

# PRZYDATNOŚĆ KRZYWYCH ROC W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ ŁAGODNEGO ROZROSTU I RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO. META-ANALIZA

Katarzyna Klimek

*Katedra Biologii Molekularnej, Biochemii i Biofarmacji, Śląska Akademia Medyczna, Katowice*

## 1 WSTĘP

Zmiany nowotworowe w obrębie gruczołu krokowego są obecnie jednymi z najczęściej występujących u mężczyzn po nowotworach płuc, żołądka i jelita grubego [1]. Rak stercza (Carcinoma Prostatae – CA) występuje głównie u mężczyzn po 40-tym roku życia. W patogenezie raka stercza rozważa się wewnętrzne czynniki hormonalne, predyspozycje genetyczne, narażenie na ekologiczne czynniki karcynogenne oraz czynniki zakaźne. Rak gruczołu krokowego stanowi 80% nowotworów męskich narządów płciowych. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem pacjenta.

Systematyczne wprowadzanie nowych metod diagnozowania raka stercza spowodowało wyraźny wzrost jego wykrywalności w stadium potencjalnie uleczalnym, ale nadal umieralność z powodu tego nowotworu złośliwego jest bardzo wysoka [2]. Rak stercza jest drugą, po raku płuc, przyczyną śmierci u mężczyzn powyżej 70-tego roku życia. Leczenie raka gruczołu krokowego jest bardzo trudne i z uwagi na tzw. „naturalny przebieg choroby”, który jest inny niż w rakach pozostałych narządów, budzi wiele kontrowersji co do podjęcia decyzji o leczeniu i wyborze metody leczenia. Ostatnie doniesienia sugerują, że wprowadzenie oznaczania w surowicy krwi swoistego antygenu stercza (PSA) w sposób istotny wpłynęło na wczesne wykrywanie raka prostaty [3].

### 1.1 *Badania przesiewowe i wczesne wykrywanie raka stercza za pomocą PSA*

Od 1988 r. zaczęto powszechnie używać PSA jako klinicznego markera raka stercza (CA) [4].

Chociaż oznaczanie PSA ułatwiło rozpoznawanie raka stercza, to dokładność diagnostyczna tego testu nie jest jeszcze wystarczająca, aby stał się on idealnym testem przesiewowym dla raka prostaty [5]. Oznaczanie PSA jest użytecznym badaniem dodatkowym do badania palpacyjnego per rectum (DRE) i przezodbytniczej ultrasonografii (TRUS) w rozpoznawaniu wczesnych postaci raka stercza. Mimo to przydatność wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka za pomocą wszystkich trzech metod pozostaje nadal problemem złożonym i kontrowersyjnym (całkowita wykrywalność raka stercza w całej populacji wynosi 2-3%); jest to najważniejszy z nierozwiązanych problemów współczesnej urologii.

### 1.2 *Metody wzbogacające użyteczność PSA*

Ponieważ poziom PSA jest podwyższony zarówno u pacjentów z CA jak i z BPH stanowi to wyzwanie do poszukiwania i rozwijania nowych metod pozwalających na lepsze rozróżnienie CA od BPH [6,7]. Dotychczas zaproponowano cztery takie metody:

- pomiar gęstości PSA (PSA density – PSAD) [8,9];
- mierzenie szybkości narastania PSA [10,11];
- określenie zakresów norm PSA dla poszczególnych przedziałów wiekowych [12];
- oznaczanie wolnej formy PSA (free PSA – FPSA) i wyliczanie % FPSA/ PSA.

Badanie gęstości może nie wykryć wszystkich ograniczonych do narządu raków, gdyż głównymi czynnikami wpływającymi na dokładność tej metody są:

- błędna ocena objętości prostaty przy pomocy TRUS przynajmniej w 10% przypadków [13];
- różnorodność kształtów prostaty (wydłużona elipsoida), co we wszystkich przypadkach ogranicza przydatność zwykłych równań do obliczenia objętości;
- dowiedziona zmienność objętości w zależności od wieku [12];
- znaczne różnice osobnicze w stosunku ilości podścieliska do komórek nabłonka w obrębie stercza [14];
- różna swoistość zestawów pozwalających oznaczać stężenie PSA w surowicy.

Zwiększenie przydatności klinicznej wyznaczania gęstości we wczesnej diagnostyce raka stercza wymaga dalszych badań.

