

Câncer de Próstata: Marcadores Tumorais

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 23 de junho de 2006

Participantes: Souto CAV, Fonseca GN, Carvalhal GF,
Barata HS, Souto JCS, Berger M

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fornecer recomendações para a utilização dos marcadores tumorais de câncer de próstata.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

As pesquisas em biologia molecular trouxeram grandes avanços na compreensão da gênese e progressão de várias neoplasias urológicas, e possibilitaram o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas baseadas nestes conhecimentos. Neste sentido, os marcadores tumorais são muito importantes. Tratam-se de substâncias produzidas pelos tumores, ou pelos organismos em resposta à presença tumoral, com expressão ou quantificação diferencial no sangue, urina ou tecidos de pacientes com neoplasia. Os atributos do marcador tumoral ideal estão descritos na Tabela 1¹(D).

Tabela 1

Atributos de um marcador tumoral ideal
Alta Sensibilidade
Alta Especificidade
Dosagem Fácil
Baixo Custo
Utilidade no Diagnóstico, Estadiamento e Monitorização do Tratamento

O antígeno prostático específico (PSA) talvez seja o que mais se aproxima daquele que seria um marcador ideal, comparativamente a todos os marcadores hoje disponíveis em oncologia.

FOSFATASE ÁCIDA E FOSFATASE ÁCIDA PROSTÁTICA (PAP)

A fosfatase ácida, primeiro marcador utilizado em câncer de próstata, tem utilidade limitada, pois mesmo após a remoção cirúrgica da próstata, níveis séricos do marcador podem ser detectados, e uma série de neoplasias, além de doenças renais, ósseas e esqueléticas, pode alterá-los. Valores anormais da PAP e valores na metade superior da faixa normal sugerem acometimento ósseo em mais de 80% dos casos; no entanto, níveis normais não significam ausência de doença extra-prostática. Após a descoberta

do PSA, o uso clínico da PAP tem sido questionado^{2,3}(B).

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

O PSA, inicialmente identificado no líquido seminal e subsequente na próstata e no soro, está em uso clínico para diagnóstico e seguimento do câncer prostático desde 1986⁴(C). O PSA é “próstata-específico”, ou seja, é produzido principalmente pelo tecido prostático. O ensaio mais utilizado para a determinação do PSA utiliza anticorpos monoclonais, cujos valores de normalidade considerados no plasma variam de 0,0 a 4,0 ng/ml. Deve-se observar que os valores de referência podem variar de acordo com a metodologia e com o fabricante do teste laboratorial; idealmente, todos os laudos de resultados laboratoriais relativos à concentração sérica do PSA deveriam indicar o teste empregado, com a discriminação do fabricante do mesmo, e com os valores de referência recomendados. A meia-vida sérica do PSA é de 2,2 dias, e o exame

pode manter-se estável quando congelado por mais de 25 anos. Não é um teste “câncer-específico”, porém, sabe-se que as concentrações séricas de PSA podem elevar-se em diversas doenças prostáticas e em situações distintas (Tabela 2).

Acredita-se que o PSA seja liberado para a corrente sanguínea, principalmente quando existe alguma ruptura nos mecanismos que o mantêm no tecido prostático, como isquemias, infartos, processos inflamatórios e câncer. A hiperplasia prostática benigna (HPB) produz elevações do PSA sérico devido ao aumento do número de células produtoras de PSA. Vinte por cento dos pacientes com HPB têm PSA acima de 4 ng/ml. Cada grama de hiperplasia prostática eleva o PSA sérico em 0,3 ng/ml, enquanto que cada grama de câncer elevaria o mesmo em 3,0 ng/ml⁵(B). O metabolismo do PSA permanece em grande parte desconhecido, embora estudos recentes sugiram que o mesmo se processe principalmente no fígado⁶(B).

Tabela 2

Doenças que apresentam elevação de PSA	
Comprovadas	Discutidas
Câncer de Próstata	Toque retal
Hiperplasia Benigna	Ejaculação
Prostatites	Exercícios (ciclismo)
Isquemias, infartos prostáticos	Neoplasia prostática intra-epitelial (PIN)
Manipulação (biópsias prostáticas, ressecções transuretrais, cistoscopias)	
Uso de medicações (inibidores da 5a, antiandrogênicos)	

O exame de toque retal aparentemente não interfere de modo significativo nos níveis séricos de PSA, ou seja, quando há aumentos na concentração sérica de PSA após o toque estes geralmente não alteram a conduta clínica (elevações muito discretas). Entretanto, alguns estudos recomendam sua coleta somente após 48h do exame retal^{7(C)} ^{8(D)}.

