

Índice PSA libre/PSA total: una herramienta para la detección precoz del cáncer de próstata

Free PSA/total PSA index: a tool for the early detection of prostate cancer

Dra. Elsie González Vidal; Dra. Grísel Rosquete López; Lic. Ana R. Sariol Matías; Magali Mena Fernández

Hospital Oncológico Provincial Marie Curie. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

El cáncer es un problema de salud mundial y en Cuba fallecen alrededor de 14 000 enfermos por año, constituye la segunda causa de muerte para todas las edades del país, (solo precedidas por las enfermedades cardiovasculares) y en particular el cáncer de próstata es la neoplasia más común en el hombre del mundo occidental, se estima que ocupa el segundo lugar en el hombre en Cuba. Es por ello que se han desarrollado múltiples estrategias para detectar esta enfermedad en formas tempranas curables y así reducir la tasa de mortalidad. Se propuso implantar una nueva herramienta para la detección del PSA, el índice de PSA libre/ PSA total, evaluando sus valores de referencia, comparando los métodos de medición del PSA total, estableciendo la factibilidad de su determinación en nuestro medio, así como validando su prevalencia y correlación clínica en la enfermedad prostática benigna y maligna. Se consideró que las implicaciones sociales y bioéticas del proyecto se corresponden con la inclusión dentro de las investigaciones ramales de los proyectos de medios auxiliares en el diagnóstico y del pesquiasaje de enfermedades que constituyen problemas de salud, como la entidad en cuestión. Por tanto, el alcance y cumplimiento de los objetivos propuestos, constituyen una aspiración que deseamos hacerla tangible a partir del impacto social que representa el proyecto,

destacando asimismo que los recursos materiales que interesa en esta investigación son prácticamente irrelevantes.

DeCS: NEOPLASIAS DE LA PRÓSTATA/diagnóstico; ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO/uso terapéutico

ABSTRACT

Cancer is a worldwide health problem and in Cuba died about 14 000 sickpeople per year, constitutes the second cause of death for all the ages of the country, (just preceded by cardiovascular diseases) and particularly prostate cancer is the most common neoplasia in the western world man, it is estimated that occupies the second place in Cuba. That is why multiple strategies to detect this disease in curable early forms and thus to reduce the mortality rate has developed. A new tool for the PSA detection, the free PSA / total PSA index was proposed to establish, evaluating its reference values', comparing the measurement methods of the total PSA, establishing the feasibility of its determination in our environment, as well as validating its prevalence and clinical correlation in the malignant and benign prostatic disease. It was considered that social and bioethics implications of the project correspond with the inclusion within the branch researches of the auxiliary means projects in the diagnosis and research of diseases that constitute health problems, as the entity in question. Therefore, the reach and fulfilment of the objectives proposed constitute an aspiration that we desire to do it tangible from the social impact that the project represents, likewise emphasizing that the material resources that really matter in this investigation are practically irrelevant.

DeCS: PROSTATIC NEOPLASMS/diagnosis; PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN/therapeutic use

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) constituye la neoplasia más común en el hombre, ocupa el primer lugar como causa de morbilidad en hombres mayores de 40 años en el hemisferio occidental. ¹ En el año 2006 el adenocarcinoma de próstata ocupó en

Cuba el tercer lugar en incidencia con relación a las 10 localizaciones de cáncer en uno y otro sexo.²

En Camagüey, se encuentra en segundo lugar en el hombre, superado solamente por el cáncer de pulmón. La tasa provincial de prevalencia en el año 2006 fue de 51.2 x 100 000 habitantes. Sin embargo, en el servicio de Oncología de nuestra institución, en el primer trimestre de este año, ocupó el primer lugar en incidencia en el sexo masculino. El diagnóstico del CaP se ha realizado mediante la biopsia a pacientes con un tacto rectal sospechoso, (mapeo histológico de la glándula) y por ecografía transrectal (solamente se realiza en el Hospital Amalia Simoni). Según Partin AW et al³ en 1971 Wang descubre el PSA (antígeno prostático específico), una glucoproteína que actúa como marcador inmunológico órgano-específico, que se localiza en las células acinares y el epitelio ductal del tejido prostático normal y maligno.

