

# Utilidad de la fracción libre del antígeno prostático específico en el diagnóstico diferencial entre hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata

M.ª Jesús Gaspar, Ignacio Arribas, José Manuel Hontoria<sup>a</sup>, Paloma Bokobo<sup>a</sup>, Carmen Coca y Javier C. Angulo<sup>a</sup>

Servicio de Análisis Clínicos. <sup>a</sup>Servicio de Urología. Departamento de Ciencias Morfológicas y Cirugía. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

**FUNDAMENTO:** El antígeno prostático específico (PSA) es el marcador tumoral más utilizado en la monitorización del cáncer de próstata. Es un test aceptablemente sensible. Las formas moleculares del PSA representan una oportunidad de mejorar su especificidad. Deseamos evaluar la utilidad del porcentaje PSA libre/PSA total (%PSA-L/PSA-T) en el diagnóstico de cáncer de próstata en el intervalo entre 4 y 20 ng/ml, en el que en nuestro medio existe un solapamiento de valores para pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia benigna de próstata.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Estudio prospectivo de 269 pacientes, 73 con cáncer de próstata y 196 con hiperplasia benigna de próstata. Se determinaron el PSA-T y el PSA-L en el analizador AXSYM (Abbott) por un enzimoinmunoanálisis de micropartículas (MEIA).

**RESULTADOS:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre %PSA-L/PSA-T para los pacientes con cáncer de próstata frente a hiperplasia benigna de próstata, lo que no sucedió para los valores de PSA-T. Se establecieron los valores de sensibilidad y especificidad para diferentes puntos de corte. El análisis de curva ROC comprobó mejor eficacia diagnóstica para el %PSA-L/PSA-T que para el PSA-T.

**CONCLUSIONES:** El %PSA-L/PSA-T es un elemento útil en el diagnóstico diferencial entre cáncer de próstata e hiperplasia benigna de próstata. Un cociente inferior al 12% selecciona una población con alto riesgo de cáncer. Un porcentaje superior al 18% resulta útil para evitar o posponer la indicación de biopsia.

*Palabras clave:* Antígeno prostático específico; Cáncer de próstata; Hiperplasia prostática benigna.

Usefulness of percentage of free prostatic specific antigen in the differential diagnosis between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer

**BACKGROUND:** PSA (prostatic specific antigen) is the most used tumor marker to monitor prostate cancer (PC). It is an acceptably sensitive test. Molecular forms of PSA give a chance to improve its specificity. We have evaluated the usefulness of the ratio free PSA/total PSA (f-PSA/t-PSA%) to diagnose prostate cancer, in the range between 4 and 20 ng/ml; i.e. the interval in which values overlap for patients with PC and benign prostatic hyperplasia (BPH) in our environment.

**PATIENTS AND METHODS:** Prospective study on 269 patients, 73 with PC and 196 with BPH. Both t-PSA and f-PSA were determined using microparticles enzyme immune assay (MEIA) with AXSYM (Abbott) analyzer.

**RESULTS:** Statistically significant differences were evidenced in f-PSA/t-PSA% for patients with PC vs. BPH; but that did not happen for t-PSA values. Sensitivity and specificity values were established for different cut-off points. ROC curve analysis proved diagnostic efficacy was better for f-PSA/t-PSA% than for t-PSA.

**CONCLUSIONS:** f-PSA/t-PSA percentage is a useful tool for the differential diagnosis between PC and BPH. A ratio lower than 12% selects a population with high risk of cancer. A percentage over 18% is useful to avoid or delay the indication of biopsy.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 332-336

El cáncer de próstata es el más frecuente del aparato genitourinario masculino en los países occidentales y supone la tercera causa de muerte por tumor en España, con una tasa de mortalidad de 18,1 por 100.000 habitantes y año. El antígeno prostático específico (PSA), el marcador más ampliamente utilizado para su monitorización, es una glucoproteína de 34 Kd con actividad serinproteasa, identificada por Wang et al en 1979<sup>1</sup> a partir de un extracto de tejido prostático. El gen que lo codifica pertenece a la misma familia que el que codifica las kalicreinas hísticas humanas<sup>2</sup>. Ha desplazado a la fosfatasa ácida prostática, que era el marcador tumoral empleado hasta hace pocos años<sup>3</sup>. Aunque se creía sintetizado exclusivamente por la glándula prostática, recientemente se ha detectado en otros lugares como los quistes y tumores mamarios, secreciones mamarias tanto en mujeres lactantes como no lactantes, en líquido amniótico y en lavados bronco-alveolares<sup>4-6</sup>.