A influência da atividade sexual sobre os níveis de PSA permanece controversa, embora aparentemente não exista uma correlação importante^{9,10(C)}. Autores sugerem que não é necessária abstinência^{10(C)} e outros preferem aguardar ao menos 24h após a relação para uma dosagem mais fidedigna^{9(C)}.

Os inibidores da 5- α -reductase (finasterida, dutasterida) utilizados no tratamento farmacológico da HPB podem reduzir os níveis séricos de PSA aproximadamente à metade, quando utilizados continuamente por um período maior do que seis meses. Deve-se, portanto, multiplicar por dois os valores séricos do antígeno para se obter o valor real do PSA neste grupo de pacientes^{11(B)}^{12(D)}.

As biópsias prostáticas e as ressecções endoscópicas da próstata elevam o PSA sérico num primeiro momento, e não se recomenda sua determinação antes de decorridas ao menos quatro semanas dos procedimentos. Após seis meses da ressecção endoscópica, espera-se um PSA abaixo de 0,7 ng/ml^{13(B)}.

As prostatites são causas frequentes de aumento dos níveis séricos de PSA; na presença de prostatite clínica, o exame deve ser repetido após o tratamento antibiótico e a realização de biópsia pode estar indicada se persistir a elevação. Manipulações prostáticas, como cistoscopias ou

outros procedimentos urológicos também podem alterar o PSA. Discute-se se exercícios como ciclismo poderiam alterar o PSA sérico^{14(B)}. Trabalhos distintos mostram que nem a litotripsia extracorpórea de cálculos de ureter pélvico^{15(C)}, nem a administração exógena de testosterona influenciaram os níveis de PSA em homens jovens, mas a testosterona pode determinar aumento dos níveis séricos de PSA em homens com mais idade e hipogonadismo, apesar deste aumento nem sempre apresentar relevância clínica^{16,17(C)}. A presença de neoplasia intra-epitelial (PIN), apesar de estar relacionada à existência de câncer, não parece, por si só, elevar o PSA a níveis superiores aos da HPB^{18(B)}.

A Associação Americana de Urologia atualmente recomenda a realização de PSA e exame de toque retal anuais em homens acima de 50 anos, ou acima de 40 anos, caso haja história familiar de câncer em parentes de primeiro grau ou a raça do paciente seja negra. No Brasil, uma vez que dados raciais são motivos de análises mais complexas, não há consenso quanto à importância dos fatores raciais e câncer de próstata.

ESTRATÉGIAS PARA INCREMENTAR A ACURÁCIA DO PSA

O PSA apresenta uma faixa de resultados em que para se obter uma sensibilidade aceitável, se perde significativamente em especificidade, ou seja, para manter taxas aceitáveis de diagnóstico, muitos pacientes são submetidos a exames desnecessários. A chamada “zona cinzenta”, tradicionalmente considerada de 4,1 a 10,0 ng/ml, mais recentemente tem sido definida como 2,0/2,5 – 10,0 ng/ml, em estudos que utilizam pontos de corte do PSA mais

Tabela 3

Estratégias para incrementar a acurácia do PSA
Estratégias
Velocidade do PSA
Densidade do PSA
PSA ajustado à idade
Redução do ponto de corte do PSA
Determinação da fração livre/total do PSA
Monitorização do tratamento

baixos. Em pacientes com PSA entre 4,1 e 10,0 ng/ml, por exemplo, assume-se que cerca de 11% a 39% dos pacientes apresentam câncer à biópsia trans-retal¹⁹(B). Para otimizar a eficácia do PSA como teste diagnóstico nesta faixa, várias alternativas foram propostas, sempre visando incrementar a especificidade do teste, e evitar biópsias desnecessárias (Tabela 3).

