

FACTORES QUE INFLUENCIAN EL COCIENTE PSA: α_1 ANTIQUIMOTRIPSINA/PSA-TOTAL

M. MARTÍNEZ SARMIENTO, F. ESPAÑA*, M. ROYO*,
A. ESTELLÉS*, J. AZNAR**, F. PEINADO*, J.M. ALAPONT, C.D. VERA DONOSO,
J.F. JIMÉNEZ CRUZ

Servicio de Urología, Centro de Investigación y Departamento de Biopatología Clínica**,
Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.*

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de próstata. Hiperplasia benigna de próstata. Marcadores tumorales. PSA. Formas moleculares PSA. Complejos PSA. α_1 -antiquimotripsina. Volumen prostático. Edad.

KEY WORDS:

Prostate cancer. Benign prostate hyperplasia. Tumor markers. PSA molecular forms. PSA complexes. Prostate volume. Age.

Actas Urol Esp. 25 (5): 350-356, 2001

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar la influencia que sobre el cociente C/T tiene factores como la edad, el volumen prostático, la concentración sérica de PSA total, el estadio clínico y el Gleason.

MATERIAL Y MÉTODOS: Determinamos, con ensayos de desarrollo propio, los niveles plasmáticos de PSA-T y complejo PSA: α_1 ACT a 877 pacientes, de los cuales en 455 tuvimos la confirmación histológica de HBP, en 167 no se obtuvo esa confirmación pero no existía la sospecha clínica de cáncer de próstata (CaP) (PSA-T < 4 ng/ml y tacto rectal no sugestivo) y 255 fueron diagnosticados de CaP. Se establecieron correlaciones entre la edad, volumen prostático y niveles de PSA total y complejo PSA: α_1 ACT con el cociente C/T.

RESULTADOS: En los pacientes con HBP, la concentración sérica de PSA-T y complejo PSA: α_1 ACT aumenta con la edad de forma estadísticamente significativa, existiendo una correlación positiva entre la edad y los niveles de PSA-T ($r = 0,161$, $p < 0,0001$) y el complejo PSA: α_1 ACT ($r = 0,141$, $p = 0,001$). El cociente C/T, sin embargo, se mantiene prácticamente constante y por debajo del 70% en todas las décadas, existiendo una muy débil correlación negativa aunque estadísticamente significativa ($r = -0,094$, $p = 0,032$). Similares resultados se obtienen en los pacientes con CaP. En relación al volumen prostático, en los pacientes con HBP existe una correlación positiva con el PSA-T y el complejo PSA: α_1 ACT, pero no con el cociente C/T. En los pacientes con CaP, sin embargo, existe una correlación negativa entre el volumen prostático y el cociente C/T. Hay una buena correlación entre el PSA-T y el complejo PSA: α_1 ACT, con un coeficiente de Spearman de 0,974. Esta asociación se mantiene, aunque en menor grado, entre el PSA-T y el cociente C/T, y entre el complejo PSA: α_1 ACT y el cociente C/T. Finalmente, en el análisis de regresión lineal múltiple, tanto en los pacientes con HBP como con CaP, el PSA-T y el complejo PSA: α_1 ACT fueron los únicos factores que mostraron una influencia significativa e independiente sobre el cociente C/T.

CONCLUSIONES: El cociente C/T es independiente de la edad, el volumen prostático y el valor del PSA-T, por lo que en su aplicación clínica, no se han de considerar estos factores ni establecer mecanismos correctivos para mejorar su eficacia diagnóstica.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the influence of several factors, including age, prostate volume, total PSA (PSA-T), clinical stage and Gleason on the PSA: α_1 ACT/PSA-T (C/T) ratio.

MATERIAL AND METHODS: Using in-house assays, we measured plasma levels of PSA-T and PSA: α_1 ACT complex in 877 patients with benign prostate hyperplasia (BPH) (455 with histological confirmation and 167 with clinical evidence of absence of malignance) and in 255 patients with prostate cancer (CaP), and determined the correlation between different parameters.

