

## Revisió

# Marcadors tumorals en el càncer de pròstata: del laboratori a la pràctica clínica

Xavier Filella Pla

Servei de Bioquímica i Genètica Molecular (Centre de Diagnòstic Biomèdic). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, Barcelona

## 1. Introducció

El càncer de pròstata ha esdevingut a Europa la neoplàsia no cutània més freqüent, amb una incidència que progressivament ha anat creixent en el curs de les dues últimes dècades (1). També, segons indica l'*American Cancer Society*, als Estats Units el càncer de pròstata és el tumor no cutani més freqüent i la segona causa de mort per càncer en el sexe masculí (2). A Catalunya, segons assenyala el Pla Director d'Oncologia de la Conselleria de Sanitat, el càncer de pròstata és el primer en ordre de freqüència i la tercera causa de mort per càncer en els homes (3). El seu pronòstic ha millorat en els darrers anys, en relació a una migració cap a estadis més inicials (4), en bona part, a causa de la introducció de la concentració d'antigen específic de la pròstata (PSA) en el plasma<sup>1</sup> en la seva detecció.

La utilització d'aquesta magnitud biològica, en el càncer de pròstata és, doncs, un fet clau en el maneig d'aquest tumor. La mesura de la concentració de diversos marcadors tumorals en el plasma en malalts amb càncer de pròstata es va iniciar en els anys trenta del segle passat, quan es va observar la presència d'una concentració elevada de fosfatasa àcida prostàtica en el plasma de malalts amb càncer de pròstata avançat (5). La utilització de la concentració de fosfatasa àcida prostàtica (6) com a magnitud en el càncer de pròstata, tanmateix, va caure anys després en desús arran de la introducció, en els anys 80 del segle passat, de la mesura de la concentració de PSA.

<sup>1</sup> A no ser que s'especifiqui el contrari, quan es faci referència a "la concentració de ..." o "concentracions de...", sempre indicarà la concentració del marcador tumoral esmentat en el plasma.

Actualment, disposem de dades que avalen l'ús d'aquesta magnitud en el diagnòstic, estadiatge i monitorització del càncer de pròstata (7, 8), mentre que el seu ús en el cribratge segueix sent una qüestió polèmica.

## 2. Característiques del PSA

El PSA va ser identificat l'any 1979 per Wang *et al.* (9), si bé anteriorment altres grups havien identificat diverses substàncies, anomenades gamma seminoproteïna, p30 i E1, que actualment són reconegudes com una mateixa substància (10). El PSA és una glicoproteïna amb aproximadament uns 33.000 daltons que forma part de la família de les cal·licreïnes, que, entre altres substàncies, inclou la cal·licreïna glandular de tipus 2 (hK2), també proposada com a marcador tumoral per al càncer de pròstata.

El PSA és produït bàsicament per les cèl·lules epitelials de la pròstata mitjançant un procés que ve afavorit per l'acció dels andrògens. La seva funció primordial és promoure la liquèfacció del coàgul seminal després de l'ejaculació. Així mateix, diversos investigadors han assenyalat que el PSA també té activitat antiangiogènica (11) i capacitat per regular la producció de citocines (12). A causa de la seva activitat enzimàtica ha de circular en el plasma majoritàriament unit a proteïnes inhibidores de les proteases, especialment a l'alfa-1-antitripsina, i tan sols un petit percentatge que ha estat prèviament inactivat circula en el plasma en forma lliure.

El PSA va ser descrit inicialment com un antigen expressat específicament per part de les cèl·lules epitelials de la pròstata, però més endavant es va observar que també podia ser produït tant per les glàndules periuretrals i perirectals com per molts altres teixits (13). Els treballs de Yu i Diamandis,

realitzats després de descriure un procediment de mesura amb una capacitat de detecció elevada ("ultrasensible") per mesurar la concentració de PSA (14), van posar de manifest l'existència de PSA d'origen extraprostàtic, de manera que actualment coneixem que hi ha PSA a distints teixits que van des de diversos tipus de tumor (com el càncer de mama, en el qual la seva expressió és un signe de bon pronòstic), fins a líquids biològics que abasten les secrecions mamàries, els quists de mama, els líquids amniòtics o els rentats broncoalveolars (15-17). La falta d'especificitat prostàtica del PSA ha originat un debat sobre quin hauria de ser el seu nom i s'han proposat termes alternatius per designar-lo com cal·licreïna humana de tipus 3 (hK-3) (18) o semenogelasa (19).

## 3. Condicions del pacient que influeixen en el mesurament de la concentració de PSA

Diverses manipulacions de la glàndula prostàtica, entre les quals la seva biòpsia, poden causar l'elevació de la concentració de PSA. Així, es recomana esperar 6 setmanes entre la biòpsia de la pròstata i l'extracció de sang i 3 dies entre la realització d'un massatge prostàtic i la corresponent extracció. En canvi, el tacte rectal, segons indica la majoria dels estudis, causa únicament una elevació lleugera i transitòria de la concentració de PSA. Tanmateix, és aconsellable realitzar l'extracció de sang prèviament a la realització d'un tacte rectal o deixar passar uns dies entre ambdues actuacions. Igualment, encara que els resultats publicats no són concloents, hi ha autors que aconsellen un període d'abstinència sexual de 48 hores previ a l'extracció per mesurar aquesta magnitud, el qual pot ser particularment útil en cas de dubtes sobre la necessitat o no de practicar una biòpsia en un pacient concret (20-23).

D'altra banda, cal tenir present que els tractaments amb efecte antiandrogènic disminueixen la concentració de PSA a causa de la pèrdua de l'estímul que tenen els andrògens sobre la seva producció. Per tant, el tractament amb finasteride i amb dutasteride —inhibidors de la 5-alfa-reductasa que impedeixen la conversió de la testosterona en dihidrotestosterona— disminueix la concentració d'aquest marcador tumoral fins aproximadament la meitat de la concentració que tindria en absència d'aquest fàrmac (23). El freqüent ús d'aquests medicaments en el tractament de la hiperplàsia benigna de pròstata subratlla la importància de conèixer aquest efecte.