Su papel en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata es controvertido, ya que se trata de un parámetro aceptablemente sensible, aunque no específico, debido a la presencia de falsos positivos en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP)<sup>7,8</sup>. En los últimos años, se han realizado diversos intentos de aumentar la especificidad de esta prueba. Entre ellos destacan el concepto de velocidad de PSA (su evolución en el tiempo)<sup>9</sup>, el establecimiento de unos rangos esperables de PSA para los diversos grupos de edad<sup>10</sup> y la densidad de PSA (PSA sérico en relación con volumen de tejido prostático)<sup>11</sup>.

El descubrimiento de que existen diversas formas moleculares de PSA representa una oportunidad de mejorar la utilidad clínica de este parámetro de laboratorio. El PSA se encuentra en el suero, bien en forma libre (PSA-L) en menor proporción, y de una forma predominante formando complejos con dos inhibidores de proteasas séricas: la alfa-1-antiquimotripsina (ACT) y la alfa-2-macroglobulina<sup>12,13</sup>. En la práctica actual, no es posible la determi-

Correspondencia: Dra. M.J. Gaspar.  
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Príncipe de Asturias.  
Ctra. Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid.  
Correo electrónico: mgaspar@hupa.insalud.es

Recibido el 29-2-2000; aceptado para su publicación el 6-7-2000

nación de la forma unida a la segunda de estas proteasas. Si se realiza la determinación de la fracción libre y, más recientemente, la determinación de la fracción unida a la ACT (*complexed PSA* o *PSA unido*). Además, esta fracción se encuentra aumentada en pacientes con cáncer de próstata<sup>14,15</sup>.

Existe un gran número de publicaciones<sup>16-20</sup> que ilustran los potenciales beneficios de determinar la fracción libre para mejorar la capacidad del PSA en la detección temprana del cáncer de próstata, sobre todo en el intervalo de la zona gris, que según unos autores se sitúa entre 4-10 ng/ml<sup>17,18,21</sup> y otros entre 4-20 ng/ml<sup>22</sup>, donde existe un mayor solapamiento de valores para pacientes con cáncer de próstata o con HBP. La fracción libre, y más aún su proporción relativa respecto del total del PSA (PSA-T) (libre + unido), es más baja en pacientes con cáncer. Por tanto, la medición del PSA-L junto al PSA-T supone, en primer lugar, un aumento de la especificidad de la prueba para diferenciar cáncer de HBP y, secundariamente, evitaría la realización de biopsias innecesarias<sup>16</sup>. El principal problema lo constituye la definición del punto de corte, ya que éste se ve influenciado por la edad del paciente, el volumen de la próstata, el valor del PSA-T e, incluso, complicaciones asociadas a la enfermedad (infección urinaria y/o retención aguda de orina)<sup>16</sup>.

Con estos antecedentes, nos propusimos estudiar la utilidad de la determinación de la fracción libre del PSA en el diagnóstico diferencial entre la HBP y el cáncer de próstata en nuestro entorno, así como establecer los puntos de corte apropiados en el porcentaje de PSA-L que permitan optimizar el diagnóstico de cáncer y mejorar la eficacia del PSA-T para valores comprendidos entre 4 y 20 ng/ml.

## Material y métodos

Se ha estudiado prospectivamente una serie de 362 pacientes con PSA entre 4 y 20 ng/ml, atendidos en el Hospital Príncipe de Asturias y sus dependencias ambulatorias entre diciembre de 1997 y noviembre de 1998. Los niveles de PSA-T se determinaron utilizando el analizador AXSYM (Abbott, IL, EE.UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El método está basado en un enzimoinmunoensayo de micropartículas (MEIA), que reconoce tanto el PSA-L como el unido a ACT. El PSA-L se determinó por la misma tecnología (MEIA) en el mismo analizador.

