



Trabajo original

Original article

VALOR DEL COCIENTE ENTRE EL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO LIBRE SOBRE EL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO TOTAL (APE-L/APE-T) EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

PROPORTION FREE TO TOTAL PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN VALUE IN THE PROSTATE CANCER DIAGNOSIS

Dres. Tobía González, S. G.; Rodríguez Consoli, J.

RESUMEN: *Objetivos:* Analizar la utilidad del cociente APE-l/APE-t como método diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con valores de APE entre 4 - 20 ng/dl.

Material y métodos: Se realiza el análisis retrospectivo de pacientes que presentaban valores de APE entre 4 - 20 ng/dl. La inclusión de los pacientes se realiza independientemente de la edad, estadificación clínica, resultado de anatomía patológica y gradación histológica de Gleason. A todos los pacientes se les realizó examen digital de la próstata (TR); medición de APE, APE-l y APE-l/APE-t; ecografía prostática transrectal (ETR), calculando el APE esperado según el volumen prostático; y punción biopsia ecodirigida previo al diagnóstico.

Resultados: La población estudiada estaba formada por 65 pacientes de sexo masculino, con una edad promedio de 71 años, con valores de APE entre 4 - 20 ng/dl. El valor promedio de APE-l fue de 1,5608 ($\pm 0,6756$) y del cociente APE-l/APE-t de 0,1792 ($\pm 0,436$). Al realizar el análisis la asociación entre los resultados del TR y los resultados de las biopsias, se obtuvo un valor estadístico de 20,31%, con un valor de $p = 0,0000$. Se evidencia una significancia estadística para predecir la probabilidad de adenocarcinoma entre la población estudiada seleccionando el TR anormal y el cociente APE-l/APE-t menor de 0,23.

Conclusión: Con todos estos resultados consideramos conveniente la incorporación del cociente APE-l/APE-t dentro del algoritmo diagnóstico para la detección de adenocarcinoma prostático clínicamente significativo y potencialmente curable, teniendo en cuenta la asociación del TR sospechoso con los valores menores de 0,23 de cociente; como resultado, varias biopsias serán eliminadas.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, N° 4, Pág. 180, 2002)

Palabras Clave: Neoplasmas de la próstata; Antígeno prostático específico (APE).

SUMMARY: *Purpose:* To analyze the use of the proportion free to total prostate-specific antigen value (fPSA/tPSA) in the prostate cancer diagnosis.

Material and Methods: A retrospective analysis of patients who prostate-specific antigen (PSA) values were 4 -20 ng/dl. Patients inclusion are independent of age, clinical findings, histological results or Gleason score. Digital rectal examination (DRE), free PSA (fPSA), transrectal ultrasonography (TUS), PSA density and echo-guided prostatic biopsy were done before diagnosis.

Servicio de Urología, Hospital Privado de Comunidad, Córdoba 4545, Mar del Plata, Argentina.

Correspondencia: Tobía González, Sebastián G.
Calle 56 N° 697, 6° B (1900) La Plata, Argentina
e-mail: stobiagonzalez@hotmail.com

Trabajo galardonado con el Premio
"Dr. Luis Paglière, 2002"

Results: The studied group was formed for 65 males with a mean age of 71 years, and PSA serum levels between 4 - 20 ng/dl. Mean fPSA was 1.56 (± 0.6756) and the mean fPSA/tPSA was 0.1792 (± 0.436). When we analyzed DRE and prostatic biopsy results association, the statistic value was 20.31% ($p = 0.0000$). There is an statistically significance to predict the adenocarcinoma probability in the cohort when the DRE was abnormal and the fPSA/tPSA was lower than 0.23.

Conclusion: With this results we think that is convenient the incorporation of fPSA/tPSA into the diagnostic algorithm for prostate adenocarcinoma clinically significative and potentially healing, taking in mind the association of abnormal DRE with fPSA/tPSA value lower than 0.23.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, N° 4, Pág. 180, 2002)

Key words: Prostate cancer; Prostate specific antigen (PSA).