RESULTS: In BPH patients, PSA-T and PSA: α_1 ACT significantly increased with age. There was a positive correlation between age and PSA-T ($r = 0,161$, $p < 0,0001$) and PSA: α_1 ACT ($r = 0,141$, $p = 0,001$). In contrast, the C/T ratio remained constant and below 70% in all decades. Similar results were obtained in CaP patients. In BPH patients, there was a positive correlation between prostate volume and PSA-T and PSA: α_1 ACT, but not with the C/T ratio. In CaP patients, however, there was a negative correlation between prostate volume and the C/T ratio. An excellent correlation was found between PSA-T and PSA: α_1 ACT, and a good correlation between PSA-T and the C/T ratio and between PSA: α_1 ACT and C/T ratio. A multiple regression analysis showed that, in HBP and CaP patients, PSA-T and PSA: α_1 ACT complex were the only parameters that significantly and independently influenced the C/T ratio.

CONCLUSIONS: The C/T ratio is independent of age, prostate volume, Gleason and clinical stage. Therefore, these factors need not to be considered when using the C/T ratio.

El PSA, a pesar de ser el mejor marcador tumoral disponible, carece de la suficiente sensibilidad y sobre todo especificidad para ser considerado el ideal en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata (CaP). El amplio solapamiento de los niveles séricos de PSA total en pacientes con HBP y CaP, y las repercusiones que este hecho tiene sobre la especificidad y sensibilidad, conlleva, sin duda, un bajo rendimiento y morbilidad innecesaria de la biopsia prostática como método diagnóstico¹. La búsqueda incesante por superar estas limitaciones ha llevado a la formulación de una serie de conceptos como el PSA densidad², la velocidad de PSA³ y los rangos específicos por edad⁴ que, basados en la determinación del PSA total, intentan mejorar la rentabilidad diagnóstica del mismo mediante la corrección aquellos factores que modifican su concentración sérica. Sin embargo ninguno de ellos, a pesar de corregir factores que modifican la concentración sérica del PSA total, soslaya las limitaciones inherentes al mismo ni mejoran su rentabilidad diagnóstica⁵.

El descubrimiento de que el PSA está presente en plasma en distintas formas moleculares, ha permitido constatar que la proporción de PSA que forma complejos con α_1 ACT es significativamente mayor en el CaP que en la HBP⁶, por lo que utilizando el cociente PSA: α_1 ACT/PSA-T (Cociente C/T) o PSA-L/PSA-T (Cociente L/T) en lugar del PSA total, discriminaríamos mejor ambas patologías⁷⁻¹⁰. En los últimos años han sido numerosos los trabajos aparecidos en la literatura que han constatado la eficacia diagnóstica de las formas moleculares del PSA en el diagnóstico del CaP. Sin embargo son escasos los estudios que han evaluado la influencia que tienen factores como la edad y el volumen prostático sobre las formas moleculares del PSA. Presentamos en este trabajo la repercusión que tienen estos factores sobre el cociente C/T.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde febrero de 1994, fecha en la que iniciamos nuestro estudio sobre las formas moleculares de PSA hasta noviembre 1998, hemos recogido muestras de muestras de plasma a un total de 1.200 pacientes que habían sido remitidos a nuestro hospital para estudio y tratamiento de su sintomatología prostática. De forma generalizada y dentro de nuestro protocolo diagnóstico del sdr.

prostático, fueron sometidos a una evaluación inicial que incluyó, además de la recogida de datos clínicos de interés, exploración dígito rectal, determinación de PSA-T y sus formas moleculares antes de cualquier manipulación urológica que pudiese alterar los niveles de PSA-T y ecografía renal y vesicoprostática con flujometría y medición de residuo post-miccional. Tras estos resultados iniciales, y en los casos en los que sospeché la presencia de un CaP (tacto rectal sugestivo y/o PSA-T ≥ 4 ng/ml), se indicó biopsia prostática sextante que se realizó con un ecógrafo Blüer&Kjael 3535 provisto de sonda mecánica de 7,5 Mhz y agujas de biopsia prostática de 18 gauge ASAPTM-Microinvasive, determinándose el volumen prostático mediante la fórmula del elipsoide $[4/3 \pi x (AP \times TxL)/2]$. Un total de 877 pacientes cumplieron todos los requisitos anteriores, de los cuales en 455 tuvimos la confirmación histológica de HBP, en 167 no se obtuvo esa confirmación pero no existía la sospecha clínica de CaP (PSA-T < 4 ng/ml y tacto rectal no sugestivo) y 255 fueron diagnosticados de CaP.