VELOCIDADE DO PSA

O *Baltimore Longitudinal Study of Aging* revelou que a velocidade de elevação do PSA difere consideravelmente entre grupos de pacientes com HPB, câncer e grupo controle, sugerindo que uma velocidade de PSA maior que 0,75 ng/ml/ano, sendo o período ideal para determinar alterações da velocidade do PSA seria em três amostragens consecutivas ao longo de 18 meses^{20,21}(B). Entretanto, o PSA sérico pode apresentar uma variabilidade considerável, sendo esta de até cerca de 15%, em exames realizados num mesmo paciente, com intervalos de tempo de poucas semanas. O emprego de diferentes técnicas também pode acarretar variações, que podem prejudicar o uso clínico da velocidade do PSA.

DENSIDADE DO PSA

No cálculo da densidade, o PSA sérico (ng/ml) é dividido pelo volume prostático (cm³) avaliado por ultra-sonografia transretal. O ponto de corte sugerido tem sido de 0,15, com valores inferiores indicando hiperplasia²²(D). Vários estudos mostraram uma utilidade discutível da densidade do PSA. As principais críticas são a variabilidade na determinação do volume prostático e as diferenças na proporção entre conteúdo glandular e estromal nos casos de hiperplasia prostática, que poderiam determinar PSAs distintos com o mesmo volume glandular. Um estudo de 59 pacientes sugeriu que a densidade do PSA teria mais valor na distinção entre carcinoma e HPB se fosse utilizada uma relação entre o PSA e a zona de transição medida pelo ultra-som transretal, mas este trabalho necessita de confirmação com casuísticas maiores²³(B).

PSA AJUSTADO A IDADE

Determinou-se que os valores de PSA são bastante variados nas diferentes faixas

Tabela 4

PSA ajustado à idade	
Idade (anos)	PSA Sérico (ng/ml)
40 – 49	2,5
50 – 59	3,5
60 – 69	4,5
70 – 79	6,5

etárias. Utilizando o percentil 95 da curva normal de distribuição, foram atribuídos valores máximos diferentes do PSA em quatro faixas etárias distintas (Tabela 4)²⁴(A).

O uso do PSA ajustado à idade objetiva aumentar a sensibilidade da detecção de câncer nas camadas mais jovens da população e aumentar a especificidade nas mais idosas. No entanto, a maioria dos autores concorda que a redução da sensibilidade nas faixas etárias acima de 60 anos é problemática, e recomenda a manutenção do uso do limite de 4,0 ng/ml entre os mais idosos. Aplicando retrospectivamente estes critérios, 47% dos tumores localizados não teriam sido diagnosticados em homens com mais de 70 anos. Assim, ao utilizarmos o PSA ajustado à idade, diminuiríamos o número de biópsias negativas às custas de não fazermos o diagnóstico em quase metade dos pacientes²⁵(B).

REDUÇÃO DO PONTO DE CORTE DO PSA

Um percentual significativo dos homens que apresentavam PSA inicial entre 2,6 e 4,0 ng/ml desenvolverá PSA superior a 4,0 ng/ml no exame de seguimento durante os próximos quatro anos. Desta forma, um estudo mudou o ponto de corte do PSA para 2,5 ng/ml, indi-

cando biópsia prostática quando ocorressem valores superiores a este^{26,27}(B). A incidência de tumores confinados após o tratamento cirúrgico foi significativamente maior no grupo com PSA pré-operatório entre 2,6 e 4,0 ng/ml (88% vs. 63%; $p < 0,01$), sem que houvesse um aumento dos chamados tumores “insignificantes” (12% vs. 12%; $p = 0,9$)²⁸(B). Embora o ponto de corte consensual para a indicação de biópsia seja 4,0 ng/ml, estudos recentes sugerem que em pacientes mais jovens, com próstatas pequenas e sem prostatite, a biópsia pode ser considerada com valores de PSA acima de 2,5 ng/ml²⁹(A).

DETERMINAÇÃO DAS FORMAS MOLECULARES DO PSA: PSA LIVRE

O PSA existe no plasma em três formas moleculares principais: PSA livre, PSA conjugado à a-1-antitripsina e PSA conjugado à a-2-macroglobulina. A proporção do PSA conjugado à a-1-antitripsina é maior nos pacientes com câncer do que nos com HPB. Vários estudos demonstraram que a proporção de PSA livre em relação ao PSA total é inferior nos pacientes com câncer³⁰(B)³¹(C). Estudo multicêntrico estabeleceu que a percentagem de PSA livre é mais preditiva do diagnóstico de

câncer do que os níveis de PSA total em pacientes com PSA total entre 4,1 e 10,0 ng/ml; os pontos de corte de 25% e 22% resultaram, respectivamente, em sensibilidades de 95% e 90%. Adicionalmente, o uso destes pontos de corte poderia evitar biópsias desnecessárias em 20% e 29% dos pacientes com doenças benignas, respectivamente³²(A). Não se sabe o ponto de corte ideal (foram sugeridos valores entre 15% e 25%); a variação entre os valores sugeridos se deve a diferentes expectativas quanto à sensibilidade e à especificidade do teste³²(A). Diferentes kits de PSA utilizam pontos de corte distintos, que devem ser informados pelo laboratório.

