic), representación gráfica del poder discriminativo a lo largo de todos los posibles «puntos de corte», entre pacientes con CAP y aquellos que no lo poseen. Todos los datos se estimaron para un intervalo de confianza del 95 %.

Sensibilidad (S): proporción de individuos con la enfermedad que tienen una prueba positiva. Especificidad (E): proporción de sanos que tienen una prueba negativa. Valor predictivo positivo (VPP): es la probabilidad que un individuo con resultado positivo en la prueba, tenga la enfermedad. Valor predictivo negativo (VPN): probabilidad que un individuo con resultado negativo en la prueba, no tenga la enfermedad. Valor global de la prueba (VG): probabilidad de que un individuo sea correctamente clasificado por la prueba. Razón de verosimilitud positiva (RVP): probabilidad de una prueba positiva en presencia de la enfermedad, dividida por la probabilidad de una prueba positiva, en ausencia de enfermedad. Razón de verosimilitud negativa (RVN): probabilidad de una prueba negativa en presencia de la enfermedad, dividida por la probabilidad de una prueba negativa, en ausencia de la enfermedad.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se pueden visualizar los datos globales de la población estudiada. Los valores de PSAT no difieren de modo significativo entre los dos grupos de pacientes ( $p > 0,05$ ), así como tampoco, se evidencian diferencias en la edad. En las Figuras 2 y 3 se muestran los valores promedio de PSAT, PSAL y del índice PSAL/PSAT, correspondientes a los 242 pacientes y

la distribución porcentual de los pacientes con y sin CAP, ambos discriminados por décadas.

Para un punto de corte de 4 µg/l para PSAT, se obtuvieron

los siguientes datos: S = 85%; E = 29%; VPP = 27,8%; VPV = 85,5%; VG = 42,6%; RVP = 1,19 y RVN = 0,53.

Se determinó la distribución

de los pacientes con y sin CAP con respecto a la relación PSAL/PSAT (Figura 4). La Figura 5 representa la frecuencia de las diferentes relaciones PSAL/PSAT obtenidas en los pacientes con CAP.

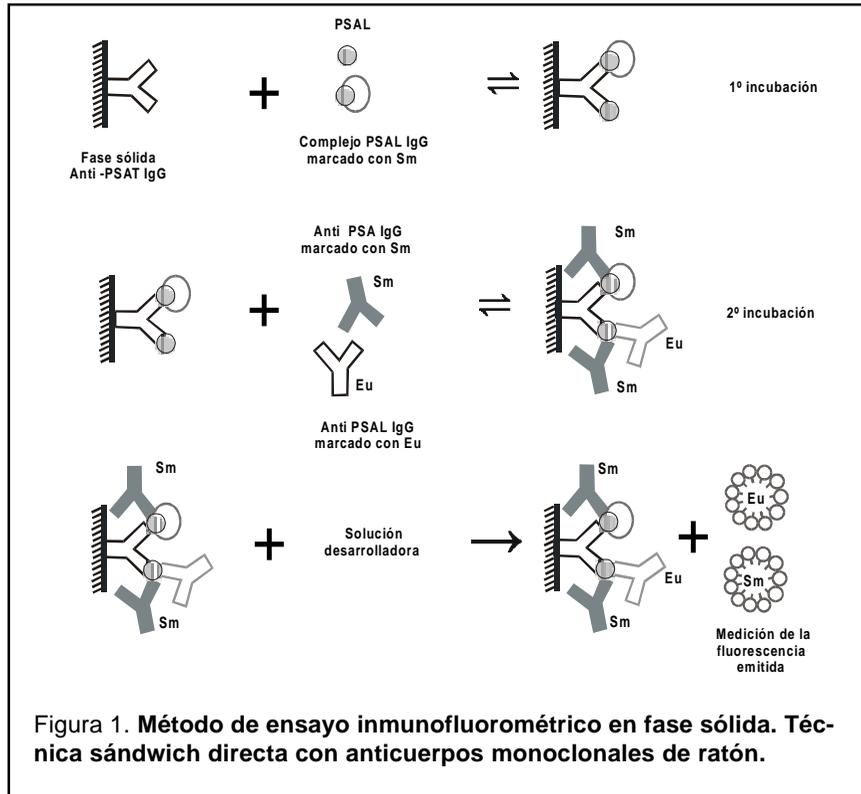
Se utilizaron curvas ROC para comparar la relación PSAL/PSAT con el PSAT en el rango de 2-10 µg/l, demostrando que para un valor de corte del cociente PSAL/PSAT de 0,20 se obtiene un incremento de la especificidad (E=36%), aumentando notablemente la sensibilidad lograda por el PSAT (S= 93%). El VPP=32%; VPV = 94%; VG = 50%; RVP= 1,446 y RVN= 0,191 (Figura 6).

