

Antígeno prostático específico. Revisión bibliográfica

Tte. Cor. M.C. José E. de la Peña y Sandoval*

RESUMEN. El antígeno prostático específico, actualmente es el marcador más efectivo existente, dada su sensibilidad, utilidad para el diagnóstico, auxiliar para evaluar los efectos de diferentes tratamientos contra el cáncer de próstata y con utilidad pronóstica incluso.

En 1971 se iniciaron descripciones de sus propiedades, habiéndose encontrado, dado su constante estudio progresivamente más en ese sentido así como de sus aplicaciones.

Se encuentra tanto en plasma como en semen, pudiéndose alterar su concentración por causas diversas y su aumento no implica necesariamente cáncer prostático en forma absoluta. Su uso siempre debe aunarse a exploración digital prostática, alteraciones de cualquiera de ellos implica necesidad de efectuar biopsia de la glándula.

Su interpretación depende de la edad del paciente estudiado y cifras previas, así como el sitio prostático de instalación de una neoplasia existente y la presencia de metástasis. Algunas terapéuticas pueden causar falsos negativos.

Palabras clave: Antígeno prostático específico, cáncer de próstata, ultrasonografía.

El antígeno prostático específico (APE), es actualmente el auxiliar más importante para el estudio y tratamiento de los pacientes con patología prostática. Actualmente es el marcador más sensitivo de enfermedad neoplásica,¹ control de su tratamiento, así como de su evolución.

Históricamente, en 1971, Hara, Konanaji, Inore y cols., hicieron la primera comunicación de una gamma-semi-proteína aislada del líquido seminal,² ocho años después Wang y cols., describieron su especificidad tisular prostática y nombraron como *antígeno prostático específico*.³ Recientemente Oesterling y Lilja han descrito sus formas moleculares incluso.⁴

El APE, es una glucoproteína con 240 aminoácidos,⁵ parecida a la kalicreína, de 34,000 d,⁶ su peso molecular es de 28,435 y el 90% se encuentra en sangre⁷ así mismo como en el coágulo seminal, producto de la eyaculación.^{3,8} Es secre-

SUMMARY. By now the specific prostatic antigen is the most effective marker for prostatic neoplasms because its sensitivity and utility in diagnosis. It is useful not only in the evaluation of the treatment but as a prognostic marker.

It was described in 1971, since then, its study and applications have grown progressively.

Its increase does not necessary mean prostatic neoplasms. Digital exploration of the prostate must be done always with the quantification of the antigen. If one of both signs are abnormal, then prostatic biopsy is indicated.

Interpretation of antigen values depends on the patients age, previous value, localization of the neoplasm and the presence of metastasis. False negative results can be due to some treatments.

Key words: Prostatic antigen, prostatic cancer, diagnosis.

tado por las células epiteliales, en los conductos y acini de la próstata sana o enferma,³ llega a la sangre por lesión de la base de la membrana epitelial difundiendo a la luz vascular de capilares y linfáticos,⁹ se ha encontrado también que es secretada por glándulas accesorias no prostáticas de origen del seno urogenital¹⁰ y periuretrales, sin tener efecto clínico significativo en la concentración de APE sérico de acuerdo a estudios ultrasensitivos de Tosch en Japón, dando concentraciones hasta 0.02 ng/mL.^{11,12}

La utilidad clínica del APE, como marcador es el de ser específico de la próstata como su nombre lo dice, considerándose como un avance trascendental en el diagnóstico y terapéutica de enfermedades prostáticas y más particularmente en relación al cáncer de la glándula.¹³ No debe de quedar establecido, que un aumento de las cifras del marcador no es una evidencia definitiva para hacer diagnóstico de cáncer de próstata o bien por el reporte de cifras normales excluir el diagnóstico. En el 21% a 48% de los casos con Ca de P (especialmente en estadios tempranos), puede haber cifras de APE, dentro de las cifras consideradas como "normales".^{14,15}

Entre las causas de aumento de APE, están todas aquellas que causan destrucción celular prostática¹⁶ y algunas alteraciones fisiológicas, como: carcinoma prostático, adenoma prostático, prostatitis ya sea bacteriana o eosinofílica o alérgica, isquemia prostática, status post-cistoscopia o post-biopsia prostática con aguja, masaje prostático o post-ultrasonografía transrectal. En relación al tacto rectal, el aumento que causa del APE, según Crawford y cols.¹⁷ es poco significativo de acuerdo a datos obtenidos en un estudio

* Cirujano Urólogo. Jefe de Servicios Auxiliares de Diagnóstico, Hospital Regional Militar El Ciprés, Baja California.

