

# Actualización en cáncer de próstata: generalidades y diagnóstico

## *Update in prostate cancer: overview and diagnosis*

*Pablo Báez Benavides<sup>1</sup>, Ricardo Armisen Yañez<sup>2</sup>*

**Resumen:** el cáncer de próstata es una enfermedad clínicamente caracterizada por un periodo de latencia largo y un crecimiento tumoral lento. En la actualidad, es un problema de gran importancia para la salud pública, pues es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado y corresponde a la sexta causa de muerte por cáncer en hombres en el mundo. Se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica y molecular. Su diagnóstico se basa en el uso de tres pruebas fundamentales: el examen del tacto rectal y la medición de los niveles séricos del antígeno específico de próstata (AEP), los cuales se usan frecuentemente en el tamizaje, y la biopsia prostática, mediante la cual se confirma el diagnóstico de cáncer de próstata. Actualmente, el AEP se ha constituido en la principal herramienta tamiz para el cáncer de próstata; no obstante, existe una gran controversia en torno a su uso. Por ello, están siendo ampliamente estudiados nuevos biomarcadores, a fin de disponer de pruebas diagnósticas más sensibles y específicas. Dado que el AEP es una prueba ampliamente utilizada internacionalmente y que han surgido biomarcadores adicionales para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, es de fundamental importancia que el personal de la salud en general y el personal de laboratorio en particular puedan contar con información con respecto al uso de éstas y su relación con otras herramientas diagnósticas, además de otros aspectos generales del cáncer de próstata.

**Palabras clave:** cáncer de próstata, próstata, antígeno específico de próstata, fracción libre del antígeno específico de próstata, biopsia prostática, sistema Gleason.

**Abstract:** prostate cancer is a disease clinically characterized by a long latency period and slow tumor growth rate. Prostate cancer is currently a major public health problem because it is the second most commonly diagnosed cancer, and the sixth major cause of cancer-related death in men in the world. It is characterized by clinical and molecular heterogeneity. Diagnosis is based on the use of three basic tests: digital rectal examination, measurement of prostate-specific antigen (PSA) serum levels, frequently used in screening, and prostate biopsy, which confirms the diagnosis of prostate cancer. Nowadays, PSA has become the main testing way for prostate cancer screening, although there is much controversy about its use. Therefore, new biomarkers are being widely researched, in order to provide more sensitive and more specific diagnostic tests. Provided that PSA is a globally used test, and additional tests for early diagnosis of prostate cancer have aroused, is it essential that health personnel, and particularly laboratory personnel, are granted with information about their use, and their relationship with further diagnostic techniques, besides other general aspects of prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, prostate, prostate-specific antigen, free prostate-specific antigen, prostatic biopsy, Gleason score.

<sup>1</sup> *Microbiólogo y Bioanalista. Estudiante Magíster en Ciencias Biológicas y Médicas, mención Genética. Facultad de Medicina, Escuela de Postgrados, Universidad de Chile, Santiago, Chile.*

<sup>2</sup> *Médico cirujano, Doctor en Ciencias Biomédicas. Profesor Asistente, Centro de Estudios Moleculares de la Célula, Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, U-CANCER: Red de Medicina Traslacional en Cáncer. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Correspondencia: Centro de Estudios Moleculares de la Célula & Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Av. Independencia 1027, Independencia, 838-0543 Santiago, Chile. E-mail: rarmisen@bitmed.med.uchile.cl*

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses. Medicina & Laboratorio 2012; 18: 333-354.*

*Módulo 10 (Oncología), número 11. Editora Médica Colombiana S.A., 2012<sup>®</sup>. Recibido el 2 de junio de 2012; aceptado el 30 de julio de 2012.*

El cáncer de próstata (adenocarcinoma de próstata) es un tumor maligno que se origina a partir de las células epiteliales glandulares de la próstata. Excluyendo las neoplasias de piel, el cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en los hombres americanos; en Estados Unidos su incidencia se ha calculado en 154,8 por 100.000 habitantes por año [1], mientras que en Colombia su incidencia estimada es de 40 por 100.000 habitantes [2]. La implementación del antígeno específico de próstata (AEP) para el tamizaje del cáncer de próstata permite el diagnóstico temprano y aumenta la incidencia de esta neoplasia, principalmente en los países desarrollados; no obstante, su uso tiene un impacto moderado sobre la mortalidad [3]. Adicionalmente, la determinación de la fracción libre del AEP mejora el desempeño de este marcador tumoral como prueba de tamizaje, contribuye a la identificación de pacientes con estados tempranos de la neoplasia y a la diferenciación con procesos prostáticos benignos [4]. Dado que la especificidad del AEP es moderada, se ha suscitado una gran controversia en torno a su utilidad como marcador diagnóstico. Por ello, se ha profundizado en la búsqueda de nuevos biomarcadores que contribuyan en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, entre los cuales se encuentran la calicreína 2 humana, el gen 3 del cáncer de próstata, la  $\alpha$ -metilacil CoA racemasa y el antígeno de membrana específico de próstata [5], entre otros.

En vista de que la medición del antígeno de próstata es una prueba ampliamente utilizada y que paulatinamente se irán implementando nuevos biomarcadores, es fundamental que el personal de la salud en general y el personal de laboratorio en particular cuenten con información con respecto al uso de éstos y a su relación con otras herramientas diagnósticas. Este artículo de revisión tiene como objetivo presentar los aspectos generales del cáncer de próstata, con énfasis en las pruebas diagnósticas para esta neoplasia.

## Aspectos epidemiológicos del cáncer de próstata

---

El cáncer de próstata representa un problema de gran importancia para la salud pública, ya que es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado y corresponde a la sexta causa de muerte por cáncer en hombres en el mundo [6]. Su incidencia varía entre los países, aproximadamente en 50 veces; las tasas más altas se observan en Norte América, Australia y Europa Central; por ejemplo, en Estados Unidos, la incidencia entre 2005 y 2009 fue de 154,8 por 100.000 habitantes por año [1] y para 2012 se estima que se diagnosticarán aproximadamente 241.740 casos nuevos, con 28.170 muertes asociadas [7]. Por otro lado, las tasas más bajas se presentan en el norte de África y en el sudeste, el centro y el sur de Asia; en este continente la incidencia estimada es de 7,2 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad oscila entre 2,5 y 6,2 por 100.000 habitantes [8, 9]. En Colombia, el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres, tiene una tasa de mortalidad de 11,2 por 100.000 habitantes y anualmente mueren alrededor de 2.200 hombres por esta causa [10]; sin embargo, se desconoce su incidencia y se ha estimado en 40 por 100.000 habitantes [2]. Esta variación mundial en la incidencia se debe fundamentalmente a las diferencias en las tasas de detección de la neoplasia, a la exposición a condiciones ambientales diferentes y a la variación genética [11].

## Impacto económico del cáncer de próstata

---

El cáncer de próstata genera un gran impacto económico, fundamentalmente por el costo elevado de su tratamiento y porque se requiere la subsecuente monitorización de los pacientes. Para 2010, Estados Unidos asumió costos aproximados a US\$ 11.500 millones por concepto de gastos asociados al manejo de este cáncer [12]. No obstante, debido a las diferencias en los métodos de detección y de tratamiento, existe una variación entre los países en los costos generados.

## Factores de riesgo del cáncer de próstata

Entre los factores de riesgo a considerar para el cáncer de próstata se encuentran especialmente la edad, la raza y los antecedentes familiares:

- La edad avanzada es el principal factor de riesgo; el 75% de los pacientes se diagnostican a partir de los 65 años, mientras que el cáncer de próstata es poco frecuente en los hombres menores de 40 años. De igual forma, las muertes relacionadas con este cáncer son más comunes en los hombres de edad avanzada [13-15].
- El componente étnico es el segundo factor de riesgo en importancia. Los afroamericanos poseen un riesgo para cáncer de próstata 60% mayor que los blancos caucasianos, mientras los individuos de origen asiático americano poseen un riesgo 38% menor que los blancos caucasianos. La explicación a tales diferencias permanece por elucidarse [15-17].
- La noción de que el cáncer de próstata tiene un fuerte componente familiar está sustentada en numerosos estudios epidemiológicos [15, 18-24]. Los hermanos y los hijos de un paciente con cáncer de próstata tienen un riesgo dos a tres veces mayor de desarrollar la enfermedad [21]; además, el riesgo de padecer esta neoplasia incrementa de acuerdo con el número de miembros de la familia afectados [20].

Otros factores de riesgo para el cáncer de próstata son el alto consumo de grasas saturadas [19, 25], la ingesta baja de carotenoides [19], la vasectomía [26] y el número de relaciones sexuales [19], entre otros; no obstante, los resultados entre estudios son contradictorios [19, 26-28].

## Aspectos clínicos del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una enfermedad maligna que se caracteriza por un periodo de latencia largo y un crecimiento tumoral lento, razón por la cual muchos de los pacientes son asintomáticos, especialmente durante las etapas tempranas de la enfermedad [13, 29]; sin embargo, en los casos avanzados se presentan algunos síntomas, como el chorro débil de orina, la urgencia urinaria, la sensación de vaciado incompleto y el aumento en la frecuencia urinaria, síntomas que también se asocian a la hiperplasia prostática benigna. Los pacientes también pueden presentar disfunción eréctil, dolor en la pelvis, la espalda o las caderas, los cuales no siempre son sugestivos de cáncer de próstata y se pueden relacionar con otras enfermedades [7]. Durante el desarrollo y la progresión del cáncer, los síntomas son el resultado del incremento en el tamaño tumoral y de la metástasis; en esta fase el tacto rectal evidencia anomalías sugestivas de un grado avanzado de la enfermedad.

