

# El naixement d'una propietat biològica

Beatriz Candás Estébanez  
Gemma Solé Enrech  
Laboratori Clínic  
IDIBELL—Hospital Universitari de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat

Actualment disposem d'un ampli ventall de propietats biològiques l'ús de les quals és tan habitual al nostre entorn que diàriament el seu examen és sol·licitat pels metges clínics al laboratori. Però, ens hem plantejat mai esbrinar d'on sorgeix l'interès per examinar aquestes propietats biològiques? Fer una reflexió sobre això pot ser molt útil a l'hora de buscar noves propietats biològiques que puguin aportar un valor semiològic que sigui d'utilitat.

Contínuament, les universitats, els centres de recerca i la indústria, reuneixen els seus esforços amb la finalitat d'estudiar si l'examen de diverses propietats biològiques ens pot ajudar en el diagnòstic i seguiment dels pacients. Tot i que a primera vista pot semblar un procés molt senzill, sovint és un camí molt llarg el que ha de recórrer un component des del moment del seu aïllament i identificació fins que se'l consideri formant part d'una propietat biològica.

La majoria de les propietats biològiques que disposem al laboratori clínic són quantitatives, com ara la concentració d'un component en un sistema biològic. Per tant, aquest article es basarà en el naixement d'una magnitud biològica, és a dir, parlarem de propietats biològiques quantitatives.

La mesura d'una magnitud bioquímica s'implanta als laboratoris clínics quan suposa una millora del protocol establert per al diagnòstic o pronòstic d'una malaltia, i abarateix costos i molèsties respecte a altres procediments, com ara els de diagnòstic per la imatge o altres que siguin molestos per als pacients. Dins d'aquesta millora estan incloses també altres magnituds utilitzades fins al moment que no disposaven de l'exactitud diagnòstica<sup>1</sup> adequada o que el seu sistema de mesura no complia amb els requisits metrològics necessaris.

Per exemple, hem reflexionat alguna vegada sobre com s'ha establert la mesura de la concentració de l'antigen específic de la pròstata en el plasma<sup>2</sup> als laboratoris clínics? Encara que l'antigen específic de la pròstata és una molècula descoberta ja fa més de trenta anys, només en fa vint que es va incorporar la mesura de la seva concentració als laboratoris clínics i avui en dia està àmpliament estesa per al cribratge del càncer de pròstata, i és una eina indispensable per al seu diagnòstic i seguiment.

La necessitat d'un diagnòstic precoç de l'adenocarcinoma de pròstata gira al voltant de dos pilars fonamentals: la incidència d'aquesta malaltia (un de cada onze homes desenvoluparan aquest tumor al llarg de la seva vida) i el fet que el

tractament curatiu només sigui aplicable als primers estadis de la malaltia (estadis A i B).

Al voltant de l'any 1980, el càncer de pròstata era la segona causa de càncer en els homes dels Estats Units d'Amèrica (1). Fins aleshores, es feia servir la mesura de la concentració catalítica de fosfatasa àcida (EC 3.1.3.2) en el plasma com una ajuda al diagnòstic d'aquesta malaltia (2, 3). Aquesta mesura es realitzava mitjançant un sistema de mesura amb un límit de detecció massa elevat i la sensibilitat diagnòstica era, per tant, massa baixa, per la qual cosa molts malalts eren diagnosticats en una etapa massa tardana, quan ja s'havien produït metàstasis (1). Per tal de poder realitzar un diagnòstic precoç, es van desenvolupar nous sistemes per mesurar la concentració catalítica de fosfatasa àcida en el plasma (2), que no van aconseguir millorar gaire el límit de detecció. Cap a l'any 1975 es va desenvolupar un sistema de radioimmunoanàlisi en fase sòlida (4, 5, 6) que va incloure un canvi fonamental: la mesura de la concentració de massa en lloc de la mesura de la concentració catalítica. D'aquesta manera s'aconseguia disminuir el límit de detecció fins a 1 µg/L, amb el consegüent augment de la sensibilitat diagnòstica, encara que, malauradament, disminuïa l'especificitat diagnòstica (2). Per tant, encara calia trobar una magnitud biològica que permetés fer un diagnòstic més precoç del càncer de pròstata.