Correspondencia:
Tte. Cor. M.C. José E. de la Peña y Sandoval
Ejido de Chapultepec
Apdo. Postal # 74
Ensenada, B.C.

efectuado en 2,754 pacientes determinándose el APE a los 5 y 20 minutos post-tacto rectal, Chibowsky y cols.¹⁸ corroboraron estos resultados e incluso más tardíos, sin embargo esto no está aún bien establecido. En relación a la cistoscopia se ha encontrado que puede cuadruplicar el valor del APE y la biopsia prostática hasta 57 veces.¹⁷

La vida media del APE en plasma sérico es de 2.2 a 3.2 días.¹⁵ Se ha encontrado una disminución en el APE sérico en promedio de 0.25 ng/mL, en el curso de 24 horas posteyaculación, lo cual debe considerarse para evitar falsos negativos.²⁰ Considerando a pacientes con HPB, se encuentra aumento del APE en el 21% al 81% de los casos.^{14,21,22} Oesterling, encontró que el 25% de los casos con HPB, tienen aumento del marcador en el 38% a 48%. Efectuando biopsias se ha encontrado que cuando es mayor de 4.0 ng/mL, en un 68% de los casos hay HPB.²³ Witjes y cols.,²⁴ consideran que en casos con APE hasta 4.0 ng/mL, se debe de efectuar USG y biopsiar si fuese anormal éste.

Los niveles del APE, aumentan en relación al volumen prostático en casos con Ca de P,^{15,21} estando comprobada esta elevación de 10 veces mayor en casos de Ca de P en relación a el mismo volumen de HPB. Los procesos patológicos benignos aumentan el APE en forma diferente,^{25,29,30} un gramo de tejido prostático canceroso aumenta 3.5 ng/mL de APE en tanto que el mismo peso de tejido con HPB, aumenta 0.3 ng/mL.^{15,17} Partin y cols. no encontraron correlación del APE y el volumen glandular en HPB.²⁵ Stamey y cols. encontraron que en el 95% de los casos hay diferencias cuando se efectúan tomas de muestras a corto plazo de hasta 130%, de la primera muestra con relación a la segunda.¹⁶ Existe una relación inversa del APE respecto a la diferenciación tumoral,²⁶ no existiendo relación con respecto al estadio.

Considerando que la prevalencia del Ca de P, es menor que la HPB, pequeñas elevaciones del APE, **no justifican** el trauma psicológico innecesario sin tener evidencia plena del diagnóstico de cáncer y en caso de existir, el mismo sería de bajo riesgo para la vida, por ser generalmente así un tumor bien diferenciado y generalmente estático.^{26,27,29}

La incidencia clínica del Ca de P en los Estados Unidos, es de 3 a 5%, en hombres mayores de los 60 años vivos, considerando los casos de autopsias por causas diversas el porcentaje aumenta a 30%. Basado el diagnóstico en el APE exclusivamente los casos detectados por medio del mismo con certeza han sido en el 90% de los casos, avanzados en volumen e histopatología tumoral.^{31,32} La muerte por cáncer es del 1.9%.³¹

El contar con el estudio prostático con ayuda del APE, no implica que se elimine la exploración prostática digital³³ y el costo de la detección del APE es semejante al de la mamografía para la detección del Ca de mama,^{34,114} siendo el valor predictivo del APE de 31% y de 25% de la mamografía.³¹ Está establecido ya que el APE, no es una prueba diagnóstica (cual lo son las pruebas de embarazo) y su valor elevado no implica cáncer. El tacto rectal y la detección del APE, son la parte inicial de una evaluación estricta.