En todos los pacientes se calculó el porcentaje de PSA-L y se propuso realizar estudio urológico completo mediante tacto rectal, ecografía transrectal y biopsia ecodirigida por sextantes, en búsqueda de un posible carcinoma de próstata. De los 362 pacientes en 269 (77%) se estableció un diagnóstico histológico fiable de carcinoma o HBP. En el resto, el diagnóstico no fue concluyente, bien por considerarse el material insuficiente o no valorable en la biopsia, o por abandono del estudio por parte del paciente. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para determinar diferencias significativas entre grupos, mediante los paquetes estadísticos SPSS 8.0 para Windows (SPSS) y GraphPad Prism 3.00 para Windows (GraphPad Soft-

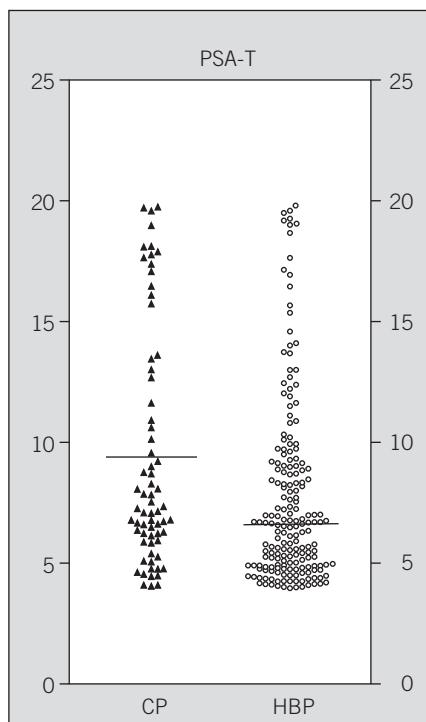


Fig. 1. Distribución de valores del total de antígeno prostático específico (PSA-T) en pacientes con cáncer de próstata (CP) e hiperplasia benigna de próstata (HBP).

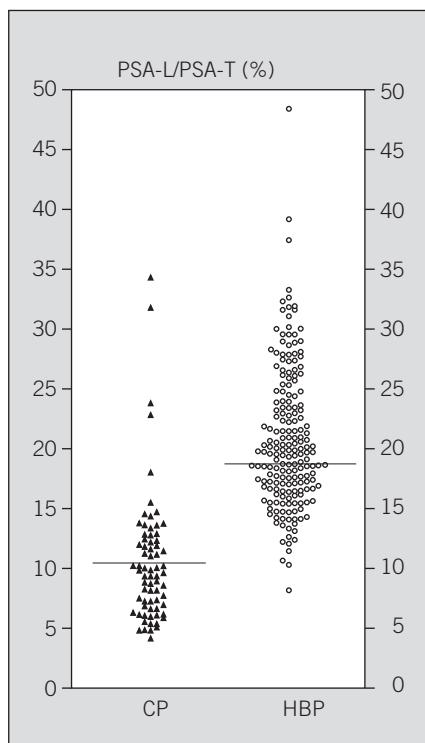


Fig. 2. Distribución de valores del porcentaje de antígeno prostático específico libre/total de antígeno prostático específico (%PSA-L/PSA-T) (%) en pacientes con cáncer de próstata (CP) e hiperplasia benigna de próstata (HBP).

ware). Se analizaron los valores de sensibilidad y especificidad para PSA-T, PSA-L y el porcentaje de PSA-L (%PSA-L/PSA-T). Se generaron curvas ROC (receiver operating characteristic) y, mediante el software GraphROC 2.1 para Windows, se calculó la diferencia entre áreas bajo las curvas.

## Resultados

La media de edad de los 269 pacientes con diagnóstico histológico fue de 66,8 años (rango, 40-92). Los valores de PSA-T se encontraron entre 4,01 y 19,9 ng/ml (media 8,2; intervalo de confianza [IC], 7,7-8,7) y los de la forma libre entre 0,23 y 5,42 (media 1,4; IC, 1,3-1,5). El %PSA-L/PSAT ofrecía un rango de 4,11-48,5 (media 18,16; IC, 17,3-19,05).