Wątpliwości dotyczące klinicznej użyteczności szybkości narastania PSA są związane z odpowiedziami na następujące pytania:

- według jakiego wzoru tę szybkość obliczać;
- w jakim wieku powinien być pacjent, u którego rozpoczyna się badania i jak długo należy je prowadzić;
- czy badanie szybkości będzie miało wartość prospektywną;
- jaki wpływ na szybkość narastania PSA mają zmiany hormonalne związane z wiekiem.

Potrzebne więc są prospektywne badania klinicznej przydatności szybkości narastania PSA.

Zakresy referencyjne PSA dla przedziałów wiekowych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zakresy referencyjne PSA\* dla przedziałów wiekowych

Wiek mężczyzn [ng/mL]	Stężenie PSA w surowicy
40 – 49 lat	do 2,5
50 – 59 lat	do 3,5
60 – 69 lat	do 4,5
70 – 79 lat	do 6,5
Powyżej 80 lat	do 6,5

\* Oznaczenie PSA-Hybritech Tandem R, metoda immunoradiometryczna

Zaobserwowano, że u chorych na raka stercza stężenie FPSA jest niższe niż u pacjentów z BPH. To zasugerowało (w połączeniu z faktem, że poziom PSA wzrasta u chorych na raka stercza), że równoległe oznaczanie FPSA i PSA oraz obliczanie %FPSA/PSA może wzbogacić informacje jakie można uzyskać na podstawie samego tylko PSA. W szczególności wzbogacenie tych informacji wydaje się być istotne w przypadku pacjentów należących do tzw. "szarej strefy", gdzie stężenie PSA zawiera

się przeważnie w granicach 4-10 ng/mL (a także 2,5-15 ng/mL jak przyjmują niektórzy autorzy) i gdzie diagnoza jest najtrudniejsza, ponieważ znajdują się tu zarówno chorzy z rakiem jak i z łagodnym rozrostem stercza. W „szarej strefie” dokonując wielomiejscowych biopsji wykrywa się około 22% przypadków raka stercza, co oznacza, że trzech pacjentów poddaje się niepotrzebnym biopsjom aby wykryć jednego z rakiem.

Wprowadzenie więc poszerzonych metod diagnozowania (jak np. FPSA i obliczanie %FPSA/PSA) a także nowe metody oszacowania klinicznej wartości stosowanego testu laboratoryjnego dają nadzieję na podjęcie jednoznacznej decyzji w tym przedziale stężeń.

### 1.3 Krzywe ROC w oszacowaniu testu diagnostycznego

Oszacowanie testu diagnostycznego jest związane z trzema głównymi czynnikami:

- wyborem odpowiedniej populacji do badań;
  - wyznaczeniem dokładności diagnostycznej nowego testu (rozumianej jako zdolność do rozróżniania między dwoma alternatywnymi stanami zdrowia) i związanej z nią analizy statystycznej;
  - porównaniem nowego testu z już istniejącymi [16].
- Każde kliniczne narzędzie jak:
- test kliniczny (np. oznaczenie stężenia PSA metodą RIA lub IRMA);
  - techniki obrazowania (ultrasonografia, scyntygrafia, zdjęcie rentgenowskie);
  - elektrokarдиография, encefalografia;
  - biopsja,

powinno dostarczyć informacji pozwalającej na rozróżnienie między alternatywnymi stanami zdrowia [15]. Oceny dokładności tego rozróżnienia można dokonać przy pomocy krzywych ROC (Receiver or Relative Operating Characteristic), które są graficzną reprezentacją zależności między czułością i swoistością diagnostyczną testu laboratoryjnego, uwzględniającą wszystkie możliwe punkty odcięcia.

Fundamentalną pozycję krzywych ROC w oszacowaniu dokładności diagnostycznej testu obrazuje rysunek 1.



równania wartości średnich testem t-Studenta (dla średnich arytmetycznych lub testem U Mann-Whitney'a dla median). Wyznaczono empiryczne rozkłady częstości dla wyników testów PSA i %FPSA/PSA w obydwu grupach pacjentów.