El tractament perllongat amb antiinflamatoris no esteroïdals o amb paracetamol causa una disminució mínima en la concentració de PSA (24, 25). Aquest mínim efecte està probablement relacionat amb les propietats antiinflamatòries d'aquests medicaments.

#### 4. Estabilitat de les magnituds

La concentració de PSA total i de PSA unit a proteïnes inhibidores de les proteases (i que, en bona part, es pot mesurar amb l'ajuda d'un equip de reactius comercial anomenat *complexed PSA*) tenen una elevada estabilitat. A 2-8 °C, l'estabilitat de la concentració de PSA total i de PSA unit a proteïnes inhibidores de les proteases està compresa entre 5 i 7 dies. La conservació de la mostra durant un període de temps més prolongat requereix que sigui congelada a -20 °C o -70 °C.

L'estabilitat del PSA no unit a proteïnes (PSA lliure) és, en canvi, molt menor i es recomana congelar la mostra si el mesurament no es pot fer en el termini d'unes hores després de l'extracció, ja que la concentració de PSA lliure disminueix si la mostra es conserva a temperatura ambient o, fins i tot, a 2-8°

C. Sokoll *et al.* (26) recomanen congelar a -20 °C si la mesura de la concentració de PSA lliure no es pot fer en el termini de 8 hores després de l'extracció. Si la mostra ha de ser emmagatzemada durant un llarg període de temps abans del mesurament, es recomana congelar-la a -70°C.

L'*European Group on Tumor Markers* (EGTM) recomana la separació del sèrum del coàgul preferiblement abans de 3 hores després de l'extracció, especialment si cal mesurar la concentració de PSA lliure. Aquest grup indica que les mostres han de ser emmagatzemades a 4 °C per períodes curts de temps, però que han de ser emmagatzemades a -30 °C per períodes més llargs (22).

#### 5. Estandardització dels assaigs de PSA

L'any 1999 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va establir el material de referència 96/670 com a material de referència certificat per als mesuraments de la concentració de PSA, després que la Segona Conferència d'Estandardització de Stanford, celebrada el 1994, recomanés que l'esmentat material tingués una proporció 90:10 de PSA unit i PSA lliure, respectivament (27). La introducció d'aquest material de referència certificat havia de permetre superar els problemes derivats de la resposta no equimolar d'alguns procediments de mesura que, en mesurar inadequadament la concentració de PSA total, comportaven resultats falsament per sobre o falsament per sota del valor discriminant (28). Progressivament, tot i que hi ha encara excepcions, els diversos fabricants han anat substituint el seu propi calibrador per calibradors traçables al material de referència de l'OMS. Un cas particular és el de Beckman Coulter que per mesurar la concentració de PSA en la seva plataforma Access<sup>®</sup> ofereix,

juntament amb el calibrador preparat a partir del material de referència 96/670 de l'OMS, l'antic calibrador traçable al material de referència d'Hybritech<sup>®</sup>, al qual, de fet, estan referits els valors discriminants d'aquesta magnitud usats en la pràctica clínica.

Les concentracions de PSA obtingudes quan s'empren calibradors traçables al material de referència de l'OMS són, en termes generals, un 20 % inferiors a les obtingudes amb els calibradors traçables al material de referència d'Hybritech<sup>®</sup>. Així, l'empresa Beckman Coulter comunica que un nou valor discriminant de 3,1 µg/L ha de ser utilitzat en substitució del tradicional de 4 µg/L quan s'utilitza el calibrador de l'OMS (29). Aquests resultats han estat corroborats per Jansen *et al.* (30) mitjançant un estudi on subratllen que els valors de 3 µg/L i 4 µg/L, indicadors de biòpsia, haurien de ser substituïts per 2,4 µg/L i 3,2 µg/L, respectivament quan s'empren els calibradors preparats a partir del material de referència de l'OMS.

La introducció de l'estàndard de l'OMS subratlla, doncs, la necessitat d'ajustar el valor discriminant del PSA i de reconsiderar la variabilitat en la concentració mesurada d'aquest marcador tumoral en relació a l'ús de diferents assaigs en la seva mesura. Stephan *et al.* (31), en un estudi que compara cinc dels sistemes de mesura usats amb més freqüència per mesurar la concentració de PSA, han confirmat que, en general, aquells que empren calibradors traçables al material de referència de l'OMS (AxSYM<sup>®</sup> i Advia Centaur<sup>®</sup>) ofereixen valors més baixos de PSA que els que no fan servir aquests calibradors (Access<sup>®</sup> i Immulite<sup>®</sup>). Una excepció a aquesta tendència la constitueix l'analitzador Elecsys<sup>®</sup> que, tot i utilitzar calibradors traçables al

material de l'OMS, dona unes concentracions de PSA molt semblants a les de l'analitzador Access<sup>®</sup> usant el calibrador preparat a partir del material d'Hybritech<sup>®</sup>. Aquests resultats subratllen que malgrat que l'estandardització promoguda per l'OMS permet millorar l'harmonització dels sistemes de mesura, la conformitat és encara incompleta, de manera que els diferents resultats d'aquesta magnitud obtinguts pels diversos sistemes continuen sense ser intercanviables. De fet, la intercanviabilitat de resultats entre els diferents sistemes no depèn tan sols de la traçabilitat dels calibradors a un material de referència determinat, sinó que també inclou altres aspectes metodològics relacionats amb les immunoanàlisis com són el temps d'incubació, l'efecte matriu o els anticossos que utilitza cada fabricant.

Així doncs, en definitiva, el valor discriminant per a la concentració de PSA ha de ser ajustat en cada centre segons el sistema de mesura utilitzat i, per tant, és incorrecte usar el mateix valor discriminant (4 µg/L) per a tots els sistemes. Igualment, per tant, un canvi en el sistema de mesura emprat pot causar diferències clínicament significatives en les concentracions de PSA. Aquestes diferències hauran de ser valorades en cada cas per interpretar apropiadament, en cada malalt, una variació en l'evolució de la concentració de PSA al llarg del temps. Idealment, doncs, els pacients han de ser monitoritzats emprant sempre el mateix sistema de mesura. Quan un laboratori introdueix un canvi en el sistema, haurà de valorar les diferències en les concentracions obtingudes amb un i altre. Si les diferències són notòries caldrà reanalitzar la mostra anterior de cada malalt amb el nou sistema o bé, si això no és possible, demanar una nova mostra en un

breu període de temps per establir els nous valors basals de cada pacient.