INTRODUCCIÓN

El antígeno prostático específico (APE) ha sustituido a la fosfatasa ácida prostática como marcador tumoral prostática de elección, es claro que es un marcador tumoral superior tanto para el diagnóstico como para la estadificación o la vigilancia de la respuesta al tratamiento, pero no es perfecto^(1,2).

Teniendo en cuenta que no es específico del cáncer prostático, ni siquiera órgano específico, y que el cáncer de próstata afecta a los pacientes a una edad en la que la prevalencia de hiperplasia benigna de próstata (HPB) es elevada, se han desarrollado varios parámetros para mejorar la sensibilidad y especificidad del APE: densidad de APE (DAPE) que es el resultado de la concentración sanguínea de APE/tamaño prostático; velocidad de APE (modificación sérica de APE con el tiempo); valores de referencia específicos para la edad; y APE libre (APE-l)⁽³⁻¹³⁾.

Aproximadamente el 25-30% de las HPB y el 80% de los cánceres de próstata muestran un valor de APE mayor de 4 ng/ml. Aproximadamente el 20% de los pacientes con cáncer de próstata diagnosticados presentan menos de 4 ng/ml de APE^(11, 15-16). Si el valor del APE fuera el único criterio diagnóstico, estos pacientes no serían diagnosticados.

Varios investigadores han demostrado que el APE existe en diversas formas moleculares en el suero y que las concentraciones de estas formas moleculares varían según las características patológicas de la glándula prostática. El complejo covalente APE - Alfa-1-antitripsina (ACT), constituye la principal forma molecular del APE en el suero. Existe una forma libre de APE que no forma complejos que es menos abundante⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

En 1991 se demostró que la proporción de APE formando complejos con ACT era mayor en los pacientes con cáncer de próstata que en los hombres con HPB. Se demostró que la proporción APE-l/APE total (APE-t), era significativamente más baja en los pacientes con cáncer que en los que presentaban HPB⁽²⁰⁾.

Existe una zona, denominada "zona refleja", que es aquella conformada por los pacientes con valores de APE entre 4 - 20 ng/ml, donde la aplicación del cociente APE-l/APE-t puede incrementar la especificidad del APE para el diagnóstico de cáncer de próstata⁽²¹⁻²²⁾.

Se realiza un estudio retrospectivo con el objetivo de analizar la utilidad del cociente APE-l/APE-t como método diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con valores de APE entre 4 - 20 ng/dl.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes: Se realizó el análisis retrospectivo de pacientes que presentaban al momento del diagnóstico valores de APE entre 4-20 ng/dl.

La inclusión de los pacientes se efectuó independientemente de la edad, estadificación clínica, resultado de anatomía patológica y gradación histológica de Gleason.

A todos los pacientes se les practicó examen digital de la próstata (TR); medición de APE. APE-l y APE-l/APE-t; ecografía prostática transrectal (ETR), calculando el APE esperado según el volumen prostático; y punción biopsia ecodirigida previo al diagnóstico.

Análisis estadísticos: Para estimar la variable TR con respecto al resultado de la biopsia, se analizó la correspondiente tabla de contingencia, utilizando una prueba de Chi-cuadrado. Se estudió la forma distribucional de la variable continua APE-l/APE-t a través de un gráfico de Q-Q. Una vez confirmada la distribución normal, se procedió a analizar la diferencia de medias del cociente APE-l/APE-t entre los grupos determinados por el resultado de las biopsias a través de un test de T.

Finalmente, se ajustó un modelo de regresión logística con selección de variables.

La precisión de diagnóstico es la característica fundamental del test en sí mismo. La precisión de un test con resultado binario se resume en dos parámetros, la sensibilidad y la especificidad. El espectro entero de pares de sensibilidad y especificidad proveen un gráfi-

co completo de la precisión del test. Dicho gráfico es la curva ROC, un gráfico de todos los pares de sensibilidad y especificidad resultantes de la variación continua de un umbral de decisión sobre el rango entero de resultados observados. Una manera conveniente y global para cuantificar la precisión es expresar su funcionamiento a través de un número mediante el gráfico ROC (Area bajo la curva = A). Se calcularon las curvas ROC correspondientes al modelo de regresión logística para facilitar la búsqueda de un punto de corte.