La cuantificación del PSA-T y del complejo PSA: α_1 ACT la realizamos con ELISAs específicos tipo sandwich de desarrollo propio, que utilizan anticuerpos policlonales obtenidos por técnicas estandarizadas publicadas con anterioridad¹⁰.

El tratamiento estadístico se ha realizado mediante un programa informático de aplicación médica denominado MedCalc^{®11}, utilizando el test de la t de Student para la comparación de medias de variables continuas normalmente distribuidas, aplicando como test no paramétrico la prueba de Mann-Whitney para la comparación de variables sij distribución normal. Para estudiar la relación lineal entre variables continuas, y dado que siempre una de ellas no estaba normalmente distribuida, se ha calculado el coeficiente de correlación de Spearman. Para establecer las correlaciones entre la edad, el PSA-T, el complejo PSA: α_1 ACT y el cociente C/T se han considerado en un único grupo a los pacientes con HBP histológicamente confirmada (n = 455) junto a aquellos en los que no se obtuvo esa confirmación pero no existía la sospecha clínica de CaP (n = 167). Sin embargo, para el volumen prostático, se han considerado exclusivamente los datos de los pacientes sometidos a biopsia prostática, es decir, de aquellos de los que dispusimos de volumen prostático determinado por ecografía transrectal.

RESULTADOS

Edad

Como se aprecia en la Tabla I, la concentración sérica de PSA-T y complejo PSA: α_1 ACT aumenta con la edad de forma estadísticamente significativa, existiendo una correlación positiva entre la edad y los niveles de PSA-T ($r = 0,161$, $p < 0,0001$) y el complejo PSA: α_1 ACT ($r = 0,141$, $p = 0,001$; Figura 1). Sin embargo, el cociente C/T se mantiene prácticamente constante y por debajo del 70% en todas las décadas (Tabla I), existiendo una muy débil correlación negativa aunque estadísticamente significativa ($r = -0,094$, $p = 0,032$; Figura 1). En los pacientes con CaP, también existe una correlación negativa entre la edad y el cociente C/T, aunque en este caso sin significación estadística (Figura 2).

Volumen prostático

En relación al volumen prostático, y tal como muestra la Figura 3, existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el PSA-T

y el complejo PSA: α_1 ACT, no así con el cociente C/T. En los pacientes con CaP, sin embargo, existe una correlación negativa entre el volumen prostático y el cociente C/T que es estadísticamente significativa (Figura 4).

PSA-T y PSA: α_1 ACT

Entre el complejo PSA: α_1 ACT y el PSA-T existe una excelente correlación, con un coeficiente de Spearman que tiene un valor absoluto de 0,974. Esta asociación se mantiene, aunque en menor grado, entre el cociente C/T y el PSA-T. Finalmente, también existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el complejo PSA: α_1 ACT y el cociente C/T (Figura 5).

En los pacientes con CaP, los estudios de correlación mostraron unos resultados similares a los pacientes con HBP, existiendo una asociación estadísticamente significativa entre el PSA-T ($r = 0,147$, $p = 0,016$) y el complejo PSA: α_1 ACT ($r = 0,243$, $p < 0,0001$, Figuras no mostradas) con el cociente C/T, respectivamente.