Su valor de referencia es 0 a 3.5ng/ml excepto en asiáticos y nativos norteamericanos que presentan límites superiores de normalidades por debajo de 2ng/ml. De ahí que el descubrimiento de PSA representa una alternativa diagnóstica. Sin embargo, no se considera al PSA como un marcador prostático ideal, toda vez que no se considera totalmente específico para la enfermedad neoplásica prostática ya que también la hiperplasia benigna prostática produce un significativo aumento en la concentración sérica del marcador, sobre todo, en el rango de 4 a 10ng/ml. Valores por encima de 10 ng/ml se consideran o son indicadores del CaP en por lo menos 2/3 de los pacientes dentro de este rango.⁴

De ahí que algunos investigadores se han motivado por la búsqueda de métodos para aumentar el nivel prescriptivo del PSA en el CaP. Entre ellos se encuentra la correlación entre el volumen prostático y el valor del PSA total⁵ que se denomina densidad, la correlación entre el aumento del PSA y su progresión en el tiempo, la correlación entre el PSA y la edad del paciente, y recientemente, las diversas formas moleculares del PSA total, las cuales han permitido aumentar el valor prescriptivo del PSA y mejorar la especificidad de la prueba para el diagnóstico del CaP. La mayor parte del PSA total del suero, entre el 70 y el 90 %, esta unida a la alfa quimotripsina, (la ACT). Existen además del ACT otros complejos del P SA total, el PSA-API (alfa-1 inhibidor de la proteasa) y el A 2 M PSA (alfa- dos macro globulina). El PSA libre tiene dos formas: B-PSA y el pro -PSA.

Entre las formas moleculares del PSA total se encuentra el complejo ACT-PSA el cual contiene entre un 70 y 90 % del PSA total. Sin embargo, el índice ACT/PSA total no ha mostrado una ventaja clara para la especificidad de la detección precoz del CP. También otra forma molecular consiste en el índice *ACT-PSA/PSA libre, pero tampoco parece ser una alternativa clínicamente aceptada o una herramienta

adicional para el diagnóstico. ⁶ Igualmente algunos investigadores han presentado estudios acerca del PSA acomplejado (PSAc), el cual más que una forma molecular, se considera un método específico. En un estudio multicéntrico, ⁶ se demostró que el PSAc es sólo el equivalente del PSA total para la detección temprana del cáncer de próstata.

Por último el A2MPSA es otra forma molecular que representa una proporción considerable del PSA total. El índice de A2MPSA/PSA total es mayor en los pacientes con enfermedad benigna prostática (HBP). ^{7, 8} Sin embargo, su límite de detección no alcanza un valor clínicamente útil. Las formas moleculares relacionadas con el CP, son los índices ACT-PSA (no ventajoso, según lo planteado anteriormente) y el índice PSA libre (PSA total, el cual se debe estudiar o evaluar su utilidad en el diagnóstico precoz del CP. En un artículo al respecto se aconseja realizar estudios prospectivos multiinstitucionales, ya que solo se obtuvieron resultados preliminares. La mayor utilidad de estos marcadores se encuentra en pacientes con PSA total entre 4 y 10ng/ml, ya que en este rango se necesita realizar el diagnóstico diferencial con la HBP. ⁹⁻¹¹

En la actualidad a los pacientes que muestran un PSA total mayor de 3ng/ml con un tacto rectal sospechoso, se le realiza un mapeo hístico de próstata a través del BAAF (biopsia por aspiración con aguja fina), proceder invasivo. ¹² De ahí que hoy por hoy resulta verdaderamente complicado el diagnóstico de certeza del CP en los casos en que el PSA total oscila entre 4 y 10ng/ml. ^{13, 14} El tema de investigación escogido presenta una adecuada factibilidad desde el punto de vista material, ya que se utilizan los reactivos y el equipamiento que proceden del ensayo clínico de la vacuna Heber Provac, sin que haya afectación alguna de material gastable para dichos investigadores.

El objetivo de nuestro estudio es mejorar la exactitud diagnóstica y la especificidad de la detección del cáncer de próstata, problema de salud que atenta contra el índice de expectativa de vida, una prioridad de la política del Ministerio de Salud Pública, aumentando el valor prescriptivo del PSA como marcador tumoral, mediante la implantación de una de las formas moleculares del PSA que es el índice PSA libre/PSA total, así como evaluar la implantación del índice PSA libre / PSA total, para aumentar la especificidad de la detección precoz del cáncer de próstata, estableciendo una prueba confirmativa que permita definir con exactitud la diferencia en el diagnóstico de la hiperplasia benigna de la próstata (HBP) y el CaP total con respecto al índice en cuestión, para optimizar la mejora diagnóstica entre el CaP y la HBP (en relación con los puntos de corte).

MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo analítico de acuerdo al análisis y alcance de los resultados y transversal según el período y la secuencia. El universo estuvo constituido por pacientes masculinos mayores de 40 años en un período de un año, comprendido entre el 1 de marzo de 2006 al 1 de marzo de 2007. La población estuvo constituida por todos los pacientes sospechosos de enfermedad prostática (maligna, hiperplasia benigna o enfermedad prostática inflamatoria), constatado por examen digital rectal, ecografía transrectal o biopsia, (mapeo histológico de la glándula), mayores de 40 años y residentes en Camagüey, atendidos en la consulta de Urología del Hospital Oncológico Madame Curie en un período de 12 meses. La muestra estuvo conformada por los pacientes que se encuentren dentro del rango de 4 a 10 ng/ml de PSA total.

Entre los procedimientos y técnicas utilizados para la recolección de la información, se encuentra el formulario. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas. En los mencionados formularios recogimos los datos administrativos: número de la historia clínica del paciente, edad y el nombre. Entre los datos del estudio que se recogieron se encuentran los antecedentes familiares de enfermedad prostática, el diagnóstico clínico, diagnóstico histológico, (si se ha realizado) resultado del examen digital rectal realizado por el urólogo, así como el resultado del PSA total realizado en el Hospital Oncológico y el PSA total realizado en el Banco de Sangre Provincial.

Las muestras de sangre fueron tomadas, por lo general, antes de efectuar los procedimientos diagnósticos o al menos un mes después de realizarse éstos. Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento hormonal en los tres últimos meses y a los que se les realizó BAAF (biopsia por aspiración con aguja fina), o el mapeo histológico de la glándula prostática en el último mes. El tacto rectal realizado no excluye al paciente para la medición de PSA, al igual que la ecografía transrectal. Posteriormente las muestras se centrifugaron durante 15min, fueron envasadas en viales plásticos y almacenadas a -20 °C, hasta el análisis. Las muestras de PSA total de 51 pacientes se procesaron en el laboratorio de Radio Física Médica del Hospital Oncológico, mediante la técnica IRMA (ensayo inmunoradiométrico) que es una variante del radioinmunoanálisis, dentro de los métodos del inmunodiagnóstico que utilizan marcaje isotópico. Para la medición se utilizó un equipo contador de centelleo. En el IRMA el anticuerpo se encuentra marcado con un isótopo, por lo que la señal isotópica es directamente proporcional a la concentración del antígeno que se va a determinar. Se usan dos anticuerpos monoclonales de alta afinidad que integran el sándwich, ambos monoclonales, uno con el trazador (I 125) y el otro biotinilado (el anticuerpo de captura).

Posteriormente se determinó el PSA total en los pacientes, pero en este caso por el método UMELISA (ultra-micro ELISA, en ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas), en el Banco de Sangre Provincial, mediante un equipo producido por la alta tecnología cubana, el sistema ultra - micro-analítico (SUMA). Este método utiliza anticuerpos monoclonales biotinilado de gran especificidad, que limitan la aparición de reacciones cruzadas. Después se compararon los resultados del PSA total por ambos métodos, se determinaron las diferencias significativas entre ellos, para lo cual se utilizó el método estadístico denominado coeficiente de correlación lineal [®] que relaciona varias variables cuantitativas. A continuación se hizo el cálculo del valor de PSA libre en las muestras por la técnica UMELISA, y seguidamente se procedió a calcular el índice PSA libre/ PSA total. El índice se calculó mediante la división entre el PSA libre sobre el total. Se utilizó la herramienta estadística denominada proporción, la cual es toda fracción del tipo $p=a/n$, donde a es el número de elementos que tienen una o varias características en común, respecto de un total de n elementos considerados. También se estableció un grupo control de 50 pacientes con resultados de PSA total por debajo de 3 ng/ml, con el objetivo de realizarles el PSA total a estos pacientes, para validar los valores de referencia. Los valores de referencia siguen una distribución normal, de ahí que se pueden determinar las medidas descriptivas media, la moda, la mediana. Igualmente se determinó la prevalencia del índice prueba, teniendo en cuenta que se determina a partir de la suma de las patologías confirmadas verdaderas positivas y falsos negativos, sobre el total de la suma de los verdaderos y falsos positivos y falsos y verdaderos negativos.