Se practicaron estudio clínico y biopsia por sextantes ecodirigida en cada pacien-

te, detectándose cáncer de próstata en 73 de ellos. En los 196 pacientes restantes, no se evidenció neoplasia, y la elevación del PSA fue, por tanto, considerada como debida a procesos benignos, principalmente HBP o prostatitis. La edad media de los pacientes con cáncer fue 69,3 años (rango, 52-84), y la de los que padecen procesos benignos fue 65,9 (rango, 40-92). Existen diferencias estadísticamente significativas entre dichas medias (prueba de la t,  $p < 0,05$ ).

La media de PSA-T para los pacientes con cáncer fue de 9,46 (rango, 4,09-19,86; IC, 8,2-10,6) y para los pacientes con HBP fue de 7,75 (rango, 4,01-19,9; IC, 7,2-8,3). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al aplicar el test de la U de Mann-Whitney

TABLA 1

Valores de PSA-T y %PSA-L/PSA-T en los pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia benigna de próstata

	Cáncer de próstata	Hiperplasia benigna de próstata	p
PSA-T			
X (DE)	9,46 (4,89)	7,75 (3,86)	
Mediana (límites)	7,28 (4,09-19,86)	6,63 (4,01-19,9)	
IC	8,2-10,6	7,2-8,3	
%PSA-L/PSA-T			
X (DE)	10,65 (5,51)	20,86 (5,84)	
Mediana (límites)	9,8 (4,1-34,5)	19,81 (8,1-48,5)	
IC	9,3-11,9	20-21,1	< 0,05*

IC: intervalo de confianza. \*U de Mann-Whitney. PSA-T: total de antígeno prostático específico; %PSA-L/PSA-T: porcentaje de antígeno prostático libre y PSA-T.

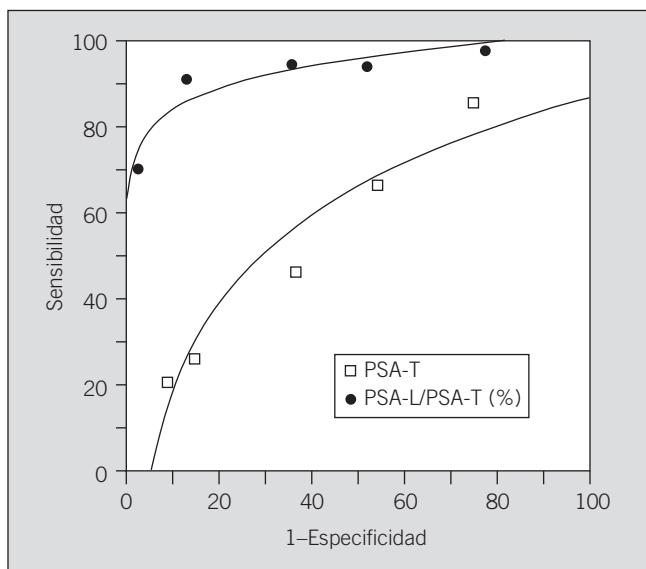


Fig. 3. Curva ROC para el total de antígeno prostático específico (PSA-T) y porcentaje de antígeno prostático específico libre/PSA-T (%PSA-L/PSA-T (%)). Área bajo la curva: %PSA-L/PSA-T (%: 0,9190, y PSA-T: 0,5802 ( $p < 0,0001$ )).

