

Procedimientos, técnicas y comunicaciones en Urología, Geriatria, Anestesia y Endocrinología.

Antígeno prostático específico: características y aplicación clínica

Mayor MC Abel Antonio Ricardez Espinosa,* Mayor MC José Luis García Sánchez,*
Mayor MC Rubén Hernández Melo*

En 1995, se diagnosticaron cerca de 244,000 casos nuevos de cáncer de la próstata en los Estados Unidos. La mortalidad por esta causa llegó a cerca de 40,000 pacientes. El riesgo de padecer cáncer de próstata es en la población general de 8%.¹ La incidencia de sospecha de cáncer de próstata mediante tacto rectal y APE es de 10-15% en hombres de 50 años, el cual aumenta hasta 40% a la edad de 80 años.²

En base a la alta incidencia y mortalidad del cáncer de la próstata, históricamente ha existido un debate sobre la necesidad de su detección temprana y tratamiento por varias razones: primero, el cáncer de la próstata es una enfermedad frecuente en el hombre anciano que se encuentra cerca del fin de su vida y frecuentemente fallecen de otra causa que no es el cáncer de la próstata. Segundo, el cáncer de la próstata es una enfermedad con una progresión relativamente lenta en comparación con otros tumores como son los del década de los años 70 era de 67 años que es similar al promedio de edad de los pacientes con cáncer de próstata encontrados en estudios de detección.^{2,4} La expectativa de vida de estos pacientes es de 15 años y las posibilidades de desarrollar un cáncer metastásico son importantes. Segundo, se ha encontrado que los tumores encontrados en autopsias no tienen el mismo significado clínico que aquellos que se encuentran en estudios de detección.^{3,6} Tercero, el descubrimiento y aplicación clínica del antígeno prostático específico en la detección y seguimiento de los pacientes con cáncer de la próstata.

El antígeno prostático específico (APE), es una proteína producida normalmente por el epitelio de las glándulas prostáticas, es uno de los componentes del líquido seminal. Fue encontrado en tejido prostático por primera vez en 1970 por Ablin y detectado en el líquido seminal en 1971. En 1979 Wang y cols. lo reportaron por primera vez con el

pulmón o colon; la progresión de una enfermedad localizada a una metastásica puede tomar hasta 15 años y la supervivencia de los pacientes con cáncer metastásico es alrededor de 24 a 36 meses. Tercero, se han encontrado hasta un 50% de tumores microscópicos en estudios de autopsias y se considera que sólo el 10% de estos tumores pueden ser clínicamente significativos.³ El Dr. Willet Whithmore en base a esto, a principios de la década de los 70's creó un gran problema al formular las siguientes preguntas. ¿Es posible curarlo en quién no es necesario?, ¿Es necesario curarlo en quién no es posible? Esto ha causado un dilema que ha persistido hasta hoy.

Sin embargo, muchas cosas han cambiado desde que Withmore se hizo estas preguntas. Primero la expectativa de vida del hombre actualmente es mucho mayor que hace dos décadas, la edad promedio del diagnóstico del cáncer en la nombre de antígeno prostático específico.^{7,8} Se midió por primera vez en el suero del ser humano en 1980⁹ y se ha usado como marcador oncológico desde 1988.¹⁰

Características bioquímicas. Bioquímicamente el APE es una glicoproteína de cadena sencilla que contiene un 97% de aminoácidos y 7% de carbohidratos.¹¹ Es un monómero de 240 residuos de aminoácidos y 4 cadenas de carbohidratos,¹² su peso molecular es de 34,000 daltons con varias formas isoméricas.¹³ El gen hKLK3 que codifica el APE se ha encontrado en el cromosoma 19, este pequeño locus de 60-70 Kb también da la expresión genética de la familia de las calicreínas.¹³

Recientemente se ha encontrado que el APE existe en múltiples formas en el suero, esto ha tenido importancia clínica al investigar las diferentes formas moleculares del APE en el suero y su relación con la patología prostática. Christenson y cols. demostraron que el APE es capaz de formar enlaces covalentes con ciertas proteasas encontradas en el plasma.¹⁴ El principal enlace del APE en el suero es con alfa 1-antiquimiotripsina. El 5% del APE sérico se encuentra unido a estas proteínas y el 95% en forma libre. El 70% del APE libre es enzimáticamente activo.¹⁵ En el *cuadro 1* se muestran las diferentes formas moleculares de APE que se encuentran en el plasma.¹⁶

Funcionalmente el APE, es parecido a la calicreína, que es una proteasa que se produce exclusivamente en las células

* Servicio de Urología del Hospital Central Militar. Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. México, D.F.