TABLA I

PACIENTES PORTADORES DE CÁNCER PROSTÁTICO

Edad	Nº	PSA-T (ng/ml)	PSA: α_1 ACT (ng/ml)	C/T
40 - 49	11	2,72 (3,88 \pm 3,99)	1,20 (2,28 \pm 2,71)	0,69 (0,62 \pm 0,23)
50 - 59	105	2,00 (3,47 \pm 3,68)	1,25 (2,42 \pm 2,74)	0,67 (0,66 \pm 0,12)
60 - 69	282	3,80 (4,97 \pm 4,60)	2,44 (3,45 \pm 3,35)	0,70 (0,68 \pm 0,12)
70 - 79	188	3,25 (\pm 4,98 \pm 5,45)	2,00 (3,24 \pm 3,72)	0,67 (0,64 \pm 0,12)
80 - 89	36	4,00 (7,35 \pm 7,47)	2,65 (4,66 \pm 4,73)	0,65 (0,62 \pm 0,14)

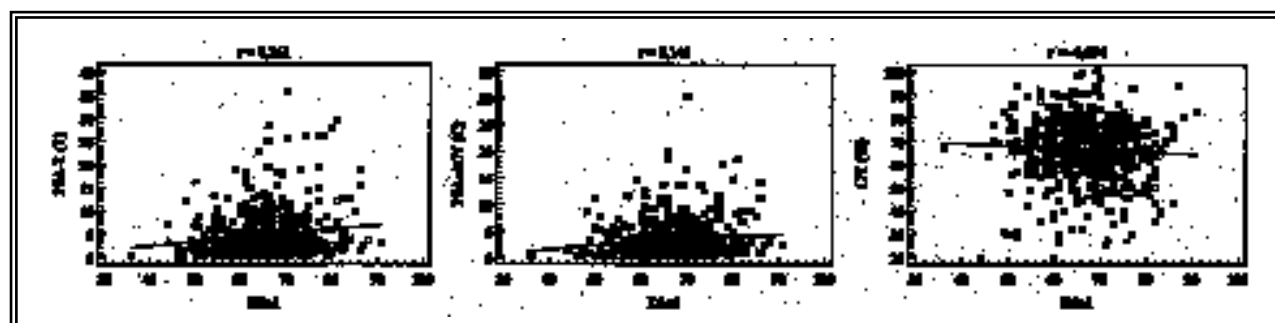


FIGURA 1. Representación gráfica del PSA-T (T), complejo PSA: α_1 ACT (C) y cociente C/T por edades en los 622 pacientes con HBP. Existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el PSA-T y la edad, $r=0,161$ ($p<0,0001$; Intervalo Confianza al 95% de 0,076 a 0,243), y el complejo PSA: α_1 ACT y la edad, $r=0,141$ ($p=0,001$; Intervalo Confianza al 95% de 0,055 a 0,224). En relación al cociente C/T existe una débil correlación negativa, aunque estadísticamente significativa, $r=-0,094$ ($p=0,032$; Intervalo Confianza al 95% de -0,178 a -0,0008).

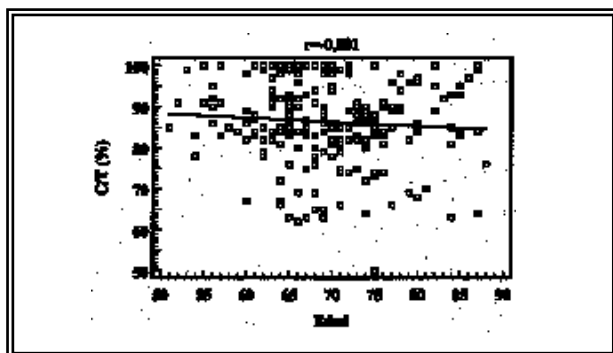


FIGURA 2. Representación gráfica del cociente C/T por edades en los pacientes con CaP. Existe una débil correlación negativa, sin significación estadística, entre el cociente C/T y la edad en los con CaP, $r = -0,081$ ($p = 0,22$; Intervalo Confianza al 95% de $-0,210$ a $-0,051$).

el PSA densidad², la velocidad de PSA³ y los rangos específicos por edad⁴, que con la intención de mejorar su eficacia diagnóstica pretendían, justamente, corregir los factores que modifican su concentración sérica. Con estos antecedentes, era lógico evaluar si se mantenía esta relación con el cociente C/T y sus posibles repercusiones clínicas. Así, en relación con la edad, los resultados de nuestro estudio muestran una débil correlación negativa, pero estadísticamente significativa, entre el cociente C/T y la edad ($r = -0,094$, $p = 0,032$) en los pacientes con HBP. A priori esta correlación no parece lógica, ya que la incidencia de CaP aumenta con la edad, por lo que el cociente C/T debería