## Cambios histopatológicos durante el desarrollo del cáncer de próstata

Bostwick y Brawer [16] desarrollaron un modelo histológico secuencial de la patogénesis del cáncer de próstata en el epitelio prostático humano. En este modelo se detallan las distintas etapas de dicha neoplasia, desde la hiperplasia atípica, una lesión temprana comúnmente encontrada, hasta la enfermedad metastásica en los huesos, los pulmones o el hígado, que se observa durante las etapas avanzadas de la enfermedad [30]. En las etapas tempranas, se evidencia algunas lesiones inflamatorias, hiperplásicas e hiperproliferativas que se cree son precursoras del cáncer de próstata. Posteriormente, en el cáncer temprano, se observa la

estratificación y el hacinamiento celular con una irregularidad o discontinuidad de la capa de células basales, etapa conocida como neoplasia intraepitelial prostática; aunque estas lesiones son comunes en hombres mayores de 45 años, muchas de éstas no progresan a tumores clínicamente detectables [30]. Posteriormente, la próstata afectada puede desarrollar un carcinoma *in situ*, no invasivo, comúnmente conocido como neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, que se cree es el precursor del adenocarcinoma localmente invasivo [31]. Finalmente, ocurre la invasión y la metástasis [16].

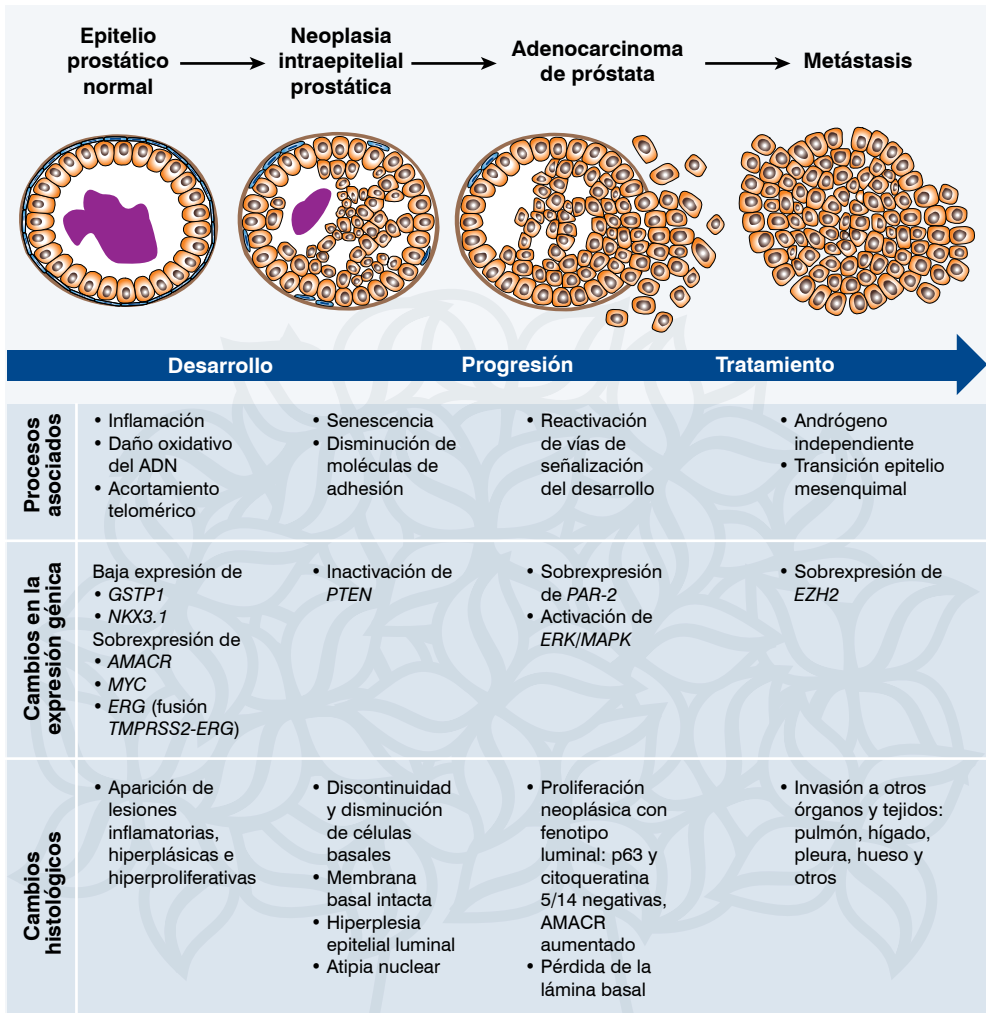
## Cambios moleculares relacionados con el desarrollo del cáncer de próstata

---

En general, el origen de las neoplasias reside en las mutaciones de varios genes que conducen a la disregulación del ciclo celular, la diferenciación, la apoptosis y la migración, entre otros procesos celulares fundamentales. En este sentido, el cáncer de próstata es un tumor complejo; a pesar de que se han identificado varias alteraciones moleculares comunes, como las deleciones de los genes que codifican para la proteína NK3 homeobox 1 (*NKX3.1*) [32-34] y para la fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (*PTEN*) [33], y las amplificaciones del gen que codifica para el receptor de andrógenos (*AR*) [33] y del gen *MYC* [32], aún no se comprenden con exactitud los mecanismos para el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata. La explicación a esta situación radica en la heterogeneidad tanto clínica como molecular de esta neoplasia [35]; es por ello que los esfuerzos actuales se concentran en la colección de subtipos homogéneos e identificables con base en un criterio molecular [36], lo cual contribuirá con el desarrollo de herramientas de diagnóstico, pronóstico y de tratamiento adecuadas. Uno de los enfoques más utilizados para lograrlo, es el estudio de los niveles de expresión de los genes relacionados con el cáncer de próstata. De esta manera, se ha obtenido la tipificación de patrones de expresión que se correlacionan con las diversas etapas del cáncer (desarrollo, progresión y metástasis) e incluso con la clínica y el tratamiento [37-39].

Algunos estudios han descrito como eventos primarios en el desarrollo del cáncer de próstata, la alteración en los niveles de expresión de los genes que codifican para la glutatión S-transferasa P1 (*GSTP1*) [40-42] y para la  $\alpha$ -metilacil CoA racemasa (*AMACR*) [43, 44]. En cuanto al gen *GSTP1*, hay una expresión baja a causa de la hipermetilación de la región promotora del gen, hallazgo observado en más del 90% de los tumores y en aproximadamente el 70% de las neoplasias intraepiteliales prostáticas [45]. Por su parte, se ha encontrado una sobreexpresión del gen *AMACR* en algunas lesiones atróficas precancerosas y en la neoplasia intraepitelial, mientras que esta alteración está presente en un 88% de los tumores prostáticos [46]. Como evento de progresión, en aproximadamente el 40% de los casos se ha observado una sobreexpresión del gen que codifica para el receptor activado por proteasa 2 (*PAR-2*) [47], que al parecer también está involucrado en el proceso de metástasis [48]. En la **figura 1** se esquematiza la progresión histopatológica y los cambios moleculares respectivos del cáncer de próstata de acuerdo con el modelo propuesto por Shen y colaboradores [49].

Por otra parte, los genes *TMPRSS1*, *PIMI*, *SPINK1* y *PTEN* se relacionan con los parámetros clínicos del cáncer de próstata; por ejemplo, el gen *PTEN*, un reconocido supresor tumoral que con frecuencia se encuentra inactivado en diversos tipos de neoplasias, se relaciona con fenotipos más agresivos de la enfermedad [50], grados Gleason superiores a 7 [51], pobre pronóstico, potencial metastásico y con posibilidad de recaída [52]. La puntuación de Gleason es un sistema pronóstico que se basa en los cambios histológicos de la arquitectura de la próstata durante la progresión de la enfermedad [53-55].



**Figura 1.** Vía de progresión del cáncer de próstata. Los cambios histopatológicos se correlacionan en cada etapa con procesos moleculares y con alteraciones en vías génicas importantes. Su análisis ha permitido la subclasificación homogénea de los casos de cáncer de próstata. Tomado y modificado de Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 2010; 24: 1967-2000 [49].

## Tamizaje y diagnóstico confirmatorio del cáncer de próstata

Con el fin de esclarecer el diagnóstico, el tacto rectal junto con la medición del AEP son las pruebas que se recomiendan para todos los pacientes que presenten cualquier síntoma sospechoso o que posean algún factor de riesgo asociado al cáncer de próstata [56]. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia prostática.

El Instituto Nacional de Cancerología [57] recomienda el tacto rectal y la determinación del AEP como pruebas iniciales; si el AEP total es mayor que 4,0 ng/mL, el tacto rectal es anormal, o ambos, se debe realizar biopsia prostática guiada por ecografía transrectal. En caso que se confirme el diagnóstico de cáncer de próstata, de acuerdo con los resultados de las tres pruebas y el grado Gleason hallado en el estudio de la biopsia prostática, se define el grupo de riesgo, ya sea bajo, intermedio o alto. Un riesgo bajo corresponde a un AEP total menor que

10 ng/mL, un grado Gleason menor que 7 e invasión tumoral de máximo la mitad lóbulo prostático; un riesgo intermedio se define cuando el paciente presenta un AEP total entre 10 ng/mL y 20 ng/mL, un grado Gleason de 7 e invasión tumoral de más de la mitad de un lóbulos prostático; y un riesgo alto se define como un AEP total mayor que 20 ng/mL, o un grado Gleason mayor que 7, o un tumor con invasión de los dos lóbulos prostáticos, con o sin invasión de estructuras adyacentes. Dependiendo del grupo de riesgo se define la intervención terapéutica, la cual va desde el manejo expectante o la prostatectomía radical en los individuos con riesgo bajo, hasta la radioterapia tridimensional, la radioterapia de intensidad modulada o el tratamiento paliativo (hormonoterapia) en aquellos con riesgo alto [57]. En la **figura 2** se presenta un algoritmo diagnóstico para los pacientes con sospecha del cáncer de próstata.

