

## FREE TO TOTAL PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN RATIO FOR THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

ERNANI L. RHODEN, CHARLES E. RIEDNER, RAFAEL MAFFESSONI, DANIEL GOBBI, CLÁUDIO TELÖKEN, CARLOS A. V. SOUTO

Division of Urology, Federal Foundation School of Medicine of Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS, Brazil

### ABSTRACT

**Objectives:** This study was carried out to determine the best free to total prostatic specific antigen (PSA) ratio (FTR) for the diagnosis of prostate cancer (PC) and benign prostatic hyperplasia (BPH).

**Materials and Methods:** A hundred and forty-nine patients with total prostatic specific antigen (PSA) levels ranging from 4.1 to 10 ng/ml assessed by the chemoluminescence method were selected for this study. The mean age of the patients was 65.2 years old and the mean PSA level was 5.63 ng/ml. All patients underwent ultrasound guided prostate biopsy and 40 (26.89%) were found to have prostate carcinoma. A Receiver Operating Characteristic Curve (ROC curve) was used as a method to compare the diagnosis of PC and BPH. The Chi-square test was used for statistical analysis.

**Results:** The FTR for PC and BPH was 12.6% and 21.2%, respectively. The ROC curve demonstrated that the most sensible and specific percentage for FTR in the PC diagnosis was 11%.

**Conclusion:** According to our results, the FTR threshold of 11% seems to be more accurate for the diagnosis of PC in patients with PSA levels between 4.1 and 10 ng/ml.

**Key words:** prostate; prostate-specific antigen; prostatic neoplasms; prostatic cancer; diagnosis  
**Braz J Urol, 27: 454-460, 2001**

### INTRODUÇÃO

A dosagem sérica do PSA confere um aumento na taxa de detecção do CAP da ordem de 81% sobre o toque digital da glândula isoladamente (1-3). Ainda, o diagnóstico de CAP localizado, potencialmente curável, é duplicado com o emprego do PSA (4).

Entretanto, para o subgrupo seletivo de pacientes com PSA na faixa de 4 a 10 ng/ml, a utilidade deste marcador não tem sido totalmente esclarecida, em função da sua baixa especificidade (5).

Com concentrações de PSA acima de 10 ng/ml é referida uma taxa de detecção de CAP da ordem de 53% (6,7). Por outro lado, abaixo de 4 ng/dl verifica-se taxas muito baixas de detecção de

neoplasia. Todavia, entre 4 e 10 ng/ml, a probabilidade de um CAP ser detectado à biópsia atinge cifras de 26%, o que leva à conclusão de que teremos 75% de biópsias desnecessárias se todos os indivíduos fossem submetidos a esse procedimento (3,7).

Com o intuito de aumentar a especificidade do PSA, têm-se empregado diversos artifícios, tais como os diferentes pontos de corte de PSA baseados na idade do paciente, o PSA-densidade (PSAT dividido pelo volume da próstata) e a determinação da fração livre do PSA, expressa sob a forma da relação entre esta e a fração total – relação PSAL/PSAT (RLT = PSA livre / PSA total). Trabalhos demonstram que o PSAL encontra-se diminuído na neoplasia prostática, bem como a RLT (8,9).

Nesse aspecto, diversos autores apresentaram pontos de corte divergentes e por vezes contraditórios

para a RLT (9-12). Muito desta divergência tem sido causada pela utilização de métodos de determinação da concentração de PSAT e PSAL distintos (13).

Com a finalidade de encontrar, em nosso meio, o ponto de corte a partir do qual RLT é mais preditiva de CAP e de hiperplasia benigna da próstata (HPB), analisamos amostras de uma série de pacientes com PSAT entre 4.1 e 10 ng/ml, determinado pelo método de quimiluminescência.

## MATERIAL E MÉTODOS

Cento e quarenta e nove pacientes consecutivos com PSAT na faixa de 4.1 a 10 ng/ml foram estudados, no período de 1999 a 2000.

Excluiu-se do presente estudo pacientes sondados, com quadro clínico e diagnóstico de prostatite, infecção urinária ou aqueles que haviam sido submetidos a alguma manipulação do trato urinário baixo em um período de 3 semanas prévio à determinação do PSA.