Encara que l'antigen específic de la pròstata ja era una molècula coneguda —es va identificar l'any 1971 (7)— el seu nom actual no va sorgir fins l'any 1979, en que un equip d'investigadors va descobrir una molècula comuna a tots els teixits prostàtics amb càncer que va anomenar *antigen específic de la pròstata* (8, 9). Aquests investigadors, després d'analitzar teixit prostàtic sa, hiperplàsic i cancerós, van descriure l'antigen específic de la pròstata com un marcador de càncer de pròstata potencial (8, 9). En el moment en què es va arribar a la conclusió que la mesura de la seva concentració en el plasma podia ser útil per al diagnòstic del càncer de pròstata, es van començar a desenvolupar diversos sistemes de mesura i es van fer les primeres avaluacions de l'exactitud diagnòstica, en els que ja es demostrava la seva superioritat en front de la concentració catalítica, o de massa, de fosfatasa àcida en el plasma utilitzada fins llavors (11).

L'antigen específic de la pròstata es va identificar com una glicoproteïna amb una massa molar de 33 kg/mol, del grup de les serinaproteases, que formava part de la família de les callicreïnes, i com una de les proteïnes més abundants del plasma seminal (10-13). El seu nom recomanat és *calicreïna 3*, proteïna expressada a partir del gen *KLK3*. L'epiteli prostàtic és el responsable de la seva secreció amb la funció de liquidar el coàgul seminal per tal de facilitar el moviment dels espermatozoides (11-14). Fins aleshores, l'antigen específic de la pròstata s'havia considerat com una molècula exclusiva del teixit prostàtic, però l'any 1980, Papsidero *et al.* (15), la van aconseguir aïllar en el plasma.

Aquell mateix any, es van desenvolupar sistemes d'immunoprecipitació que van aconseguir aïllar la molècula d'antigen específic de la pròstata del teixit prostàtic, i posteriorment va ser possible el seu aïllament en el plasma mitjançant un sistema d'immunolectroforesi de puntes (1, 9). Malgrat tot,

ambdós sistemes de mesura tenien el límit de detecció massa alt, per la qual cosa va desenvolupar-se a continuació un sistema de mesura basat en l'enzimoinmunoanàlisi heterogènia que va aconseguir disminuir-lo fins a 0,1 µg/L (1).

L'any 1987 es va fer la comparació de dos sistemes de mesura immunoradiomètrics, un amb anticossos monoclonals i l'altre amb anticossos policlonals, i es va comprovar que el dels anticossos monoclonals tenia una precisió millor i un límit de detecció més baix (2). Pel que fa al valor discriminant emprat pel diagnòstic del càncer de pròstata, es va proposar escollir-lo en funció del sistema de mesura que s'estigués fent servir. Els dos sistemes de mesura tenien una especificitat diagnòstica del 90 % corresponent als valors discriminants 8,0 µg/L per al dels anticossos monoclonals i 13,0 µg/L per al dels policlonals, i eren capaços de diferenciar a aquestes concentracions entre hipertròfia prostàtica i càncer.

L'antigen específic de la pròstata, pot circular pel plasma de tres formes diferents: lliure (10-20 %) o unit a la  $\alpha_2$ -macroglobulina o a la  $\alpha$ -antiquimiotripsina (80-90 %) (16, 17), però no va ser fins al 1991 quan es va descobrir la utilitat de la mesura de les concentracions d'antigen específic de la pròstata lliure i unit a les dites proteïnes en el plasma. Aquest mateix any, Stenman *et al.* van observar que la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata unit a  $\alpha$ -antiquimiotripsina (quocient entre les concentracions d'antigen específic de la pròstata unit a  $\alpha$ -antiquimiotripsina i d'antigen específic de la pròstata "total"), era més gran en homes amb càncer de pròstata que en els que no en tenien (12, 18). Malgrat tot, les dificultats per a dur a terme la mesura de l'antigen específic de la pròstata unit a  $\alpha$ -antiquimiotripsina van provocar que, anys més tard Christenson *et al.* (12) i Petterson *et al.* (12, 19) observessin que la concentració d'antigen específic de la pròstata lliure era menor en pacients amb càncer, i es va proposar la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata lliure com a magnitud per al diagnòstic diferencial entre càncer de pròstata i hipertròfia prostàtica.