DETERMINAÇÃO DAS FORMAS MOLECULARES DO PSA: PSA COMPLEXADO (CPSA)

A maioria do PSA encontrado em pacientes com câncer prostático ocorre na forma complexada à a-1-antitripsina, e sua concentração é estimada subtraindo-se o PSA livre do PSA total. Recentemente, um teste específico foi desenvolvido (Bayer Diagnostics, NY), para ligar-se exclusivamente às formas conjugadas do PSA (exceto à a-2-macroglobulina). A dosagem do cPSA tem se mostrado superior à determinação do PSA total para o diagnóstico de câncer de próstata, mas aparentemente equivale à determinação da proporção entre PSA livre e total. No entanto, apresenta uma maior estabilidade quando conservado, e menor variabilidade do que o PSA livre. Os pontos de corte ainda não estão bem definidos. Estudo adotando pontos de corte de 3,06 ng/ml e 2,52 ng/ml encontrou sensibilidades de 90% e 95%, evitando biópsias desnecessárias em 20,3% e 9,1%, respectivamente³³(A). Estudo multicêntrico, prospectivo, incluindo 831 pacientes, confir-

mou a superioridade do cPSA em relação ao PSA total, em termos de especificidade para o diagnóstico de câncer de próstata na faixa de PSA total entre 2,0 e 10,0 ng/ml^{33,34}(A).

DETERMINAÇÃO DAS FORMAS MOLECULARES DO PSA: NOVAS FORMAS DE PSA

O PSA livre pode existir sob formas intactas (intact PSA - iPSA), as quais não são clivadas internamente, e que mais comumente estão associadas ao câncer. Estas também incluem as formas precursoras do PSA (proPSA). Outras formas de PSA livre são clivadas (nicked PSA - nPSA), dentre as quais podemos incluir uma fração denominada PSA benigno (benign PSA - bPSA), supostamente produzido pela hiperplasia benigna da zona de transição.

Estudo clínico realizado em 178 homens com doença benigna e 255 homens com câncer de próstata revelou uma taxa maior de iPSA/PSA livre em homens com câncer de próstata e uma taxa maior de nPSA/PSA livre nos pacientes com doença benigna³⁵(B). As formas precursoras do PSA (proPSA), especialmente a [-2] pPSA apresentam aplicabilidade na pesquisa do câncer, sendo que em estudo recente a relação [-2] proPSA/PSA livre foi o teste que apresentou melhor performance diagnóstica em pacientes com PSA entre 2 e 4 ng/ml³⁶(B). A dosagem isolada do bPSA parece ser mais comum em hiperplasia do que em pacientes jovens com próstatas normais, mas a coexistência de hiperplasia e câncer, especialmente em pacientes mais idosos, faz com que seus valores não sejam mais baixos em pacientes com câncer, e seu potencial no diagnóstico permanece incerto³⁷(C).

OUTRAS APLICAÇÕES DO PSA

O PSA também pode ser valioso no estadiamento do câncer prostático. Verificou-se que em pacientes com câncer clinicamente localizado e PSA inferior a 10,0 ng/ml, a cintilografia óssea não seria um exame necessário, uma vez que nestes níveis de PSA o comprometimento metastático é uma exceção. Por outro lado, níveis superiores a 50 ng/ml denotam alta probabilidade de doença metastática³⁸(D).