A idade dos pacientes variou de 42 a 81 anos, com média de 65.2 anos e mediana de 66 anos. 123 pacientes eram brancos (93.2%) e 9 (6.8%) eram pretos. Quarenta e um (27.5%) apresentavam toque retal com nódulo, sendo que 45 (30.2%) apresentavam nódulo na ecografia transretal.

Todas as dosagens de PSAT foram determinadas no mesmo laboratório, através do método de quimiluminescência, utilizando-se para tal "kits" ACSPSA, laboratório Ciba-Corning, o qual tem como limites de referência da normalidade os valores de 0 a 4 ng/ml. O valor do PSAT variou de 4.1 a 10.0 ng/ml, com média de 5.63 ng/ml e mediana de 4.93 ng/ml.

A dosagem da fração livre do PSA foi realizada concomitantemente à determinação da fração total deste, através da técnica de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho ACS:Centaur e kit 2-ADVIA-Centaur (Bayer®), o qual tem como limites de referência valores inferiores a 0.7 ng/ml. O valor do APEL variou de 0.02 a 3.01 ng/ml, com média de 1.21 ng/ml e mediana de 1.10 ng/ml.

A RLT do PSA foi obtida através da divisão do valor do PSAT pela dosagem da fração livre deste, sendo seu valor expresso sob a forma de percentagem.

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia prostática guiada por ecografia transretal, obtendo-se no mínimo 3 fragmentos de cada lobo. Os exames anatomopatológicos das biópsias, todos realizados no laboratório de patologia desta instituição, mostraram CAP em 40 (26.84%) e HPB em 109 (73.2%).

Os diferentes pontos de corte da RLT e o diagnóstico anatomopatológico da biópsia de próstata foram analisados através do teste do chi-quadrado. Calculou-se a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de CAP e de HPB para cada valor da RLT, analisando-se estes dados a seguir através da construção de uma Receiver Operating Characteristic Curve (curva ROC), através do programa StatsDirect®.

Analisou-se dessa forma os dados, identificando-se os pontos de corte da RLT ideais para o diagnóstico de HPB e de CAP, baseado na maior sensibilidade e especificidade possíveis, obtendo-se a razão de chances para cada uma das patologias, ou seja, quantas vezes é mais (ou menos) provável obter uma RLT diagnóstica nestas situações.

Considerou-se estatisticamente significativo um erro alfa de 99% ( $p < 0.01$ ).

## RESULTADOS

A RLT variou entre 0.3% a 52%, com média e mediana de 18%.

No subgrupo de pacientes com diagnóstico de CAP, esta relação variou de 0.3% a 40%, com média de 12.6% e mediana de 10.5%.

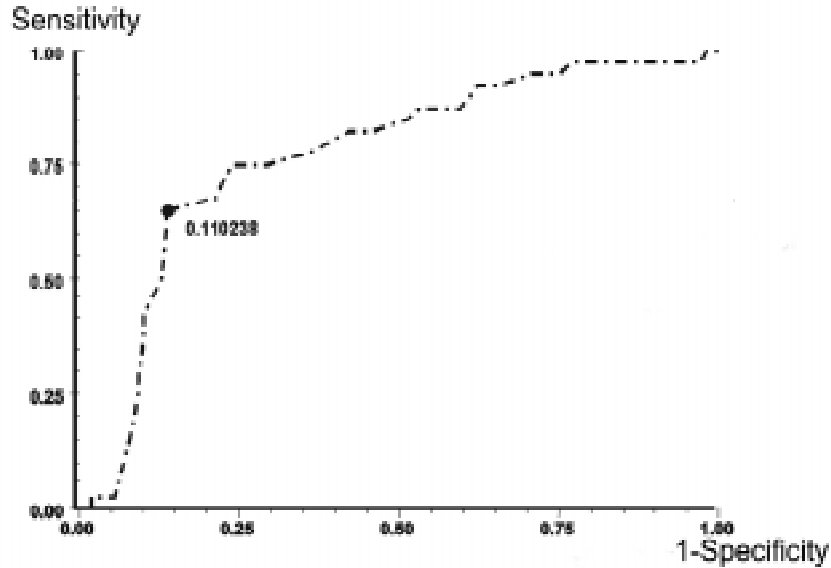
Nos pacientes com HPB, a RLT variou de 0.3% a 52%, com média de 21.2% e mediana de 20%.