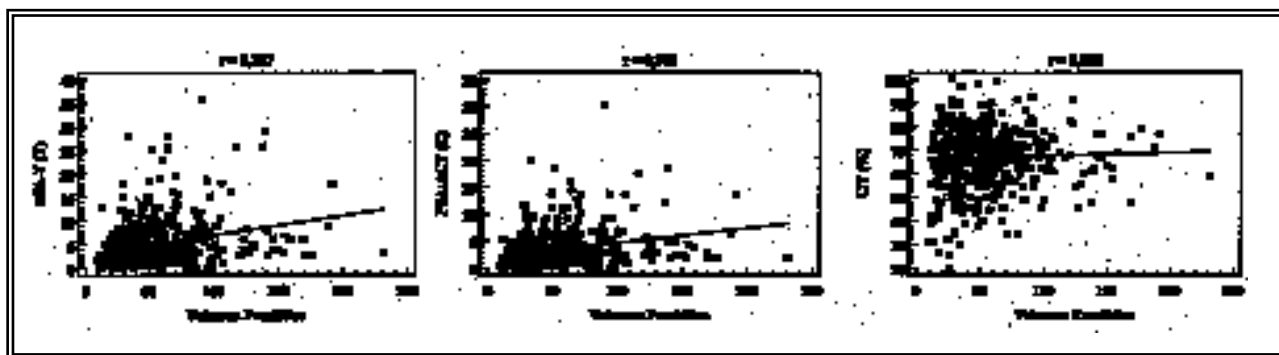


FIGURA 3. Diafragma de dispersión entre el PSA-T (T), el complejo PSA- α_1 ACT y el cociente C/T y el volumen prostático en los 455 pacientes con HBP confirmada histológicamente. Existe una correlación positiva entre el PSA-T y el volumen prostático, $r = 0,357$ ($p < 0,0001$; Intervalo Confianza al 95% de $0,277$ a $0,435$), entre el PSA- α_1 ACT y el volumen prostático, $r = 0,348$ ($p < 0,0001$; Intervalo Confianza al 95% de $0,262$ a $0,426$), pero no así con el cociente C/T, $r = 0,002$ ($p = 0,97$; Intervalo Confianza al 95% de $-0,091$ a $0,094$).

Análisis de Regresión Múltiple

Para estudiar la influencia de las distintas variables sobre el cociente C/T realizamos un análisis de regresión lineal múltiple. Como muestran la Tablas II y III, tanto en los pacientes con HBP como con CaP, el PSA-T y el complejo PSA: α_1 ACT fueron los únicos factores que mostraron una influencia significativa e independiente sobre el cociente C/T.

DISCUSIÓN

Un hecho a considerar, constatada la utilidad clínica de un test diagnóstico, es la influencia a la que está sometido por distintos factores, situación que si no es tomada en cuenta, puede minimizar la rentabilidad diagnóstica del mismo. Así, y en relación al PSA-T, se han formulado conceptos como

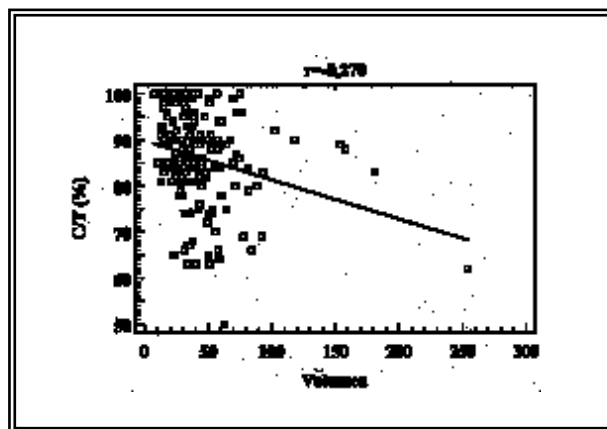


FIGURA 4. Diafragma de dispersión entre el cociente C/T y el volumen prostático en los 255 pacientes con CaP. Existe una correlación negativa entre el cociente C/T y el volumen prostático en los pacientes con CaP, $r = -0,270$ ($p < 0,0001$; Intervalo Confianza al 95% de $-0,399$ a $-0,129$).