Desde el punto de vista estadístico, en Laboratorio Clínico para valorar la utilidad diagnóstica de un parámetro (la eficiencia de una prueba), tiene una importancia fundamental, la determinación de 2 de sus características, a saber, la sensibilidad y la especificidad nosográficas, ¹⁶ y los intervalos de confianza. En términos estadísticos, se puede definir la sensibilidad como la capacidad que tiene una prueba, para poder detectar la enfermedad que se investiga, en todas las personas que la padecen. De igual manera se define la especificidad, como la posibilidad de la prueba de poder detectar la ausencia de la enfermedad que se investiga, en todas las personas que no la padecen. En el trabajo, se determinó la sensibilidad y la especificidad del índice en cuestión en relación con el PSA total y el libre, teniendo en cuenta los puntos de corte, para ello se estudiaron preliminarmente 51 pacientes aquejados de patología prostática y se encuentran dentro del rango problema de 4 a 10 ng/ml. Fueron dados intervalos de confianza del 95 por ciento que se calcularon a partir de los puntos de corte mediante la fórmula: $Z = X + (n - 1) \cdot (1 - \alpha - 2)S$ Para el análisis de los resultados, se hizo el diagnóstico de la

sensibilidad y la especificidad del índice PSA libre/PSA total en relación con el PSA total, teniendo en cuenta los puntos de corte, para diferenciar la enfermedad maligna y benigna prostática, valorando mediante los resultados obtenidos, si constituye una herramienta poderosa para la detección precoz del CaP.

RESULTADOS

Para caracterizar ambos métodos (determinación del PSA total por el ensayo IRMA y por el ELISA), se compararon las precisiones de ambos ensayos. Se evaluó la concordancia entre los valores obtenidos en determinaciones repetidas en días diferentes (la reproducibilidad), los valores en 4 tipos diferentes de sueros control, todos de diferentes concentraciones de PSA (2 de baja y 2 de alta concentración). El desempeño analítico del trabajo fue evaluado adicionalmente por la determinación de la linealidad del ensayo, realizando análisis de regresión comparativamente en ambos ensayos, aplicando el método de los mínimos cuadrados para explorar la relación entre variables cuantitativas. Tabla 1.

Tabla 1. Evaluación de la precisión intraensayo

Sueros controles	Corridas	Valor medio significativo	DS	CV %
IRMA				
Baja	5	1.332	0.01	3,0
Baja	5	2.502	0.02	1,5
Alta	5	8.347	0.06	1,7
Alta	5	21.38	0.34	1,6
ELISA				
Baja	5	1.342	0.01	3,3
Baja	5	2.513	0.03	2,5
Alta	5	8.679	0.10	2,7
Alta	5	21.82	0.59	2,7

Fuente: Resultado de análisis realizados

En el eje de las X se relaciona la concentración de PSA total en ng/ml y en el eje de las Y aparece el conteo por minuto (CPM) de la radiactividad efectuada por el contador gamma o radiómetro, en el ensayo IRMA. En ambas curvas de regresión lineal, se muestran las rectas de mejor ajuste que corroboran la linealidad de ambos métodos. Se relaciona la concentración del parámetro con las unidades de

fluorescencia detectadas por el equipo SUMA en el ensayo ELISA. En el ensayo del PSA total por IRMA se ofrecen los siguientes datos > n = 51; r = 0.979 (coeficiente de correlación): el intercepto a = 0.07 y la pendiente b = 0.979.

En el ensayo por ELISA se ofrecen los resultados n = 51; r = 0.994; a = 0.015 y b = 0.007. Posteriormente se calcularon los niveles de PSA libre por el ensayo ELISA en las muestras ya mencionadas a razón de PSA total, y se procedió a continuación a calcular el cociente PSA libre/ PSA total.