Por medio del tacto rectal se han detectado masas pequeñas prostáticas en el 20% a 40% de pacientes que el APE había sido normal.³¹ En casos con Ca de P, no necesariamente se encontrará el APE elevado, estudios con el marcador de variantes de 2.3 a 37 ng/mL (promedio de 10 ng/mL) con Ca comprobado y también pacientes con HPB comprobada por biopsia con APE de 2.7 a 39 ng/mL (promedio de 8.9 ng/mL) y un mínimo de seis biopsias y ultrasonido negativos para Ca.¹³

La deficiencia en la exploración integral del paciente es obvia mediante un estudio efectuado en Brooklyn, N.Y., E.U.A., por Plawker y cols.³⁵ a médicos generales respecto a medios diagnósticos para Ca de P se encontró que sólo 25% de ellos efectúan tacto rectal, 59% consideraron que el APE es de menor sensibilidad que el tacto o lo ignoraron, el 30% nunca solicitan APE, 11% sólo lo piden a mayores de 60 años y 11% lo indican si el tacto rectal fue anormal, el 75% lo solicitan sin límite de edad, 45% contestaron que APE superior a 4.0 ng/mL implica Ca de P sin importar la edad, la mitad consideraron que el tacto rectal causa aumento del APE, 93.5% envían con el urólogo al paciente si palpan nódulos y 51% si la próstata está indurada, 47.2% dan farmacoterapia por síntomas miccionales (terazocina, finasteride, etc.), ignorando sus mecanismos de acción y efectos sobre el APE, el índice sintomatológico prostático de la Asociación Urológica Americana fue ignorado por el 66.5% y sólo 15% lo usa.³⁵

Por medio de el tacto rectal, son difíciles de percibir el 30% de tumores situados en la zona central y transicional y el 70% de los de la zona periférica, el 66% de los tumores malignos son menores de 3 mm y en todos los citados el APE es más efectivo para diagnóstico que la exploración,³⁷ así mismo 39% de casos con biopsias positivas para Ca de P,³⁸ se sospecharon en base del APE, 15% de ellos situados en la zona transicional y siempre siendo superior a 4.0 ng/mL.⁶⁵ El 32% de casos con Ca de P, se perderá si sólo se evalúa por medio de tacto rectal.⁴⁰ La Sociedad Oncológica Americana, así como la Asociación Urológica Americana, consideran útil evaluar anualmente por tacto rectal y determinar APE a todo paciente de más de 50 años de edad y de los 40 si hay antecedentes familiares de Ca de P⁴¹ por haber 10% de mayor riesgo, en casos con vasectomía de más de 22 años es 1.85% más frecuente que la población normal al igual que en la raza negra.^{31,39}

Ca de P detectado por tacto rectal y APE, clínicamente son más severos en 83-93% de casos y poco desarrollados si se detectan incidentalmente como en cistoprostatectomías por Ca vesical o autopsia por otras causas.

El tacto rectal sospechoso o APE elevado se encuentran en 10 a 15% de hombres de más de 50 años de edad y 40% de 80,³¹ comprobando Ca en etapa temprana en 5.6%, por tacto tan solo se encuentra en 1% en etapas tempranas. En grandes series, el diagnóstico del 30% es por tacto y además con APE es 70% de los casos. Cuando ambos son sospechosos en 83 a 93% son en etapas avanzadas.

En la clínica Mayo de Minesota,¹⁹ en casos cuyo tacto rectal había sido reportado normal y con APE de 4.1 a 10.0

ng/mL en 29% hubo Ca de P, con APE de 10.1 a 20 ng/mL en 40%, con APE de más de 20.1 ng/mL en 47% de los casos hubo alteraciones en ultrasonido y Ca de P, de estos mismos casos en el 18% no hubo alteraciones en USG.

En pacientes cuyo tacto rectal es normal y el APE elevado se debe de considerar que hay Ca intraprostático en el 35% de los casos, por lo cual se debe de efectuar USG con toma de biopsia.¹⁸

Krakiewicz y cols.⁴² en 847 pacientes con tacto rectal o APE anormales encontraron en 8.5% APE menor de 4.0 ng/mL, 59.3% con APE de 4.1 a 10.0 ng/mL y 32% con más de 10.1 ng/mL. De estos pacientes 0.9% tuvieron Ca de P en la zona de transición.

En mayores de 40 años, Brower y cols.⁴³ encontraron Ca de P por tacto rectal en el 1.5% y por APE en 2.6%.