( $p = 0,63$ ) (tabla 1). La media de PSA-L en el grupo con cáncer de próstata fue de 0,95 (rango, 0,23-2,5; IC, 0,6-1,98), mientras que la media de PSA-L en el grupo con HBP fue de 1,6 (rango, 0,4-5,4; IC, 1,5-1,7). Tampoco se detectaron diferencias para PSA-L entre ambos grupos (Mann-Whitney,  $p = 0,26$ ). La media del %PSA-L/PSA-T fue del 10,65% (rango, 4,1-34,5; IC, 9,3-11,9) para el grupo con cáncer de próstata y del 20,86% (rango, 8,1-48,5; IC, 20-21,1) para el grupo con HBP. Al aplicar la prueba de la U de Mann-Whitney se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ) (tabla 1). En las figuras 1 y 2 se representan los valores individuales de PSA-T y %PSA-L/PSA-T para los dos grupos estudiados, reflejando por una parte el claro solapamiento para el PSA-T y la diferencia existente en el cociente para distinguir pacientes con o sin cáncer.

En la tabla 2 se exponen los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para diferentes valores del %PSA-L/PSA-T. El valor que combina la máxima sensibilidad (91,3%) y máxima especificidad (86,4%) para distinguir enfermedad benigna y maligna resultó ser el 15%. Para este punto de corte, el VPP es del 70,8%, y el VPN es del 96,5%. Desde un punto de vista práctico,

si se hubieran biopsiado solamente los casos con %PSA-L/PSA-T menor del 15%, habríamos evitado la realización de biopsias practicadas a 155 pacientes (exactamente 191 biopsias, ya que algunos pacientes recibieron biopsia en varias ocasiones). Con este criterio solamente se habría practicado biopsia a 37 pacientes (19,2%) de los que presentaban enfermedad benigna en la biopsia. Por contrapartida, en cinco pacientes con cáncer no se hubiera realizado biopsia, con la consiguiente demora diagnóstica secundaria a este criterio restrictivo. Si detallamos la situación personal de cada uno de estos cinco pacientes, descubrimos que tres de ellos tenían más de 75 años y no habían recibido tratamiento alguno hasta ese momento (el valor del PSA en el momento del diagnóstico era menor de 10 ng/ml en todos, por lo que su enfermedad tenía una elevada probabilidad de no progresar). Si en estos tres pacientes la biopsia se hubiera indicado de forma diferida ante una futura elevación de las tasas del PSA, o incluso nunca se hubiera realizado, no se habría planteado una actitud terapéutica distinta. Los otros dos pacientes fueron tratados con prostatectomía radical: a) un varón de 52 años con carcinoma pobremente diferenciado y, en la actualidad, metastásico, y b) un varón de 68 años con PSA-T de 9,3 ng/ml que en la actual-

idad se encuentra libre de enfermedad tras la cirugía. Utilizando este mismo criterio restrictivo, en las 191 biopsias que inicialmente se hubieran evitado se habrían ahorrado un considerable gasto, esfuerzo diagnóstico, así como un porcentaje significativo de complicaciones: tres ingresos por bacteriemia-sepsis y dos por hematuria. Desde luego, este criterio habría sido siempre reevaluable y muchas de las biopsias se hubieran realizado posiblemente de forma diferida ante futuras elevaciones del PSA.

En la figura 3 se representa el análisis de la curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) de PSA-T y %PSA-L/PSA-T para diferentes valores de sensibilidad y especificidad, en el diagnóstico diferencial de cáncer de próstata y HBP, para valores de PSA-T entre 4-20 ng/ml. Se observa que el área bajo la curva fue superior para el %PSA-L/PSA-T (0,9190; EEM = 0,0238) que para el PSA-T (0,5802; EEM = 0,0409), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,0001$ ).

## Discusión

El diagnóstico de cáncer de próstata se ha realizado clásicamente por tacto rectal y biopsia de lesiones sospechosas palpables, o incluso como hallazgo histológico tras cirugía por enfermedad prostática benigna. Con la aparición del PSA y la difusión de la ecografía transrectal, como elemento diagnóstico y para la práctica de biopsias múltiples en pacientes con PSA elevado pero sin lesión palpable, así como la puesta en marcha de programas de diagnóstico temprano, se tiene evidencia de que un mayor número de pacientes se diagnostican hoy en fases iniciales de la enfermedad<sup>3,7</sup>.