També hi ha discrepàncies en les concentracions de PSA lliure mesurades pels sistemes comercialitzats pels diferents fabricants, tot i que majoritàriament utilitzen calibradors traçables al material de referència de l'OMS, bé sigui el 96/668, compost en un 100 % per PSA lliure (en el cas dels analitzadors Elecsys<sup>®</sup> i Immulite<sup>®</sup>), o bé sigui l'esmentat 96/670 (en el cas d'Abbott per als analitzadors AxSYM<sup>®</sup> i Architect<sup>®</sup>). Per la seva banda, Beckman Coulter presenta una doble possibilitat de calibratge en el seu analitzador Access<sup>®</sup>, en què es pot usar tant els calibradors traçables al material de referència d'Hybritech<sup>®</sup> com al 96/668 de l'OMS. Els resultats del percentatge de PSA lliure obtinguts en els dos casos són equivalents, sempre i quan s'utilitzin els calibradors equivalents —traçables a l'OMS o a Hybritech<sup>®</sup>— tant per a la concentració de PSA com per la de PSA lliure (31).

Les diferències obtingudes entre els diferents sistemes usats per mesurar la concentració de PSA lliure són, en general, prou notables, de manera que el valor discriminant del percentatge de PSA lliure varia en les propostes dels diferents fabricants. El grup de Stephan, prenent com a referència els valors de la concentració del PSA lliure i el PSA total obtinguts en l'analitzador Access<sup>®</sup>, indiquen que les pendents corresponents als estudis d'intercanvibilitat dels diversos percentatges de PSA lliure varien entre 1,24 per AxSYM<sup>®</sup> i 0,82 per Immulite<sup>®</sup>. Aquest grup comunica, així mateix, que el valor discriminant del percentatge de PSA lliure corresponent a una sensibilitat diagnòstica del 95 % oscil·laria entre el 18,1 % en un analitzador Immulite<sup>®</sup> (amb una especificitat diagnòstica del 34 %) i el 27,9 % en un

analitzador AxSYM<sup>®</sup> (amb una especificitat diagnòstica del 35,5%) (32).

## 6. Valor discriminant

L'any 1986 Myrtle *et al.* (33), emprant l'equip de reactius Tandem-R de Hybritech<sup>®</sup>, van ser els primers a proposar la coneguda concentració de 4 µg/L com valor discriminant del PSA. L'estudi, tanmateix, contenia alguns errors metodològics, doncs mesurava la concentració de PSA en una població de 860 homes aparentment sans, en els quals no s'havia descartat per cap procediment la presència de malaltia prostàtica. Tot i això, aquest valor discriminant va ser posteriorment ratificat per Catalana *et al.* (34) en un estudi multicèntric realitzat en 6 centres universitaris i que va incloure 6 630 homes de més de 50 anys, als quals, a més de la mesura de la concentració de PSA, es va realitzar un tacte rectal.

La Food and Drug Administration va aprovar l'any 1994 l'ús de la concentració de PSA en el diagnòstic precoç del càncer de pròstata i va establir la concentració de 4 µg/L com a valor discriminant per recomanar la biòpsia de la pròstata. Ulteriorment, es va introduir el concepte de "zona grisa" que definia el grup de pacients amb una concentració de PSA entre 4 i 10 µg/L, en la qual, com veurem més endavant, l'ús del percentatge de PSA lliure permetia reduir el nombre de biòpsies negatives. Evidentment, una concentració de PSA superior al valor discriminant no significa que existeixi amb seguretat un tumor, però sí un risc elevat de la seva existència. Per aquest motiu, quan el resultat de la biòpsia és negatiu, és aconsellable tornar a mesurar la concentració de PSA en el termini de 6-12 mesos i, si continua sent superior al valor discriminant, practicar una nova biòpsia.

Per altra banda, també és cert que una concentració de PSA inferior a 4 µg/L no exclou l'existència d'un càncer de pròstata. Catalona *et al.* (35) han comunicat que el 22 % dels pacients amb una concentració de PSA entre 2,6 i 4 µg/L tenen un càncer de pròstata i, igualment, l'*European Urological Association* quantifica la presència de càncer de pròstata en pacients amb una concentració de PSA inferior a 4 µg/L en un percentatge que va des del 6,6 % quan és menor a 0,5 µg/L i el 26,9 % quan està entre 3,1 i 4 µg/L (36). No ha d'estranyar, doncs, que l'*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) establís el 1997 la concentració de 3 µg/L com a valor discriminant per decidir la realització d'una biòpsia de la pròstata i que el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) consideri la necessitat de practicar una biòpsia quan la concentració de PSA és superior a 2,5 µg/L.

Evidentment, la introducció de la nova estandardització promoguda per l'OMS demanda que s'ajustin convenientment per a cada sistema de mesura els diferents valors discriminants indicats en aquest apartat i que són referits, en cada un dels casos assenyalats, al tradicional material de referència d'Hybritech®.

## 7. Ús de la concentració de PSA en el cribratge del càncer de pròstata

Actualment, no hi ha unanimitat entre els experts sobre si la concentració de PSA és útil en el cribratge del càncer de pròstata. Certament, hi ha coincidència en admetre que des de la introducció de la seva mesura, els malalts són diagnosticats més freqüentment quan la malaltia està clínicament localitzada. Així mateix, com indica l'*American Cancer Society*, s'ha observat que la supervivència als 5 anys ha augmentat des del 76 % en els anys 1984-86,

corresponents encara a l'era pre-PSA, fins al 99 % en els anys 1999-2006 (2). Igualment, hi ha dades que indiquen que la pràctica del cribratge del càncer de pròstata mitjançant la mesura bianual de la concentració de PSA permet reduir el risc de ser diagnosticat quan la malaltia ja està avançada (37).