La incidencia de detección de casos con Ca de P, aumentó con el advenimiento del APE y el ultrasonido transrectal. En 1985 en E.U. hubo 87.8 casos con Ca de P por cada 100,000 habitantes y en 1991: 163 por cada 100,000 habitantes⁴⁵ disminuyendo en los últimos tres años. En 1992 Boring y cols.⁴⁷ publicaron la duplicación de casos con Ca de P en los E.U., en población de los 45 a 85 años de edad, con sospecha de la neoplasia del 1.7 a 3.4% por medio del tacto rectal en una ocasión y determinación del APE,⁴⁸⁻⁵⁰ detectándose 50% por medio del tacto y 88% por el APE, o sea que un número significativo de casos se pierde si sólo se hace tacto rectal en una ocasión.⁵⁰ Por medio de tacto rectal y determinación de APE, se encuentran 0.3 a 0.6% casos nuevos cada año, encontrando que la conducta terapéutica ni el pronóstico son afectados si la determinación del APE se hace cada dos años.⁵⁰ En 1994 hubo 200,000 casos nuevos en Estados Unidos, 44% con enfermedad avanzada, incurable.⁵¹

Cooner y cols.⁵² en casos cuyo tacto prostático fue anormal encontraron 16% con APE normal, cuando el APE fue mayor de 4.0 ng/mL el tacto rectal fue normal en 19%. En casos con Ca de P confirmado cuyo tacto rectal y APE habían sido normales en 9.3% el ultrasonido transrectal fue anómalo.⁵³

Si sólo se efectúa tacto rectal, hay 34% de falsos negativos para Ca de P.³¹ Sin duda el APE es más certero para detectar Ca de P pero aunado con el tacto es mejor. Efectuar USG de primera intención, además de su costo, no es mejor para la detección de Ca si se efectúa sólo si el tacto rectal y APE fueron anómalos.³⁷

En hombres de 50 a 70 años de edad, la posibilidad de Ca de P es del 20% cuando el tacto o el APE son anormales, en estos casos es útil la toma de seis biopsias por punción^{53,115,116} y preferentemente dirigiendo la biopsia con USG.^{33,54} Stewart y cols.⁸³ reportaron 270 casos con Ca de P, en 61 el tacto había sido normal y su APE promedio de 6.6 ng/mL, con edad promedio de 63 años, y márgenes quirúrgicos de la pieza positivos en 3.3% y ganglios positivos en 1.6%. En contraste 209 casos con tumor palpable, edad promedio de 64 años con tumores de 4.4 cc de volumen, márgenes positivos en 22%, el APE promedio de 6.4 ng/mL, tu-

mor intraprostático en 4.3% y ausencia de ganglios positivos. De acuerdo a lo citado, se concluye que en casos con Ca de P no palpable, en pacientes en la séptima década de la vida es útil la cirugía radical, siendo en el 7% el volumen tumoral menor de 0.5 cc. Inicialmente se consideró que el APE, aumenta en relación directa a mayor estadio clínico y patológico.^{14,24,56,57,58}

Rainwater⁵⁶ da una correlación porcentual directa al estadio del Ca, con aumento del 70% de la basal en estadio A, 81% del B y 95% del C y D1, está comprobado que el APE no es útil para estadificar en Ca de P y menos en etapas iniciales o para instituir terapéutica, es de mucha utilidad para hacer detecciones oportunas o detección de recidivas¹¹⁷ en conjunción con la exploración digital.^{86,87} APE en relación a la terapéutica del Ca de P, es importante. El error del APE preoperatorio en la detección del Ca de P fue de 33.7% en pacientes menores de 50 años sometidos a cirugía radical y el desarrollo del Ca en promedio fue de 2.2 años,⁵⁹ considerándose por ello al estudio de la biopsia efectuar la clasificación de Gleason, la ploidia del DNA, medir el volumen tumoral y determinar su estadio, los casos con Ca de P, tuvieron APE de 0.9 a 140 ng/mL, con promedio de 15.6 ng/mL. En casos con estadio pT2 el promedio fue de 9.2 ng/mL y en pT3 17.9 ng/mL.⁶⁰

Las neoplasias menores a 1 cm³, no aumentan el APE.⁶¹ Oesterling y cols.⁹ encontraron 43% de pacientes con Ca de P con APE normal y en pacientes con Ca intraprostático se ha visto promedio de 5.61 ng/mL en tanto que en casos con HPB el promedio ha sido 5.92 ng/mL.²⁵