En el presente trabajo, hemos tratado de responder al interrogante de si tiene valor en nuestro medio la determinación de la fracción libre de PSA para ayudar al diagnóstico diferencial entre procesos benignos que cursan con elevación del PSA (HBP o prostatitis) y el carcinoma. Hemos elegido a pacientes con valores de PSA-T en la zona gris entre 4 y 20 ng/ml, que es donde existe un importante solapamiento diagnóstico. Los casos de cáncer de próstata con estos valores de PSA-T se corresponden con una elevada probabilidad de tumores precoces y son, dependiendo de la edad del paciente, candidatos a tratamiento radical con intención curativa, debido a la alta posibilidad de estar confinados en la glándula prostática.

Hemos comprobado que el valor de PSA-T no fue, en absoluto, discriminativo de enfermedad maligna o benigna. El rango de ambos grupos es prácticamente equiparable. De forma similar, la fracción libre de PSA tampoco ayuda en sí misma a diferenciar entre ambos grupos. El co-

TABLA 2

Valor diagnóstico del %PSA-L/PSA-T para valores de PSA-T entre 4 y 20 ng/ml

%PSA-L/PSA-T	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
12	71,0	97,3	90,7	90,3
15	91,3	86,4	70,8	96,5
18	94,2	63,5	48,1	96,8
20	94,2	46,8	38,9	95,7
22	94,2	32,8	33,5	94,0
25	97,1	21,8	30,8	95,0

VPP: valor predictivo positivo; VPP: valor predictivo negativo; resto de abreviaturas como en la tabla 1.

ciente PSA-L/PSA-T sí tiene capacidad discriminatoria entre benignidad y malignidad.

Con un punto de corte del 15% (VPP: 70,8%; VPN: 96,5%) se obtiene un máximo de sensibilidad (91,3%) y especificidad (86,4%), como se puede observar en la **tabla 2**. Con un punto de corte del 18%, ganaríamos aún más en sensibilidad (94,2%), aunque obtendríamos un mayor porcentaje de falsos positivos (36,5%). Respecto a otros puntos de corte más elevados, el 18% obtiene la misma sensibilidad que el 20 o el 22% (94,2%), pero la especificidad y el VPN son mayores (63,5 y 96,8%, respectivamente). Poco aporta aumentar el punto de corte al 25%, donde la sensibilidad es máxima (97,1%), pero la especificidad resulta mínima (21,8%). Respecto al VPN, es decir, que cuando el test predice que no existe cáncer, en efecto no existe, el valor óptimo es un %PSA-L/PSA-T del 18%. Proponemos, por tanto, un punto de corte del 18% (0,18). Nuestros resultados son similares a los obtenidos en otros estudios<sup>16-20,23</sup>, aunque las diferencias entre distintos autores pueden deberse a los rangos del PSA-T y a la técnica que se utiliza. Un punto de corte apropiado ayuda a tomar decisiones clínicas. Así, Catalona et al<sup>17</sup> proponen el 25% para valores de PSA-T entre 4 y 10 ng/ml, con lo que detectan el 95% de los cánceres y eliminan la necesidad de realizar biopsias en un 20% de los casos. Utilizando ese mismo punto de corte, en nuestra serie de PSA-T entre 4 y 20 ng/ml se detectarían el 97% de los cánceres e igualmente se eliminaría la necesidad de realizar biopsia en sólo el 22% de los casos.

Del análisis de las curvas ROC deducimos que, en nuestro medio, la determinación del %PSA-L/PSA-T discrimina mejor que el PSA-T en el diagnóstico diferencial del cáncer de próstata y la HBP en la zona gris entre 4-20 ng/ml. Hemos observado también que un %PSA-L/PSA-T menor del 12% selecciona en nuestra población a pacientes con elevado riesgo de cáncer (especificidad, 97,3%). De hecho, otros autores han señalado así mismo que, en pacientes con PSA-T mayor de 4 ng/ml y biopsia negativa para malignidad, un %PSA-L/PSA-T inferior al 12% se corresponde con un período de latencia de 2,6 (DE 2) años previo al diagnóstico de cáncer<sup>21</sup>. Igualmente hay que tener en cuenta que el punto de corte se puede ver influenciado por el volumen de próstata, y posiblemente por los propios rangos de edad. Este hecho ha sido ya constatado por Catalona et al<sup>17</sup>, quienes demostraron que en el grupo de pacientes con volumen prostático menor de 40 ml, un %PSA-L/PSA-T del 14% detecta el 90% de los cánceres y elimina el 76% de biopsias negativas. De este he-