Correspondencia:
Mayor M.C. Abel Antonio Ricardez Espinosa
Hospital Central Militar. Sala de Urología
Lomas de Sotelo, México, D.F. 11200
Tel. 557-3100 ext. 1704, Fax: 557-8670

las epiteliales que delinear el acino y los conductos de la glándula y se encuentra en grandes cantidades en el líquido seminal con una concentración media de 1.92 mg/mL. Dentro del líquido seminal su función es la de disolver el coágulo que se forma al ser eyaculado el semen.¹⁷

La vida media del APE se ha calculado por algunos investigadores entre 2.2 ± 8 días, lo que significa que posee una vida media larga. El APE posee un ritmo circadiano, aunque sus fluctuaciones durante las 24 horas del día no tiene importancia estadística ni clínica, teniendo una fluctuación total del 7%, a pesar de ello en estudios recientes no se ha demostrado que exista algún patrón en horario que sea más eficaz para la determinación de sus valores.¹⁵

Valores normales. Se han creado varios estudios para la determinación del APE, el radioinmunoanálisis con técnica de R-Tanden es el método más aceptado y probablemente el más exacto. Su valor normal se considera de 0.0 a 4.0 ng/mL, sin embargo se han desarrollado otros métodos con resultados similares.^{18,19}

Osterling ha propuesto que debido a que la próstata aumenta de tamaño con la edad, los hombres más jóvenes con menos procesos inflamatorios deben tener un APE menor y que aquellos hombres de mayor edad sus niveles basales de APE son mayores. Debido a esto se ha propuesto que los valores del APE varían con la edad del individuo sin representar necesariamente una patología cuando éstos están elevados.^{11,15,20} En el cuadro 2 se hace referencia a los valores del APE por grupos de edad.

Se han efectuado estudios comparativos para determinar cuál de estos dos criterios es el mejor. Tomando en cuenta

que el objetivo de la determinación del APE en los pacientes urológicos en general, es la detección temprana de tumores confinados a la glándula y que sean clínicamente significativos. La utilización de los rangos por grupos de edad propuesto por Osterling tiene como objeto disminuir el número de ultrasonidos transrectales (USTRP) y biopsias innecesarias. Riessgl en su estudio comparando ambos parámetros encontró que utilizando los rangos por edad se perdieron un 8% de pacientes con cáncer de la próstata; por otro lado, la utilización de un límite de 4.0 ng/mL aumenta el valor predictivo pero disminuye la sensibilidad.^{21,22} En nuestro servicio tomamos como referencia el límite de 4 ng/mL para todos los pacientes.

Factores que afectan al APE. Cualquier manipulación prostática aumenta los niveles séricos del APE, si tomamos en cuenta su bajo peso molecular, son necesarias de 2-3 semanas para que el APE regrese a su concentración sérica basal después de una manipulación prostática, intervención diagnóstica o algunos tratamientos dirigidos a la próstata, esto es importante tomarlo en cuenta en pacientes sometidos a la prostatectomía radical en los cuales, posterior al procedimiento para el control postquirúrgico ya que es posible encontrar APE sérico varios días después de la cirugía sin que esto signifique que halla tejido tumoral residual.⁴

El APE disminuye en un 18% en pacientes hospitalizados, esto no está bien entendido, se considera como posibilidad en que el paciente hospitalizado tenía una vida sedentaria, sin embargo se ha demostrado que el ejercicio no tiene influencia considerable en la secreción del APE.²³ Otra razón que se ha dado es la falta de eyaculación en los pacientes hospitalizados, sin embargo, en estudios recientes se ha