Przeprowadzono statystyczną ROC analizę w celu oszacowania dokładności diagnostycznej zastosowanych testów, jak też ich porównania, obejmującą:

- obliczanie pól powierzchni pod krzywymi ROC dla testów PSA i %FPSA/PSA (całkowanie numeryczne i test Wilcozona);
- analizę regresji i korelacji dla testów PSA i %FPSA/PSA opartych na tym samym zbiorze pacjentów (wyznaczano współczynniki korelacji pomiędzy dwoma testami dla każdej klinicznej podgrupy);
- wyznaczenie błędów standardowych pól z uwzględnieniem powyższej korelacji statystyczne porównanie pól powierzchni pod krzywymi ROC dla w/w testów
- wyznaczenie wystarczającej liczebności próby.

Meta-analizę wykonano w oparciu o analityczną metodę estymacji krzywej SROC, zakładającą, że krzywa ROC jest dobrze reprezentowana przez prostą regresji  $D=a+bS$  w transformowanym (transformacja logistyczna) układzie współrzędnych  $S$  i  $D$ , gdzie:

$$S = \text{logit TPR} + \text{logit FPR},$$

$$D = \text{logit TPR} - \text{logit FPR},$$

$$\text{logit TPR} = \ln \left\{ \frac{\text{TPR}}{1 - \text{TPR}} \right\},$$

$$\text{logit FPR} = \ln \left\{ \frac{\text{FPR}}{1 - \text{FPR}} \right\},$$

TPR – czułość (true-positive rate),

FPR – 1-swoistość (false-positive rate) [18-20].

Po transformacji odwrotnej postaci:

$$\text{TPR} = \frac{1}{1 + \frac{1}{e^{\frac{a}{1-b}} \cdot \left( \frac{\text{FPR}}{1 - \text{FPR}} \right)^{\frac{1+b}{1-b}}}}$$

w układzie współrzędnych czułość i 1-swoistość uzyskuje się sumaryczną krzywą SROC. Tak jak średnia arytmetyczna jest miarą centralnej tendencji dla zbioru liczb, tak krzywa SROC obrazuje centralną tendencję zbioru wielu badań dotyczących dokładności diagnostycznej testu w wielu populacjach. Krzywa SROC reprezentuje syntetyczne przybliżenie, dzięki któremu możliwa jest łączna analiza dokładności diagnostycznej testu wyznaczanej w wielu ba-

daniach. Transformacje logistyczne stanowią wygodne narzędzie umożliwiające zastosowanie regresji liniowej do problemu krzywoliniowego.

Porównań (poprzez wiele populacji) dokładności diagnostycznej testów reprezentowanych przez krzywe SROC dokonano poprzez statystyczne porównanie wycinków pól pod odpowiednimi krzywymi SROC we wspólnym zakresie frakcji fałszywie dodatnich [21].

Analiza statystyczna danych dotyczących meta-analizy obejmowała:

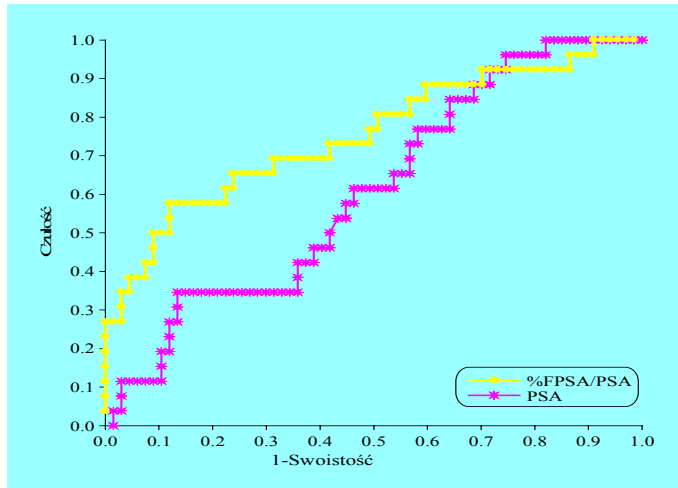
- konstrukcję krzywych SROC dla:
  - testu %FPSA/PSA i wszystkich połączonych danych;
  - testu %FPSA/PSA i wyróżnionych metod: radiometrycznych, enzymatycznych i mieszanych;
  - testów %FPSA/PSA i PSA dla połączonych metod enzymatycznych i mieszanych;
  - testu %FPSA/PSA i dwóch „złoty” standardów – badania histopatologicznego i biopsji;
  - testu %FPSA/PSA i dwóch rodzajów populacji – amerykańskiej i europejskiej; (do konstrukcji w/w krzywych wykorzystano transformacje logistyczne)
- weryfikację normalności rozkładów testem Shapiro-Wilka (małe liczebności);
- obliczanie powierzchni wycinków pól pod krzywymi SROC we wspólnym zakresie frakcji fałszywie dodatnich (całkowanie numeryczne, wyznaczanie wartości dystrybucyjnego rozkładu normalnego  $\Phi$  i funkcji odwrotnej -  $\Phi^{-1}$ );
- statystyczne porównanie powierzchni wycinków pól pod krzywymi SROC.