RESULTADOS

La población estudiada estaba formada por 65 pacientes de sexo masculino, con una edad promedio de 71 años, con valores de APE entre 4-20 ng/dl. El valor promedio de APE-I fue de 1,5608 ($\pm 0,6756$) y del cociente APE-I/APE-t de 0,1792 ($\pm 0,436$). Se analizó si la distribución del cociente APE-I/APE-t corresponde a una distribución normal a través de un gráfico de Q-Q, obteniéndose un resultado positivo.

Se realizó un test de t de diferencia de medias de APE-I/APE-t entre el subgrupo con APE entre 4-10 ng/dl y el total de la población estudiada no llegando a ser estadísticamente significativa la diferencia ($p=0,18$).

La correlación de *Pearson* entre el cociente APE-I/APE-t y edad es de 0,071. Se seleccionaron los pacientes con el resultado de las biopsias con diagnóstico de adenocarcinoma para analizar la correlación de *Pearson* entre el cociente APE-I/APE-t y la edad, obteniéndose un valor de correlación de 0,216.

Dentro de esta serie, el resultado del TR fue normal en el 53,80% y sospechoso de cáncer en el 41,5% (Gráfico 1). Al analizar independientemente el resultado de las biopsias se evidenció que el 35,40% ($n=23$) presentaban el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata y el 64,60% ($n=42$) de HPB.

Al realizar el análisis la asociación entre los resultados del TR y los resultados de las biopsias, se obtuvo un valor estadístico de 20,31%, con un valor de $p=0,0000$. Esto significa que existe entonces una asociación estadísticamente muy significativa entre ambas variables.

Se observó un valor de $p=0,000$ correspondiente al test de diferencia de valores medios entre las medias del cociente APE-I/APE-t correspondientes a adenocarcinoma y HPB respectivamente, indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa. Esta situación se ve reflejada en los Gráficos II, III y IV, y en las Tablas I y II.

Para analizar la relación entre la ecografía transrectal y el resultado de las biopsias, se consideró la diferencia del APE esperado, calculado por ecografía, y el APE-t del paciente, a esta diferencia se la denominó APEDIF. En la Tabla III se muestra un análisis descriptivo de la APEDIF en los grupos determinados por los resultados de las biopsias. Asumiendo igualdad de varianzas, se obtuvo un estadístico de -3 con un valor de $p=0,00$, indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de APEDIF correspondientes a cada entidad patológica. Se analizó si la distribución de la variable APE libre/APE total corresponde a una distribución normal a través de un gráfico Q-Q y se obtuvo un resultado positivo.

Resultado *sospechoso "Crosstabulation"

		Sospechoso		Total
		F	T	
Resultado	Adenocarcinoma	4	18	22
	Hiperplasia nodular	31	9	20
Total		35	27	62

Tabla I. Tabla de contingencia entre las variables "sospechoso" y "resultado".

Grupo estadístico

	Res.	N	Media	Desvío	Error estándar
				estándar	Media
PSA libre	A	23	0,1348	4,718 E-02	9,838 E-03
	H	42	0,2036	5,963 E-02	9,200 E-03

Tabla II. Cantidad de individuos, media, desvío estándar y error estándar de la variable APE libre/APE total en cada uno de los grupos determinados por la variable resultado. (A= Adenoca, H= HPB).