Cap a l'any 1993 es van començar a fer servir els sistemes de mesura mal anomenats "ultrasensibles" [qui usa aquest terme no recomanat vol dir que aquests sistemes tenen un límit de detecció més baix que la resta] (20), com són els sistemes de mesura basats en la fluoroimmunoanàlisi de resolució tardana (DELFLIA<sup>®</sup>) (21) i els basats en la luminoimmunoanàlisi de tercera generació (Immulite<sup>®</sup>) amb un límit de detecció de 0,001 i 0,002 µg/L respectivament. Gràcies a aquests límits de detecció tan baixos, aquests sistemes de mesura van resultar imprescindibles per al seguiment de pacients post-prostatectomitzats a l'hora de detectar possibles recidives. De fet, després d'una prostatectomia la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma fent mesures seriades, ha d'estar per sota del límit de detecció. Una concentració superior a 0,2 µg/L després d'una cirurgia d'aquest tipus, indica la possibilitat de recidiva i la necessitat de canviar la teràpia aplicada. Malgrat tot, alguns pacients assoleixen aquesta concentració en el plasma sense desenvolupar posteriorment una recidiva. Per tant, encara que una concentració superior a 0,2 µg/L sigui indicativa de recidiva tumoral, molts metges clínics esperen a què la concentració d'antigen específic de la pròstata

sigui superior a 0,4 µg/L per tal d'estar segurs que representa realment una recidiva tumoral (22).

Encara que l'ús de la mesura de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma per al cribratge del càncer de pròstata semblava aportar molts avantatges, hi havia una sèrie de qüestions per resoldre fins al seu establiment definitiu, les quals continuen generant una gran controvèrsia avui en dia. Si bé era cert que Nash *et al.* (12) van observar que la prevalença del càncer de pròstata en homes de més de 50 anys era molt elevada, aquesta malaltia no era la responsable de la mort de molts d'aquests pacients, per la qual cosa, el seu diagnòstic podria resultar més traumàtic que profitós. Tot i que la mesura de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma als laboratoris clínics va revelar que la incidència del càncer de pròstata en els estadis inicials era més gran del que es creia, la seva introducció a programes de cribratge a la població masculina suscita una gran controvèrsia. No hi ha proves que demostrin que a més d'augmentar la supervivència de la malaltia, disminueixi la mortalitat. L'American Cancer Society (23), la National Academy of Clinical Biochemistry (24) i l'American Urological Association (25) recomanen la seva mesura per al cribratge del càncer de pròstata i en el cas de les dues primeres només ho recomanen en homes assintomàtics de més de 50 anys. Malgrat tot, altres associacions com ara la European Group on Tumor Markers (26) i la European Society of Medical Oncology (27) no recomanen aquesta mesura per al cribratge de la població.

Degut a què l'antigen específic de la pròstata és sintetitzat a l'epiteli prostàtic normal, adenomatós i cancerigen, era necessari establir un valor discriminant per tal de poder diferenciar entre hipertròfia prostàtica o prostatitis i càncer, i així evitar biòpsies innecessàries. El valor discriminant proposat per a l'antigen específic de la pròstata és 4 µg/L encara que aquest valor s'hagi d'avaluar per a cadascun dels procediments de mesura en qüestió. Aquest valor és el que s'estudia per al cribratge de la població de risc encara que molts autors recomanen que es faci servir amb precaució. Les concentracions que es troben per sobre de 10 µg/L reflecteixen una major probabilitat de patir càncer de pròstata i la necessitat de realitzar el diagnòstic definitiu mitjançant una biòpsia de pròstata.

Diversos investigadors van proposar l'ús de valors discriminants estratificats per edats, ja que s'havien observat concentracions superiors a 4 µg/L en homes sans de certes edats (28, 29). Malgrat tot, encara que s'hagin observat variacions de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma de persones sanes depenent de l'edat, tampoc s'ha observat unanimitat en què el fet d'estratificar els valors discriminants per edats faci incrementar l'especificitat diagnòstica, tot i que la National Academy of Clinical Biochemistry (24) sí que ho recomana.