Teniendo en cuenta solamente este valor de corte, se evitarían 65 punciones biopsias de las 242 realizadas, lo que implicaría una disminución de las mismas en un 26,9%.

Con la intención de incrementar la sensibilidad y especificidad del PSAT en el rango de 2-10 µg/l, por un lado, y de analizar la aplicación del cociente PSAL/PSAT en el rango de 2-4 mg/l, por otro, se dividieron los pacientes en dos subgrupos: 1) PSAT entre 2-10 µg/l (n=62); 2)PSAT 4,1-10 µg/l (n=180) (Tabla 2).

A través del análisis de la curva ROC (Figura 7) para valores de PSAT entre 2-4 µg/l se obtuvo un punto óptimo de corte PSAL/PSAT de 0,15 (Figura 7). Para este valor de decisión se logró una S= 89%; E= 76%; VPP= 38%; VPV= 97,6%; VG = 77,4%; RVP= 3,624 y RVN= 0,147, lográndose detectar 8 pacientes con CAP sobre 9. Con este punto de corte se evitarían, en este subgrupo, el 64,5% de las punciones biopsia (16,5% del total) (Tabla 3).

En lo que respecta a los pacientes con PSAT entre 4,1-10



|                    | CAP         | NO CAP      |
|--------------------|-------------|-------------|
| <b>Pacientes</b>   | 59/242      | 183/242     |
| n= 242             | 24, 4 %     | 75,6 %      |
| <b>Edad (años)</b> | 67          | 63          |
| Valor Medio        | 58- 84      | 48- 81      |
| <b>PSAT (µg/l)</b> | 6,02 ± 2,08 | 5,45 ± 2,05 |
| Valor Medio ± DS   | 2,0- 9,8    | 2,0-10      |
| Mediana P< 0,065   | 5,7         | 5,46        |
| <b>PSAL (µg/l)</b> | 0,75 ± 0,52 | 0,96 ± 0,54 |
| Valor Medio ± DS   | 0,64        | 0,90        |
| Mediana P 0,01     |             |             |
| <b>PSAL/ PSAT</b>  | 0,12 ± 0,06 | 0,18 ± 0,06 |
| Valor Medio ± DS   | 0,12        | 0,17        |
| Mediana P< 0,0001  |             |             |

Tabla 1. Valores de PSAT, PSAL y PSAL/PSAT en pacientes con y sin cáncer de próstata.

$\mu\text{g/l}$ , siguiendo el mismo procedimiento, se obtuvo para un valor de corte de 0,20: S= 94%; E= 28%; VPP = 33,3%; VPN= 92,3%; VG= 46%; RVP= 1,300 y RVN= 0,217 (Figura 8).