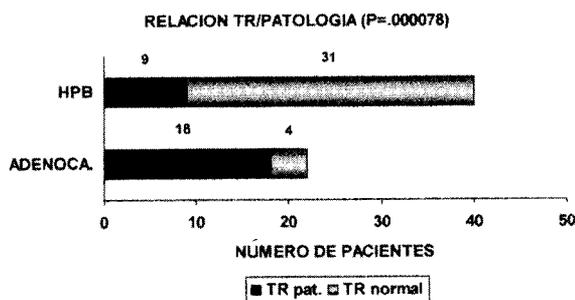


Gráfico I. Relación entre el Tacto rectal y el resultado de las biopsias.

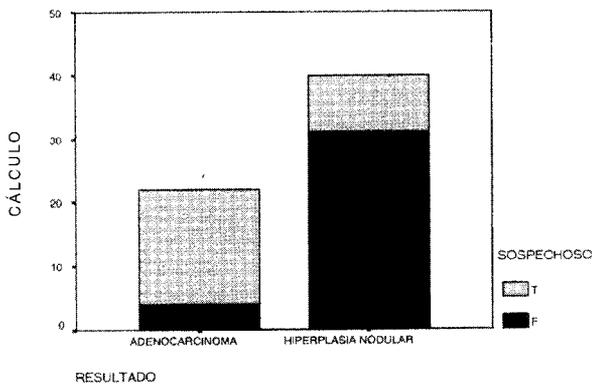


Gráfico II. Diagrama de barras comparativas de la variable "sospechoso" dentro de cada categoría de la variable "resultado".

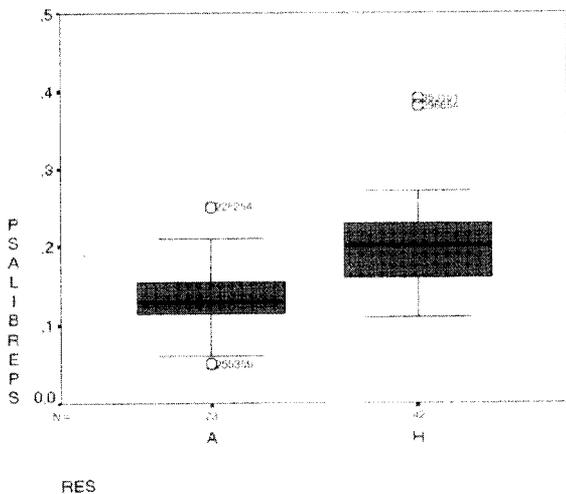


Gráfico III. Diagrama de Box-plot para la variable APE libre/APE total. (A= Adenoca, H= HPB).

		Grupo estadístico			
	Res.	N	Media	Desvío estándar	Error estándar Media
PSADIF	A	19	-3,8895	6,4531	1,4894
	H	34	1,1235	5,4474	0,9342

Tabla III. Cantidad de individuos, media, desvío estándar y error estándar de la variable resultado (A= Adenoca, H= HPB).

Para predecir la probabilidad de adenocarcinoma entre la población estudiada se seleccionaron el TR y el cociente APE-l/APE-t. Estas variables resultaron de una selección por etapas, buscando las predicciones más ajustadas a los valores observados. El dato de los valores aportados por el APE esperado no aporta una cantidad significativa de información (una vez consideradas las otras dos variables). Con esto se logró predecir acertadamente un 85% de los casos como se detalla en la Tabla IV.

Para calcular la probabilidad estimada por este modelo debe usarse la expresión:

$$P(\text{adenocarcinoma}) = \frac{e^{2,9 * \text{sospechoso} - 34,6 * \text{psalib} / \text{psatotal} + 3,56}}{1 + e^{2,9 * \text{sospechoso} - 34,6 * \text{psalib} / \text{psatotal} + 3,56}}$$

Con estos resultados se evidencia una significancia estadística para ambos coeficientes de esta ecuación ($p = 0,0010$ para TR y $p = 0,0009$ para APE-l/APE-t), como se muestra en la Tabla V. Cuando se realiza la curva ROC del modelo logístico, se observa un área bajo la curva de 0,9262 con un error estándar de 0,032, lo que evidencia un alto índice de sensibilidad y especificidad, superior al hallado en la curva ROC independiente para el cociente APE-l/APE-t (área bajo la curva de 0,8313) como se observa en el Gráfico V.