Estudis posteriors mostraven unanimitat entre els diferents autors a l'hora d'assenyalar que la mesura de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma té gran interès pronòstic: la supervivència és més gran en els pacients amb concentracions d'antigen específic de la pròstata en el plasma inferiors a 30 µg/L (37-39). A més, en el diagnòstic precoç de la recidiva

en pacients prostatectomitzats, la concentració de l'antigen específic de la pròstata ha de ser inferior al límit de detecció com a mínim durant 2 setmanes, i la presència d'increments repetits després de l'operació és indicativa de recidiva tumoral.

El terme (no recomanat) "*densitat*" (33) va sorgir després que diversos estudis van remarcar la importància de tenir en compte el volum de la pròstata determinat per ecografia transrectal per tal d'interpretar la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma (30-32). Aquest terme feia referència al quocient entre la concentració de l'antigen específic de la pròstata en el plasma i el volum de la pròstata. Els resultats eren superiors en el cas de càncer de pròstata, per tant aquest quocient podia ser molt útil a l'hora de fer el diagnòstic diferencial entre hipertròfia prostàtica i càncer (33). Malgrat tot, això era molt poc practicable per fer-ho servir per al cribratge (29).

Altres línies d'investigació, per tal de poder diferenciar entre hipertròfia prostàtica i càncer, donaven importància a la velocitat d'elevació de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma. És per això que Carter *et al.* (34) s'han interessat per l'estudi cinètic d'aquesta magnitud. Un increment superior a 0,75 µg/L en mesures consecutives és indicatiu de càncer de pròstata amb una sensibilitat diagnòstica del 75 % i una especificitat diagnòstica del 90 %.

Cap als anys 90 va ser quan es va donar especial rellevància al valor semiològic de la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata lliure per al diagnòstic diferencial del càncer de pròstata (41). Aquest fet estava basat en diversos estudis que demostraven que les cèl·lules tumorals continuaven sintetitzant  $\alpha_2$ -macroglobulina, a més existeixen evidències avui en dia que les cèl·lules neoplàsiques produeixen més  $\alpha_2$ -antiquimiotripsina i fins i tot que existeixen disruptions de la membrana basal i tot plegat augmenta la concentració d'antigen específic de la pròstata unit a proteïna en el plasma. Això no passava en les cèl·lules hiperplàsiques, que donaven lloc a concentracions d'antigen específic de la pròstata no unit a proteïna en el plasma molt superiors. Per tant, l'obtenció d'una fracció de massa baixa indicava existència d'un tumor (30, 31, 35, 36). A partir d'aquest punt va ser necessari l'establiment d'interval de referència o valors discriminants, i esbrinar si la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata lliure donava informació a qualsevol concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma o només estava indicada a unes concentracions determinades. Són molts els estudis que s'han fet al voltant d'aquesta qüestió (11, 31, 40). Malgrat tot, la majoria conclouen que la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata lliure només posseeix capacitat discriminant quan la concentració de l'antigen específic de la pròstata es troba dins l'interval de concentracions (4-10) µg/L. Els problemes que plantejava als seus inicis la mesura de la concentració d'antigen específic de la pròstata unit a proteïna, van semblar solucionar-se, quan l'any 1998 es va publicar la tècnica descrita per Allard (42). Fins i tot es planteja l'ús de la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata unit a proteïna en substitució de la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata lliure degut als avantatges que presenta la mesura de la primera fracció de massa respecte a la segona. La concentració d'antigen

específic de la pròstata unit a proteïna en el plasma és superior a la de l'antigen específic de la pròstata lliure i a més, el seu ús estaria indicat en tot l'interval de concentracions d'antigen específic de la pròstata "total", no com en el cas de l'antigen específic de la pròstata lliure que només aportaria informació diagnòstica quan l'antigen específic de la pròstata "total" estigués dins l'interval (4-10) µg/L. A més, la mesura de l'antigen específic de la pròstata unit a proteïna podria ser útil per tal d'augmentar l'especificitat diagnòstica per al càncer de pròstata. El valor discriminant proposat, va ser 3,5 µg/L i es va escollir mantenint la sensibilitat diagnòstica de l'antigen específic de la pròstata per al valor discriminant 4 µg/L (42). Estudis previs al d'Allard (43) ja demostraven que la mesura de la concentració d'antigen específic de la pròstata unit a proteïna augmentava la sensibilitat diagnòstica per a la detecció del càncer de pròstata i conclouien també que la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata unit a proteïna, mostrava una àrea sota la corba ROC més gran que si es comparava amb l'antigen específic de la pròstata "total". Malgrat tot, és la concentració d'antigen específic de la pròstata lliure en el plasma el marcador recomanat per la majoria d'organitzacions (23-27) per tal de diferenciar entre hipertròfia prostàtica i càncer de pròstata en aquells pacients en els quals la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma estigui compresa entre (4-10 µg/L).