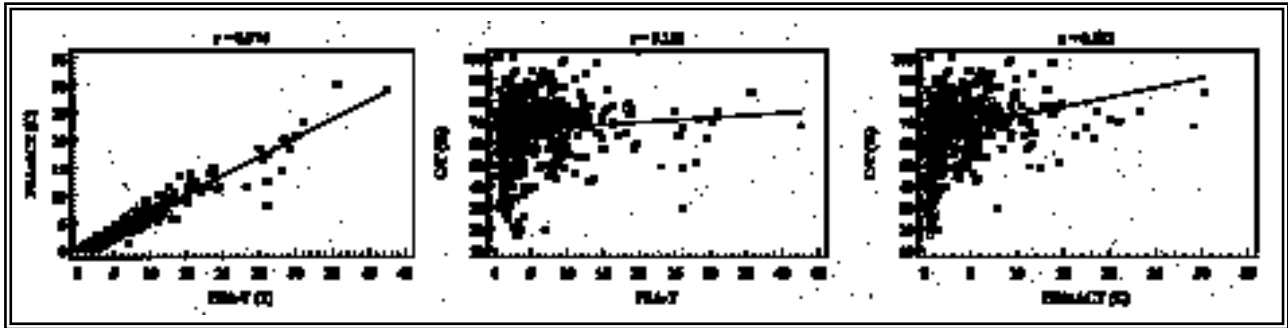


FIGURA 5. Diafragma de dispersión entre el PSA-T (T), el complejo PSA-a1ACT (C) y el cociente C/T en los 622 pacientes con HBP. Existe una excelente correlación entre el PSA-a1ACT y PSA-T, $r=0,974$ ($p<0,0001$; Intervalo Confianza al 95% de 0,969 a 0,977), y una correlación positiva entre el cociente C/T y el PSA-T, $r=0,132$ ($p=0,001$; Intervalo de Confianza al 95% de 0,054 a 0,208), y entre el cociente C/T y el complejo PSA-a1ACT $r=0,311$ ($p<0,0001$; Intervalo Confianza al 95% de 0,238 a 0,380).

TABLA II

ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE
EN LOS PACIENTES CON HBP

Variable	Estimación	Error	p
Volumen prostático	0,004	0,011	0,73
Edad	-0,091	0,055	0,1
PSA-T	-6,479	0,349	<0,0001
PSA:α ₁ ACT	9,744	0,491	<0,0001

TABLA III

ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE
EN LOS PACIENTES CON CaP

Variable	Estimación	Error	p
Volumen prostático	0,009	0,021	0,668
Edad	-0,074	0,092	0,424
Estadio clínico	0,26	1,022	0,799
Gleason	0,237	0,366	0,518
PSA-T	-2,91	0,275	<0,0001
PSA:a1ACT	3,4	0,315	<0,0001

también tender a aumentar. Este fue el resultado que obtuvimos en el análisis de una serie más corta¹¹, con una correlación débilmente positiva aunque sin significación estadística ($r = 0,026$, $p > 0,2$). La diferencia fundamental entre el estudio inicial y el actual estriba en el mayor porcentaje de