En el Gráfico VI se demuestra que realizando un corte en el valor de cociente APE-l/APE-t de 0,13, se diagnosticaron un 69,56% (16/23) de los adenocarcinomas, con un diagnóstico por biopsia del 16,66% (7/42) de HPB; al analizar la población realizando el corte en el valor de cociente en 0,18, el porcentaje de adenocarcinoma fue del 91,30% (21/23) y de BPB fue del 42,85% (18/42). Por último, cuando se eleva el rango de corte a 0,23, el porcentaje de adenocarcinoma diagnosticados fue del 95,65% (22/23) y de HPB del 78,57% (33/42).

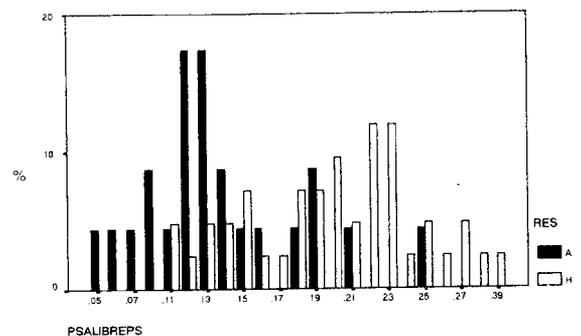


Gráfico IV. Diagrama de barras para la variable APE libre/APE total en los grupos determinados por la variable resultado. (A= Adenoca, H= HPB).

DISCUSIÓN

En la mayor parte de los estudios, el cociente APE-I/APE-t ha demostrado ser clínicamente útil. El mejor espectro en que el cociente contribuyó a la mayor utilidad de la prueba de APE fue entre 3 - 20 ng/dl, denominado espectro reflejo⁽²⁰⁻²⁸⁾.

Se ha señalado que el límite alto de la normalidad del cociente APE-I/APE-t es constante, independientemente de la edad, coincidiendo con lo evaluado en nuestra serie⁽¹⁹⁾.

En un estudio realizado con un grupo de pacientes con valores de APE-t entre 4-20 ng/dl, se determinó un valor límite de cociente APE-I/APE-t de 0,24, que detectó el 95% de los cánceres⁽²¹⁾, coincidiendo con nuestra serie donde se evidencia un 95,65% de los adenocarcinomas diagnosticados cuando el valor de corte del cociente fue de 0,23, siendo esta relación adecuada para la indicación de biopsia prostática, aunque en la población estudiada con el mismo valor de corte se biopsiaron el 78,57% de las HPB, por lo que tendría mayor beneficio utilizar un valor de corte menor, ya que cuando el valor de corte es de 0,18 el porcentaje de

diagnóstico de HPB es de 42,85%, reduciéndose significativamente el número de falsos positivos, con un porcentaje del 91,30% de los adenocarcinomas diagnosticados, asumiendo que si el cáncer prostático es clínicamente significativo será detectado más tarde en un estadio todavía curable.

Al analizar conjuntamente las variables de TR y APE-I/APE-t, se evidencia una mayor probabilidad de diagnóstico de adenocarcinoma, ya que las dos variables son significativas para los valores predichos de acuerdo con el modelo de regresión logística, considerando al TR sospechoso como una variable importante para la probabilidad de adenocarcinoma en la población con APE entre 4-20, debiéndose indicar la biopsia cuando el TR es sospechoso de adenocarcinoma y el cociente es menor de 0,23.

Existen estudios publicados en los cuales el porcentaje de APE libre fue útil para distinguir los cánceres

	Predicho		Porcent. correcto
	H	A	
	H A	H A	
Observado	+	+	+
H H	37	3	92,50%
A A	6	16	72,73%
	Total		85,48%

Tabla IV. Probabilidad de Adenocarcinoma comparando el Tacto rectal (Predicho) y el cociente APE libre/Ape total (observado). El punto de corte es 0,50. (A= Adenoca, H= HPB).