Aquestes dades han afavorit que algunes societats, com l'*American Urological Association* i l'*American Cancer Society*, recomanin l'ús de la concentració de PSA, juntament amb el tacte rectal, en el cribratge del càncer de pròstata. En aquest sentit, l'*American Cancer Society* recomana iniciar el cribratge als 50 anys en la població general i a partir dels 45 anys en els grups d'alt risc (38). El *PSA Best Practice Policy 2000* de l'*American Urological Association* formulava una recomanació semblant, però l'actualització de l'any 2009 d'aquesta societat ha introduït alguns canvis, tant en el sentit de subratllar la importància d'establir uns valors basals per a la concentració de PSA als 40 anys com d'incloure diversos factors, com el percentatge de PSA lliure, la velocitat de PSA, la densitat de PSA o la història familiar, per decidir si cal o no efectuar una biòpsia de la pròstata (39). Ambdues societats indiquen, altrament, que cal informar al pacient tant dels beneficis com dels riscos que comporta la pràctica del cribratge, i que deriven tant de la biòpsia de la pròstata (infecció, hematúria) com del tractament que caldrà aplicar en cas que es detecti un càncer (impotència, incontinència urinària). Finalment, és important subratllar que el cribratge del càncer de pròstata no està indicat quan l'expectativa de vida és inferior als 10 anys (40).

Malgrat les recomanacions favorables a l'ús de la concentració de PSA en el cribratge del càncer de pròstata, no es disposem de dades definitives que

avalin aquesta pràctica. Certament, la seva utilitat en el cribratge del càncer de pròstata permet augmentar el nombre de tumors diagnosticats, però falta confirmar si l'augment en la supervivència que s'observa és a causa d'una efectiva disminució en la mortalitat o simplement a causa d'un avenç en el moment del diagnòstic del tumor. De fet, les dades preliminars, publicades el març del 2009 a *New England Journal of Medicine*, dels estudis europeus (ERSPC) i nord-americà (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovary screening trial*, PLCO) sobre la validesa en la utilitat de la concentració de PSA en el cribratge del càncer de pròstata ofereixen resultats discordants. Així, mentre l'estudi europeu mostra una disminució del 20 % en la mortalitat del càncer de pròstata quan es realitza el cribratge (41), l'estudi nord-americà indica que la realització del cribratge no ofereix cap benefici (42), de manera que l'editorialista de la revista venia a concloure que es tracta d'una polèmica que refusa morir (43). Els resultats oposats de tots dos estudis podrien, però, ser explicats en relació a certes diferències en el seu disseny. Així, l'estudi europeu utilitza un valor discriminant de PSA de 3 µg/L, mentre que l'estudi nord-americà considera la concentració de 4 µg/L. Addicionalment, mentre que el temps mig de seguiment en l'estudi europeu va ser de 9 anys, en l'estudi nord-americà va ser de tan sols 7 anys. Aquestes diferències han justificat un editorial que dos membres de l'estudi europeu han signat a *European Urology* per defensar la pràctica del cribratge en atenció a les dades de l'ERSPC (44). Malgrat tot, una revisió publicada l'any 2011 a *Annals of Internal Medicine* (45) subratllava que el cribratge del càncer de pròstata emprant la concentració de PSA ofereix una reducció en la mortalitat per al càncer de pròstata escassa o nul·la, mentre que, per altra banda, està

associada a perjudicis relacionats amb el tractament que, en alguns casos, pot ser innecessari.

### **8. Sobrediagnòstic i sobretractament del càncer de pròstata: la noció de vigilància activa del càncer de pròstata indolent**

El càncer de pròstata es caracteritza per la seva elevada prevalença, amb una incidència que augmenta ràpidament a partir dels 50 anys. Es calcula que entre el 30 % i el 40 % dels homes de més de 50 anys presenten evidència histològica d'aquesta malaltia (46), si bé en la majoria dels casos el tumor no té transcendència clínica. De fet, la remarcable heterogeneïtat del càncer de pròstata fa que el seu pronòstic variï des de formes indolents fins a tumors molt agressius. En els últims anys, diversos estudis han definit una tendència a sobrediagnosticar el càncer de pròstata en raó de l'important nombre de tumors indolents que es diagnostiquen sense que signifiquin cap risc per a la vida del pacient. S'ha suggerit que el percentatge de sobrediagnòstics, i per tant de sobretractaments, oscil·laria entre el 30 i el 84 %, segons els estudis consultats (46, 48). El sobrediagnòstic es relaciona en bona part amb la introducció de la mesura de la concentració de PSA en la detecció del tumor i augmenta en relació a l'elecció de valors discriminants cada vegada més baixos.

Els problemes derivats del sobrediagnòstic i sobretractament del càncer de pròstata han impulsat el desenvolupament de protocols de vigilància activa per reservar el tractament únicament per a aquells pacients que, en raó de l'agressivitat del tumor, ho necessitin (47). Aquests protocols, dirigits a pacients amb tumors clínicament confinats a la pròstata, inclouen la realització regular d'un tacte rectal i la biòpsia de la glàndula prostàtica, així com mesures seriades de la concentració de PSA per valorar-ne

l'evolució. En aquells pacients en els quals es detecta al llarg del seguiment la progressió del tumor s'indica la immediata realització del tractament. No és fàcil, però, decidir quins pacients poden beneficiar-se d'una vigilància activa, encara que hi ha múltiples algoritmes disponibles per definir un tumor indolent que, addicionalment a la concentració de PSA ( $<10 \mu\text{g/L}$ ), consideren altres dades com el volum tumoral, el nombre de cilindres afectats pel tumor i el grau de Gleason ( $<7$ ). El grau de Gleason valora la diferenciació del càncer de pròstata segons un sistema que assigna una puntuació de l'1 al 5 en funció de la major o menor semblança de les cèl·lules canceroses al teixit prostàtic normal. Aquesta classificació valora els tipus histològics dominants i els secundaris del tumor i, per tant, ofereix una puntuació màxima de 10, en la qual els tumors amb una major puntuació són els més indiferenciats i, en definitiva, els que tindran una evolució més agressiva. Una adequada selecció dels malalts en un protocol de vigilància activa requereix, doncs, tenir en compte els diferents resultats obtinguts en la concentració de PSA en funció del sistema de mesura emprat, de manera que la inclusió en relació a una concentració menor a  $10 \mu\text{g/L}$  sigui un criteri eficaç (50).