Los pacientes con niveles de PSA total (muestra) se encontraron en el rango de 4 a 10 ng/ml. Primeramente se procedió a establecer los valores de referencia del PSA total, para lo cual se conformó un grupo control constituido por 50 individuos varones, mayores de 40 años y hasta 60 años, a los cuales se les realizó el PSA total, y se encontraron valores por debajo de 3 ng/ ml. Se calcularon los valores de la media, desviación estándar, la mediana y la moda, partiendo del supuesto de que el PSA sigue una distribución normal. La media fue de 3ng/ ml. La mediana (medición central de un valor después de colocarlos en orden de magnitud) y la moda coincidieron con la media. Se tomaron como límites de confianza las dos desviaciones estándar (entre la 2 DS y - 2 DS) que comprende el 95 % de los valores obtenidos. Se obtuvo una curva simétrica correspondiente a la campana gaussiana. El rango es la diferencia entre el valor más alto y el más bajo de la distribución, que resultó ser 0 y 3.5.

Con respecto al comportamiento de la prueba PSA total, del PSA libre y el índice en los 50 pacientes estudiados, en relación con las patologías confirmadas por el diagnóstico histológico, en 19 pacientes con HBP, el PSA total se comportó menor de 7.99 ng/ ml , el libre mayor de 2.5 ng/ ml, y el índice mayor de 25 %. En el CaP en el estudio de 29 pacientes, el PSA total se comportó por encima de nivel de 7.99 ng/ml, el libre menor de 2.5 y el índice menor del 25 % (Tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento del PSA total, el libre y el índice, en relación con las patologías

Patología Confirmada	PSA total	PSA libre	Índice PSA libre/ PSA total	Pacientes
HBP	Menor de 10ng/ L	Mayor de 2.5	Mayor de 25 %	19
Ca P	Mayor de 10ng/ L	Menor de 2.5	Menor de 25 %	29

Fuente: Cálculo de resultados

En el diagnóstico de la sensibilidad y la especificidad según el resultado del proceder diagnóstico (positivo o negativo) se obtuvo una especificidad y una sensibilidad nosográfica del 95 %. Se obtuvo una $p > 0.05$ (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico de la especificidad y la sensibilidad del índice

Resultado del proceder diagnóstico	Positivo	Negativo	Total
Positivo	29	1	30
Negativo	1	19	20
Total	30	20	50

Fuente: Formulario $p > 0.05$

Para el diagnóstico de la sensibilidad y la especificidad en relación con los puntos de corte, se distinguen los pacientes con HBP y CaP y son calculados los intervalos de confianza a partir de n (tamaño de la muestra), de la varianza muestral (S) y de la media (X) aquí en el trabajo se sustituye por el punto de corte.

Tabla 4. Diagnóstico de la sensibilidad y la especificidad con relación a los puntos de corte

Prueba	Sensibilidad %	Especificidad %
PSA total (ng/ml)	2,99 (2.6-3.3)	95 (91-98)
PSA libre (ng/ml)	2,5 (2.3-2.7)	95 (91-98)
Índice %	25 (21-29)	95 (91-98)

Fuente: Cálculo de resultados $P > 0.05$

DISCUSIÓN

La comprobación de la precisión intraensayo demostró que no existieron diferencias significativas entre los ensayos testados.¹⁵⁻¹⁷ Los coeficientes de variación se mantuvieron por debajo del 4 %, lo que denota la buena reproducibilidad de ambos

métodos y la tendencia a no existir errores analíticos aleatorios. Se representaron las curvas de regresión lineal de ambos métodos, se obtuvo una recta de mejor ajuste con un intercepto cercano a cero en ambos ensayos, y una pendiente cercana a uno, lo que comprueba la linealidad de los métodos. El coeficiente de correlación también resultó ubicarse cercano a uno, demostrando que no existieron diferencias significativas interensayo.¹⁸ Por lo tanto, según nuestros resultados, al no existir diferencias en los PSA total interensayo, pueden utilizarse indistintamente en el cálculo del índice o cociente PSA libre/ PSA total. Los análisis de regresión mostraron ecuaciones lineales de regresión similares. Con respecto a los resultados de los puntos de corte del PSA total, del libre y del índice PSA libre/PSA total, la evolución clínica y validez diagnóstica de este marcador inmunológico mostró que los pacientes con HBP poseían un PSA total menor de 10 ng/ml. Sin embargo, el PSA libre fue mayor de 2.5 ng/ml.¹⁹ También se obtuvieron los resultados que se esperaban en los pacientes con CaP.