Esse intervalo de valores, analisado mediante a construção de uma curva ROC (Figure-1), mostra que a RLT de 11% ( $RLT < 0.110238$ ) é a fração que, nesta amostra, apresentou proporcionalmente as melhores taxas de sensibilidade (65%) e de especificidade (86.23%) para o diagnóstico de CAP ( $p < 0.001$ ), apresentando razão de chances de 11.64 (IC de 95% = 4.58 a 30.20). O mesmo valor foi o mais adequado para o diagnóstico de HPB (Figure-2), com sensibilidade de 86.23% e especificidade de 65%

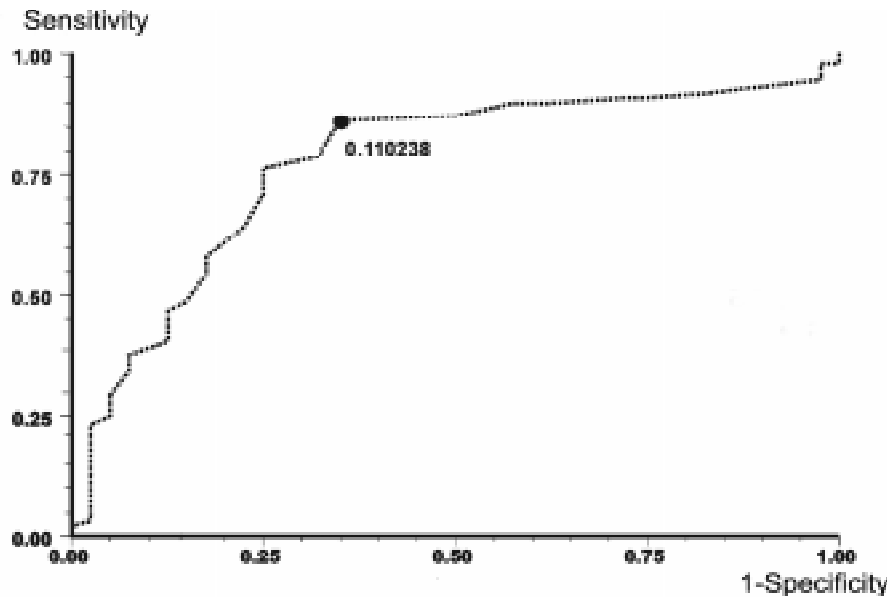
FREE TO TOTAL PSA RATIO

quando  $RLT \geq 11\%$  ( $p < 0.001$ ), apresentando razão de chances idêntica à citada para o diagnóstico de CAP.

A análise das curvas ROC para o diagnóstico de CAP e de HPB, conforme as diversas RLT, são expostas na Figure-3.



**Figure 1** - Free to total PSA ratio: cut off point for CAP diagnosis. Area under ROC curve by extended trapezoidal rule = 0.772133; Wilcoxon estimate (95% CI) of area under ROC curve = 0.772133 (0.675709 to 0.868557); Optimum cut-off point selected = 0.110238; Sensitivity = 0.65; Specificity = 0.862385; Odds-ratio = 11.64 (95% IC = 4.58 to 30.20); Chi-square = 38.52.



**Figure 2** - Free to total PSA ratio: cut off point for BPH diagnosis. Area under ROC curve by extended trapezoidal rule = 0.772133; Wilcoxon estimate (95% CI) of area under ROC curve = 0.772133 (0.690756 to 0.85351); Optimum cut-off point selected = 0.110238; Sensitivity = 0.862385; Specificity = 0.65; Odds-ratio = 11.64 (95% IC = 4.58 to 30.20); Chi-square = 38.52.