## Tacto rectal

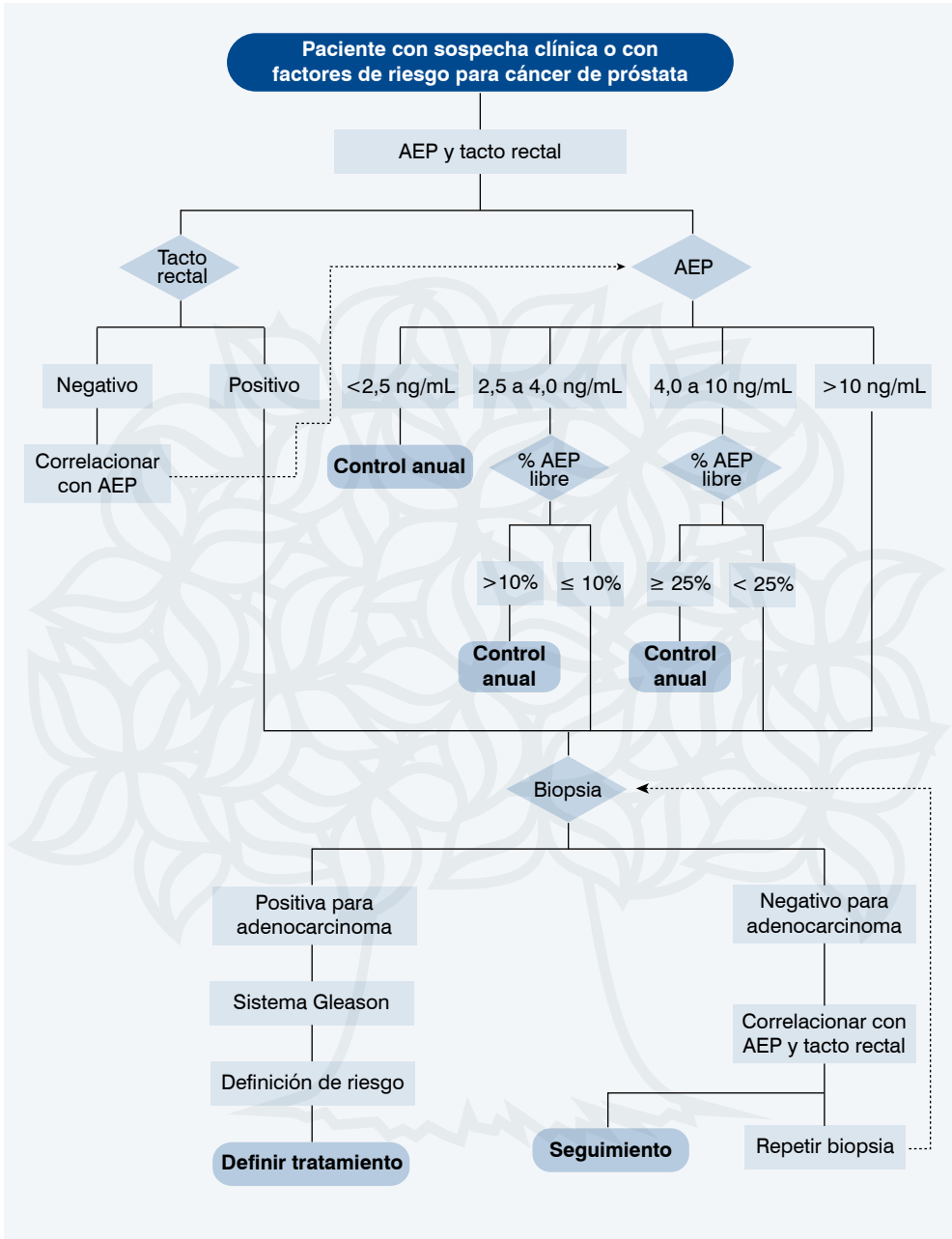
El examen de tacto rectal consiste en la inserción por parte del médico, de un dedo enguantado y lubricado a través del ano, con el fin de palpar la glándula prostática y determinar si tiene alguna anomalía relacionada con el tamaño, la consistencia o con la presencia de nódulos. Es de resaltar que la presencia de nódulos prostáticos no es un hallazgo patognomónico del cáncer de próstata, ya que este hallazgo es común en otras entidades, como la hiperplasia prostática benigna, la prostatitis crónica y los infartos prostáticos, entre otras [59].

Si bien el tacto rectal es la prueba más antigua y común para el tamizaje del cáncer de próstata [60], su uso es bastante controversial, dado el grado de subjetividad de los resultados, especialmente para la estimación del tamaño de la próstata, pues presenta una variabilidad interobservador alta [61]. Los resultados de este examen dependen en gran medida de dos factores fundamentales: el primero, sin duda alguna, es la experticia del médico; en 2012, Koulikov y colaboradores [61] han demostrado que incluso podrían influir las cualidades físicas del examinador, ya que las variables morfométricas del paciente, como también la longitud del dedo índice del médico pueden tener un impacto en la precisión de la prueba [61]; y el segundo factor es la etapa del cáncer, pues en las fases tempranas el tumor no se ha diseminado por la próstata y por lo tanto, el diagnóstico es difícil con este método [62].

A pesar de su variabilidad, una serie de ventajas con respecto al resto de pruebas de tamizaje disponibles en la actualidad le han permitido continuar en vigencia: es el método más rápido, económico y accesible a los pacientes [63]; además, un tacto rectal que revela anomalías aún se considera un indicador absoluto para la biopsia prostática [64]. Algunos de los protocolos actuales sugieren que anualmente se debe realizar un examen rectal en conjunto con una prueba de AEP para los hombres mayores de 50 años, a partir de los 40 años para aquellos con más riesgo, o a partir de los 45 años para los afroamericanos y para los individuos con antecedentes familiares de cáncer de próstata, ya que el tamizaje mediante estas dos pruebas permite el diagnóstico temprano de hasta un 83,4% de los pacientes que tienen una masa tumoral localizada [65, 66]. En la **tabla 1** se resumen las ventajas y desventajas del tacto rectal.

## Antígeno específico de próstata

La latencia prolongada del cáncer de próstata ha hecho de esta enfermedad un candidato ideal para el desarrollo de estrategias diagnósticas que permitan la identificación de la neoplasia desde estadios curativos tempranos [29]. Las dos décadas pasadas marcaron un hito en este aspecto a partir de la implementación de los niveles séricos del AEP como prueba de tamizaje.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico para el cáncer de próstata, mediante el tamizaje con el tacto rectal y la determinación de los niveles séricos del antígeno específico de próstata total y de su fracción libre. Tomado y modificado de **Campuzano-Maya G.** Utilidad del antígeno específico de próstata en el tamizaje del cáncer de próstata. *Medicina & Laboratorio* 2000; 9: 511-538 [58]. *Convenciones: AEP, antígeno específico de próstata.*

El AEP, también denominado calicleína 3, es una glicoproteína de 237 aminoácidos con acción proteolítica, perteneciente a la familia de las peptidasas relacionadas a calicleína. El AEP se sintetiza en el epitelio prostático (o células glandulares) y es secretado al semen, donde

**Tabla 1. Ventajas y desventajas del examen del tacto rectal**

Ventajas	Desventajas
Los resultados se obtienen con rapidez [60, 63]	Presenta variabilidad intra e interobservador alta [61]
Es un método económico [60, 63]	La interpretación es subjetiva [64]
Es un método accesible [60, 63]	No se recomienda en pacientes asintomáticos [64]
Es útil en pacientes con síntomas del tracto urinario bajo o con síntomas sugestivos de metástasis [67]	Un resultado normal no excluye la presencia de tumor [60, 64]
	Es poco específico [61, 64]
	No predice el resultado de la biopsia prostática [61, 64]
	Las variables morfométricas del paciente y del examinador afectan la exactitud de la prueba [61]

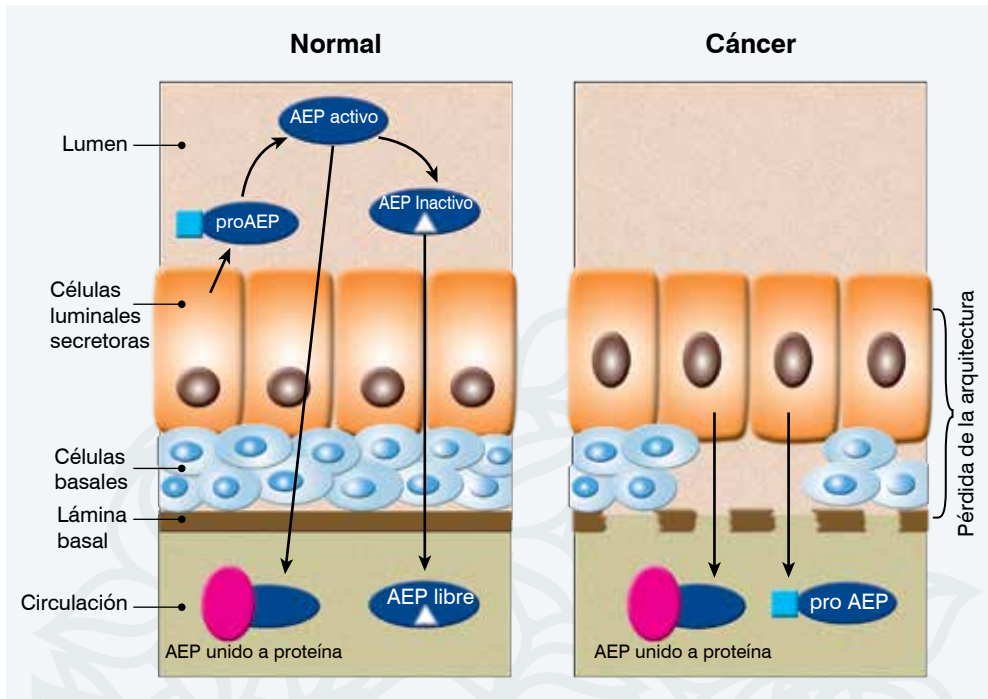
interviene en la licuefacción del coágulo posteyaculación, permitiendo la liberación de los espermatozoides [68].