## 4 OMÓWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH WYNIKÓW

### 4.1 *Badania własne*

Dokładność diagnostyczną testów PSA i %FPSA/PSA w „szarej strefie” oszacowano przy pomocy krzywych ROC, które dostarczają kryteriów do jednoznacznej oceny tej dokładności. Ich graficzny obraz jest przejrzysty i można go łatwo wykorzystać do przeprowadzenia ilościowej analizy ROC, do porównywania testów (pod względem dokładności diagnostycznej) jak też do wyboru optymalnego punktu odcięcia. Wielkości pól pod krzywymi ROC dla testów PSA i %FPSA/PSA wraz z odpowiadającymi im

błędami standardowymi wynosiły odpowiednio 0,662 (0,066) i 0,788 (0,057) (rys.2). Różnica między nimi była statystycznie istotna ( $p < 0,02$ ) co wskazuje na większą dokładność diagnostyczną testu %FPSA/PSA w porównaniu z samym tylko PSA. Podobne wyniki otrzymali Filella i in. [22], a także Recker i in. [23].



Rys. 2. Porównanie dokładności diagnostycznej testu PSA i %FPSA/PSA.

Wykazano zatem, że test %FPSA/PSA jest bardziej przydatny w rozróżnianiu między chorymi z rakiem stercza a tymi z łagodnym rozrostem, co czyni go metodą z wyboru we wczesnym wykrywaniu raka stercza. Wyznaczanie %FPSA/PSA w „szarej strefie” pozwala na zredukowanie liczby niepotrzebnych biopsji i może być pomocne w oszacowaniu prawdopodobieństwa wystąpienia raka stercza.

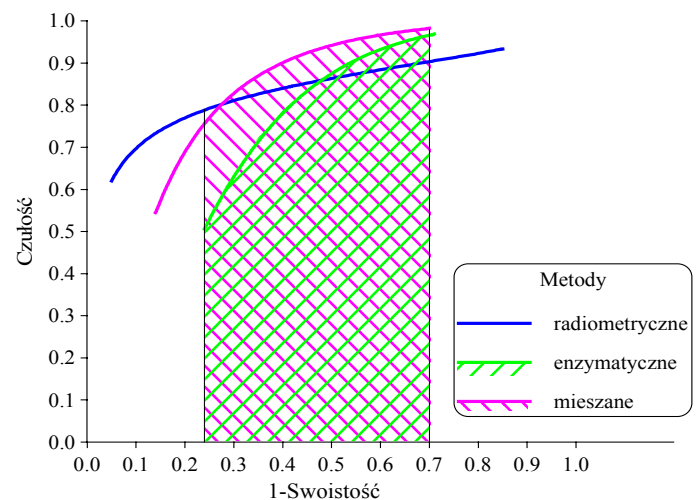
#### 4.2 Meta-analiza

W ostatnich latach obserwuje się wzrastające zainteresowanie meta-analizą w badaniach medycznych, jednak nie znaleziono w piśmiennictwie pracy zajmującej się jej wykorzystaniem do oszacowania całkowitej dokładności testów PSA i %FPSA/PSA. Zatem wyniki uzyskane z przeprowadzonej meta-analazy nie mogą być dyskutowane w kontekście innych doniesień literaturowych.