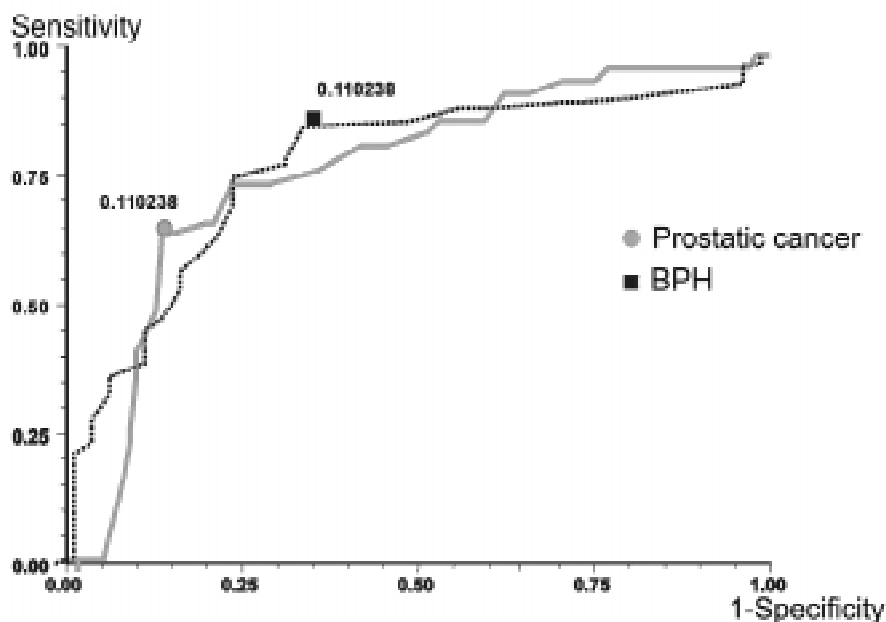


Figure 3 - ROC curve superposition for Prostatic cancer and BPH according to free to total PSA ratio.

## DISCUSSÃO

O valor sérico do PSA a partir do qual devemos realizar uma biópsia prostática tem sido alvo de controvérsias. Smith et al. (5) citam que 2.5 ng/ml seria o valor ideal, enquanto a maioria dos autores utilizam 4 ng/ml (14). Todavia, é acima de 10 ng/ml que a proporção de pacientes com neoplasia, aproximadamente 50%, é significativamente alta para justificar a realização de biópsias prostáticas de uma forma mais generalizada (6,7).

Já na chamada zona intermediária (gray-zone), ou seja, valores de PSA abaixo de 10 ng/ml e acima de 4 ng/ml (ou 2.5 ng/ml), a taxa de falsos positivos do método é significativa (aproximadamente 75%), imputando em desconforto e morbidade, representados pelas biópsias desnecessárias em parcela significativa dos indivíduos (3,7).

Neste aspecto, autores têm empregado diversas táticas com fins de aumentar a especificidade do PSAT, cada qual imputando em respectivas tendências. O PSA-velocidade, por exemplo, apresenta a variabilidade diária do valor do PSA sérico (aproximadamente de 30%) e a variabilidade

intrínseca ao teste (8 a 15%) como fatores de confusão (15,16). O PSA-densidade tem a necessidade de emprego de ecografia de rotina, com certa limitação para obtenção do volume glandular exato (17). O PSA-idade apresenta diminuição do número de diagnósticos de câncer de próstata em pacientes idosos (20% na faixa de 60 a 69 anos e 60% na faixa de 70 a 79 anos) (3). Similarmente, a determinação do PSAL e da RLT tem nos seus distintos pontos de corte possíveis e nas suas variações, conforme o método de determinação utilizado, suas principais tendências.

O método de dosagem do PSAT e do PSAL tem repercussão direta na utilidade da RLT como indicativa de câncer em pacientes com PSAT na faixa de 4.1 a 10 ng/ml. Patel et al. (13), verificou que a RLT só é útil clinicamente quando as duas dosagens são feitas pela mesma técnica. Ainda, verificaram que o ponto de corte ideal variava dentro da faixa de 10% a 20%, conforme o método de dosagem do PSA total e livre.

Usando o método de Hybritec®, tem-se relatado 95% de sensibilidade para o diagnóstico de CAP com a utilização do ponto de corte de 15% para a RLT, apesar de 46% dos casos de HPB terem níveis

inferiores a este valor (10). Higashihara et al. (12) consideram 12% o valor ideal da RLT, sendo este da ordem de 18% segundo Christensson et al (9). Já Chen et al. (11) citam que a RLT seria diagnóstica de neoplasia de próstata apenas quando inferior a 7% e de benignidade quando superior a 25%, sendo os valores neste íterim não-diagnósticos.