### 9. Especificitat diagnòstica per a la concentració de PSA

La prostatitis aguda i la hiperplàsia benigna de pròstata són, en absència de càncer, les principals causes de falsos positius per la concentració de PSA (51). En els malalts amb prostatitis aguda es poden observar concentracions molt elevades de PSA que disminueixen al cap d'unes 6-8 setmanes, un cop resolta la malaltia. Per altra banda, entre el 25 i el 50 % dels malalts amb hiperplàsia benigna de pròstata tenen una concentració de PSA superior a  $4 \mu\text{g/L}$ .

L'elevació de la concentració de PSA s'observa particularment en pacients amb una pròstata de grans dimensions o amb una hiperplàsia benigna de pròstata complicada, bé sigui per una infecció urinària o bé per una retenció aguda d'orina que requereixi la col·locació d'un catèter vesical. Eventualment, finalment, s'han observat elevacions en els valors d'aquesta magnitud en malalts amb pancreatitis aguda i càncer de pàncreas, mentre que no hi ha unanimitat sobre els efectes de les membranes d'hemodiàlisi, encara que s'ha descrit la seva elevació en relació a l'ús de membranes de baix flux. També, en malalts amb infart agut de miocardi, reanimació cardiopulmonar prolongada i cirurgia cardíaca es pot observar l'elevació de la concentració de PSA en relació al dany causat per la isquèmia de la pròstata (52,53).

### 10. Estratègies per millorar l'especificitat diagnòstica

L'elevat nombre de falsos positius de la concentració de PSA en malalts amb hiperplàsia benigna de pròstata ha impulsat el disseny de diferents estratègies encaminades a millorar l'especificitat d'aquesta magnitud biològica amb l'objectiu d'evitar biòpsies innecessàries. L'any 1992, Carter *et al.* (54) descriuen la utilitat de la velocitat de PSA en el diagnòstic del càncer de pròstata, i suggerien que un augment anual superior a  $0,75 \mu\text{g/L}$  seria indicatiu de la presència d'un tumor. Altres autors, en base a l'augment fisiològic del volum de la pròstata en relació a l'edat, han proposat la utilització d'un valor discriminant ajustat a l'edat del pacient (55) que aniria entre els  $2,5 \mu\text{g/L}$  per als homes amb una edat compresa entre els 40 i els 49 anys i els  $6,5 \mu\text{g/L}$  per als homes amb una edat entre 70 a 79 anys. Aquesta opció, tanmateix, com han assenyalat Reed *et al.* (56), tindria l'inconvenient de disminuir la sensibilitat per



diagnosticar tumors d'alt grau en homes grans, mentre que, per altra banda, podria augmentar el sobrediagnòstic en homes joves.

Per altra banda, també en relació a la influència del volum de la pròstata en la concentració de PSA, s'ha indicat que la densitat de PSA, que consisteix en el càlcul del quocient entre la concentració de PSA i el volum de la pròstata obtingut mitjançant ecografia transrectal, podria ser una magnitud útil per disminuir el nombre de falsos positius (57). En general, s'estima que un valor de densitat de PSA superior a 0,15 µg/L per centímetre cúbic és suggestiu de càncer, encara que òbviament aquest valor varia en relació al sistema usat per mesurar la concentració de PSA.

L'estudi del comportament de les diferents formes de PSA que es poden trobar en el plasma ha permès constatar que el percentatge de PSA lliure en relació al PSA total és menor en els malalts amb càncer de pròstata que en els subjectes sans o en els malalts amb hiperplàsia benigna de la pròstata (58-60). Aquesta magnitud té un particular interès a l'hora de decidir la necessitat d'efectuar una biòpsia en la "zona grisa" de PSA definida per concentracions d'aquest marcador tumoral compreses entre 4 i 10 µg/L. Diverses guies han introduït el càlcul del percentatge del PSA lliure en els esquemes diagnòstics del càncer de pròstata (61, 62) i recomanen efectuar una biòpsia no tan sols quan el tacte rectal és sospitos o quan la concentració de PSA és superior a 10 µg/L, sinó també en els malalts amb una concentració de PSA entre 4 i 10 µg/L i un percentatge de PSA lliure inferior al valor discriminant que, segons el sistema de mesura utilitzat, varia aproximadament entre el 20 i el 27 %. Alguns autors han proposat l'ús de la concentració de PSA unit a proteïnes (*complexed PSA*) com una

alternativa a la de PSA total i al percentatge de PSA lliure en el diagnòstic precoç del càncer de pròstata (63). Segons les nostres dades, la concentració de *complexed PSA* té, a igual sensibilitat diagnòstica, més especificitat diagnòstica que la concentració de PSA total, però la utilització del percentatge de PSA lliure segueix sent necessari per augmentar l'especificitat en la "zona grisa" de PSA i, particularment en malalts amb una concentració de PSA superior a 6 µg/L (64).

La progressiva descripció de noves subformes de PSA lliure, entre les quals el proPSA (63-67), ha obert un nou escenari en què ràpidament es multipliquen els sistemes de mesura disponibles i on sorgeix un nou abordatge matemàtic que haurà d'incorporar models de càlcul més complexos per estimar conjuntament les diferents magnituds disponibles i, en definitiva, calcular el risc de presentar un càncer de pròstata a partir del qual efectuar o no una biòpsia (68). En aquest sentit, recentment, ha estat descrit el *Prostate Health Index*, un índex multivariat que incorpora les concentracions de PSA, PSA lliure i [-2] proPSA per estimar la probabilitat de càncer de pròstata en homes de més de 50 anys, tacte rectal negatiu i concentracions de PSA total entre 2 i 10 µg/L (69).

Finalment, cal esmentar que, segons assenyalen recents estudis, l'examen de l'expressió del mRNA del gen PCA3 (*Prostate Cancer Gene 3*) en orina després de la realització d'un massatge prostàtic permetria reduir el nombre de biòpsies negatives i per tant augmentar l'especificitat dels esquemes diagnòstics del càncer de pròstata. Igualment, la puntuació obtinguda en l'examen de l'expressió del mRNA del gen PCA3 es relacionaria, segons els estudis preliminars, amb l'agressivitat del tumor, de manera que podria ajudar a decidir si és necessari

aplicar un tractament curatiu o si n'hi ha prou en practicar una vigilància activa (70).