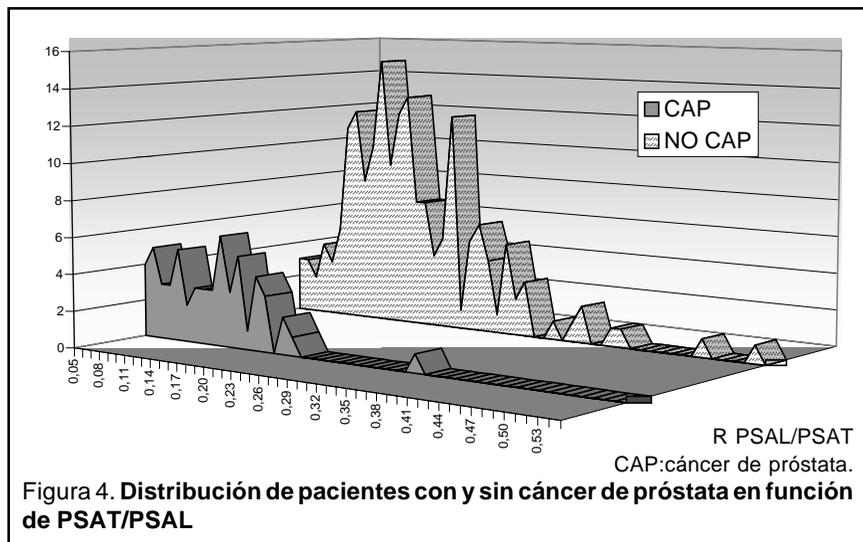
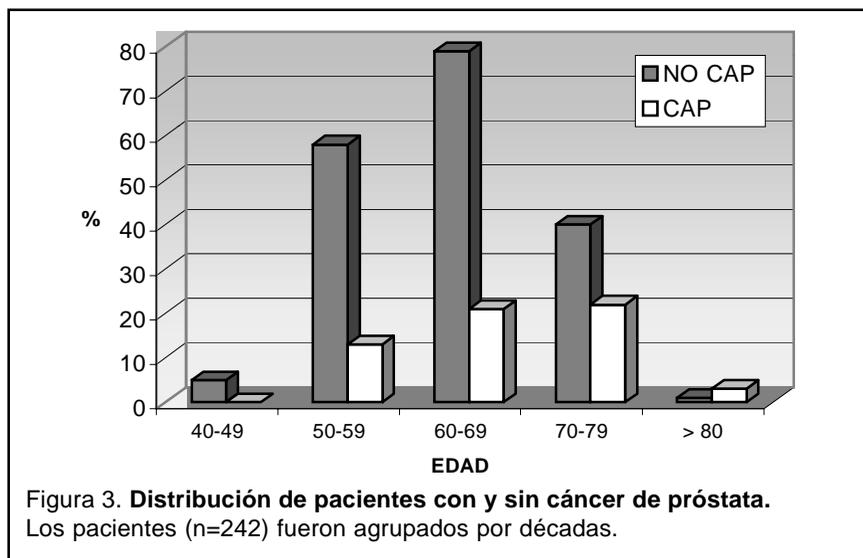
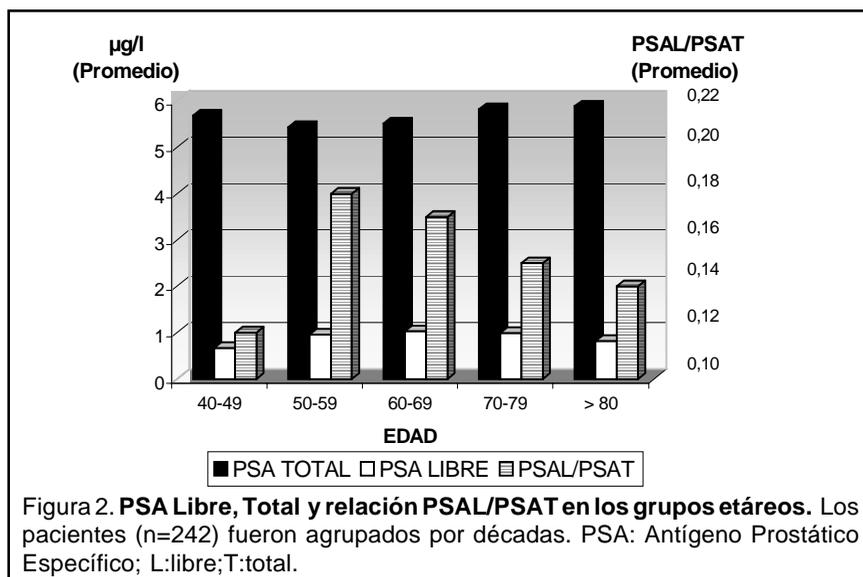
En este nivel de decisión, para este subgrupo de pacientes, las punciones biopsias disminuyeron en un 20%, que corresponde a una disminución del 15% del total de pacientes biopsiados. En la Tabla 4 y en la Figura 9 podemos ver el valor de corte sugerido y otros posibles de ser utilizados en pacientes con PSAT entre 4,1-10  $\mu\text{g/l}$ .