cho se deriva que para próstatas de menor tamaño (y el tamaño prostático es proporcional a la edad, porque existe correlación entre la edad y el volumen de la zona transicional prostática)<sup>24</sup>, el %PSA-L/PSA-T podría tener aún más valor para distinguir el cáncer de próstata y la HBP. En cuanto al punto de corte, conviene recalcar que se debe adaptar a las necesidades y criterios de cada hospital. Como hemos comprobado, se puede aumentar el punto de corte con el consiguiente aumento de la sensibilidad de la prueba, o disminuirlo, con el riesgo de no realizar biopsia a un paciente que lo requiera. Los puntos de corte empleados por diversos autores varían por lo general entre el 15 y el 25%, con un número de biopsias ahorrado muy variable (entre el 15 y el 75%, aproximadamente). En primer lugar, la elección del punto de corte dependerá del rango de PSA-T incluido en el estudio. Comparando los diversos resultados descritos en la bibliografía, hallamos que en los estudios realizados en pacientes con rangos de PSA-T bajos (p. ej., entre 2 y 4 ng/ml) el %PSA-L/PSA-T convierte al PSA en una prueba más sensible; es decir, aumenta la detección de cáncer. Por otra parte, en los estudios con rangos de PSA-T más altos (p. ej., entre 4 y 10 ng/ml) el %PSA-L/PSA-T convierte al PSA en una prueba más específica; es decir, elimina la práctica de biopsias innecesarias<sup>25</sup>. Es posible que los estudios realizados en pacientes con un rango de PSA-T más alto, los que consideran, como en nuestro trabajo, la zona gris entre 4 y 20 ng/ml, o incluso entre 4 y 25 ng/ml<sup>25</sup>, sean los que alcancen una mayor especificidad para el %PSA-L/PSA-T y muestren, por tanto, una mayor área bajo la curva ROC. En la consulta urológica, el riesgo de no haber practicado una biopsia necesaria puede corregirse en gran parte con la aplicación de un protocolo de seguimiento de los pacientes con PSA elevado, en el que se consideren múltiples datos para tomar la decisión de biopsiar o no al paciente, o de repetir la biopsia en caso de que ésta haya sido negativa. Las variables que deben tenerse en cuenta para el seguimiento clínico del paciente con PSA elevado son la edad, la presencia o no de lesión palpable, el volumen prostático (lo que define el concepto de densidad del PSA), los cambios en el tiempo del valor de PSA-T (velocidad de PSA), la presencia o no de áreas sospechosas de neoplasia y de calcificaciones en la ecografía transrectal, y la presencia o no de tejido inflamatorio en una biopsia previa. Todos estos datos complementan al %PSA-L/PSA-T. A pesar de que este porcentaje se encuentre por encima del punto de corte elegido, creemos que las lesiones palpables y las áreas ecográficas sospe-

chosas de malignidad deben ser siempre biopsiadas. La presencia de calcificaciones en la ecografía y de áreas inflamatorias en una biopsia previa son datos que disminuyen la probabilidad de malignidad. Una elevada densidad del PSA o la velocidad del PSA en ascenso son datos que alertan de la posible necesidad de biopsiar. Todo paciente al que se decide no biopsiar debe, en cualquier caso, ser seguido periódicamente mediante tacto, PSA-T y eventual estudio ecográfico. En definitiva, hemos verificado en nuestro entorno la utilidad del %PSA-L/PSA-T para facilitar el diagnóstico diferencial de las enfermedades prostáticas, en pacientes con PSA-T entre 4 y 20 ng/ml. Basándonos en nuestra propia evidencia, el estudio de la fracción libre del PSA (%PSA-L/PSA-T) es un procedimiento auxiliar fiable en el diagnóstico diferencial entre HBP y cáncer de próstata. Debe proponerse efectuar una biopsia siempre que el %PSA-L/PSA-T sea inferior al 18%. Esto permite que, en la zona gris entre 4 y 20 ng/ml, aumente la especificidad del PSA-T sin disminuir la sensibilidad. Por ello, el cociente de la fracción libre del PSA respecto al PSA total, expresado en forma de porcentaje (%PSA-L/PSA-T), resulta un elemento clave en la práctica clínica para la indicación de realizar biopsia prostática en pacientes con elevación del PSA y tacto rectal normal. Este cociente debe incorporarse en los protocolos clínicos de actuación y de vigilancia en enfermedad prostática<sup>25</sup>.