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.
Sospechoso ⁽¹⁾	2,9100	0,8864	10,7771	1	0,0010
V13	-34,5896	10,4271	11,0043	1	0,0009
Constante	3,5616	1,5895	5,0206	1	0,0250

Tabla V. Nivel de significación de los coeficientes de Tacto rectal y APE libre/APE total.

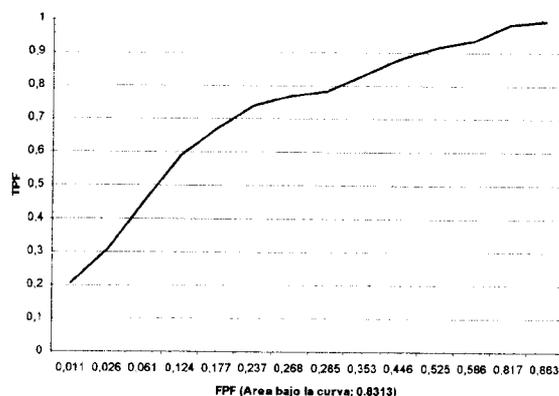


Gráfico V. Curva ROC para APE libre/APE total.

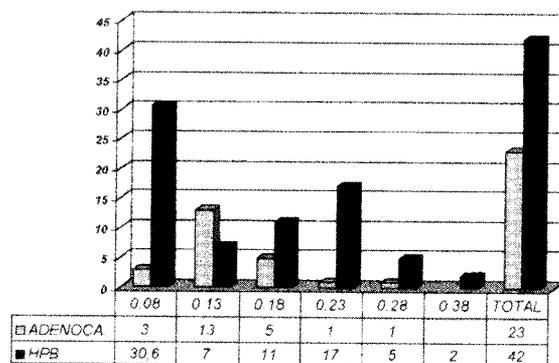


Gráfico VI. Comparación de los resultados de las biopsias con distintos valores de corte del cociente APE libre/APE total.

res prostáticos potencialmente agresivos de los no agresivos⁽²⁹⁾, esta variable no ha sido evaluada en este trabajo.

La utilización del índice APE-I/APE-t tiene una relación costo-eficacia mejor que la del APE esperado en las pruebas de detección selectiva debido a que no exige la realización de ecografía en todos los pacientes, de todas maneras este valor tomado independientemente fue estadísticamente significativo (0,00), aunque cuando se realizó el estudio multivariable no aportó una cantidad significativa de información en comparación con el TR y el cociente APE-I/APE-t.