En el trabajo mediante el artificio matemático proporción, se calculó en porcentaje el índice PSA libre/PSA total, se obtuvieron valores más bajos en el cáncer de próstata, en comparación con los pacientes HBP. Aunque no se encontraron diferencias estadísticas en los puntos de corte a sensibilidad y especificidad del 95 % entre las tres pruebas, los valores más altos obtenidos con el índice, demuestran la ventaja diagnóstica del índice en comparación con los otros métodos.

Se propone que el algoritmo de trabajo para realización de las pruebas con este marcador incluya la determinación del PSA total una vez al año en los pacientes mayores de 50 años, si estuviera alterado se realizaría el PSA libre y posteriormente se calcularía el índice PSA libre/PSA total. El PSA total se establecería como una prueba de cribaje o pesquisaje y las restantes pruebas funcionarían para mejorar el diagnóstico diferencial entre la enfermedad maligna y benigna de próstata.

CONCLUSIONES

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la determinación de PSA total por ambos ensayos. (IRMA y ELISA)

Se estableció el índice PSA libre/PSA total, se demostró su validez diagnóstica mediante las cifras obtenidas de especificidad y sensibilidad. (95 %)

La prevalencia de la prueba investigada fue de un 60 %.

La utilización del índice es una poderosa herramienta que ayuda a mejorar la diferenciación entre la HBP y el CaP, por encima del uso del PSA total únicamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Carsten S,Jung K.APE libre, indirecto y otras formas moleculares.Lab Med 2004;3:15-18.
- 2.Castell I.Antígeno prostático específico en el diagnóstico médico.Lab Med 2005;55:23-31.
- 3.Partin AW,Oesterling JE.The clinical usefulness of prostate specific antigen.J Urol 2004;152:358-68.
- 4.Smith DS,Ratliff JL.Measurement of prostate - specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.N Engl J Med 2005;324:1156-61.
- 5.Christensson A.Serum prostate specific antigen complexed to antychymotrysin as an indicator of prostate cancer.J Urol 2003;150:100-5.
- 6.Millar LS,Charrier JP.Differential diagnosis of prostate cancer and benign hyperplasia prostate using two dimensional electrophoresis.Urology 2004;59: 2-4.
- 7.Marsk LS, Partin AW.Free prostate specific antigen in serum is becoming more complex.Urology 2004;59:297-804.
- 8.Rittenhouse HG.Pro APE: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer.Keio J Med 2005;54:61-9.
- 9.Peter J,Krogh TN.Identification of precursor form of free prostate specific antigen serum of prostate cancer patient.Cancer Res 2005;61:957-70.
- 10.Colectivo de autores. Informática Médica. (Bioestadística). La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
- 11.Linton HJ.Pro APE in serum is increased in benign prostate disease.Clin Chem 2005;49:253-59.
- 12.Lilja A.Regulation of the enzymatic activity of prostate specific antigen.Scand J Clin Lab Invest 2004;55:47-9.
- 13.Diamandis EP.Prostate specific antigen, its molecular form and other kallikrein makers for detection of prostate cancer. Urology 2005;59:2-8.
- 14.Jemal A,Murray T.Update in the diagnosis of prostate cancer.Cancer J Clin 2005;53:5-26.
- 15.Leinonen J.Molecular form of PSA.Selective measurement.Eur J Biochem 2005;220:45-53.
- 16.Suardíaz J,Cruz C.Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
- 17.Stenman UH.Bork TA complex between PSA and alpha -1- antichymotrypsin as the major form of PSA in serum of patients with prostatic cancer.Cancer Res 2005;51:226-30.

18.Wayne D.Bioestadística.Base para análisis de las ciencias de salud. 3ed. México: Editorial Limusa; 1999.

19.McCormack RT.PSA and its reaction with celular protease inhibitors in prostate cancer.Clin Chem 2006;52:20-30.

Recibido: 18 de junio de 2007

Aceptado: 1 de agosto de 2007

Dra. Elsie González Vidal. Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Hospital Oncológico Provincial Marie Curie. Camagüey, Cuba. gvelsie@finlay.cmw.sld.cu