### 11. Utilitat de la concentració de PSA en el seguiment dels pacients tractats amb finalitat curativa

La prostatectomia radical, que consisteix en l'extirpació completa de la glàndula prostàtica, la radioteràpia externa i la braquiteràpia són els tractaments d'elecció per aquells malalts amb tumors inicials i que, per tant, es poden beneficiar d'un tractament amb finalitat curativa. La mesura de la concentració de PSA és, per totes aquestes opcions terapèutiques, la magnitud d'elecció per avaluar la resposta al tractament i per monitoritzar els malalts amb l'objectiu de diagnosticar precoçment l'aparició d'una recidiva del tumor (71, 72).

La concentració de PSA en els malalts tractats amb prostatectomia ha de ser indetectable un mes després de la intervenció quirúrgica. En aquests pacients, la concentració de PSA haurà de ser mesurada cada 3 mesos durant els 2 primers anys i, seguidament, cada 6 mesos durant un mínim de 2 anys més. Una concentració superior a 0,2 o 0,4 µg/L, segons els autors (73), és indicativa de progressió bioquímica, fet que precedeix, fins i tot en anys, l'aparició de símptomes clínics. En els malalts en els quals es detecta la progressió bioquímica, el temps de duplicació de la concentració de PSA orienta sobre la localització de la recidiva tumoral, de manera que si el temps de duplicació supera els 6-12 mesos es considera que la recidiva és local i es recomana realitzar un tractament amb radioteràpia. El tractament sistèmic amb bloqueig androgènic complet es reserva per a aquells casos en què hi ha un temps de doblatge de la concentració de PSA curt.

En els malalts tractats amb radioteràpia externa la concentració de PSA disminueix lentament fins assolir un valor mínim, anomenat PSA nadir. Aquesta concentració es relaciona amb l'èxit del tractament, sense que hi hagi, però, unanimitat sobre quina concentració de PSA (entre 0,5-4 µg/L) ha de ser assolida perquè el tractament sigui considerat efectiu. Per tant, en el plasma dels pacients tractats amb radioteràpia és habitual trobar valors en la concentració de PSA, ja que aquest tractament, a diferència de la prostatectomia, no inclou l'exèresi de la pròstata. El seguiment d'aquests malalts preveu la mesura seqüencial de la concentració de PSA cada 3 mesos durant el primer any, semestralment dos anys més i posteriorment anualment.

L'any 1997 l'*American Society for Therapeutic Radiation and Oncology* (ASTRO) definia tres increments consecutius de la concentració de PSA com a criteri de l'existència de progressió bioquímica després de realitzar un tractament del càncer de pròstata amb radioteràpia (72). Més recentment, un comitè de consens reunit a Phoenix l'any 2005 va proposar acordar una definició de progressió bioquímica que fos vàlida pels diferents tipus de radioteràpia, incloent la braquiteràpia. Aquesta definició considera la progressió bioquímica com un augment de la concentració de PSA de 2 µg/L per sobre del PSA nadir (75). Aquest criteri és útil, no tan sols per la tradicional radioteràpia externa, sinó també per pacients tractats amb braquiteràpia, tècnica reservada per tumors localitzats de bon pronòstic. És important tenir en compte que en els malalts tractats amb braquiteràpia, pot observar-se en el segon i tercer any després del tractament, un cert increment de la concentració de PSA, probablement a causa d'un infart prostàtic a conseqüència dels efectes sobre la vascularització de la glàndula produïts per la

radiació i que cal no confondre amb un fracàs de la braquiteràpia.

## 12. Utilitat de la concentració de PSA en el seguiment dels pacients amb tumors avançats

Les cèl·lules de la pròstata, incloent les cèl·lules tumorals prostàtiques, depenen de l'acció dels andrògens, que estimulen el seu creixement i proliferació. En conseqüència, l'aplicació d'un tractament hormonal que causi la inhibició de l'acció dels andrògens, és la teràpia pal·liativa d'elecció en els pacients amb càncer de pròstata disseminat. La resposta a aquest tractament, que abasta des de l'orquiectomia als antiandrògens, pot ser monitoritzada amb la mesura seqüencial de la concentració de PSA (76) que inclou la mesura d'aquesta magnitud als dos mesos de l'inici del tractament i, posteriorment, cada 6 mesos. El temps necessari per assolir la concentració de PSA nadir (mínima concentració de PSA mesurada després de l'inici de l'hormonoteràpia) i la pròpia concentració de PSA nadir tenen valor pronòstic, de manera que permeten identificar els pacients amb un major risc de mort a causa d'aquesta malaltia (77).

Una disminució en la concentració de PSA es relaciona amb la resposta al tractament, encara que també s'ha de tenir en compte que el propi tractament també interfereix en l'acció reguladora dels andrògens sobre la síntesi de PSA. Per tant, en els malalts tractats amb antiandrògens augments lleugers en la concentració de PSA poden ser causats per una franca progressió de la malaltia. El tractament hormonal controla simptomàticament la malaltia durant 18-24 mesos de mitjana. Es considera que tres increments successius de la concentració de PSA en un interval de 2 setmanes que superin en un 50 % la concentració basal (juntament amb noves

captacions en la gammagrafia) indiquen que el tumor s'ha tornat hormonoindependent i que cal tractar-lo amb una nova línia de teràpia.

L'ús de la quimioteràpia està limitat al maneig de pacients amb malaltia sistèmica refractària al tractament amb antiandrògens. En aquests pacients s'ha de mesurar la concentració de PSA prèviament a cada cicle de quimioteràpia i es considera que un descens de la mateixa superior al 50 % és indicatiu de resposta al tractament, mentre que increments superiors al 50 % mostren la falta de resposta.