pacientes sometidos a biopsia prostática en este último, con cifras de PSA-T, por tanto, más elevadas. En cualquier caso, la mayor contribución del adenoma al volumen prostático global con la edad podría explicar la disminución del cociente C/T con el paso del tiempo. De hecho, en los pacientes con CaP también existe una correlación negativa entre la edad y el cociente C/T, aunque en este caso sin significación estadística ($r = -0,081$, $p = 0,228$), presentando ambos grupos una correlación positiva entre volumen prostático y edad ($r = 0,178$, $p = 0,0008$ para los pacientes con HBP y $r = 0,161$, $p = 0,02$ para los pacientes con CaP, respectivamente). No obstante, hay que recordar que la muestra la constituyen pacientes sintomáticos, por lo que no es representativa de la población general y no se pueden generalizar a ella los resultados obtenidos. Sí que es relevante, sin embargo, que en los pacientes con HBP el cociente C/T se mantenga prácticamente constante y con valores medianos por debajo del 70% en todas las décadas, por lo que en su aplicación clínica, y a pesar de existir una correlación estadísticamente significativa, lo podemos considerar independiente de la edad. Este es un hecho importante que simplifica la utilización del cociente C/T, pues a diferencia del PSA-T el límite superior de la normalidad permanece constante y no hay que establecer rangos de referencia con la edad. En relación al PSA-L, son escasos y con resultados contradictorios, los estudios que han evaluado su relación con la edad. Así, mientras Partin *et al.*¹² observan un aumento en el cociente L/T con los años, para Oesterling *et al.*¹³ el aumento del PSA-T y del PSA-L es proporcional

por lo que el cociente L/T se mantiene constante y no se modifica con la edad. No obstante, de forma similar como ocurre con el cociente C/T, las implicaciones desde el punto de vista práctico son escasas, por lo que en su aplicación clínica la edad no es un factor a considerar.

Otra de las variables a controlar cuando se valoran pacientes con patología prostática es el volumen glandular. En este sentido, la influencia que tiene el volumen prostático sobre el PSA-T en los pacientes con HBP ($r = 0,357$, $p < 0,0001$) se mantiene cuando se considera el complejo PSA: α_1 ACT ($r = 0,348$, $p < 0,0001$), pero no así el cociente C/T ($r = 0,002$, $p = 0,97$). Sin embargo, en los pacientes con CaP, la contribución del adenoma al volumen prostático motiva que exista una correlación negativa entre ambos ($r = -0,270$, $p < 0,0001$), esto es, que el cociente C/T disminuya conforme aumenta el mismo. En cualquier caso, las repercusiones clínicas de estos hechos son nulas, pues las variaciones en las ABC al trazar las curvas del cociente C/T teniendo en cuenta el volumen prostático (mayor o menor de 20, 30, 40 o 60 cc) fueron mínimas y no significativas. En relación al PSA-L, existe discrepancia cuando se valora su relación con el volumen prostático. Por un lado, Catalona *et al.*¹⁴, Van Cangh *et al.*¹⁵ y Partin *et al.*¹² coinciden con nuestros resultados al encontrar una correlación positiva entre volumen prostático y cociente L/T en los pacientes con CaP. Incluso sugieren la dificultad que supone la HBP coexistente en los pacientes con CaP en el diagnóstico diferencial entre ambas patologías. Esto lleva a considerar al volumen prostático como otro de los factores que pueden influenciar los valores de corte, sensibilidad y especificidad de cada uno de los estudios. Así, por ejemplo, los valores del cociente L/T son menores cuando el grupo de CaP lo componen próstatas predominantemente pequeñas. En la misma línea, Prestigiacomo *et al.*¹⁶ encuentran que el punto de corte del cociente L/T de su estudio es menor y la especificidad mayor cuando comparan sus resultados con otros estudios atribuyendo estas diferencias a las características volumétricas de los pacientes que componen su serie: próstatas grandes en el grupo de pacientes sin CaP, y por contra, tumores grandes pero con próstatas relativamente pequeñas en los pacientes con CaP. Sin embargo, para Yemoto *et al.*¹⁷ no hay correlación entre volumen prostático y PSA-L, ya

sea en valores absolutos o relativos. Además, las diferencias significativas en el PSA densidad entre los pacientes con HBP y CaP, no se mantienen con el PSA libre densidad, lo que hace presuponer que es el complejo PSA: α_1 ACT el responsable final de los distintos valores de PSA densidad en la patología prostática.