Las células del epitelio luminal prostático (o células lumbinales) se encargan de la síntesis de la mayor cantidad de esta glicoproteína y también se produce en menor proporción en las glándulas perianales, parauretrales y sudoríparas, en la placenta, la tiroides, la mama y el endometrio [69]. En condiciones normales, el AEP se encuentra en el torrente sanguíneo en cantidades muy bajas, de 0 ng/mL a 4 ng/mL, mientras que en el semen su concentración es mayor, entre 0,5 mg/mL y 5 mg/mL [70-72]; sin embargo, cuando se desarrolla el cáncer de próstata, usualmente hay un incremento de sus niveles, debido a la pérdida de la arquitectura prostática, como se esquematiza en la **figura 3** [73]. Gracias a este comportamiento, la medición de los niveles séricos del AEP se ha implementado como un marcador para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata (cáncer órgano confinado) y para el seguimiento de los pacientes con la neoplasia, en especial en aquellos con un monitoreo activo.

El AEP presente en el suero se puede clasificar en dos grupos, como activo o inactivo, según haya cumplido o no su función biológica; o como libre o complejo, según su unión a proteínas.

- La forma inactiva es la más abundante y corresponde a tres formas: zimógeno, antígeno libre después de cumplir su función, o unido a proteínas como la alfa-2 macroglobulina o la alfa-1 antiqumiotripsina; en este último caso se denomina “AEP complejo”. Por su parte, el antígeno de próstata en su forma activa es efímero, ya que efectúa su acción e inmediatamente es inactivado [74].
- El AEP complejo, está unido a proteínas y representa entre el 65% y el 95% del antígeno total en suero. Por su parte, la fracción de AEP libre representa entre el 5% y el 35% del AEP en suero, es la forma más abundante en la glándula prostática, representa más del 95% del antígeno en el plasma seminal y está compuesta por [74-76]:
  - AEP en forma de zimógeno, o pro-AEP, tiene el sitio activo cubierto por una cadena de aminoácidos para evitar su activación, corresponde a aproximadamente el 32% del AEP libre.
  - AEP inactivo sin usar, B-AEP, es una forma inactiva que tiene dos aminoácidos clivados, se desconoce su función, corresponde a aproximadamente el 28% del AEP libre.
  - AEP usado inactivo, cumplió su función y fue clivado para inactivarlo, corresponde a aproximadamente el 40% del AEP libre.





**Figura 3.** Modelo de biosíntesis del antígeno específico de próstata en condiciones normales y en el cáncer de próstata. El epitelio secretor normal (compuesto por células luminales) está rodeado por células basales y por la lámina basal; las células luminales secretan pro-AEP (zimógeno) al lumen y allí se remueve el pro-péptido para dar origen al AEP activo. Una fracción del AEP activo pasa a circulación y se une a inhibidores de proteasa, como la alfa1-antiquimiotripsina. Otra fracción del AEP activo queda en el lumen prostático y sufre proteólisis, convirtiéndose en AEP inactivo, el cual puede pasar al torrente sanguíneo y circular en forma libre. Por su parte, en el cáncer de próstata se pierde la membrana basal, las células basales y la arquitectura luminal normal, por lo que disminuye el procesamiento del pro-AEP a AEP activo y de AEP activo a AEP inactivo y a su vez, aumenta el AEP conjugado y el pro-AEP en el suero. Tomado, con autorización, de **Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ.** Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003; 21: 383-391 [73].

### Aplicación del AEP total para el tamizaje del cáncer de próstata

La medición de la concentración del AEP total en suero ha sido el método usado tradicionalmente en el tamizaje. Una concentración mayor que 4 ng/mL es un indicativo de biopsia prostática; no obstante, para mejorar la especificidad y el rendimiento en general de esta herramienta diagnóstica se han propuesto varias modificaciones al valor del AEP total sérico: la estratificación por edad [77-79], la determinación del AEP libre y del porcentaje de éste [4,80], la densidad del AEP [81,82], la velocidad del AEP [83, 84] y el tiempo del doblaje del AEP [85]. Para los tres últimos casos, su uso aún no es generalizado, dada la discordancia generada en la interpretación de los ensayos [86, 87], mientras que la determinación del AEP libre se implementa en el medio y mejora el desempeño del AEP en el tamizaje del cáncer de próstata.

El uso del AEP en la práctica ha suscitado una gran discusión, fundamentalmente en torno a su habilidad para salvar vidas. Con base en diversos estudios que resaltan tanto sus ventajas como sus desventajas, se han expuesto las diversas posiciones que generan tal controversia [88, 89]. A continuación se detallan brevemente algunas de las ventajas y desventajas del AEP como biomarcador para el cáncer de próstata (ver **tabla 2**) [89].

**Tabla 2. Ventajas y desventajas de la determinación de los niveles séricos del antígeno específico de próstata. Tomado y modificado de Bailey SJ, Brewster SF. Prostate cancer: to screen or not to screen. Arch Esp Urol 2011; 64: 406-418 [89]**

Ventajas	Desventajas
Posee mayor sensibilidad que el tacto rectal para detectar los pacientes con cáncer de próstata	Es órgano específico, pero no cáncer específico
Es el mejor método para identificar el riesgo de cáncer de próstata localizado	Los resultados se deben confirmar a través del estudio histológico
Contribuye al diagnóstico de pacientes asintomáticos	Genera un alto sobrediagnóstico
Sus niveles se correlacionan con la agresividad de la enfermedad	Los falsos negativos conllevan a biopsias prostáticas innecesarias
Cuando se usa en conjunto con la fracción libre mejora la sensibilidad diagnóstica <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valores de AEP libre &lt;25% en pacientes con AEP total &gt; 4 ng/mL sugieren cáncer de próstata</li> <li>▪ Valores de AEP libre &gt;25% se relacionan con hiperplasia prostática benigna</li> </ul>	Los niveles normales del AEP total no descartan el cáncer de próstata

### Ventajas

- La virtud más notable del uso del AEP como marcador biológico para el tamizaje del cáncer de próstata es su capacidad de detección de anomalías prostáticas previas a la aparición de síntomas en los pacientes. En Estados Unidos y otros países desarrollados, su implementación ha elevado significativamente la incidencia del cáncer de próstata, lo que se traduce en la instauración de medidas preventivas y de tratamientos tempranos para los pacientes, con lo cual, en teoría, se podría garantizar un porcentaje de éxito y de sobrevida mayor.
- Se ha observado que los niveles de AEP total al momento de diagnóstico se correlacionan con la agresividad de la enfermedad, lo cual ha permitido relacionarlo con otras variables como el grado Gleason y el estadio clínico en diversos nomogramas [90].

### Desventajas

- Los niveles elevados de AEP total también se observan en otras condiciones que afectan la próstata, entre ellas la prostatitis y la hiperplasia prostática benigna, como en los pacientes con eyaculación, biopsia prostática o manipulaciones uretrales previas a la toma de la muestra [91].
- Niveles séricos de AEP total dentro de los parámetros normales no descartan cáncer de próstata. De acuerdo con los resultados publicados por Thompson y colaboradores en 2004 [92], las biopsias prostáticas realizadas en 2.950 individuos control con tacto rectal normal y AEP total igual o menor que 4 ng/mL revelaron cáncer de próstata en el 15% de ellos.
- Desafortunadamente, aunque el AEP se considera el mejor método para identificar el riesgo de cáncer de próstata localizado, los resultados publicados en 2012 de estudios de seguimiento por más de 10 años de pacientes con cáncer de próstata sugieren que la determinación de AEP total tiene tan sólo un impacto moderado en la mortalidad de los pacientes [3, 93], lo cual se debe, por lo menos en parte, a que los niveles séricos de AEP total carecen de capacidad discriminatoria entre los pacientes con enfermedad letal de

aquellos portadores de estadios no letales de la enfermedad, es decir, genera un sobrediagnóstico que se ha estimado puede oscilar entre el 60% y el 93% [94], constituyéndose en uno de los problemas diagnósticos más importantes de la actualidad, pues los pacientes sobrediagnosticados, como consecuencia, se someten a un tratamiento que no sólo es innecesario y molesto, sino que impacta su calidad de vida y acarrea costos económicos grandes. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el AEP total por sí solo no es diagnóstico de cáncer de próstata, sino que su resultado se debe correlacionar con el estudio histológico de la biopsia prostática, de forma que no se instaure tratamiento en aquellos pacientes con falsos positivos según la concentración sérica del AEP total.

## Aplicación de la fracción de AEP libre para el tamizaje del cáncer de próstata

A diferencia de las controversias del uso de los niveles séricos del AEP total para el tamizaje del cáncer de próstata, la medición de la fracción libre y el porcentaje de éste con respecto al AEP total ha sido ampliamente validada e implementada en la práctica clínica, ya que se ha demostrado que el AEP libre y total se relacionan con condiciones benignas y malignas de la próstata, respectivamente, de manera que la relación entre las dos mediciones se puede usar como un indicador de la presencia de cáncer, siendo los valores  $\leq 25\%$  sugestivos de cáncer de próstata [4], mientras que un aumento del AEP libre se correlaciona con una hiperplasia prostática benigna [4, 95]. A continuación, se presentan algunas ventajas y desventajas de la aplicación de la fracción del AEP libre para el tamizaje del cáncer de próstata.

### Ventajas

- Dado que entre el 15% al 25% de los pacientes con AEP total menor que 10 ng/mL tienen biopsia positiva para cáncer de próstata en estados tempranos, los resultados se deben analizar en conjunto con los valores de AEP libre [4], ya que se ha observado que el uso de la fracción libre en los pacientes con AEP total menor que 10 ng/mL o que 4 ng/mL mejora la sensibilidad del AEP como prueba de tamizaje [96,97].
- Cuando se compara con el AEP total, el tacto rectal y la cuantificación urinaria del gen 3 del cáncer de próstata (PCA3, por *prostate cancer 3 gene*), el porcentaje de AEP libre es la mejor prueba para predecir una biopsia prostática positiva para dicha neoplasia [98].
- La aplicación del porcentaje de la fracción libre evita alrededor del 30% de biopsias innecesarias en los pacientes con concentración sérica de AEP total entre 4 ng/mL y 10 ng/mL y con un AEP libre entre 20% y 25% [4, 99, 100].
- Se ha observado que existe una relación inversa estadísticamente significativa entre los valores de la fracción libre y el estado tumoral de acuerdo con el grado Gleason, como también con el tamaño de la glándula prostática [101, 102].
- La concentración de la fracción libre disminuye en los pacientes que se someten a prostatectomía radical y que posteriormente sufren recaída de la neoplasia [103], por lo que se puede aplicar para el seguimiento de los pacientes que se someten a dicho tratamiento.