CONCLUSIÓN

Con todos estos resultados consideramos conveniente la incorporación del cociente APE-I/APE-t dentro del algoritmo diagnóstico para la detección de adenocarcinoma prostático clínicamente significativo y potencialmente curable, teniendo en cuenta la asociación del TR sospechoso con los valores menores de 0,23 de cociente; como resultado, varias biopsias serán eliminadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montie, J. E. y Meyers, S. E.: Definición del marcador tumoral ideal para el cáncer de próstata. *Cl. Urol. Nor Am.*, 2: 267-273, 1997.
2. Semjonow, A.; Hamm, M.; Rathert, P. y Hertle, L.: Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ confined prostatic cancer. *Br. J. Urol.*, 73: 538-543, 1994.
3. Diamandis, E. P. y Yu, H.: Orígenes no prostáticos del antígeno prostático específico, *Cl. Urol. Nor Am.*, 2: 303-314, 1997.
4. Morton, J. J.; Howe, S. F.; Lowell, J. A. y col.: Influence of end-stage renal disease and renal transplantation on serum prostate-specific antigen. *Br. J. Urol.*, 75: 498-501, 1995.
5. Bahnson, R. R.: Elevation of prostate-specific antigen from bacillus Calmette-Guerin induced granulomatous prostatitis. *J. Urol.*, 146: 1368, 1991.
6. Dalton, D. L.: Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 33: 465, 1989.
7. Deliveliotis, C.; Alivizatos, G.; Stavropoulos, N. J. y col.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol. Int.*, 53: 186, 1994.
8. Anderson, J. R.; Strickland, D.; Corbin D. y col.: Age specific ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology* 46: 54, 1995.
9. Oesterling, J. E.; Jacobsen, S. J.; Chute, C. G. y col.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270: 860, 1993.
10. Carter, H. B.; Pearson, J. D.; Metter, J. E. y col.: Longitudinal evaluation of prostate antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267: 2215, 1992.
11. Catalona, W. J.; Richie, J. P.; Ahmann, F. R. y col.: 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.* 151: 1283, 1994.
12. Benson, M. C.; Whang, I. S.; Olson, C. A. y col.: The use of prostate specific antigen density (PSAD) to enhance the predictive value of intermediate levels of serum PSA. *J. Urol.*, 147: 817, 1992.
13. Bazinet, M.; Meshref, A. A.; Trudel C. y col.: Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostate carcinoma. *Urology*, 43: 44, 1994.
14. Wolff, J. M.; Boeckmann, W.; Effert, P. J. y col.: Evaluation of patients with diseases of the prostate using prostate-specific antigen density. *Br. J. Urol.*, 76: 41-46, 1995.
15. Brawer, M. K. y Lange P. H.: Prostate-specific antigen: Its role in early detection, staging, and monitoring patients with prostatic carcinoma. *J. Endourol.*, 3: 227, 1989.
16. Cooner, W. M.; Mosley, B. R.; Rutherford, Jr. C. L. y col.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital examination and prostate specific antigen. *J. Urol.*, 143: 1146, 1990.
17. Lilja, H.; Christensson, A.; Dahlén, U. y col.: Prostate specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Cl. Chem* 37: 1618, 1991.
18. Stenman, U. H.; Hakama, M.; Knekt, P. y col.: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha-1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 344: 1594, 1994.
19. Oesterling, J. E.; Jacobsen, S. J.; Klee, G. G. y col.: Free complexed, and total serum PSA: The establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol.* 154: 1090, 1995.
20. Stenman, U. H.; Lenonen, J.; Alifthan, H. y col.: 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 complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* 51: 222, 1991.
21. Vashi, A. R.; Wojno, K. J.; Vessella, R. L. y col.: Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free-PSA in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology*, 49: 19-27, 1997.
22. Catalona, W. J.; Colberg, J. W. y Smith, D. S.: Measurement of percent free-PSA improves specificity for lower PSA cutoff in prostate cancer screening. *J. Urol.*, 155: 422A, 1996.
23. Catalona, W. J.; Smith, D. S.; Wolfert, R. L. y col.: Evaluation of percentage of free prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 274: 1214, 1995.
24. Leung, H. Y.; Lai, L. C.; Day, J.: Serum free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Br. J. Urol.*, 80: 256-259, 1997.
25. Morote J.; Eencabo, G.; López, M. A. y col.: The free-to-total serum prostatic specific antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer. *Br. J. Urol.*, 83: 1003-1006, 1999.
26. Collins, G. N.; Alexandrou, K.; Wynn-Davies, A. y col.: Free prostate-specific antigen 'in the field': a useful adjunct to standard clinical practice. *Br. J. Urol.*, 83: 1000-1002, 1999.
27. Bangma, C. H.; Kranse, R.; Blijenberg, B. y col.: The va-

- lue of screening tests in the detection of prostate cancer: A simulation of the role of the F/T ratio, age specific reference ranges, and PSA density. *Urology*, 1996.
28. Bjork, T.; Lilja, H. y Christensson, A.: The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *Br. J. Urol.*, 1021-1027, 1999.
29. Arcangeli, C. G.; Shephard, D. L.; Smith, D. S. y col.: Correlation of percent free-PSA with pathologic features of prostatic carcinomas. *J. Urol.*, 155: 415A, 1996.