O PSA é fundamental no acompanhamento dos tratamentos instituídos para o câncer de próstata. Após um mês da prostatectomia radical, os níveis séricos de PSA devem tornar-se indetectáveis. Níveis mínimos de PSA poderiam ser produzidos por tecido extraprostático (p.ex.: glândulas periuretrais), ou por tecido prostático benigno remanescente junto às margens, sendo que a definição de recidiva bioquímica pode variar segundo diferentes autores, desde níveis indetectáveis até 0,4 ng/ml³⁹(D). Também após os tratamentos radioterápicos ou hormonais do câncer, o PSA tende a sofrer uma redução drástica e elevações em seu nível sérico denotam progressão. A Sociedade Norte-Americana de Radioterapia (ASTRO) considera que três elevações consecutivas dos níveis séricos de PSA após ser atingido o nadir indica recorrência bioquímica, com a data estimada da mesma, sendo o tempo médio entre a primeira e a segunda elevações do PSA⁸(D). Os pacientes com doença metastática que respondem ao tratamento hormonal apresentam uma redução importante do PSA sérico, que costuma equivaler a 80% dos valores prévios após 30 dias do início do bloqueio hormonal⁴(C).

FATOR DE CRESCIMENTO SIMILAR À INSULINA TIPO 1 (IGF-1) PROTEÍNA TIPO 3 CARREADORA DOS FATORES DE CRESCIMENTO ASSOCIADOS À INSULINA (IGFB-3)

Os fatores de crescimento similares à insulina (IGFs) são fatores mitógenos que apresentam um papel importante na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celulares; as proteínas carreadoras dos IGFs (IGFBPs), por sua vez, representam um papel inibitório sobre a proliferação celular, sendo que sua aplicabilidade clínica permanece controversa e em investigação^{40,41}(B).

CALICREÍNA HUMANA 2 (hK2)

A calicreína humana 2 (human kallikrein 2 - hK2) é uma proteína que apresenta homologia de cerca de 80% ao PSA. Sua expressão aumenta exponencialmente desde o epitélio prostático benigno até o câncer de próstata e as metástases linfonodais. Tem-se especulado que a dosagem dos níveis séricos desta proteína poderia contribuir para melhorar a acurácia do diagnóstico do câncer de próstata⁴²(B) ⁴³(C). Estudo multicêntrico revelou que a dosagem de hK2, em combinação com a relação PSA livre/PSA total, melhora a acurácia do diagnóstico do câncer de próstata em pacientes com PSA total entre 2,5 e 4,0 ng/ml⁴²(B).

OUTROS MARCADORES BIOMOLECULARES

Um gene relacionado ao câncer de próstata, PCA3, pode ser detectado na urina (uPM3). Estudo em homens com PSA entre 2,5 e 10,0 ng/ml e biópsias negativas demonstrou boas taxas de detecção de câncer, com sensibilidade e especificidade adequadas⁴⁴(C). A expressão da

a-metilacil-CoA racemase (AMACR) se encontra especificamente aumentada no epitélio do câncer de próstata. Testes séricos e urinários da racemase poderão incrementar a acurácia diagnóstica do câncer de próstata em indivíduos com níveis intermediários de PSA^{45,46}(B). A análise de padrões de expressão de proteínas séricas (proteomics) associados ao câncer de próstata parece demonstrar acurácias interessantes em pacientes de pequenas séries⁴⁷(B).

MARCADORES EM CÂNCER DE PRÓSTATA – RECOMENDAÇÕES

- O PSA é o marcador sérico de maior utilidade no diagnóstico, prognóstico e monitorização dos tratamentos para o câncer de próstata.
- Os valores de referência do PSA dependem do método laboratorial empregado, o qual deve vir explicitado, juntamente com os valores de referência do teste, no resultado do exame laboratorial.
- O ponto de corte do PSA mais utilizado é o de 4,0 ng/ml, mas há evidências de que valores mais baixos (por exemplo, 2,5 ng/ml) possam ser utilizados, especialmente entre pacientes mais jovens.
- O toque retal e a ejaculação podem causar elevações discretas na concentração sérica de PSA, as quais geralmente não interferem na conduta clínica.
- Métodos que refinam a acurácia do PSA (velocidade, densidade, PSA ajustado à idade, formas moleculares do PSA) podem ser utilizados, de acordo com o contexto clínico.

REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute - Tumor markers. Cancer Facts 1998; Disponível em URL:<http://cis.nci.nih.gov5>.
2. Bahnson RR, Catalona WJ. Adverse implications of acid phosphatase levels in the upper range of normal. J Urol 1987; 137:427-30.
3. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW Jr, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1987;138:92-8.
4. Partin AN, Oesterling JE. Prostate specific antigen in urologic clinical practice. AUA Update Series 1995;14:1-12.
5. Stamey TA, Chen Z, Prestigiacomo A. Serum prostate specific antigen binding alpha 1-antichymotrypsin: influence of cancer volume, location and therapeutic selection of resistant clones. J Urol 1994; 152(5 Pt 1):1510-4.
6. Agha AH, Schechter E, Roy JB, Culkin DJ: Prostate specific antigen is metabolized in the liver. J Urol 1996;155:1332-5.
7. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW, Catalona WJ. Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. J Urol 1997; 157:195-8.
8. American Urological Association (AUA). Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. Oncology (Williston Park) 2000;14:267-72,277-8, 280 passim.
9. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ: Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. Urology 1997;50:239-43.
10. Netto NR Jr, Apuzzo F, de Andrade E, Srulzon GB, Cortado PL, Lima ML. The effects of ejaculation on serum prostate specific antigen. J Urol 1996;155:1329-31.
11. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003;44:82-8.
12. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. J Urol 1996;155:3-9.
13. Marks LS, Dorey FJ, Rhodes T, Shery ED, Rittenhouse H, Partin AW, et al.: Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1996; 156:1035-9.
14. Crawford ED 3rd, Mackenzie SH, Safford HR, Capriola M. The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels. J Urol 1996;156:103-5.
15. Colombo T, Zigeuner R, Altziebler S, Pummer K, Stettner H, Hubner G. Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on

- prostate specific antigen. *J Urol* 1996; 156:1682-4.
16. Cooper CS, MacIndoe JH, Perry PJ, Yates WR, Williams RD. The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1996;156(2 Pt 1):438-41.
 17. Svetec DA, Canby ED, Thompson IM, Sabanegh ES Jr. The effect of parenteral testosterone replacement on prostate specific antigen in hypogonadal men with erectile dysfunction. *J Urol* 1997;158:1775-7.
 18. Alexander EE, Qian J, Wollan PC, Myers RP, Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996;47:693-8.
 19. Schmid HP, Ravery V, Billebaud T, Toubanc M, Boccon-Gibod LA, Hermieu JF, et al. Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urology* 1996;47:699-703.
 20. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20.
 21. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-7.
 22. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; 20:653-63.
 23. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-6.
 24. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995;154:1090-5.
 25. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2037-42.
 26. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000;55:791-5.
 27. Smith DS, Carvalhal GF, Mager DE, Bullock AD, Catalona WJ. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. *J Urol* 1998;160:1734-8.
 28. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/

- mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002;60:469-73.
29. 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 < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350:2239-46.
 30. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-20.
 31. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37:1618-25.
 32. 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;279:1542-7.
 33. 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 Suppl 1): 4-9.
 34. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2003; 170:1787-91.
 35. Steuber T, Nurmikko P, Haese A, Pettersson K, Graefen M, Hammerer P, et al. Discrimination of benign from malignant prostatic disease by selective measurements of single chain, intact free prostate specific antigen. *J Urol* 2002;168:1917-22.
 36. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Horninger W, et al. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004; 171:2239-44.
 37. Linton HJ, Marks LS, Millar LS, Knott CL, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD. Benign prostate-specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem* 2003;49:253-9.
 38. Oesterling JE. Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implications. *Urol Clin North Am* 1993;20:705-11.
 39. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, et al. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-

- specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004;22:537-56.
40. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-6.
41. Ismail AH, Pollak M, Behloul H, Tanguay S, Begin LR, Aprikian AG. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 for prostate cancer detection in patients undergoing prostate biopsy. *J Urol* 2002;168:2426-30.
42. Partin AW, Catalona WJ, Finlay A, Darte C, Tindall DJ, Young CY, et al. Use of human glandular kallikrein 2 for detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999;54:839-45.
43. Partin A, Catalona WJ, Brawer MK, Klee GG, Tindall DJ, Young CY. Human glandular kallikrein (hK2) correlates with detection and pathologic features of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:71 (Ab 269).
44. Tinzl M, Djavan B, Marberger M. A new molecular assay detecting prostate cancer in urine samples; a new future perspective uPM3 test. In: AUA program abstract 2003; 169(sup):121.
45. 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(4 pt 1):1501-3.
46. 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;96:834-43.
47. Li J, White N, Zhang Z, Rosenzweig J, Mangold LA, Partin AW, et al. Detection of prostate cancer using serum proteomics pattern in a histologically confirmed population. *J Urol* 2004;171:1782-7.