Finalmente, otro factor que, lógicamente, puede influenciar el cociente C/T es el PSA-T. Así, en el análisis de regresión múltiple, el PSA-T y el complejo PSA: α_1 ACT fueron los únicos factores que mostraron una influencia significativa e independiente sobre el cociente C/T, tanto en los pacientes con HBP como en los diagnosticados de CaP. En cualquier caso, la trascendencia clínica de estos hechos es escasa, pues en nuestra serie no es posible establecer una relación entre los valores de corte del cociente C/T que permiten idénticas sensibilidades para cada uno de los rangos de PSA-T, a pesar de que el mismo no es un valor constante y varía de un rango a otro. Sin embargo, y en relación al PSA-L, Partin *et al.*¹² sí que constatan una influencia de los niveles de PSA-T sobre el valor de corte del cociente L/T, ya que en su estudio el valor necesario para mantener un 95 % sensibilidad disminuye conforme aumenta el rango de PSA-T.

En conclusión, el cociente C/T no está influenciado por la edad, el volumen prostático y el valor del PSA-T, por lo que en su aplicación clínica, no se han de considerar estos factores ni establecer mecanismos correctivos para rentabilizar al máximo su utilización.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado, en parte, con una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de España (96/1129 y 99/1035), de la Fundación para la Investigación en Urología y de la Dirección General de Enseñanza Superior e Investigación Científica (PM97-0025).

REFERENCIAS

- PARTIN AW, OESTERLING JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol* 1994, **152**: 1358-1368.
- BENSON MC, WHANG IS, PANTUCK A, RING K, KAPLAN SA, OLSSON CA, COONER WH: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992, **147**: 815-816.

3. CARTER HB, PEARSON JD, METTER EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; **267**: 2215-2219.
4. OESTERLING JE, JACOBSEN SJ, CHUTE CG, GUESS HA, GIRMAN CJ, PANSER LA, LIEBER MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; **270**: 860-864.
5. MARTÍNEZ SARMIENTO M: Formas moleculares del antígeno prostático específico en el diagnóstico del cáncer de próstata. Tesis doctoral, Universidad de Valencia, 2000.
6. LILJA H., CHRISTENSSON A., DAHLEN U. et al.: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α_1 -antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; **37**: 1618-1625.
7. STENMAN UH, LEINONEN J, ALFTHAN H, RAN-
NIKKO S, TUHKANEN K, ALFTHAN O: A complex between prostate-specific antigen and α_1 -antichymotrypsin is the mayor form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostate cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; **51**: 222-226.
8. WOOD WG, VAN DER SLOOTE, BÖHLE A: The establishment and evaluation of luminescent-labelled immunometric assays for prostate-specific antigen- α_1 -antichymotrypsin complexes in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; **29**: 787-794.
9. CHRISTENSSON A, BJÖRK T, NILSSON O, et al.: Serum prostate antigen complexed to α_1 -antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; **150**: 100-105.
10. ESPAÑA F, MARTÍNEZ M, SÁNCHEZ-CUENCA J, VERA CD, ESTELLÉS A, JIMÉNEZ-CRUZ JF: Prostate-specific antigen and its complexes with α_1 -antichymotrypsin in the plasma of patients with prostatic disease. *Eur Urol* 1996; **30**: 512-518.2
11. ESPAÑA F, MARTÍNEZ M, ROYO M, et al.: Reference range for the concentrations of total and complexed plasma prostate-specific antigen and their ratio in patients with benign prostate hyperplasia. *Eur Urol* 1997; **32**: 268-272.
12. PARTIN AW, CATALONA WJ, SOUTHWICK PC, SUBONG EN, GASIOR GH, CHAN DW:SO: 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. 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**: 1090-1095.
14. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB: Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; **274**: 1214-1220.
15. VAN CANGH PJ, DE NAYER P, DE VISCHER L, et al.: Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1,8 to 10 ng/ml total PSA. *Urology* 1996; **48**: 67-70.
16. PRESTIGIACOMO AF, LILJA H, PETTERSON K, WOLFERT RL, 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.
17. YEMOTO CM, NOLLEY R, PRESTIGIACOMO AF et al: Free (f) and Total (t) PSA density in patients with prostate cancer (CaP) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Urol* 1996; **155**: 374A.

Dr. M. Martínez Sarmiento
 Servicio de Urología.
 Hospital de La Ribera.
 Carretera Corbera-Alzira Km 1.
 46600 Alzira (Valencia). España

(Trabajo recibido el 24 de enero de 2001)