Cuadro 1. Nomenclatura de las proteínas de la familia de la calicreína

Nombre genérico	Nombre común	Descripción
hK1	KPR	Calicreína pancreática/renal
hK2	hGK-1	Calicreína glandular.
hK3	APE	Antígeno prostático específico.
APE Total	APE - T	Todas las formas del APE inmuno detectable en suero, principalmente APE-L y APE-ACT.
APE Libre	APE - L	APE no conjugado; puede ser proteólicamente activo o inactivo en el líquido seminal, sólo inactivo en el suero.
APE Conjugado	APE - ACT	APE unido covalentemente al inhibidor alfa 1 - antiqumiotripsina; es la forma más detectada por estudios inmunológicos en el suero. También llamada forma conjugada del APE.
	APE - MG	APE covalentemente unido y encapsulado por la alfa 2 macroglobulina. Esta forma no es detectada en inmunoanálisis; También llamada APE oculto.
	APE - PCI	APE con unión covalente con el inhibidor de la proteína C, tienen una proporción mínima en el líquido seminal y no es detectada en el suero.
	APE - AT	APE unido a alfa 1 - antitripsina, con composición mínima en el plasma.
	APE - IT	APE unido al inhibidor de la alfa 1 - antitripsina, con una composición mínima en el plasma.

Muestra la familia de las calicreínas, con las proteínas que pertenecen a esta familia y las diferentes formas moleculares del APE

Cuadro 2. Valores del APE, referencia por grupos de edad para hombres sin cáncer de próstata

Grupos de edad	Osterling y cols. (n = 549)	Dalkin y cols. (n = 728)	Crawford y cols. (n = 1,000)
40 - 49	2.5		2.3
50 - 59	3.5	3.5	3.3
60 - 69	4.5	5.4	5
70 - 79	6.5	6.3	6

Valores del APE por grupos de edad en pacientes sanos sin evidencia de cáncer de próstata

demonstrado que el APE disminuye después de la eyaculación, incluso hasta en un 30%.²⁴

El efecto del tacto rectal sobre la concentración sérica del APE no se ha estudiado a fondo, aunque se piensa que sufre un aumento discreto, tomando en cuenta que dentro de este aumento influye la presencia de enfermedad maligna dentro de la próstata y el tamaño de la glándula.²⁵ Respecto al cambio que causa la cistoscopia tanto rígida como flexible en el APE, hay controversia. En un estudio realizado en 1993 por el Dr. Osterling se demostró que los cambios encontrados no son de importancia estadística ni clínica y que los valores de APE sérico obtenidos después de realizar este procedimiento son confiables. El ultrasonido transrectal ha causado elevaciones muy diversas por lo que se dejó pasar para obtener la muestra, sin embargo se considera que la elevación es discreta pero sí importante clínicamente.²⁵

La resección transuretral de la próstata y la toma de biopsia prostática tanto por USG como abierta causan aumento en la concentración sérica del APE aunque el conflicto ha radicado en la magnitud de dicho aumento y en el tiempo que le toma volver a sus valores basales.²⁵

Se ha considerado que dentro de este contexto parece ser más importante clínicamente el tiempo que tarda el APE en tomar un nivel estable, más que el tiempo que le cuesta el volver a el nivel que guardaba previo a la biopsia. Considerando esto, se ha calculado que el tiempo requerido, posterior a toma de muestra para biopsia, en pacientes con cáncer es de 15 días y en pacientes sin cáncer es de 17 días, sin embargo debido a que un porcentaje importante de pacientes no adquieren un nivel estable de APE sérico, se considera necesario dejar pasar al menos 8 semanas para la toma de la muestra posterior a cualquier procedimiento diagnóstico que involucre tejido prostático.²⁶

Diagnóstico diferencial entre HPB y la Ca de próstata. El APE no es una prueba diagnóstica, su elevación no indica presencia de cáncer pero sí indica enfermedad prostática y la necesidad de llevar a cabo investigaciones a fondo para encontrar su naturaleza, tomando en cuenta que la gran mayoría de las elevaciones de APE son debidas a hiperplasia prostática benigna y prostatitis. Por cada gramo de tejido hiperplásico se eleva el APE de 0.2 a 0.3 ng/mL, mientras que con el mismo volumen de tejido tumoral se eleva de 12 a 13 veces este valor. Por otro lado se debe señalar que si el

APE se eleva se deben tomar biopsias sistemáticas aún en ausencia de otras anomalías. Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre HPB y cáncer; para ello se han tomado en cuenta algunas características de APE como son su densidad, la velocidad del APE y la relación entre las formas moleculares.