### DISCUSIÓN

La probabilidad de tener cáncer de próstata, aumenta a medida tanto que decrece el PSA libre (2, 9-11). La relación PSAL/PSAT se usa para aumentar la sensibilidad si el PSAT es normal, o para aumentar la especificidad, si es mayor de 4  $\mu\text{g/l}$ . La mayor utilidad del PSAL está en detectar CAP en pacientes con un PSAT entre 4 y 10  $\mu\text{g/l}$ . En publicaciones internacionales, diferentes autores señalan una disminución de biopsias prostáticas entre un 19 y 64% (12).

Es pertinente discutir el valor de «corte» de la R PSAL/PSAT. En trabajos publicados por Catalana y col. (10) el valor de «corte» es 0,25, permitiendo ahorrar un 20% de biopsias innecesarias, conservando el 95% de sensibilidad en pacientes con un PSAT entre 4,1 y 10  $\mu\text{g/l}$  (13).

Según Partin y col. (14), un valor de corte de 0,20 permite descartar el 29% de biopsias negativas. Está en discusión la relación PSAL/PSAT en pacientes con valores de PSAT entre 2-4  $\mu\text{g/l}$ . Se sabe que entre un 13 y 20% de estos hombres, tendrán CAP clínicamente signifi-



cativo, dentro de los próximos 3 a 5 años; considerando, además, que alrededor del 30% de los pacientes con CAP detectados con PSA mayor de 4 µg/l, tendrán extensión extraprostática al momento de la prostatectomía radical (15, 16). En nuestro trabajo, para pacientes con PSAT entre 4,1-10 µg/l obtuvimos un punto de corte óptimo de 0,20; con este valor mantene- mos la sensibilidad del PSAT (94%), logrando disminuir así, el número de biopsias en un 20% sin merma significativa en la sensibilidad del ensayo.

En nuestra experiencia, la relación PSAL/PSAT tiende a disminuir con el transcurrir de las décadas, coincidiendo con lo publicado por Catalona y col. (17,18). En consecuencia, opi- namos que podrían utilizarse diferentes puntos de corte se- gún el paso de las décadas, per- mitiendo así, otorgar mayor sen- sibilidad a la relación PSAL/PSAT en los más jóvenes y mayor espe- cificidad, en los mayores.

Varios autores estudiaron la relación PSAL/PSAT en diversos rangos de PSAT. En general, to- dos coinciden que la mayor utili- dad está dentro del rango de PSAT entre 4-10 µg/l. No obs- tante, también se estudió la re- lación en otros rangos (19).