Pierwotnym zamierzeniem było skonstruowanie uogólnionych modeli matematycznych w postaci sumarycznych krzywych SROC dla testu %FPSA/PSA i PSA dla wszystkich wyselekcjonowanych z danych literaturowych wyników i dla wyników pochodzących z badań własnych. Jednakże analiza regresji i korelacji w transformowanym układzie współrzędnych

wykazała zależność dokładności diagnostycznej od wyboru punktu odcięcia w poszczególnych badaniach (współczynnik regresji  $b = -0,2$  w równaniu regresji  $D = 2,33 - 0,2 \cdot S$  - statystycznie istotnie różny od zera  $p < 0,013$ ), zatem wyniki wszystkich badań nie powinny być zsyntetyzowane w postaci jednej sumarycznej krzywej SROC. Można podać jedynie, że czułość testu %FPSA/PSA we wszystkich pracach badawczych zawierała się w granicach 53%-92% a swoistość w granicach 16%-95%.

Po dokonaniu podziału (wszystkich wyników dla testu %FPSA/PSA) na trzy grupy w zależności od zastosowanej metody oznaczenia PSA i FPSA, stwierdzono zależność dokładności diagnostycznej od wyboru punktu odcięcia dla metod radiometrycznych (rys.3). Tym samym metoda ta została wyłączona z dalszej meta-analazy. Zależność ta oznacza, że punkt odcięcia wybrany przy zastosowaniu np. zestawu firmy CIS (RIA) nie może być przeniesiony na wyniki badań wykonanych w oparciu o zestaw Hybritech (IRMA). Być może jest to spowodowane różną swoistością przeciwciał (monoklonalne i poliklonalne) stosowanych przez różnych producentów.

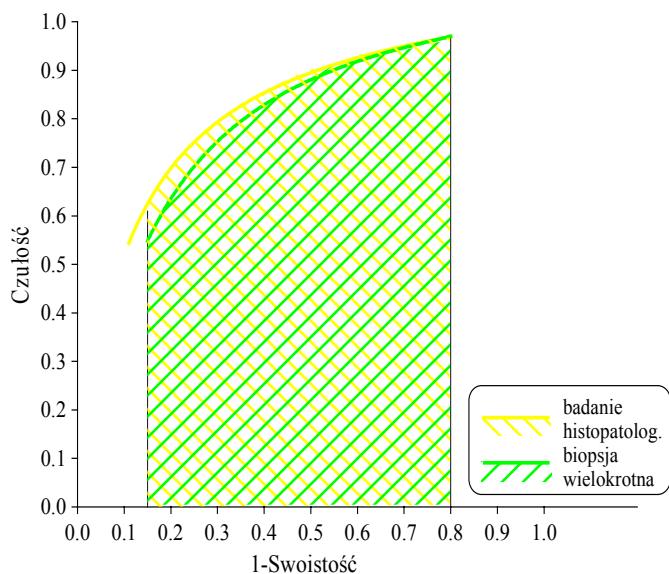


Rys. 3. Krzywe SROC dla trzech metod. Porównanie całkowitej dokładności diagnostycznej testu %FPSA/PSA dla metod enzymatycznych i mieszanych.

Ponieważ pozostałe dwie metody (enzymatyczna i mieszana) nie wykazały takiej zależności, możliwa więc była dla nich konstrukcja sumarycznych krzywych SROC i porównanie dokładności diagnostycznej między nimi. Statystyczna ROC analiza nie wykazała różnic w dokładności diagnostycznej między metodami enzymatycznymi i mieszanymi. Metody te można więc stosować zamiennie. W przypadku mo-

nitorowania procesu leczenia – aby mieć jak najbardziej wiarygodne wyniki – lekarz powinien konsekwentnie kierować pacjenta do laboratorium wykonującego oznaczenia PSA i FPSA bądź konkretną metodą radiometryczną (np. CIS (RIA)) jeśli poprzednie oznaczenie dla pacjenta było wykonywane tą metodą), bądź dowolną metodą enzymatyczną lub mieszaną (jeśli poprzednie oznaczenie dla pacjenta było wykonane jedną z tych dwóch metod). Uzasadnionym było więc połączenie metod enzymatycznych i mieszanych i stworzenie matematycznego modelu w postaci sumarycznej krzywej SROC dla testu %FPSA/PSA wykonywanego w oparciu o te metody.