La densidad del APE es la relación que existe entre el volumen glandular total medido por USTRP y el APE. Este concepto fue introducido por Benson²⁷ teniendo como valor para diferenciar entre HPB y cáncer es 0.15. Sin embargo, se ha encontrado un error hasta en 10% de los casos,¹⁷ ya que en pacientes con tumores del mismo tamaño pero volúmenes glandulares diferentes pueden tener una densidad falsa como se explica en la figura 1.

La velocidad del APE se refiere a los aumentos en su valor durante un periodo de tiempo. Este concepto fue introducido por Carter en 1992,²⁷ actualmente sabemos que el antígeno prostático se eleva en un paciente sin cáncer de la próstata hasta 0.75 ng/mL/año. Cuando la elevación del APE es mayor a este rango debemos sospechar la presencia de un cáncer.^{17,28}

Recientemente se ha encontrado que la relación entre los valores medidos por inmunoanálisis del APE total y su forma libre en el suero, puede ser útil para el diagnóstico diferencial entre HPB y cáncer. La relación normal para el HPB es de 0.18 mientras que para el cáncer es de 0.28, esto nos da una especificidad de 95% y una sensibilidad del 71%. En términos generales podemos decir que la forma molecular del APE libre o no conjugado en el suero disminuye en presencia de cáncer y aumenta con la HPB.¹⁴⁻¹⁷

Estudios de detección en hombres mayores de 40 años. A partir de 1988 cuando se inició el empleo del APE como un marcador tumoral para el diagnóstico oportuno del cáncer de la próstata, se creó la controversia sobre si se debía aplicar a todos los hombres mayores de 40 años como parte del examen médico rutinario. Por una parte se iniciaron estudios de detección, empleando APE, examen digital rectal (EDR) y USTRP, teniendo en cuenta que el APE sólo tiene un valor predictivo positivo de 4%, que el EDR sólo es del 1.3% y que el USTRP sólo es del 7%, cuando se combinan, este valor aumenta hasta el 14%.²⁹

Cuando se iniciaron estos estudios de detección se encontró que su costo era muy alto, actualmente consideran que se gastan en la Unión Americana cerca de 30 billones de dólares al año para estudios de detección y tratamiento de estos pacientes³⁰ y que la alta incidencia de tumores que no significativos, esto quiere decir que el individuo viva y muera con ellos sin que éstos den manifestaciones clínicas. Se propuso que estos estudios sólo fueran en poblaciones seleccionadas sobre todo en los pacientes que acuden a consulta urológica o con factores de riesgo³¹ para el desarrollo de cáncer de la próstata.^{31,32}

Actualmente sabemos que los tumores encontrados por autopsia no se comportan igual que aquellos que se encuentran en la población en general por estudios de detección. Ahora sabemos que en estudios de autopsia se encuentra una

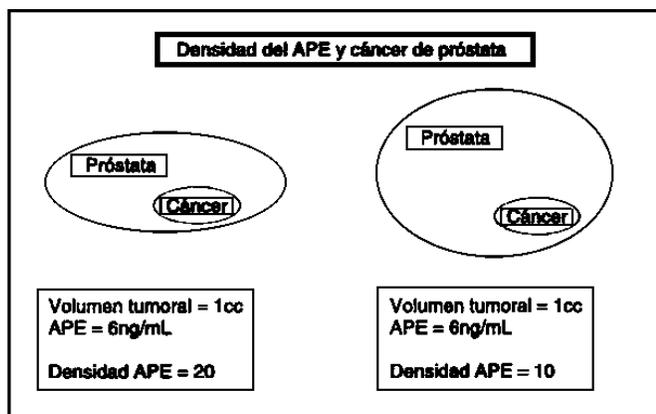


Figura 1. La densidad del APE en 2 pacientes con un tumor de 1 cc de volumen y APE de 6 ng/mL, pero con volumen glandular diferente. Esto demuestra que la densidad no es útil para el diagnóstico diferencial entre HPB y cáncer.