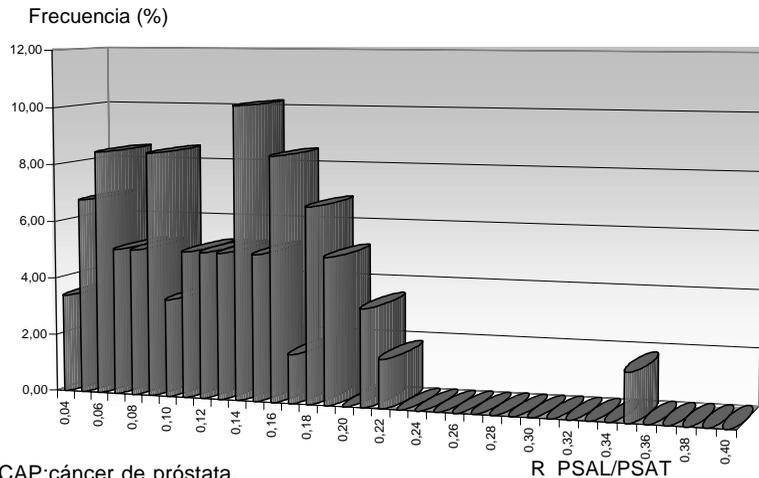
Vashi y col. (20) lo hicieron entre 2 y 20 µg/l, encontrando que la relación era útil entre 3 y 10. Oesterling y col. (21) dicen que la utilización más eficaz de la relación PSAL/PSAT se logra en el rango 2-10 µg/l. Catalona utiliza el rango 2,6-4 µg/l y tacto rectal negativo (10).

Son interesantes los datos correspondientes a las muestras con PSAT entre 2-4 µg/l, ya que, para un valor de corte de 0,15 obtuvimos: S= 89%; E= 76%;

|        | PSAT             |                      |
|--------|------------------|----------------------|
|        | 2-4 µg/l<br>n=62 | 4,1-10 µg/l<br>n=180 |
| CAP    | 14,52%<br>9/62   | 27,78%<br>50/180     |
| NO CAP | 85,48%<br>53/62  | 72,22%<br>130/180    |

CAP: cancer de próstata

Tabla 2. Valores de PSAT en pacientes con y sin cáncer de próstata benigna. Se muestra el porcentaje de pacientes CAP y NO CAP incluidos en los rangos 2-4 y 4,1-10 µg/l de PSAT.



CAP: cáncer de próstata.

Figura 5. Frecuencia de PSAL/PSAT en pacientes con CAP.

| PSAL/PSAT | SENSIBILIDAD % | ESPECIFICIDAD % | DISMINUCION DE BIOPSIAS % |
|-----------|----------------|-----------------|---------------------------|
| 0,15      | 89             | 76              | 64,5                      |
| 0,14      | 78             | 79              | 67,7                      |
| 0,10      | 44             | 94              | 80,6                      |

Tabla 3. Relación entre el cociente PSAL/PSAT y el número de biopsias. Sensibilidad y especificidad para distintos puntos de corte en el rango de valores de PSAT de 2-4µg/l. Disminución del número de biopsias en porcentaje.

| PSAL / PSAT | SENSIBILIDAD % | ESPECIFICIDAD % | DISMINUCION DE BIOPSIAS (%) |
|-------------|----------------|-----------------|-----------------------------|
| 0,22        | 96             | 22              | 15,6                        |
| 0,20        | 94             | 28              | 20,0                        |
| 0,19        | 88             | 31              | 22,2                        |
| 0,18        | 80             | 39              | 27,8                        |
| 0,17        | 78             | 46              | 33,3                        |
| 0,16        | 68             | 52              | 37,8                        |

Tabla 4. Relación entre el cociente PSAL/PSAT y el número de biopsias. Sensibilidad y especificidad para distintos puntos de corte en el rango de valores de PSAT de 4,1-10 µg/l. Disminución del número de biopsias en porcentaje.