### Desventajas

- No hay un punto de corte estándar entre los estudios publicados para diferenciar entre un proceso benigno y uno maligno con base en la concentración del AEP libre o en el

porcentaje de AEP libre, y por lo tanto, la sensibilidad y especificidad de la fracción libre varía entre los estudios [4, 99, 100, 104, 105].

- La concentración sérica del AEP libre disminuye con el tiempo después de tomar la muestra, incluso si ésta se almacena a 4°C, por lo que se recomienda procesar en las 24 horas posteriores a la toma de la muestra o congelarla [106].
- El desempeño de la prueba se ve afectado por el estuche comercial que se emplea [107], por lo que se recomienda el uso ensayos equimolares y de calibración trazables con los estándares internacionales de la Organización Mundial de la Salud, como se discutirá posteriormente [79, 108].

### **Condiciones preanalíticas y analíticas para la medición del antígeno específico de próstata total y libre**

Los resultados de la medición del AEP se pueden alterar por cualquiera de los siguientes factores, por lo tanto, se deben tener en cuenta previa obtención de la muestra [58, 72, 79, 108, 109]:

- Manipulación prostática por tacto rectal previo, cistoscopia o biopsia prostática. Debe transcurrir una semana o seis semanas, respectivamente, antes de obtener una muestra confiable.
- Infecciones urinarias activas. Se debe esperar entre dos y cuatro semanas después de finalizar el tratamiento con antibiótico.
- Retención urinaria aguda. Se debe esperar por lo menos dos semanas después de que se resuelva el episodio agudo.
- Eyaculación en las 48 horas previas a la toma de la muestra.
- Ejercicio excesivo en las 48 horas previas a la toma de la muestra, en especial si fue ciclismo o equitación.

Si el paciente presenta alguna de estas condiciones, se debe esperar que transcurra el tiempo establecido para cada caso antes de efectuar la medición del AEP.

Aunque se ha demostrado que el AEP es estable durante 16 horas en muestras de sangre total almacenadas a temperatura ambiente [79], preferiblemente se debe centrifugar la muestra dentro de las tres horas siguientes a la obtención. El suero o plasma obtenido se puede mantener en refrigeración hasta por 24 horas; si se requiere un almacenamiento por un tiempo superior, la muestra se debe congelar a -20°C o a temperaturas más fría y para almacenamientos muy prolongados, se debe conservar a -70°C [58, 86].

En la actualidad, se encuentran disponibles diversos estuches comerciales para la medición del AEP, cuyos resultados pueden variar en función del método empleado en cada uno de ellos. A pesar de los grandes esfuerzos para la unificación de los criterios de medición bajo estándares internacionales a fin de facilitar el análisis, la interpretación y la comparación de los resultados, las dificultades en este ámbito no se han podido superar. En este sentido, en los laboratorios clínicos, en la medida de lo posible, se deben emplear ensayos equimolares y de calibración trazables con los estándares internacionales de la Organización Mundial de la

Salud; además, se sugiere que para evitar cualquier inconveniente, es ideal que las muestras de cada paciente, ya sea para control, confirmación o seguimiento, siempre se analicen en el mismo laboratorio [79, 108].

## Biopsia prostática

En términos generales, se requiere una biopsia prostática en los siguientes casos [110]:

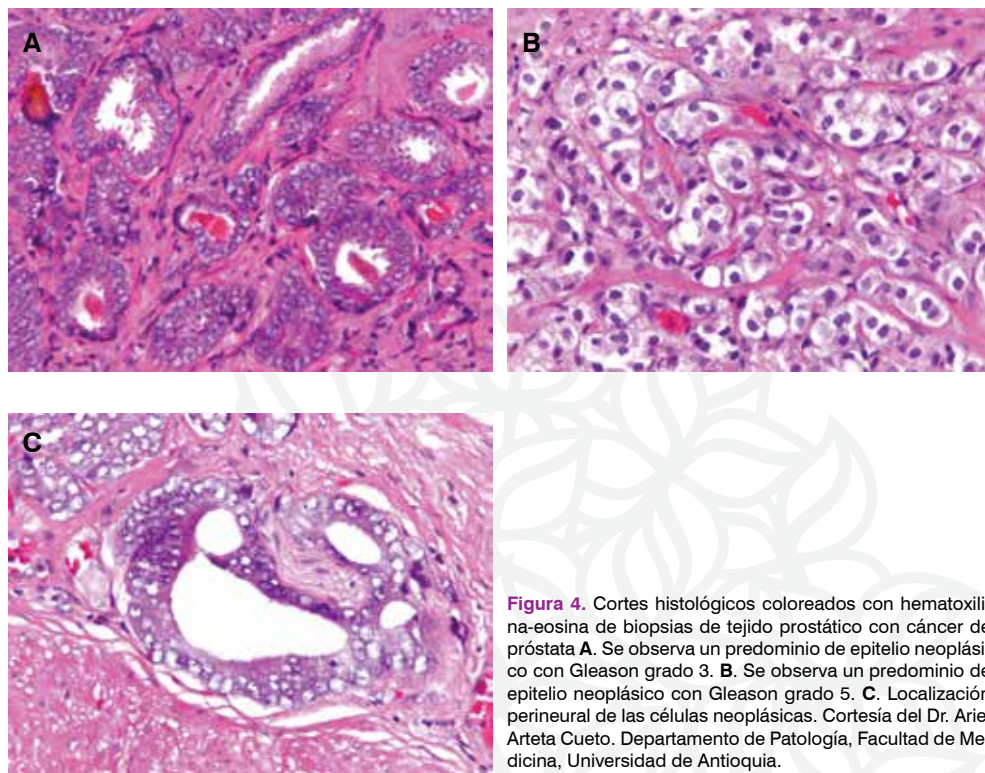
- Hombres que presentan un tacto rectal anormal con niveles elevados de AEP.
- Pacientes con sospecha persistente y biopsias previas negativas.
- Pacientes con diagnóstico reciente de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado o con atipia; requieren una nueva biopsia tres a 12 meses después.
- Pacientes previamente tratados con intentos curativos para el cáncer de próstata, con hallazgos anormales en el tacto rectal y en los valores de AEP total o libre.

Aunque existen varias estrategias para la obtención del tejido prostático, la biopsia guiada por ultrasonido transrectal es considerada por muchos autores como la prueba estándar para la detección del cáncer de próstata [111]. Éste es un procedimiento quirúrgico mediante el cual, de manera sistemática, se obtienen varios fragmentos de tejido prostático a través del recto. El número de fragmentos que se requiere para una detección óptima de la neoplasia depende de las características clínicas de cada paciente. Dado que el método se caracteriza por una sensibilidad baja (39% a 52%) y una especificidad alta (81% a 82%), se recomienda el uso de protocolos extendidos, para los cuales se sugiere la obtención de 10 a 18 fragmentos de tejido, como también se recomienda repetir la toma de muestra cuando la sospecha es alta, ya que con este último enfoque se logra el diagnóstico de hasta el 30% de los pacientes. Tanto el protocolo extendido como la repetición de la toma de la muestra ha incrementado significativamente las tasas de detección del cáncer de próstata mediante el estudio histopatológico [98, 112].

Mediante el análisis histológico de la biopsia prostática se puede establecer el estadio patológico tumoral, a través del sistema Gleason modificado, propuesto por la Sociedad Internacional de Patología Urológica [54], en el cual se evalúa la arquitectura histológica de la glándula prostática, los dos patrones glandulares más frecuentes y las características histológicas de la lesión (ver **figura 4**). En la actualidad, este sistema se usa como un indicador pronóstico del cáncer de próstata [53, 54, 113]. Las ventajas y desventajas del uso de la biopsia prostática [79] se detallan en la **tabla 3**.

## Nuevos biomarcadores para el tamizaje de cáncer de próstata

Si bien el uso del AEP y de sus isoformas se recomienda en la actualidad para el tamizaje del cáncer de próstata, los avances en el estudio genético y molecular de esta neoplasia han permitido postular nuevas moléculas como biomarcadores que contribuyan no solo al diagnóstico temprano, sino a la evaluación del pronóstico y la progresión del cáncer. Aunque muchos de ellos aún se encuentran en evaluación, algunos se han implementado con el paso del tiempo en el contexto internacional. Se ha reportado que existen al menos 91 marcadores para cáncer de próstata descritos en la literatura [5]; de éstos, los más importantes se pueden clasificar en tres grupos:



**Figura 4.** Cortes histológicas coloreadas con hematoxilina-eosina de biopsias de tejido prostático con cáncer de próstata **A.** Se observa un predominio de epitelio neoplásico con Gleason grado 3. **B.** Se observa un predominio de epitelio neoplásico con Gleason grado 5. **C.** Localización perineural de las células neoplásicas. Cortesía del Dr. Ariel Arteta Cueto. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Tabla 3. Ventajas y desventajas de la biopsia prostática. Tomado y modificado de [89]**

Ventajas	Desventajas
Permite el diagnóstico en individuos asintomáticos	Presenta un 20% de falsos negativos, en especial si se evalúa un número bajo de fragmentos
Permite la identificación del tejido neoplásico y el grado del tumor	Algunos pacientes requieren hospitalización por complicaciones asociadas a la toma de muestra
Contribuye al establecimiento del pronóstico de acuerdo con el sistema Gleason	Se pueden presentar complicaciones post-biopsia, como sangrado e infecciones
Su capacidad diagnóstica incrementa con el número de fragmentos de tejido obtenidos	

- **Marcadores circulantes:** subfracciones del AEP, calicreína 2 humana, factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), proteína de unión a IGF (IGFBP-3), antígeno de membrana específico de próstata.
- **Marcadores moleculares en orina o en tejido:** gen 3 del cáncer de próstata,  $\alpha$ -metilacil CoA racemasa (AMACR), Glutathion S-Transferasa Pi (GSTPi), perfil de metilación, actividad telomerasa.
- **Marcadores celulares y génicos:** células prostáticas circulantes, fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN), CDKNB1 (P27), Ki-67, gen de fusión TMPRSS2:ERG, C-MYC y antígeno de células madre de próstata (PSCA).