incidencia de hasta 50% de cáncer de la próstata y que sólo el 10% de estos tumores tienen significado clínico. Catalonia y Stamey han efectuado estudios en pacientes con elevación de APE, EDR negativo y diagnóstico de cáncer de la próstata por USTRP y toma de biopsia. Estos pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical y en el estudio histopatológico encontraron que de estos pacientes sólo el 11% no eran clínicamente significativos (volumen tumoral > 0.5 cc, Gleason bajo y estar confinados a la glándula), por otra parte encontraron un 40% de tumores en etapas localmente avanzados y que el pronóstico de estos pacientes es mejor que si son detectados cuando hay sospecha clínica. Concluyen que el comportamiento de los tumores de la próstata en-

contrados por estudios de detección no son clínica ni histológicamente similares a aquellos que se encuentran en estudios de autopsia.^{33,34}

El valor del APE en el cáncer de próstata. En nivel sérico del APE y el tacto rectal debe ser la piedra angular en la detección oportuna del cáncer de próstata, el USG y la toma de biopsia deben ser reservados para hombres con sospecha clínica con las pruebas anteriores.^{35,36} El APE y el tacto rectal son complementarios, el tacto rectal por sí solo pasa por alto un 40% de los cánceres, mientras que el APE sólo, no detecta un 23%, sin embargo al combinarlos se detecta un 78% más de tumores confinados a la glándula que con el tacto solo. En pacientes en los que el valor de APE se eleva entre 4-10 mg/mL este porcentaje aumenta al 59%, sin embargo los pacientes que no se les detecta en la primera biopsia y que son controlados a intervalos de 3 meses un porcentaje importante desarrolla la enfermedad, aumentando al 34% si el antígeno era de 4-10 ng y a 70% si era mayor de 10 ng.

Los programas de detección oportuna del cáncer de próstata han ayudado a diagnosticar dicha patología en estadios más tempranos. Los pacientes que se estudian sólo con tacto rectal tienen enfermedad avanzada un 57%, mientras que en pacientes detectados por medio de APE sólo presentan enfermedad avanzada un 37%, mientras que si se eslabonan ambos métodos sólo un 29% de los pacientes presentan enfermedad avanzada clínica y patológicamente.³⁷

Otro uso que se le ha encontrado al APE en cáncer de próstata es la predicción del tamaño tumoral, mediante el uso de fórmulas matemáticas que involucran su valor sérico, esto tiene relevancia ya que se sabe que el volumen intra-

Cuadro 3. Diferentes formas de tratamiento del cáncer de la próstata en el Servicio de Urología del Hospital Central Militar de acuerdo a la etapa de la enfermedad

Etapa del cáncer	Tratamiento
ETAPA A:	
Tumor encontrado incidentalmente por estudio de espécimen de RTUP o bien por aumento del APE en pacientes sin sospecha clínica de cáncer.	Prostatectomía radical Radioterapia
ETAPA B:	
Tumor palpable al tacto rectal y confinado a la glándula prostática.	Prostatectomía radical
ETAPA C:	
Tumor localmente avanzado que ha perforado la cápsula prostática o bien ha invadido las vesículas seminales.	Radioterapia Hormonoterapia
ETAPA D:	
Tumor metastásico	Hormonoterapia

Etapa del cáncer	Elevación del APE %
A1	38
A2	57
B1	96
B2	96
C	100
D1	100
D2	100

Figura 2. Elevación del APE de acuerdo a la etapa de la enfermedad.

prostático del tumor tiene importancia como predictor de extensión extraprostática y en el pronóstico del paciente, llegando a la conclusión de que tumores de más de 12 cm tienen ya enfermedad extraprostática.³⁶⁻³⁸

El grado histológico del cáncer de próstata determinado en la pieza de prostatectomía radical tiene correlación directa con el estadio patológico y el APE que determinan el pronóstico.³⁹ Esto toma importancia si tenemos en cuenta que el cáncer de próstata es histológicamente muy heterogéneo por lo que las biopsias por aguja pueden subestimar el grado histológico del tumor en un rango de hasta 33%, en comparación con el grado obtenido en las piezas de prostatectomía. El APE es útil para saber qué biopsias por aguja pueden ser consideradas como más cercanas al grado histológico real. En pacientes con tumores considerados como de bajo grado (Gleason 1-2) o moderadamente diferenciados (Gleason 5, 6 ó 7), los cuales tienen un APE normal (menor de 4 ng/mL) las biopsias por aguja son confiables. En contraste las biopsias por aguja subestiman el grado de diferenciación en la mitad de los pacientes con APE mayor de 10 ng/mL; esto es importante en tumores con alto grado o pobremente diferenciados (Gleason 8, 9 o 10) de los cuales

hasta un 86% tienen enfermedad extraprostática. La elevación del APE está en relación con la etapa patológica de la enfermedad como se muestra en el cuadro 3.