## 13. Conclusions

Hi ha unanimitat en considerar la concentració de PSA com la magnitud biològica d'elecció en el maneig de pacients amb càncer de pròstata. La mesura de la concentració de PSA ofereix informació clínica indispensable per avaluar l'evolució de la malaltia, per diagnosticar precoçment la seva progressió i per decidir en quins casos cal optar per una nova línia de tractament. La seva falta d'especificitat diagnòstica, tanmateix, dificulta la seva interpretació en el diagnòstic del càncer de pròstata, encara que disposem de diverses estratègies encaminades a disminuir el nombre de biòpsies negatives. Noves magnituds o propietats biològiques, entre les quals es troba la concentració de [-2] proPSA i l'examen de l'expressió del gen PCA3, poden contribuir a millorar l'eficàcia de les estratègies actualment disponibles. En qualsevol cas, la introducció de la mesura de la concentració de PSA ha contribuït a la progressiva millora en el pronòstic del càncer de pròstata observada en els últims anys, encara que no disposem de dades concloents que avalin el seu ús en el cribratge d'aquest tumor. Malgrat tot, des de l'any 2009, disposem de les dades de l'ERSPC que mostren una disminució del 20 % en la mortalitat del càncer de

pròstata quan es realitza el cribratge. Finalment, és important considerar que, malgrat la introducció per part de l'OMS de nous materials de referència per promoure l'harmonització dels sistemes de mesura emprats per mesurar les concentracions de PSA i PSA lliure, continuen existint diferències entre els seus resultats. Per tant, cada laboratori ha d'ajustar els valors discriminants d'aquestes magnituds biològiques segons el sistema de mesura utilitzat en el seu cas.

### Referències

1. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *Eur J Cancer* 2010;46: 3040-3052.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* 2012.
3. Pla Director d'Oncologia. *Objectius 2010*. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. <<http://www20.gencat.cat/docs/cancer/MERY/R/ECTIFICAT/Pla%20director%202010.pdf>> (accés: 2013-2-17).
4. Thanigasalam R, Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, Sutherland SI, Sutherland RL, Henshall SM, Horvath LG. Stage migration in localized prostate cancer has no effect on the post-radical prostatectomy Kattan nomogram. *BJU Int* 2010;105:642-7.
5. Gutman AB, Gutman EB. An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 1938;17:473-8.
6. Filella X. Prostatic acid phosphatase. A: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, dirs. *Updating on tumor markers in tissue and in biological fluid. Basic aspects and clinical applications*. Torino: Ed. Minerva Medica, 1993. p. 333-9.
7. Filella X, Molina R, Ballesta AM. *Utilidad clínica del PSA*. Roche Diagnostics, Barcelona, 2000.
8. Filella X, Molina R. Utilidad clínica de los marcadores tumorales en el cáncer de próstata. *Jano* 2006;1612:51-6.
9. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
10. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen: its discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am* 1997;24:253-259.
11. Mattsson JM, Laakkonen P, Stenman UH, Koistinen H. Antiangiogenic properties of prostate-specific antigen (PSA). *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:447-51.
12. Filella X, Molina R, Alcover J, Coca F, Zarco MA, Ballesta AM. Influence of AFP, CEA and PSA on the in vitro Production of Cytokines. *Tumor Biology* 2001;22:67-71.
13. Filella, X, Molina, Ballesta AM. PSA de origen extraprostático. Detección e implicaciones clínicas. A: Molina R, Ballesta AM, dirs. *Biología y utilidad clínica de los marcadores tumorales*. Barcelona, 1999, p. 224-7.
14. Yu H, Diamandis EP. Ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen in serum and preliminary clinical studies. *Clin Chem* 1993;39: 2108-14.
15. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:301-10.

16. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995;41:54-8.
17. Filella X, Molina R, Alcover J, Carretero P, Ballesta AM. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women. *Int J Cancer* 1996;68:424-7.
18. Diamandis EP. Prostate-specific antigen or human kallikrein 3? Recent developments. *Tumour Biol* 1998;19:65-7.
19. Fuentes-Arderiu, X., The term Prostate-specific antigen should be abandoned in favour of semenogelase. *eJIFCC* 2010;21:1.
20. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147:810-4.
21. Klein LT, Lowe FC. The effect of prostatic manipulation on Prostate-Specific Antigen levels. *Urol Clinics North America* 1997;24:293-7.
22. Sturgeon C, Dati F, Duffy MJ, Hasholzner H, Klapdor R, Lamerz R, Malbohan I, Martin M, Troonen H, van Dalen A, Zwirner M. Quality requirements and control - EGTM recommendations. <http://www.egtm.eu/recommendations.html> (accès: 2013-2-17).
23. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993;22:31-7.
24. Singer EA, Palapattu GS, van Wijngaarden E. Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen: results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer*. 2008;113:2053-7.
25. Algotar AM, Thompson PA, Ranger-Moore J, Stratton MS, Hsu CH, Ahmann FR, Nagle RB, Stratton SP. Effect of aspirin, other NSAIDs, and statins on PSA and PSA velocity. *Prostate*. 2010;70:883-8.
26. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Dua R, Dunn W, Mohr P, Wallerson G, Eisenberger M, Partin AW, Chan DW. Short-term stability of the molecular forms of prostate-specific antigen and effect on percent complexed prostate-specific antigen and percent free prostate-specific antigen. *Urology* 2002;60(4 Suppl 1):24-30.
27. Stamey TA. Second Stanford conference on international standardization of prostate-specific antigen immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology* 1995;45: 173-84.
28. Anelli MC. Standardizzazione del PSA: tra laboratorio e clinica. *Ligand Assay* 2006;11:129-31.
29. Jarrigue V. The need for a lower total PSA cut-off value with PSA assays calibrated to the new WHO standard. *Clinical Laboratory International* April 2007 <http://www.clinonline.com/fileadmin/artimg/the-need-for-a-lower-total-psa-cut-off-value-with-psa-assays-calibrated-to-the-new-who-standard.pdf> (accès: 26 gener 2013).
30. Jansen FH, Roobol M, Bangma CH, van Schaik RH. Clinical impact of new prostate-specific antigen WHO standardization on biopsy rates and cancer detection. *Clin Chem* 2008;54:1999-2006.
31. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52:59-64.
32. Stephan C, Kramer J, Meyer HA, Kristiansen G, Ziemer S, Deger S, Lein M, Loening SA, Jung K.