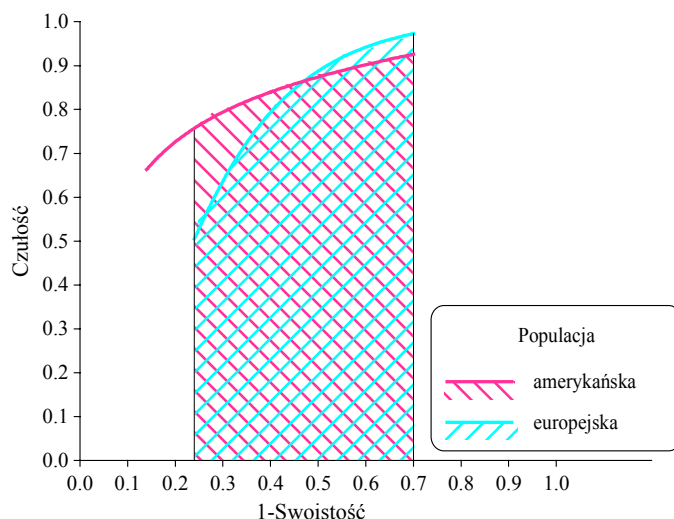
Przeprowadzona statystyczna ROC analiza dokładności diagnostycznej testu %FPSA/PSA w podziale na różne „złote standardy” nie wykazała istotnych różnic między nimi (rys.4), a jedynie tendencję do większej dokładności diagnostycznej dla badania histopatologicznego. Można by oczekiwać (w kontekście uznanej 100% wiarygodności badania histopatologicznego), że biopsja powinna wpływać na zmniejszenie dokładności diagnostycznej testu. Jednakże biopsje, które były zastosowane w wyselekcjonowanych badaniach, w większości były wielokrotnymi, wielomiejscowymi biopsjami (sektantowa i ćwiartkowa), co w dużym stopniu zwiększało wiarygodność wyniku.



Rys. 4. Porównanie całkowitej dokładności diagnostycznej testu %FPSA/PSA dla dwóch „złotych” standardów.

Analogiczna analiza przeprowadzona w odniesieniu do dokładności diagnostycznej te-

stu %FPSA/PSA i różnych populacji także wykazała jedynie tendencję do większej dokładności diagnostycznej w populacji amerykańskiej w porównaniu z europejską (rys. 5.). Populacje te nie różniły się istotnie ani pod względem liczebności ani też pod względem częstości występowania raka stercza. Dolna granica wieku pacjentów w populacji amerykańskiej była niższa niż w europejskiej, gdyż wynosiła 40 lat, podczas gdy w populacji europejskiej - 45 lat.



Rys. 5. Porównanie całkowitej dokładności diagnostycznej testu %FPSA/PSA dla dwóch rodzajów populacji.

Jedyną obserwowaną różnicą między populacją europejską i amerykańską dotyczyła udziału rasy czarnej w populacji amerykańskiej, w której częstość występowania raka stercza jest najwyższa, a wiek występowania choroby – najniższy (około 40 lat). Tendencję do wyższej dokładności diagnostycznej w tej populacji rozumianą jako większą zdolność do różnicowania można by więc przypisywać faktowi, że rasa ta jest bardziej narażona na zachorowanie na raka stercza i stąd być może bardziej wrażliwa na testowanie [24]. Potwierdzenie tego wniosku wymagałoby badania populacji amerykańskiej pod względem dokładności diagnostycznej testu %FPSA/PSA dla rasy białej i czarnej oddzielnie.

Zastosowanie logiki meta-analizy do diagnostycznego testowania wydaje się być korzystnym uzupełnieniem tradycyjnej ROC analizy. Metodę transformacji logistycznej wybrano nie z powodu jej teoretycznej wyższości np. w stosunku do transformacji probitowej (również stosowanej w przypadku tego rodzaju problemów) lecz dlatego, że posiada ona jedną ważną zaletę – czytelną interpretację wyrazu wolnego  $a$  w równaniu regresji  $D=a+bS$  i jego

pokrewieństwo do *odds ratio* – miary powszechnie stosowanej w badaniach epidemiologicznych.

Wynikowa sumaryczna krzywa SROC stanowi użyteczne narzędzie do oszacowania całkowitej dokładności diagnostycznej testu ocenianego przez wiele ośrodków badawczych, do porównywania różnych metod oznaczania, do porównywania różnych „złotych standardów”, a także do wykrywania wyników wątpliwych.