Respuesta y seguimiento en el tratamiento. El cáncer de la próstata tiene múltiples formas de tratamiento de acuerdo a la etapa patológica, en la figura 2 las alternativas de tratamiento de acuerdo a la etapa clínica de la enfermedad en nuestro servicio. Cualquier forma de tratamiento el seguimiento es a base de determinaciones seriadas del APE, es de esperarse que un paciente después de haber recibido tratamiento su APE disminuya a valores por debajo de 1 mg/mL de acuerdo a la respuesta del paciente al tratamiento. La elevación ulterior del APE nos indica una progresión o actividad tumoral.

Un 23% de los pacientes operados por cáncer de próstata con prostatectomía radical muestran recurrencia de la enfermedad, en un 11% el único dato clínico de esto fue una elevación del APE detectable por métodos clínicos (más de 0.2 ng/mL). Se ha demostrado que el nivel sérico de APE es el marcador más sensible e importante para el monitoreo de la progresión y la eficacia de la terapia contra el cáncer de próstata.³¹

En conclusión. El antígeno prostático específico es una proteína que se produce en el epitelio de los acinos prostáticos. Aumenta con el cáncer de la próstata, sin embargo es específico para el órgano pero no para la enfermedad.

Al no ser un estudio diagnóstico se debe hacer diagnóstico diferencial con la HPB, la velocidad del APE es el método más seguro para la sospecha del cáncer de la próstata, la medición de sus formas moleculares es útil, sin embargo su empleo es costoso y no disponemos de ello en nuestro país.

Es el mejor marcador tumoral para el cáncer de la próstata que se conoce.

Los estudios de detección en la población general han demostrado que los pacientes con cáncer de próstata encon-

APE	EDR		Acción diagnóstica
≤ 4 ng/mL	Negativo	⇒	Vigilancia y valoración anual con APE y EDR
> 4 ng/mL	Negativo	⇒	USTRP con toma de biopsia de lesiones sospechosas, o bien toma de biopsias sextantes si el ultrasonido es negativo
Cualquier valor de APE	Positivo	⇒	USTRP con toma de biopsia de la lesión palpable o encontrada en el ultrasonido, o bien biopsias sextantes

Algoritmo utilizado en el diagnóstico de cáncer de próstata empleando el valor del antígeno prostático específico (APE), el examen digital rectal (EDR) como indicación para realizar ultrasonido transrectal de próstata (USTRP) con toma de biopsia. (Modificación del propuesto por Osterling. J Urol 1994;152:1358-68.)

Figura 3. Algoritmo para el uso de APE en la detección del cáncer de próstata

trados de este modo, tienen un mejor pronóstico y sobreviven, sólo un 11% de estos pacientes tienen tumores clínicamente no significativos.

Existe una relación directa entre el valor del APE y la etapa de la enfermedad.

Es el mejor marcador para medir la respuesta al tratamiento y para el seguimiento de los pacientes con cáncer de la próstata.

La determinación del APE y el examen digital rectal (EDR) son la piedra angular en el diagnóstico del cáncer de la próstata. En la *figura 3* se resumen su utilización clínica en el Servicio de Urología del Hospital Central Militar.