- Different prostate-specific antigen assays give different results on the same blood sample: an obstacle to recommending uniform limits for prostate biopsies. *BJU Int* 2007;99:1427-31.
33. Myrtle JF, Klimley PG, Ivor LP, Bruni JF. Clinical utility of prostate specific antigen in the management of prostate cancer. *Advances in Cancer Diagnostics*. San Diego, Hybritech, Inc, 1986.
  34. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2031-6.
  35. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 µg/L and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-5
  36. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Urological Association, 2010. <[http://www.uroweb.org/gls/pdf/08\\_Prostate\\_Cancer\\_%20September%2022nd%202011.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer_%20September%2022nd%202011.pdf)> (accès: 2013-1-26).
  37. Aus G, Bergdahl S, Holding P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer—results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol* 2007;51:659–664.
  38. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:31-44.
  39. American Urological Association. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. <<http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf>>. (accès: 2013\_1\_26).
  40. Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA Screening Among Elderly Men With Limited Life Expectancies. *JAMA* 2006;296:2336-42.
  41. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
  42. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
  43. Barry MJ. Screening for prostate cancer - the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009;360:1351-4.
  44. Schröder FH, Roobol MJ. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol* 2010;58:46-52.
  45. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, Koenig HC, Lam C, Maltz A, Bruin Rugge J, Lin K. Screening for Prostate Cancer:

- A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762-771.
46. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992;23:211-22.
  47. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG. Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of overdiagnosis. *CMAJ* 1998;159:1368-72.
  48. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981-90.
  49. Bangma CH, Bul M, van der Kwast TH, Pickles T, Korfage IJ, Hoeks CM, Steyerberg EW, Jenster G, Kattan MW, Bellardita L, Carroll PR, Denis LJ, Parker C, Roobol MJ, Emberton M, Klotz LH, Rannikko A, Kakehi Y, Lane JA, Schröder FH, Semjonow A, Troock BJ, Valdagni R. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 Aug 6.
  50. Filella X, Alcover J, Molina R. Active surveillance in prostate cancer: the need to standardize. *Tumour Biol* 2011;32:839-43.
  51. Filella X, Alcover J, Molina R, Carrere W, Carretero P, Ballesta AM. Usefulness of Prostate-specific antigen density as a diagnostic test of prostate cancer. *Tumor Biology* 1996;17:20-26.
  52. Secció Oncològica de l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. Augments de la concentració de marcadors tumorals en el plasma en absència de neoplàsia. *In vitro veritas* 2010;11:28-59.
  53. Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer À, Rigo-Bonnin R; Oncology Section of the Catalan Association of Clinical Laboratory Science. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1605-20.
  54. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ *et al.* Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20.
  55. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute GG *et al.* Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
  56. Reed A, Ankerst DP, Pollock BH, Thompson IM, Parekh DI. Current age and race adjusted prostate specific antigen threshold values delay diagnosis of high grade prostate cancer. *J Urol* 2007;178:1929-32.
  57. Benson MC, Whang IS, Pantuck A *et al.* Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6.
  58. Lilja H, Christensson A, Dahlén U *et al.* Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25.
  59. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H *et al.* A complex between Prostate-specific antigen and alfa-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.
  60. Filella X, Alcover J, Molina R, Gimenez N, Rodriguez A, Jo J, Carretero P, Ballesta AM. Clinical Usefulness of free PSA fraction as an indicator of prostate cancer. *Int J Cancer* 1995;63:780-4.
  61. Tumour markers in prostate cancer – EGTM recommendations.

<<http://www.egtm.eu/recommendations.html>>

(accés: 2013\_1\_26).

62. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, Babaian R, Bast RC Jr, Dowell B, Esteva FJ, Haglund C, Harbeck N, Hayes DF, Holten-Andersen M, Klee GG, Lamerz R, Looijenga LH, Molina R, Nielsen HJ, Rittenhouse H, Semjonow A, Shih IeM, Sibley P, Sölétormos G, Stephan C, Sokoll L, Hoffman BR, Diamandis EP. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.
63. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2003;170:1787-91.
64. Filella X, Alcover J, Molina R, Corral JM, Carretero P, Ballesta AM. Measurement of complexed PSA in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *The Prostate* 2000;42:181-185.
65. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, Hill TM, Kumar A, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Saedi MS. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology* 1997;50:710-4.
66. Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Sokoll LJ, Chan DW, Veltri RW. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 µg/L. *J Urol* 2003;170:723-6.
67. Filella X, Alcover J, Molina R *et al.* Usefulness of proprostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Anticancer Res* 2007;27:607-610.
68. Mikolajczyk SD, Song Y, Wong JR, Matson RS, Rittenhouse HG. Are multiple markers the future of prostate cancer diagnostics? *Clin Biochem* 2004;37:519-28.
69. Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2012;15:1-11.
70. Filella X, Foj L, Milà M, Augé J.M., Molina R, Jiménez W. PCA3 in the detection and management of early prostate cancer. *Tumor Biology* (en premsa): DOI:10.1007/s13277-013-0739-6.
71. Feneley MR, Partin AW. PSA and radical prostatectomy. A: Brawer MK, dir. *Prostate Specific Antigen*. Nova York: Marcel Dekker;2001. p. 189-206.
72. Crook J. PSA and radiation therapy. A: Brawer MK, dir. *Prostate Specific Antigen*. Nova York: Marcel Dekker; 2001.p. 207-227.
73. Nielsen ME, Partin AW. The Impact of Definitions of Failure on the Interpretation of Biochemical Recurrence Following Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer. *Rev Urol* 2007;9:57-62.
74. American Society for Therapeutic Radiation and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-41.
75. Roach M, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the



RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:965-74.

76. Goldenberg SL, Ka Bianca E, Gleave ME. PSA and hormonal therapy. A: Brawer MK, dir. Prostate Specific Antigen. Nova York: Marcel Dekker; 2001.p. 229-260.
77. Chung CS, Chen MH, Cullen J, McLeod D, Carroll P, D'Amico AV. Time to prostate-specific antigen nadir after androgen suppression therapy for postoperative or postradiation PSA failure and risk of prostate cancer-specific mortality. Urology 2008;71:136-40.