A continuación se describen brevemente algunos de los de mayor importancia.

## Gen 3 del cáncer de próstata

La determinación del gen 3 del cáncer de próstata (PCA3) se basa en la cuantificación del ARN mensajero de este gen en muestras de orina recolectadas después del examen de tacto rectal, con lo cual se libera mecánicamente las células prostáticas al tracto urinario y mejora la sensibilidad de la prueba [98]. La sobreexpresión del gen 3 del cáncer de próstata se observa en más del 95% de los casos de cáncer de próstata primarios y metastáticos [114, 115].

Las técnicas basadas en la detección de este gen mediante PCR de transcripción reversa (RT-PCR) presentan una validez aceptable para su implementación en el diagnóstico de rutina del cáncer de próstata [116], tienen una sensibilidad que oscila entre el 52,9% y el 82,3% y una especificidad que oscila entre el 56,3% y el 89,0% [116, 117]; además, se han estandarizado varias pruebas y algunas de ellas se encuentran disponibles comercialmente [118]. Los ensayos de medición de este gen usan adicionalmente la cuantificación de ARN mensajero del AEP, con el fin de normalizar los resultados de acuerdo con el número de células presentes en la orina, ya que los niveles de expresión del AEP son similares tanto en células prostáticas benignas como en células malignas y a partir de esta normalización, los resultados se expresan como una puntuación. Esta normalización también se aplica para la determinación molecular de  $\alpha$ -metilacil CoA racemasa y del transcripto fusión TMPRSS2:ERG, los cuales se explicarán posteriormente [119].

Similar a lo que ocurre con la fracción libre del AEP, la sensibilidad y especificidad del gen 3 de cáncer de próstata dependerán del valor que se establezca como punto de corte; sin embargo, en términos generales, el gen 3 del cáncer de próstata presenta un desempeño similar al porcentaje de AEP libre para predecir una biopsia positiva y también evita aproximadamente el 30% de las biopsias innecesarias [98]. Hessels y colaboradores evidencian que la determinación de este gen en muestras de orina tiene una sensibilidad del 62% para la detección de los pacientes con cáncer de próstata [120].

## Calicreína 2 humana

La calicreína 2 (hK2) pertenece a la familia de serina proteasas y posee una homología del 80% con la secuencia de aminoácidos del AEP. La calicreína 2 pertenece es una proteína abundante en el tejido prostático, se sobreexpresa en cáncer de próstata y su medición se puede realizar en suero [69]. La información actual sugiere que los valores séricos de calicreína 2 pueden ayudar en la discriminación entre los casos de cáncer prostático confinados a la glándula prostática y los no confinados, ya que los valores séricos de esta calicreína son más altos en los pacientes con metástasis [121-123].

Adicionalmente, el análisis de la calicreína 2 sola o en combinación con los valores del AEP total o del AEP libre, puede mejorar la discriminación entre el tejido prostático benigno y el neoplásico [71, 124-126]. A pesar de su mejora en la especificidad para la detección temprana del cáncer de próstata, se requieren más estudios para validar el potencial pronóstico de esta molécula [5].

## $\alpha$ -metilacil CoA racemasa

La  $\alpha$ -metilacil CoA racemasa (AMACR) es una enzima que participa en el metabolismo oxidativo y en la síntesis de ácidos grasos de cadena ramificada [127]. Su sobreproducción se ha observado consistentemente en el cáncer de próstata [128-130], por lo cual la evaluación inmunohistoquímica de biopsias prostáticas mediante el uso de un anticuerpo anti-AMACR junto con un marcador de pérdida de célula basal es una herramienta estándar en patología para el estudio de biopsias prostáticas [130-132].

Adicionalmente, se han estudiado los niveles de esta enzima por *western blot* [46, 133] y también se ha cuantificado el ARN mensajero en orina y en suero mediante RT-PCR, con la cual, se logra una sensibilidad del 70% y una especificidad del 71% cuando se realiza en orina [117]. La medición de auto-anticuerpos anti-AMACR en suero también ha demostrado ser una prueba diagnóstica complementaria y tiene una sensibilidad y una especificidad altas [134].

## Transcripto fusión TMPRSS2:ERG

El gen *ERG* es un regulador transcripcional que participa en procesos celulares cruciales como la transformación, la proliferación, la diferenciación, el desarrollo y la apoptosis. Éste es uno de los genes más sobreexpresados en el epitelio prostático neoplásico, por lo que se cree tiene un papel fundamental en la génesis del cáncer de próstata y participa en la regulación epigenética de genes relacionados con esta neoplasia [135]. Por su parte, el gen *TMPRSS2*, también sobreexpresado en el cáncer de próstata, contiene en su promotor elementos de respuesta a andrógenos. Estos genes se fusionan en aproximadamente el 50% de los pacientes y como resultado, el gen *TMPRSS2* aumenta la expresión del *ERG*, lo cual favorece la génesis y el desarrollo tumoral [136-139].

Si bien la presencia de la proteína fusión se puede determinar mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en cortes histológicos de la glándula prostática [119, 138, 140], se han diseñado aproximaciones menos invasivas, que con el paso del tiempo, se podrían utilizar para el tamizaje del cáncer de próstata. Entre ellas se encuentra la determinación, mediante RT-PCR o variantes de ésta, del transcripto fusión en el sedimento de una muestra de orina recolectada después del examen de tacto rectal [120, 140].

Aunque la detección en orina del transcripto fusión *TMPRSS2:ERG* tiene una sensibilidad baja (entre el 37% y el 42%) [120, 140] y la relación entre su presencia en orina y el grado Gleason es contradictoria entre estudios [119, 120, 139], su especificidad es del 93%, su valor predictivo positivo es del 94% [120] y la concordancia con la identificación del transcripto fusión por FISH en cortes histológicos es del 92% [119]. Lo anterior, indica que el transcripto fusión *TMPRSS2:ERG* no se puede usar solo para el tamizaje de cáncer de próstata, ya que los marcadores de tamizaje se deben caracterizar por una sensibilidad alta, de forma que identifiquen el mayor número posible de pacientes con cáncer de próstata, sin que ello represente un exceso de pacientes con un resultado falso positivo. En este sentido, la sensibilidad es del 73% al 79% cuando se realiza la determinación simultánea del gen 3 del cáncer de próstata [119, 120].

## Conclusiones

---

El cáncer de próstata continúa siendo un problema serio para la salud pública mundial. A pesar de los grandes avances que se lograron en las dos décadas pasadas en el campo del diagnóstico temprano y del tratamiento, el origen multifactorial de esta enfermedad ha impedido la identificación de alguna intervención efectiva para su prevención primaria, lo cual se constituye en uno de los principales retos sanitarios, con el fin de reducir el impacto personal, social y económico que genera esta neoplasia [141]. Así mismo, aunque se han hecho grandes progresos en la comprensión molecular del cáncer de próstata, los retos en el campo del desarrollo de herramientas preventivas, de tratamiento, o ambas, con base en los hallazgos moleculares continúan siendo enormes, principalmente por la heterogeneidad del tumor.

En cuanto a las herramientas de tamizaje disponibles en la actualidad, es indudable que el AEP se ha constituido en el principal método, lo cual se refleja en su amplia utilización; no obstante, dado el sobrediagnóstico y el sobretratamiento que representa, esta prueba aún



parece vislumbrarse lejos de llegar a ser el marcador ideal del cáncer de próstata, aunque la determinación simultánea de la concentración sérica del AEP total y de la fracción libre mejoran su desempeño; sin embargo, no se disponen de estudios de seguimiento en los cuales se evalúe el impacto de la determinación del AEP libre en la mortalidad por cáncer de próstata.

En este sentido, los objetivos actuales apuntan a la refinación del método con modificaciones alternativas, las cuales continúan a la espera de la validación necesaria para difundirlas internacionalmente. Aunque algunas de ellas ya se encuentran disponibles en el entorno local, la trazabilidad de los métodos a estándares internacionales suele dificultar su utilización, por lo que este requisito se debe convertir en un propósito para los laboratorios clínicos que ofrecen el AEP total y libre dentro de su portafolio de servicios.

Los avances en el desarrollo de nuevos marcadores moleculares también contribuyen al incremento en la sensibilidad y la especificidad de los métodos diagnósticos y pronósticos vigentes. Con ello, se espera que los problemas de sobrediagnóstico y sobretratamiento sean cada vez menos frecuentes y representen un impacto menor. Por otro lado, aunque se ha descubierto un gran número de marcadores candidatos, la mayoría de ellos se encuentran actualmente en etapas iniciales de exploración preclínica y de validación, razón por la cual el AEP total en conjunto con la fracción libre continúa como el biomarcador de rutina más importante; no obstante, la determinación de AMACR, ya sea en orina o en suero, y del gen 3 del cáncer de próstata en orina se perfilan como posibles biomarcadores de aplicación rutinaria para el diagnóstico temprano de cáncer de próstata en hombres con factores de riesgo o mayores de 50 años. La aplicación de estos marcadores mejorará a medida que se diseñen y optimicen ensayos en los cuales la determinación de estos analitos se realice mediante pruebas rápidas y de fácil implementación, que sean menos costosas y laboriosas que la RT-PCR, como ya se ha iniciado con la determinación urinaria del gen 3 de cáncer de próstata.

Además, un biomarcador ideal no sólo se debe caracterizar por una sensibilidad alta, una tasa baja de falsos positivos y una especificidad alta, sino que también se espera se correlacione con el pronóstico del paciente y la realización de la prueba sea simple, estandarizada y cuente con controles estrictos de calidad. En este sentido, la aplicación de algunos de los marcadores que están en desarrollo es limitada, ya que no todos cuentan con sistemas automatizados de determinación, aún están en fase de estandarización, o en algunos casos particulares, a pesar de ser órgano específicos, la sensibilidad es baja y se deben usar en conjunto con otro biomarcador.