Ainda, a procura pelo ponto de corte mais adequado para a RLT tem sido também estudada recentemente por Catalona et al. (3), que, mediante análise da curva ROC, estabeleceu como ideal o valor de 25%, o qual apresentava sensibilidade de 95% e especificidade de 20%, com o emprego da técnica de Hybritec ®. Este aspecto representa, sem dúvida, a preocupação do autor com a detecção do CAP de uma forma extremamente ampla, porém com taxas de especificidade muito baixas. Ou seja, muito provavelmente um contingente grande de indivíduos foi submetido a biópsia prostática desnecessariamente. Certamente este aspecto reflete a intenção de não deixar passar despercebido indivíduos com CAP (alta sensibilidade) em detrimento da especificidade do método. Em nossa série, utilizando-se a técnica de quimiluminescência para a dosagem do PSA livre, o valor correspondente, que possui 95% de sensibilidade e 26% de especificidade, foi de 26%.

Entretanto, nos parece que o melhor método diagnóstico é aquele que apresenta as maiores taxas de sensibilidade e especificidade possíveis, haja vista que a biópsia da próstata não é isenta de complicações e também implica em aumento significativo de custos ao sistema de saúde, principalmente se considerarmos países em desenvolvimento e com sérios problemas econômicos.

Portanto, em função do exposto e dos dados obtidos nesta série, considerando-se pacientes na faixa de 4.1 a 10 ng/ml de PSAT e utilizando-se o método de quimiluminescência, a RLT menor que 11% parece ser aquela que reúne proporcionalmente as melhores taxas de sensibilidade e especificidade no diagnóstico de CAP. O mesmo ocorre quando a RLT for maior que 11%, considerando-se o diagnóstico de HPB.

Apesar desta citada óptica estatística, deve-se ressaltar que a escolha de um ponto de corte através da curva ROC é sempre arbitrária, ao se considerar

sua aplicabilidade clínica. Esta, idealmente, requereria um teste com sensibilidade e especificidade próximas a 100%. Entretanto, ao selecionar um método com maior especificidade, perde-se em sensibilidade. Em nossa série, 35% dos casos de CAP não apresentavam RLT inferior ao ponto de corte selecionado (11%).

## CONCLUSÃO

A utilização do ponto de corte de 11% para a RLT ( $RLT < 0.11$ ) nos parece a mais adequada para o auxílio no diagnóstico de CAP mediante análise de nossa série, ao permitir associar-se a detecção do maior número de pacientes com neoplasia prostática e o menor número de falso-positivos. O mesmo valor parece ser o mais adequado para o diagnóstico de HPB ( $RLT \geq 0.11$ ).

## REFERÊNCIAS

1. Gold MH, Brawer MK. PSA: The Most Effective Serum Tumour Marker in Oncology. In: Belldegrun A, Kirby R, Oliver T (eds.). *New Perspectives in Prostate Cancer*. Oxford, Isis Med Media, pp 117-133, 1998.
2. Oesterling J: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 145: 907-923, 1991.
3. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR: Comparison of percent free PSA, PSA density and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*, 56: 255-260, 2000.
4. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*, 270: 948-954, 1993.
5. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD: Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA*, 276: 1309-1315, 1996.
6. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH: Screening for prostatic

- carcinoma with PSA. *J Urol*, 147: 841-845, 1992.
7. 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*, 157: 189-194, 1997.
  8. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK: Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostics performance of PSA in the diagnostic gray zone of total PSA. *Urology*, 46: 187-194, 1995.
  9. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H: Serum prostate-specific antigen complexed to alfa-1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 150: 100-105, 1993.
  10. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson 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*, 156: 350-354, 1996.
  11. Chen Z, Komatsu K, Prestigiacomo A, Stamey TA: Addition of purified prostate specific antigen to serum from female subjects: studies on the relative inhibition by alfa2-macroglobulin and alfa1-antichymotrypsin. *J Urol*, 47: 1357-1363, 1996.
  12. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, Kato M, Sugisaki H, Tomaru T: Significance of serum free prostatic-specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol*, 156: 1964-1968, 1996.
  13. Patel D, White PAE, Milford W: A comparison of six commercial assays for total and free prostate specific antigen (PSA): the predictive value of the ratio of free to total PSA. *BJU*, 85: 686-689, 1999.
  14. Myrtle JF, Klimley PG, Ivor LP, Bruni JF: Clinical Utility of Prostate Specific Antigen (PSA) in the Management of Prostate Cancer. In: *Advances in Cancer Diagnostics*. San Diego, Hybritech Inc, pp. 1-4, 1986.
  15. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK: Biological variation of prostate-specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*, 157: 2183-2190, 1997.
  16. Guess HÁ, Heyse JF, Gormley GJ: The effect of finasteride on prostate specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 22: 31-37, 1993.
  17. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH: Prostate-specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 147: 815-816, 1992.