#### Agradecimiento

Agradecemos la colaboración prestada por Óscar de la Sen (TET de laboratorio) en el procesamiento de las muestras.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979; 17: 159-163.
- McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL et al. Molecular forms of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. Urology 1995; 45: 729-744.
- Morote J, Ruibal A, Palou J. Evaluation of specific antigen and prostatic acid phosphatase specificity. Study of false positive values. Int J Biol Markers 1986; 1: 141-146.
- Diamandis EP, Zarghani N, Grass L. Induction of prostate specific antigen production by steroids and tamoxifen in breast cancer cell lines. Breast Cancer Res Treat 1994; 32: 291-300.
- Yu H, Diamandis EP. Prostate specific antigen in milk of lactating women. Clin Chem 1995; 41: 54-58.
- Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. Urol Clin North Am 1997; 24: 275-282.
- Morote Robles J. Papel del antígeno prostático específico en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Med Clin (Barc) 1996; 107: 586-592.
- Filella X, Molina R, Jo J, Umbert B, Bedini JL, Ballesta AM. Clinical usefulness of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in patients with prostatic cancer. Tumor Biol 1990; 11: 289-295.

9. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant JL, Chan DW, Andres R et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-2220.
10. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute GG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864.
11. Benso MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SAA, Olsson CA et al. Prostatic specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-816.
12. Christennsen A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of the prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194: 755-763.
13. Lilja H, Christennsen A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Peterson K et al. Prostate specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618-1625.
14. Stenman UH, Leinonen J, Alftan H, Rannikko S, Tuukkanen K, Alftan 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: 222-226.
15. Gaspar MJ, Angulo J, Arribas I, Coca MC. Clinical utility of total, free and complexed PSA in the diagnosis of prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Clin Chem* 1999; 45 (Supl 6): 106.
16. Filella X, Alcover J, Molina R, Carretero P, Ballesta AM. Clinical usefulness of PSA in the early diagnosis of prostate cancer. *Cancer J* 1998; 11: 27-30.
17. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL et al. Evaluation of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214-1220.
18. Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, England BA, Vessella RL, Lange PH et al. Determination of the «reflex range» and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997; 49: 19-27.
19. Oesterling JE, Wojno KJ, England B. A comparison of free to total PSA (F/T) ratio to total PSA for distinguishing benign prostatic hyperplasia (BPH) from prostate cancer (CaP) using the Abbott AxSYM system. *J Urol* 1996; 155: 370-373.
20. Morote J, Encabo G, Andreu J, De Torres I. Utilidad clínica del cociente entre el antígeno prostático específico libre y el total en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 795-796.
21. Partin AW, Subong ENP, Kelly CA, Hortopang S, Carter HB, Chan DW et al. Prospective analysis of free PSA to total PSA ratio (PSAf/PAT) for prostate cancer detection and the clearance rate of PSAf after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 155 (Supl): 416.
22. Filella X, Alcover J, Molina R, Rodríguez A, Carretero P, Ballesta AM. Clinical evaluation of free PSA/Total PSA (prostate-specific antigen) ratio in the diagnosis of prostate cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1226-1229.
23. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, Wolfert R, Stamey TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol* 1996; 156: 350-354.
24. Angulo JC, Sánchez-Chapado M, Donat E, Cabezas M, González-Riola J. Evolución de la zona transicional de la próstata con la edad y desarrollo de HPB en una población española. *Actas Urol Esp* 1997; 21 (Supl): 172.
25. Vashi AR, Oesterling JE. Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 337-344.