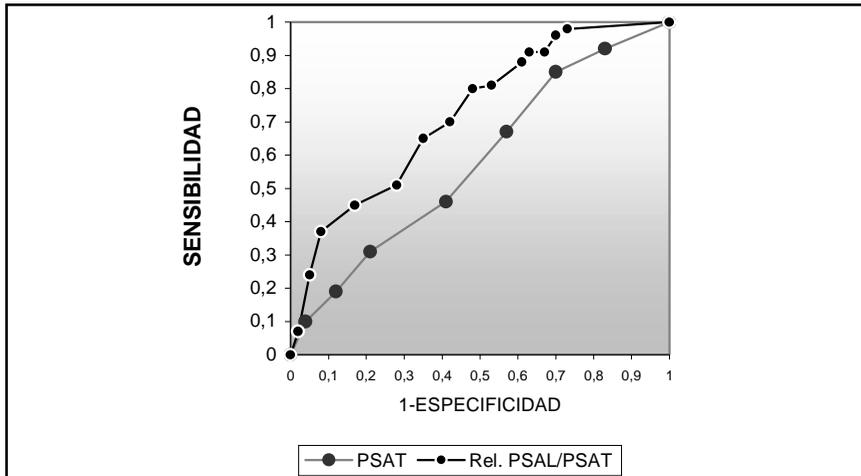


Figura 6. Comparación de la relación PSAL/PSAT y PSAT. La curva ROC mostró que en el rango de PSAT de 2-4 $\mu$ g/L, el valor de corte de PSAL/PSAT es 0,20; S:93%;E:36%.

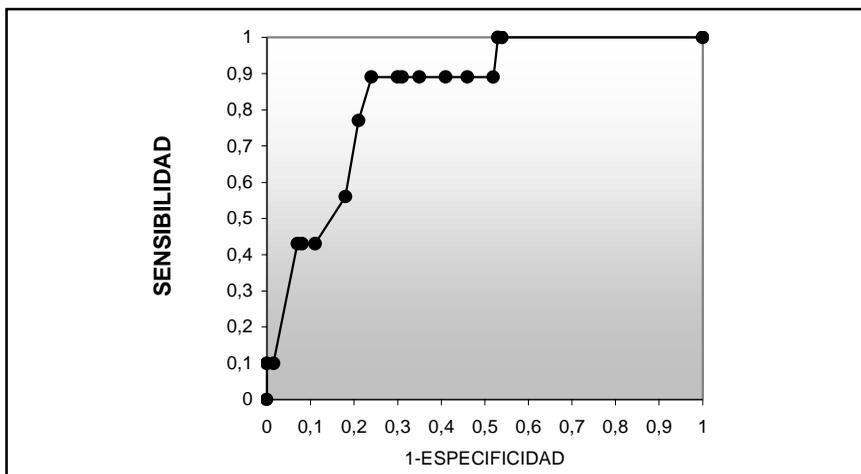


Figura 7. Comparación de la relación PSAL/PSAT y PSAT. La curva ROC mostró que en el rango de PSAT de 2-10 $\mu$ g/L, el valor de corte de PSAL/PSAT es 0,15; S:89%;E:76%.