---

*Received: March 30, 2001*

*Accepted after revision: August 13, 2001*

---

**Correspondence address:**

Dr. Ernani Luis Rhoden  
 Rua Jaraguá, 370 / 302  
 Porto Alegre, RS, 90450-140, Brazil  
 Fax: ++ (55) (51) 3333-3144  
 E-mail: ernanirh@terra.com.br

**COMENTÁRIO EDITORIAL - I**

Os autores apresentam dados de material original no qual investigam a efetividade da relação entre os níveis de PSA livre e PSA total no diagnóstico do câncer de próstata em 149 pacientes submetidos a biópsia prostática.

Nesta série, o diagnóstico de câncer ocorreu em 27% dos pacientes, valor similar ao encontrado pelas séries de St. Louis. O achado por si só é importante, pois há pouca literatura nacional sobre o assunto. Por exemplo, em uma série de 115 pacientes com PSA sérico entre 4.1 e 10.0 ng/ml analisados prospectivamente na Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas de São Paulo, a taxa de detecção de câncer foi bem menor (11.3%), utilizando-se biópsias sextantes da próstata (1).

A utilização das curvas ROC para determinar o melhor ponto de corte a ser utilizado por um teste diagnóstico é um método amplamente utilizado na literatura, mas nem sempre o critério matemático se aplica idealmente à prática clínica. A escolha do ponto de corte ideal reside na sensibilidade e na especificidade desejáveis de acordo com o desempenho do teste. Alguns, como Catalona, preferem perder em especificidade (fazendo um número importante de biópsias desnecessárias), mas ganhar em sensibilidade (não deixando de diagnosticar a maioria dos casos de câncer). Quando se escolhe um ponto de corte com base na curva ROC, sempre que se ganha em especificidade se perde em sensibilidade, e vice-versa. Desta forma, as curvas apresentadas pelos autores em sua casuística devem ser consideradas, mas a escolha do ponto de corte ideal ainda reside no julgamento clínico de cada um (2).

A necessidade de indicar uma biópsia prostática a um paciente com PSA elevado na “zona cinzenta” do diagnóstico (entre 4.1 e 10.0 ng/ml) deve ser definida por uma série de outras considerações, a saber: idade do paciente, história familiar, volume prostático, velocidade do PSA, densidade do PSA, toque retal, e expectativa de vida do mesmo, além da relação entre PSA livre e PSA total. Da mesma forma, as probabilidades de se encontrar câncer na biópsia

com base nestes achados devem ser discutidas com o paciente, e a decisão de indicar a biópsia deve ser sempre tomada em conjunto com o mesmo (2).

**Referências**

1. Carvalho GF: Diagnóstico do câncer de próstata em pacientes com dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) entre 4.1 e 10.0 ng/ml – estudo prospectivo de 115 pacientes. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1997.
2. Catalona WF, Ramos CG, Carvalho GF, Yan Y: Lowering PSA cutoffs to enhance detection of prostate cancer. *Urology*, 55: 791-795, 2000.

**Gustavo Franco Carvalho**  
Division of Urology  
Catholic University of PUCRS  
Porto Alegre, RS, Brazil

**COMENTÁRIO EDITORIAL - II**

Os autores apresentam de modo claro e elegante uma avaliação com pacientes de nosso meio, de como melhor otimizar o uso da relação PSA livre sobre total, para se indicar criteriosamente a biópsia prostática. Encontraram um ponto de corte de 11%, a partir do qual é mais preditivo o câncer ou a hiperplasia benigna, quando o PSA total encontra-se entre 4 e 10 ng/ml.

Como toda opção estatística, sempre quando se aumenta a sensibilidade do método, perde-se em especificidade. Mas, certamente, o fato necessita ser considerado, quando se pretende fazer o máximo pelo paciente.

**Homero Arruda**  
Division of Urology  
Federal University of São Paulo (Unifesp)  
São Paulo, SP, Brazil