Referencias

1. Bazinet M. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1996;155:605-6.
2. Dalkin, Ahmann, Kopp. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *The Journal of Urology* 1993;150:1837-1839.
3. Rosen MA. Impact of prostate-specific antigen screening on the natural history of prostate cancer. *Urology* 1995;46:757-68.
4. Riehmman, Rhodes, Cook, Grose, Bruskwitz. Analysis of variation in prostate specific antigen values. *Urology* 1993;42(4):807-812.
5. Gilligand FD y Key CD. Male genital cancer. *Cancer* 1995;75:295-315.
6. Smith DS y Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994;152:1732-36.
7. Wang WC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:158-63.
8. Partin AW, Osterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen update 1994. A.W. the *Journal of Urology* 1994;152:1358-1368.
9. Kutiyaama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian Cs, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP y Chu TM. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40:4658.
10. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, y Redwin E. Prostatic-specific antigen and prostatic AA, A serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New Engl J Med* 1987;317:909.
11. Osterling JE. Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-923.
12. Charles B, Brendler MD. Prostate specific antigen: Its role in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Controversies in the management of prostate. Cancer* 1990;Part 4:4-11.
13. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen T, Cockett ATK, Abrahamsson P y Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alfa 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100-105.
14. Osterling MD, Lilja MD. Prostate specific antigen: The value of molecular forms and age specific reference ranges. The Michigan Prostate Center and the University of Michigan Ann Arbor Michigan, and Department of Clinical Chemistry Lund University Malmö. Sweden, 1994.
15. Stamey TA. Second stanford conference on international standardization of prostate-specific antigen immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology* 1995;45:173-83.
16. Osterling JE, Lilja H, Wag TJ et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology* 1995;45:729-44.
17. Partin AW, Osterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen update 1994. *J Urol* 1994;152:1358-1368.
18. Haab F, Meulemans A, Boccon-Gibod L, Dauge MC, Delmas V, Hennequin C, y Benbunan D. Effect of radiation therapy after radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay. *Urology* 1995;45:1022-27.
19. Brawer M. Laboratory studies for the detection of carcinoma of the prostate. *The Urol Clin North Am* 1990;7:759-68.
20. Osterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Dirman Cj, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-64.
21. Resgl A, Pointer J, Hominger W, Ennemosr O, Strasser H, Kolcker H y Bartsch G. Comparison of different prostate-specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer. Results of a large screening study. *Urology* 1995;45:662-65.
22. Bangma CH, Kranse P, Blijmberg BG, Schroder FH. The value of screening test in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology* 1995;46:779-84.
23. Leventhal, Rozanski, Morey, Rholl. The effects of exercise and activity of serum prostate-specific antigen levels. *The Journal of Urology* 1993;150:893-894.
24. Simark, Maderebacher, Zhang, Male. The impact of ejaculation on serum prostate-specific antigen. *The Journal of Urology* 1993;150:895-897.
25. Osterling, Rise, Glenski, Bergetralh. Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology* 1993;42(3):276-282.
26. Kojirna, Troncoso, Bahaian. Use of prostate specific antigen and tumor volumen in predicting needle biopsy grading error. *Urology* 1995;45(5):807-812.
27. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Conner WH. Prostate specific antigen density a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol: Part 2*, 1992;147:815-17.
28. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JF, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20.
29. Optemberg SA, Thompson IM. Economics of screening for carcinoma of the prostate. *The Urol Clin North Am* 1990;7:719-35.
30. Denis LJ: Prostate cancer screening and prevention: "Realities and hope". *Urology* 1995;(Suppl):46:56-61.
31. Lange T. Prostate-specific antigen for staging prior to surgery and early detection of recurrence after surgery. *The Urol Clin North Am* 1990;7:813-17.
32. Leutwyler K. The price of prevention. *Scientific Am.* April 1995:98-103.
33. Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate-specific antigen based screening. *J Urol* 1996;155:816-820.
34. Lemer SE, Seay TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Barret D, Zincke H. Prostate specific antigen detected prostate cancer (clinical stage T1C): an interim analysis. *J Urol* 1996;155:821-826.
35. Catalona WJ. Screening for prostate cancer: enthusiasm. *Urology* 1993;42(2):113-115.
36. Romell FM, Augusta VE, Breslin JA, Huffmagle HW, Pohl CE, Sierber PR, Stahi CA. The use of prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1993;151:88-92.
37. Caffey DS. Prostate cancer, an overview of an increasing dilemma. *Cancer Suppl* 1993;71:880-86.
38. Terrie, Haney, Johnstone, MxNeal, Stamey. Prediction of prostate cancer volumen using prostate specific antigen levels, transrectal ultrasound and sistematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45(1):75-80.
39. Scaletsky R, Koch O, Smith JA Jr et al. Tumor volumen and stage in carcinoma of prostate detected by elevations in prostate specific antigen. *J Urol* 1994;152:129-131.
40. Carter, Pearson, Wachaww, Metter, Chan, Guess, Walsh. Prostate specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate specific antigen velocity. *Urology* 1995;45(4):591-596.