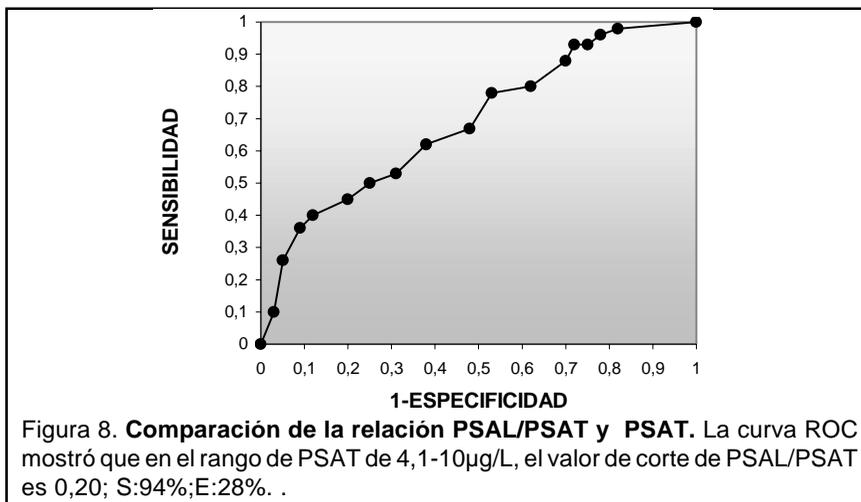


Figura 8. Comparación de la relación PSAL/PSAT y PSAT. La curva ROC mostró que en el rango de PSAT de 4,1-10 $\mu$ g/L, el valor de corte de PSAL/PSAT es 0,20; S:94%;E:28%.

VPP= 38%; VPN= 97%; VG= 77%; RVP= 3,624 y RVN= 0,147. En este caso, se disminuiría el número de biopsias a realizar en un 64,5%. Además, se diagnosticarían 8 de 9 CAP que se hubieran detectado utilizando sólo el PSAT.

Consideramos que el valor de corte de 0,15 es provisorio, dado el bajo número de pacientes estudiado en el intervalo 2-4  $\mu$ g/L. Cuando dispongamos de un número de pacientes mayor, reevaluaremos o no el citado punto de corte.

Opinamos que estos datos son de importancia para el urólogo que trata pacientes jóvenes con tacto rectal normal. Si bien coincidimos con los estudios de Catalana y col. en que la relación PSAL/PSAT puede facilitar el diagnóstico de CAP clínicamente «no significativos», esto será motivo de estudios futuros (10,18,22). Plantea la controversia, por ahora no zanjada, de cuáles son los CAP que merecen tratamiento por su evolución agresiva y cuáles no lo merecen (23, 24). Dado que nuestros resultados provienen de pacientes de cierto riesgo, no debieran ser extrapolados a la población general. Se trata de pacientes que concurren a la consulta urológica con alguna sintomatología, que obligó a pesquisar patología prostática.

Un aspecto a evaluar son los costos que implica la utilización de la relación PSAT/PSAL en función de la disminución de las cargas que genera al evitar biopsias innecesarias. Littrup y col. (1994) propone que la especificidad de la prueba beneficia el análisis de los costos y genera un ahorro por paciente entre el 35% y 55% (4, 25). Nosotros evaluamos este costo, relacionándolo con la población biop-