## 5 WNIOSKI

1. Wprowadzenie dodatkowego oznaczenia FPSA oraz wyliczenie stosunku %FPSA/PSA zwiększa zdolność testu w rozróżnianiu zmian łagodnych od nowotworowych w "szarej strefie" stężeń PSA.
2. Wybór „optymalnego” punktu odcięcia ma istotny wpływ na sumaryczną dokładność diagnostyczną testu %FPSA/PSA przy zastosowaniu metod radiometrycznych.
3. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w dokładności diagnostycznej testu %FPSA/PSA między metodami enzymatycznymi i mieszanymi.
4. Całkowita, sumaryczna dokładność diagnostyczna testu %FPSA/PSA w szarej strefie stężeń PSA jest statystycznie istotnie wyższa niż samego tylko PSA przy zastosowaniu metod enzymatycznych i mieszanych.
5. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w dokładności diagnostycznej testu %FPSA/PSA między badaniem histopatologicznym a wielokrotną biopsją, jedynie tendencję do wyższej dokładności diagnostycznej dla badania histopatologicznego.
6. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w dokładności diagnostycznej testu %FPSA/PSA między populacją amerykańską a europejską, a jedynie tendencję do wyższej dokładności diagnostycznej dla populacji amerykańskiej.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Zieliński J, Leńko J: Urologia kliniczna. PZWL Warszawa 1993; 2: 333-346, 442-464.
- 2) Kulpa J, Marczyńska A, Wójcik E: Ocena stężenia swobodnego antygenu sterczowego w osoczu chorych na raka stercza. Urol Pol 1989; 42: 1-6.

- 3) Abdel-Azic A, Elgamal A, Freddy J, Cornillie, Hendrik P, Van Poppel, Wim M, Van de Voorde, Richard McCabe and Luc v. Baert: Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. J Urol 1996; 156: 1042-1047.
- 4) 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 1992; 147: 815-816.
- 5) Stamey TH, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha JS, Redwine E: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317: 909-916.
- 6) Epstein JI, Walsh PC, CarMichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c ) prostate cancer. JAMA 1994; 271: 368-374.
- 7) Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MH.: The influence of patient age on the serum prostate-specific antigen concentration: An important clinical observation. Urol Clin North Am 1993; 20: 671-680.
- 8) 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 1992; 147: 815-816.
- 9) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahan DJ, Cooner WH: The use of prostate-specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate-specific antigen. J Urol 1992; 147: 817-821.
- 10) Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brandt LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992; 267: 2215-2220.
- 11) Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, Chan DW, Fozard JL, Walsh PC.: Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. Cancer Res 1992; 52: 3323-3328.
- 12) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Gues 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.
- 13) Kleer E, Oesterling JE: PSA and staging of localized prostate cancer. Urol Clin North Am 1993; 20: 695-704.
- 14) Partin AW, Mandel K, Hill G: PSA density in BPH: Correlation with stromal epithelial ratios and influence of age. J Urol 1993; 149: 448A.
- 15) Zwieg MH, Cambell G: Receiver-operating characteristic (ROC) plots; A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem 1993; 39: 561-571.
- 16) Schouw van der YT, Verbeek ALM, Ruijs SHJ: Guidelines for the assessment of the new diagnostic tests. Invest Radiology 1995; 30: 334 -340.
- 17) Littenberg B, Moses LE: Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: A new meta-analytic method. Med Decis Making 1993; 13: 313-321.
- 18) Hurlbut TA, Littenberg B: The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests in predicting urinary tract infection. Am J Clin Pathol 1991; 96: 582-588.
- 19) Moses LE, Shapiro D, Littenberg B: Combining independent studies of diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. Stat med. 1993; 12: 1293-1316.
- 20) Littenberg B, Moses LE, Rabinowitz D: Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: A new meta-analytic method. Clin Res 1990; 38: 415A.

- 21) McClish D: Analyzing the portion of the ROC Curve. *Med Decis Making* 1989; 9: 190-195.
- 22) Filella X, Alcover J, Molina R, Gimenez N, Rodriguez A, Jo J: Clinical usefulness of free PSA fraction as an indicator of prostate cancer. *Int J Cancer* 1995; 63: 780-784.
- 23) Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, Petterson K, Gopel M and Tscholl M. Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the specificity for detecting prostate cancer in patients with prostatism and intermediate PSA levels. *Br J Urol* 1998; 81:532-538.
- 24) Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996; 35: 304-310.