Para finalizar, el análisis en conjunto, fundamentalmente a manera de nomogramas, de los resultados del tacto rectal junto con los niveles séricos de AEP y la histopatología de la glándula prostática, apoyados en la clínica, los antecedentes del paciente y los factores de riesgo de éste, brindan información suficiente para la toma de decisiones y la instauración de los procedimientos terapéuticos indicados para cada caso en particular, los cuales siempre deben ser consentidos por el paciente.

## Bibliografía

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SE, et al, editores. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/), based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012. Consultado el 01 de junio de 2012.
2. World Health Organization, International Agency for Research of Cancer, GLOBOCAN. GLOBOCAN 2008 Country Fast Stat. Colombia. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=170> Consultado el 14 de abril de 2012.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer scree-

- ning in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 125-132.
4. **Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al.** Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542-1547.
  5. **You J, Cozzi P, Walsh B, Willcox M, Kearsley J, Russell P, et al.** Innovative biomarkers for prostate cancer early diagnosis and progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 10-22.
  6. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.** Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
  7. **American Cancer Society.** *Cancer Facts & Figures 2012.* Atlanta: American Cancer Society; 2012.
  8. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917.
  9. **American Cancer Society.** *Cancer Facts & Figures 2010.* Atlanta: American Cancer Society; 2010.
  10. **República de Colombia, Instituto Nacional de Cancerología, Grupo Vigilancia Epidemiológica del Cáncer.** Mortalidad nacional por tipo de cáncer 2000-2009. <http://www.cancer.gov.co/documentos/Mortalidad/Mortalidad%20nacional%20por%20tipo%20de%20c%C3%A1ncer%202000-2009.pdf> Consultado el 16 de abril de 2012.
  11. **Crawford ED.** Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology* 2009; 73: S4-10.
  12. **Roehrborn CG, Black LK.** The economic burden of prostate cancer. *BJU Int* 2011; 108: 806-813.
  13. **Dunn MW, Kazer MW.** Prostate cancer overview. *Semin Oncol Nurs* 2011; 27: 241-250.
  14. **Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al.** Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101: 2371-2490.
  15. **Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC.** Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2007; 121: 1571-1578.
  16. **Bostwick DG, Brawer MK.** Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; 59: 788-794.
  17. **Ferris-i-Tortajada J, Garcia-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-Garcia JA.** [Constitutional risk factors in prostate cancer]. *Actas Urol Esp* 2011; 35: 282-288.
  18. **Mazdak H, Mazdak M, Jamali L, Keshteli AH.** Determination of prostate cancer risk factors in Isfahan, Iran: a case-control study. *Med Arh* 2012; 66: 45-48.
  19. **Pourmand G, Salem S, Mehrsai A, Lotfi M, Amirzargar MA, Mazdak H, et al.** The risk factors of prostate cancer: a multicentric case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8: 422-428.
  20. **Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H.** Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97: 1894-1903.
  21. **Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P.** Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107: 797-803.
  22. **Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E.** Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate* 2008; 68: 1582-1591.
  23. **Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB.** Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* 2000; 56: 803-806.
  24. **Mastalski K, Coups EJ, Ruth K, Raysor S, Giri VN.** Substantial family history of prostate cancer in black men recruited for prostate cancer screening: results from the Prostate Cancer Risk Assessment Program. *Cancer* 2008; 113: 2559-2564.
  25. **Salem S, Salahi M, Mohseni M, Ahmadi H, Mehrsai A, Jahani Y, et al.** Major dietary factors and prostate cancer risk: a prospective multicenter case-control study. *Nutr Cancer* 2011; 63: 21-27.
  26. **Platz EA, Yeole BB, Cho E, Jussawalla DJ, Giovannucci E, Ascherio A.** Vasectomy and prostate cancer: a case-control study in India. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 933-938.
  27. **Lesko SM, Louik C, Vezina R, Rosenberg L, Shapiro S.** Vasectomy and prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 1848-1852; discussion 1852-1843.
  28. **Rowley KH, Mason MD.** The aetiology and pathogenesis of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 213-218.
  29. **Strope SA, Andriole GL.** Prostate cancer screening: current status and future perspectives. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 487-493.
  30. **Nawijn MC, Bergman AM, van der Poel HG.** Genetically Engineered Mouse Models of Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 566-575.
  31. **Valkenburg KC, Williams BO.** Mouse models of prostate cancer. *Prostate Cancer* 2011; 2011: 895238.
  32. **Anderson PD, McKissic SA, Logan M, Roh M, Franco OE, Wang J, et al.** Nkx3.1 and Myc cross-regulate shared target genes in mouse and human prostate tumorigenesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 1907-1919.
  33. **Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat JP, et al.** Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 685-689.
  34. **Song H, Zhang B, Watson MA, Humphrey PA, Lim H, Milbrandt J.** Loss of Nkx3.1 leads to the activation of discrete downstream target genes during prostate tumorigenesis. *Oncogene* 2009; 28: 3307-3319.

35. Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 937-946.
36. Ramsay AK, Leung HY. Signalling pathways in prostate carcinogenesis: potentials for molecular-targeted therapy. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 209-228.
37. Bott SR, Arya M, Shergill IS, Williamson M. Molecular changes in prostatic cancer. *Surg Oncol* 2005; 14: 91-104.
38. Quinn DI, Henshall SM, Sutherland RL. Molecular markers of prostate cancer outcome. *Eur J Cancer* 2005; 41: 858-887.
39. van der Poel HG. Molecular markers in the diagnosis of prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 104-139.
40. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, Virmani AK, Zochbauer-Muller S, Farinas AJ, et al. Aberrant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 514-519.
41. Yamanaka M, Watanabe M, Yamada Y, Takagi A, Murata T, Takahashi H, et al. Altered methylation of multiple genes in carcinogenesis of the prostate. *Int J Cancer* 2003; 106: 382-387.
42. Yegnasubramanian S, Kowalski J, Gonzalgo ML, Zahurak M, Piantadosi S, Walsh PC, et al. Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 1975-1986.
43. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 2220-2226.
44. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, et al. alpha-Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA* 2002; 287: 1662-1670.
45. Re A, Aiello A, Nanni S, Grasselli A, Benvenuti V, Pantisano V, et al. Silencing of GSTP1, a prostate cancer prognostic gene, by the estrogen receptor-beta and endothelial nitric oxide synthase complex. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 2003-2016.
46. Rogers CG, Yan G, Zha S, Gonzalgo ML, Isaacs WB, Luo J, et al. Prostate cancer detection on urinalysis for alpha methylacyl coenzyme a racemase protein. *J Urol* 2004; 172: 1501-1503.
47. Black PC, Mize GJ, Karlin P, Greenberg DL, Hawley SJ, True LD, et al. Overexpression of protease-activated receptors-1, -2, and -4 (PAR-1, -2, and -4) in prostate cancer. *Prostate* 2007; 67: 743-756.
48. Wilson S, Greer B, Hooper J, Zijlstra A, Walker B, Quigley J, et al. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem J* 2005; 388: 967-972.
49. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 2010; 24: 1967-2000.
50. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, Esopi D, Liu W, Xu J, et al. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6563-6573.
51. McMenamin ME, Soung P, Perera S, Kaplan I, Loda M, Sellers WR. Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. *Cancer Res* 1999; 59: 4291-4296.
52. Yoshimoto M, Ludkovski O, DeGrace D, Williams JL, Evans A, Sircar K, et al. PTEN genomic deletions that characterize aggressive prostate cancer originate close to segmental duplications. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51: 149-160.
53. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010; 183: 433-440.
54. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228-1242.
55. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 411-419.
56. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Primary Care. NICE Clinical Guideline 27. Referral guidelines for suspected cancer. 2005. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg027niceguideline.pdf> Consultado el 16 de abril de 2012.
57. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Protocolos de manejo del paciente con cáncer. <http://www.cancer.gov.co/documentos/Libros/Protocolos%20de%20Manejo%20del%20Paciente%20con%20C%C3%A1ncer.pdf> Consultado el 16 de abril de 2012.
58. Campuzano-Maya G. Utilidad del antígeno específico de próstata en el tamizaje del cáncer de próstata. *Medicina & Laboratorio* 2000; 9: 511-538.
59. McFarlane MJ. The Rectal Examination. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (ed 3rd). Boston: Butterworths; 1990.
60. Richert-Boe KE, Humphrey LL, Glass AG, Weiss NS. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a case-control study. *J Med Screen* 1998; 5: 99-103.
61. Koulikov D, Mamber A, Fridmans A, Abu Arafah W, Shenfeld OZ. Why I cannot find the prostate? Behind the subjectivity of rectal exam. *ISRN Urol* 2012; 2012: 456821.
62. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1817-1823.
63. Furlan AB, Kato R, Vicentini F, Cury J, Antunes AA, Srougi M. Patient's reactions to digital rectal