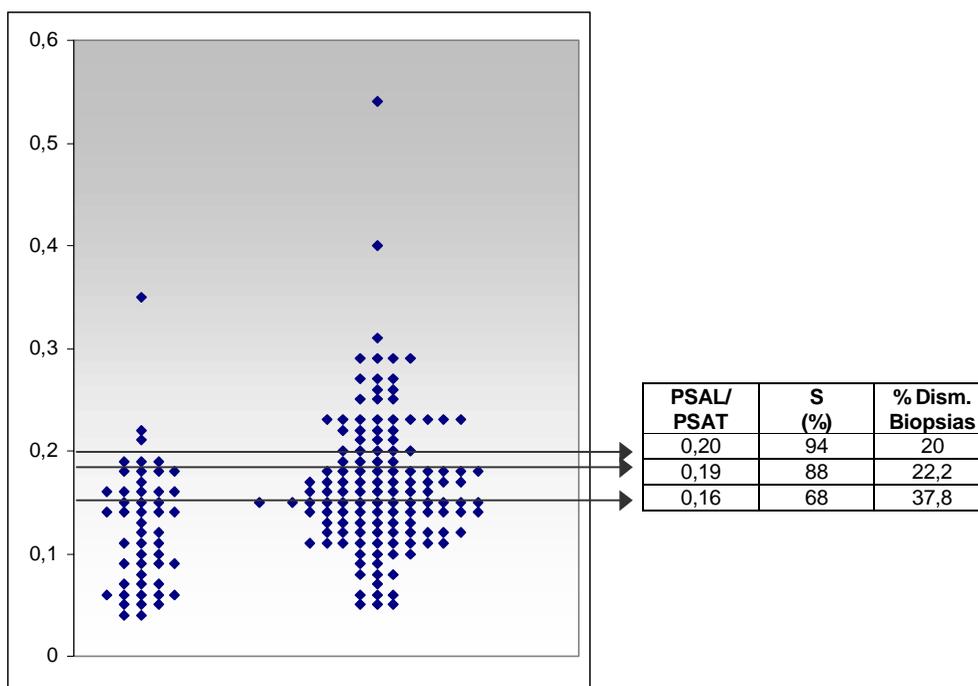


Figura 9. Distintos valores de corte de PSAL/PSAT para PSAT entre 4,1-10µg/L.

siada y los gastos que se podrían haber evitado, disminuyendo el porcentaje de biopsias en un 25%. En la experiencia realizada por nosotros, el uso de la PSAT/PSAL hubiera evitado 60 biopsias con guía transrectal con un ahorro de costos estimado de 60% menos. Además, hay que considerar el costo en calidad de vida por la detección tardía de un cáncer de próstata y el costo económico que esto conlleva.

### CONCLUSIONES

- 1) La relación PSAL/PSAT es útil para detectar precozmente alta probabilidad de CAP.
- 2) La relación PSAL/PSAT es útil para discriminar patología benigna en la «zona gris» de 4,1 a 10 µg/l.
- 3) La relación PSAL/PSAT es indicador selectivo de punción biopsia de próstata.
- 4) Los valores de corte de la relación PSAL/PSAT se estable-

cen de acuerdo al valor de PSAT y de la edad de los pacientes.

- PSAT 2-4 µg/l: valor de corte < 0,15.

- PSAT 4,1-10 µg/l:

50-59 años: valor de corte < 0,20.

60-69 años: valor de corte < 0,19.

Mayor de 70 años: valor de corte < 0,16.

5) La relación PSAL/PSAT aporta positivamente al diagnóstico precoz de CAP localizado en hombres cada vez más jóvenes, reduce la morbilidad que provoca la punción biopsia y contribuye a aumentar las expectativas de vida de los pacientes.

### BIBLIOGRAFIA

1. Masters JG, Keegan PE, Hildreth AJ, Greene DR. Free/total serum prostate-specific antigen ratio: how helpful is it in detecting prostate cancer? *Br J Urol* 1998;81:419-23.

2. Leinonen J, Lovgren T, Vornanen T, Stenman UH. Double-label time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and of its complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1993;39:2098-103.
3. Lilja H, Christensson A, Dahlen U et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25
4. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, Badalament R, Babaian R. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1994;74:3146-58
5. Littrup PJ, Goodman AC. Costs and benefits of prostate cancer screening. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection

- Project. *In Vivo* 1994;8:423-7.
6. Littrup PJ. Future benefits and cost-effectiveness of prostate carcinoma screening. American Cancer Society. *Cancer* 1997;80:1864-70.
  7. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.
  8. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*. 1993;150:100-5.
  - 9- Bangma CH, Rietbergen JB, Kranse R, Blijenberg BG, Pettersson K, Schroder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol* 1997;157:2191-6.
  10. Catalona WJ, Smith DS, Ornstien DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-5
  11. Leung HY, Lai LC, Day J, Thomson J, Neal DE, Hamdy FC. Serum free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol* 1997;80:256-9.
  12. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gansior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996 ;48:55-61.
  13. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997;158:2162-7.
  14. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23.
  15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR 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.
  16. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *J Urol* 1997; 277:1445:51.
  17. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-20.
  18. Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1234-7.
  19. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Can free and total prostate specific antigen and prostatic volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies?. *J Urol* 1997;157:189-94.
  20. Vashi AR, Oesterling JE. Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 1997;72:337-44.
  21. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995;154:1090-5.
  22. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A 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.
  23. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-52.
  24. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306.
  25. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998;159:5-12.