Avui en dia, la mesura de la concentració de l'antigen específic de la pròstata en el plasma es fa tant per al cribratge del càncer de pròstata com per a l'avaluació del seu pronòstic i seguiment. De fet, aquesta mesura forma part del protocol emès per la American Cancer Society (23), la American Urological Association (25) i la National Academy of Clinical Biochemistry (24) per al cribratge d'aquesta malaltia. Malgrat tot, existeixen altres associacions com ara la European Group of Tumor Markers (26), i la European Society of Medical Oncology (27) que no recomanen el seu ús per al cribratge d'aquesta malaltia. A més, recentment ha sorgit un altre sistema de mesura amb el que es pot realitzar la mesura de la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata unit a la a-antiquimotripsina i altres inhibidors de proteases, és a dir, de l'antigen específic de la pròstata unit a proteïna. S'ha demostrat que la mesura de la concentració d'aquesta magnitud mitjançant els procediments de mesura dels que es disposa actualment, presenta una especificitat diagnòstica que millora la detecció de càncer de pròstata. El motiu és que és més estable que la fracció lliure, per la qual cosa podria ser recomanable el seu ús en substitució de la fracció de massa d'antigen específic de la pròstata lliure (44).

Aquest article no només és una reflexió al voltant dels esforços realitzats per al naixement d'una magnitud biològica, sinó també sobre les circumstàncies que s'han de donar, i que hem de tenir en compte en un futur, a l'hora de buscar noves magnituds que serveixin d'ajuda en el diagnòstic o pronòstic d'una malaltia.

## **Bibliografia**

1. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM. Quantitation of prostate

- antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40:4568-662.
2. Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JE, Rock RC, Walsh PC. Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: a monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem* 1987;33:1916-20.
  3. Gutman AB, Gutman EB. An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Clin Invest* 1938;17:473-8.
  4. Foti AG, Herschman H, Cooper JF. Comparison of human prostatic acid phosphatase by measurement of enzymatic activity and by radioimmunoassay. *Clin Chem* 1977;23:95-9.
  5. Foti AG, Herschman H, Cooper JF. A solid-phase radioimmunoassay for human prostatic acid phosphatase. *Cancer Res* 1975;35:2446-52.
  6. Foti AG, Herschman H, Cooper JF, Malvaez RR. Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. *N Engl J Med* 1977;297:1357-61.
  7. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein: an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Leg Med* 1971;25:322-4.
  8. Semjonov A. Twenty years of prostate-specific antigen. An historical view. *European oncology review* 2005.  
<<http://www.touchbriefings.com/download.cfm?fileID=6301>>
  9. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
  10. Bélanger A, van Halbeek H, Graves HC, Grandbois K, Stamey TA, Huang L, Poppe I, Labrie F. Molecular mass and carbohydrate structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an international PSA standart. *Prostate* 1995;27:187-97.
  11. Chan DW, Booth Ronald A, Diamandis EP. Tumor markers. A: Burtis Carl A, Aswood Edward R, Tietz Textbook of clinical chemistry, fourth edition. Philadelphia: WB Saunders. 2006;745-95.
  12. Nash AF, Melezinek I. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2000;7:37-51.
  13. Hernández J, Thompson IM. Prostate-specific antigen: a review of the validation of de most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004;101:894-904.
  14. Lilja H. A kalikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899-1903.
  15. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-32.
  16. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostatic specific antigen and its reactions with extracellular serine protease inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194:755-63.
  17. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Petterson K, Lovgren T. Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25.
  18. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Ranniko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate specific antigen and alpha-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.
19. Pettersson K, Piironen T, Seppala M, Liukkonen L, Christenson A, Matikainen MT, Suonpaa M, Lovgren T, Lilja H. Free and complexed prostate specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map and development of immunofluorimetric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha-1-antichymotrypsin complex. *Clin Chem* 1995;41:1480-8.
  20. Ferguson RA, Yu H, Kalyvas M, Zammit S, Diamandis EP. Ultrasensitive detection of prostate-specific antigen by a time-resolved immunofluorometric assay and the immulite immunochemiluminiscent third-generation assay: potential applications in prostate and breast cancers. *Clin Chem* 1996;42/5:675-84.
  21. 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.
  22. Moul JW, Pienta KJ, Hollenbeck BK, Ray ME. Prostate Cancer. <[http://www.pccnc.org/patient\\_resources/Chapter\\_17\\_Prostate\\_Cancer.pdf](http://www.pccnc.org/patient_resources/Chapter_17_Prostate_Cancer.pdf)>
  23. American cancer society. Prostate cancer: treatment guidelines for patients. Version V; september 2005. <[http://www.cancer.org/downloads/CR1/NCCN\\_Prostate\\_V.pdf](http://www.cancer.org/downloads/CR1/NCCN_Prostate_V.pdf)>
  24. Lilja H, Semjonov A, Sibley P, Babaian R, Dowell B, Rittenhouse H, Sokoll L. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in prostate cancer. <[http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/0615B574-61E9-4F31-B331-430944E7C73F/0/chp3b\\_prostate.pdf](http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/0615B574-61E9-4F31-B331-430944E7C73F/0/chp3b_prostate.pdf)>
  25. American urological association. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer 2007. <[http://www.auanet.org/guidelines/main\\_reports/proscan07/appendixes.pdf](http://www.auanet.org/guidelines/main_reports/proscan07/appendixes.pdf)>
  26. European group on tumor markers. Tumor markers in prostate cancer. EGTm recommendations. <<http://egtm.eu/1280.html>>
  27. European society for medical oncology. Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2007; 18:36-7.
  28. Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers CAN, Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993;71:445-50.
  29. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess 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;270:860-4.
  30. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert R, Wang TJ, Rittenhouse H, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-20.
  31. Partin A, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate specific antigen PSA for prostate



- cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. *Urology* 1996;48:55-61.
32. Van Cangh PJ, De Nayer P, Sauvage P, Tombal B, Elsen M, Lorge F, Opsomer R, Wese FX. Free:total prostate specific antigen (PSA) ratio is superior to total PSA in differentiating benign prostate hypertrophy from prostate cancer. *The prostate* 1996;7:30-4.
  33. 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;147:815-6.
  34. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant 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;267:2215-20.
  35. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TF. Using proportions of free to total prostate specific antigen, age and total prostate specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996;47:518-28.
  36. Prestigiacomo AF, Lilja H, Petterson K, Wolfert RL, Stamey TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol* 1996;156:350-6.
  37. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Utilidad clínica de los marcadores tumorales en cáncer de próstata. *Lab* 2000 1989;22:41-6.
  38. Filella X, Molina R, Jo J, Umberto B, Bedini JL, Ballesta AM. Clinical usefulness of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in patients with prostatic cancer. *Tumor Biology* 1990;11:289-94.
  39. Morote L, Segura RM, Torres JA, Soler A. Comportamiento del antígeno prostático específico (PSA) en el tejido prostático; su correlación con la fosfatasa ácida prostática. *Actas Urol Esp* 1987;11:180-3.
  40. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong ENP, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA* 1998;279:1542-7.
  41. Filella X, Alcover J, Molina R, Giménez N, Rodríguez 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.
  42. Allard WJ, ZHOU Z, Yeung KK. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clinical Chemistry* 1998;44:1216-23.
  43. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and  $\alpha$ -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.
  44. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson DD, Morris DL, Yeung KK, Allard WJ. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372.

<sup>1</sup>L'exactitud diagnòstica s'expressa com a sensibilitat i especificitat diagnòstica. En alguns textos, aquest concepte s'anomena eficàcia diagnòstica.

<sup>2</sup>En tot el text, quan es parla de plasma s'està fent referència indistintament al sèrum o al plasma amb qualsevol tipus d'anticoagulant, ja que és el plasma el que té importància des del punt de vista fisiopatològic.

---

Citació recomanada per a aquest document:

Candás Estébanez B, Solé Enrech G. El naixement d'una propietat biològica. In vitro veritas 2008;9, art. 103: </www.acclc.cat/>