- examination of the prostate. *Int Braz J Urol* 2008; 34: 572-575; discussion 576.
64. Issa MM, Zasada W, Ward K, Hall JA, Petros JA, Ritenour CW, et al. The value of digital rectal examination as a predictor of prostate cancer diagnosis among United States Veterans referred for prostate biopsy. *Cancer Detect Prev* 2006; 30: 269-275.
  65. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 95-101.
  66. 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> Consultado en mayo de 2012.
  67. Filella X, Molina R, Ballesta AM, Gil MJ, Allepuz C, Rioja LA. Value of PSA (prostate-specific antigen) in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms. Results of a multicentre study. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1125-1128.
  68. Borgono CA, Diamandis EP. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 876-890.
  69. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev* 2001; 22: 184-204.
  70. Pampalakis G, Scorilas A, Sotiropoulou G. Novel splice variants of prostate-specific antigen and applications in diagnosis of prostate cancer. *Clin Biochem* 2008; 41: 591-597.
  71. Magklara A, Scorilas A, Catalona WJ, Diamandis EP. The combination of human glandular kallikrein and free prostate-specific antigen (PSA) enhances discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in patients with moderately increased total PSA. *Clin Chem* 1999; 45: 1960-1966.
  72. Campuzano-Maya G. Papel del antígeno específico de próstata en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. *Laboratorio Al Día* 1995; 5: 221-236.
  73. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003; 21: 383-391.
  74. Jung K, Brux B, Lein M, Rudolph B, Kristiansen G, Hauptmann S, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen in malignant and benign prostatic tissue: biochemical and diagnostic implications. *Clin Chem* 2000; 46: 47-54.
  75. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, Rittenhouse HG, Lein M, Loening SA. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 2002; 59: 2-8.
  76. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med* 2003; 52: 86-91.
  77. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150: 1837-1839.
  78. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003; 349: 335-342.
  79. Burford DC, Kirby M, Austoker J. Prostate Cancer Risk Management Programme information for primary care; PSA testing in asymptomatic men. Evidence document. NHS Cancer Screening Programmes, 2010. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/pcrmp-guide-2.html>. Consultado en mayo de 2012.
  80. Haese A, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland E, Huland H. Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997; 158: 2188-2192.
  81. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin E, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994; 43: 44-51; discussion 51-42.
  82. Ohori M, Dunn JK, Scardino PT. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer? *Urology* 1995; 46: 666-671.
  83. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 333-338.
  84. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995; 45: 591-596.
  85. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71: 2031-2040.
  86. American Association for Clinical Chemistry. Lilja H, Semjonow A, Sibley P, Babaian R, Dowell B, Rittenhouse H, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Prostate Cancer. 2008. <http://www.aacc.org/EXPIRED/TumorMarkers/Pages/TumorMarkersPDF.aspx#> Consultado en mayo de 2012.
  87. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7: 3-16.
  88. Andriole G, Djavan B, Fleshner N, c FS, F. The Case for Prostate Cancer Screening with Prostate-Specific Antigen. *Eur Urol Suppl* 2006; 5: 737-745.
  89. Bailey SJ, Brewster SF. Prostate cancer: to screen or not to screen. *Arch Esp Urol* 2011; 64: 406-418.
  90. Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW. Biomarkers for prostate cancer. *Annu Rev Med* 2009; 60: 139-151.
  91. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154: 407-413.

92. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246.
93. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981-990.
94. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273: 289-294.
95. Haese A, Graefen M, Steuber T, Becker C, Noldus J, Erbersdobler A, et al. Total and Gleason grade 4/5 cancer volumes are major contributors of human kallikrein 2, whereas free prostate specific antigen is largely contributed by benign gland volume in serum from patients with prostate cancer or benign prostatic biopsies. *J Urol* 2003; 170: 2269-2273.
96. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng/ml. range. *J Urol* 2002; 168: 504-508.
97. Finne P, Auvinen A, Maattanen L, Tammela TL, Ruutu M, Juusela H, et al. Diagnostic value of free prostate-specific antigen among men with a prostate-specific antigen level of  $<$ 3.0 microg per liter. *Eur Urol* 2008; 54: 362-370.
98. Auprich M, Augustin H, Budaus L, Kluth L, Manweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2012; 109: 1627-1635.
99. Filella X, Truan D, Alcover J, Quinto L, Molina R, Luque P, et al. Comparison of several combinations of free, complexed, and total PSA in the diagnosis of prostate cancer in patients with urologic symptoms. *Urology* 2004; 63: 1100-1103; discussion 1103-1104.
100. Okegawa T, Kinjo M, Ohta M, Miura I, Horie S, Nutahara K, et al. Predictors of prostate cancer on repeat prostatic biopsy in men with serum total prostate-specific antigen between 4.1 and 10 ng/mL. *Int J Urol* 2003; 10: 201-206.
101. Grossklau DJ, Shappell SB, Gautam S, Smith JA, Jr., Cookson MS. Ratio of free-to-total prostate specific antigen correlates with tumor volume in patients with increased prostate specific antigen. *J Urol* 2001; 165: 455-458.
102. Grossklau DJ, Smith JA, Jr., Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. The free/total prostate-specific antigen ratio (%fPSA) is the best predictor of tumor involvement in the radical prostatectomy specimen among men with an elevated PSA. *Urol Oncol* 2002; 7: 195-198.
103. Scorilas A, Yu H, Soosaipillai AR, Gregorakis AK, Diamandis EP. Comparison of the percent free prostate-specific antigen levels in the serum of healthy men and in men with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Clin Chim Acta* 2000; 292: 127-138.
104. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, et al. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology* 2002; 60: 4-9.
105. Lee BH, Moussa AS, Li J, Fareed K, Jones JS. Percentage of free prostate-specific antigen: implications in modern extended scheme prostate biopsy. *Urology* 2011; 77: 899-903.
106. Woodrum D, French C, Shamel LB. Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions. *Urology* 1996; 48: 33-39.
107. Junker R, Brandt B, Zechel C, Assmann G. Comparison of prostate-specific antigen (PSA) measured by four combinations of free PSA and total PSA assays. *Clin Chem* 1997; 43: 1588-1594.
108. Sturgeon CM, Ellis AR. Improving the comparability of immunoassays for prostate-specific antigen (PSA): progress and problems. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 85-92.
109. Price CP, Allard J, Davies G, Dawney A, Duffy MJ, France M, et al. Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 188-216.
110. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. *Eur Urol* 2002; 42: 93-103.
111. Pondman KM, Futterer JJ, ten Haken B, Schultze Kool LJ, Witjes JA, Hambroek T, et al. MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. *Eur Urol* 2008; 54: 517-527.
112. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2010; 58: 851-864.
113. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17: 292-306.
114. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FB, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 5975-5979.
115. Roobol MJ, Schroder FH, van Leeuwen P, Wolters T, van den Bergh RC, van Leenders GJ, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol* 2010; 58: 475-481.
116. Ruiz-Aragon J, Marquez-Pelaez S. [Assessment of the PCA3 test for prostate cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis]. *Actas Urol Esp* 2010; 34: 346-355.

117. Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009; 181: 2508-2513; discussion 2513-2504.
118. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006; 52: 1089-1095.
119. Tomlins SA, Aubin SM, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med* 2011; 3: 94ra72.
120. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5103-5108.
121. Haese A, Graefen M, Steuber T, Becker C, Pettersson K, Piironen T, et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate* 2001; 49: 101-109.
122. Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, Pettersson K, Huber A, Lummen G, et al. Human glandular kallikrein as a tool to improve discrimination of poorly differentiated and non-organ-confined prostate cancer compared with prostate-specific antigen. *Urology* 2000; 55: 481-485.
123. Haese A, Vaisanen V, Lilja H, Kattan MW, Rittenhause HG, Pettersson K, et al. Comparison of predictive accuracy for pathologically organ confined clinical stage T1c prostate cancer using human glandular kallikrein 2 and prostate specific antigen combined with clinical stage and Gleason grade. *J Urol* 2005; 173: 752-756.
124. Becker C, Piironen T, Pettersson K, Bjork T, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Discrimination of men with prostate cancer from those with benign disease by measurements of human glandular kallikrein 2 (HK2) in serum. *J Urol* 2000; 163: 311-316.
125. Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, Darte C, Tindall DJ, Young CY, et al. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999; 54: 839-845.
126. Saedi MS, Hill TM, Kuus-Reichel K, Kumar A, Payne J, Mikolajczyk SD, et al. The precursor form of the human kallikrein 2, a kallikrein homologous to prostate-specific antigen, is present in human sera and is increased in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Chem* 1998; 44: 2115-2119.
127. Lloyd MD, Darley DJ, Wierzbicki AS, Threadgill MD. Alpha-methylacyl-CoA racemase--an 'obscure' metabolic enzyme takes centre stage. *FEBS J* 2008; 275: 1089-1102.
128. Thornburg T, Turner AR, Chen YQ, Vitolsins M, Chang B, Xu J. Phytanic acid, AMACR and prostate cancer risk. *Future Oncol* 2006; 2: 213-223.
129. Jiang Z, Woda BA, Wu CL, Yang XJ. Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker: alpha-methylacyl CoA racemase (P504S). *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 275-289.
130. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, Iczkowski KA, Chu PG, Tretiakova MS, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopathology* 2004; 45: 218-225.
131. Browne TJ, Hirsch MS, Brodsky G, Welch WR, Loda ME, Rubin MA. Prospective evaluation of AMACR (P504S) and basal cell markers in the assessment of routine prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol* 2004; 35: 1462-1468.
132. Evans AJ.  $\alpha$ -Methylacyl CoA racemase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies. *Journal of Clinical Pathology* 2003; 56: 892-897.
133. Zehentner BK, Secrist H, Zhang X, Hayes DC, Ostenson R, Goodman G, et al. Detection of alpha-methylacyl-coenzyme-A racemase transcripts in blood and urine samples of prostate cancer patients. *Mol Diagn Ther* 2006; 10: 397-403.
134. Sreekumar A, Laxman B, Rhodes DR, Bhagavathula S, Harwood J, Giacherio D, et al. Humoral immune response to alpha-methylacyl-CoA racemase and prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 834-843.
135. Sreenath TL, Dobi A, Petrovics G, Srivastava S. Oncogenic activation of ERG: A predominant mechanism in prostate cancer. *J Carcinog* 2011; 10: 37.
136. Perner S, Demichelis F, Beroukhir R, Schmidt FH, Mosquera JM, Setlur S, et al. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 8337-8341.
137. Wang J, Cai Y, Ren C, Ittmann M. Expression of variant TMPRSS2/ERG fusion messenger RNAs is associated with aggressive prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 8347-8351.
138. Mehra R, Tomlins SA, Shen R, Nadeem O, Wang L, Wei JT, et al. Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol* 2007; 20: 538-544.
139. Mosquera JM, Mehra R, Regan MM, Perner S, Genega EM, Bueti G, et al. Prevalence of TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer among men undergoing prostate biopsy in the United States. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4706-4711.
140. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia* 2006; 8: 885-888.
141. Crawford ED, Black L, Eaddy M, Kruep EJ. A retrospective analysis illustrating the substantial clinical and economic burden of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13: 162-167.