La conducta en Ca de P ha tenido cambios debido a la capacidad de evaluación del APE, estándose concientes de algunos aspectos de la capacidad pronóstica del marcador en su forma habitual utilizada.^{62,63}

El estadio patológico, grado de diferenciación y volumen del tumor tienen relación directa con el APE, al haber más células productoras del mismo, observándose que si son más anaplásicas son más productoras del antígeno, existiendo una relación inversa a la diferenciación.¹⁶

La mortalidad por Ca de P en casos cuyo diagnóstico se ha hecho con base en APE, no ha mostrado diferencias importantes en relación a la existencia previa al marcador. El control basado en el APE es de mayor utilidad en menores de 65 años,^{14,44} aun cuando algunos autores dudan de la ventaja real de efectuar diagnósticos tempranos del tumor; por esto, actualmente se efectúa un estudio prospectivo a 15 años por el Instituto Nacional de Cáncer de E.U., tendiente a evaluar la efectividad del tacto rectal y del APE con relación al diagnóstico temprano de Ca de P y saber así, si realmente hay menor mortalidad con diagnósticos tempranos con ayuda del tacto rectal y el APE,¹ actualmente se considera que la muerte por Ca de P, es de 15 a 20 años posteriores a su inicio.¹³ Oesterling y Stenman, encontraron que el Ca de P, se hace evidente en 6 a 10 años posteriores a que el APE rebasa los 4 ng/mL, observándose entonces un volumen tumoral de 1 cc y diámetro de 12 mm, duplicándose en dos años.⁴⁷ Stamey y Kabalin,⁶⁵ encontraron duplicación del

APE en estadios A y B en más de dos años. La relación del volumen tumoral y el APE son conocidos,¹⁸ así mismo se conoce que existe mayor secreción de APE cuando el tumor se halla en la zona de transición, habiéndose incluso encontrado valor pronóstico basándose en el APE en estos casos,^{65,118} y sabiéndose que este 15% de casos con Ca de P, tienen por lo común más de 4.0 ng/mL, especialmente de su forma libre.⁶⁶ Así mismo en estos tumores se ha visto que a mayor APE será mayor la graduación del cáncer.⁶⁷

Manejo de Ca de P controlado por medio del APE

La especificidad del APE para detectar Ca de P es limitada cuando sus valores son de 4.1 a 10.0 ng/mL.⁷⁹ La mortalidad de casos con Ca de P, sometidos a manejo conservador, es alto a largo plazo, cuando el APE es de 4.0 a 6.0 ng/mL la mortalidad se ha visto ser de 46% a 15 años y de 67% a 20 años.¹⁴ En pacientes cuyo APE se encuentra dentro de los considerados límites normales y con Ca de P demostrando ser de bajo grado, la sobrevida a 10 años es la misma que en individuos sin Ca de P. El desarrollo de la neoplasia será en el curso de 6 a 10 años después que se rebasó a los 4.0 ng/mL.⁴⁷

En pacientes con Ca de P estadio B y con calificación de Gleason de 6 a 9, el APE se ha encontrado con cifras desde 4.8 hasta 563.0 ng/mL.⁶⁷

Brower y cols.⁶⁶ en relación a casos con APE superior a 4.0 ng/mL, encontraron Ca de P en el 2.6%. En estos casos se demostró que el APE tuvo mejor capacidad diagnóstica que el tacto rectal. Chadwick⁵² les encontró misma capacidad y considera que si uno de los dos medios diagnósticos es anormal es indicación de someter al paciente a biopsia prostática⁵² siendo el estudio histopatológico quien hace el diagnóstico definitivo de Ca de P^{68,69} y el pronóstico se hará de acuerdo al APE y especialmente a la calificación de Gleason.⁶⁰

Smith y Catalona⁸⁰ estudiaron 10,249 pacientes mayores de 50 años de edad, cuyo APE fue mayor de 4.0 ng/mL, efectuando determinación del marcador cada seis meses, en 9.5% hubo aumento persistente del APE y se demostró en 3.1% Ca de P, siendo en 31% de los mismos intraprostático.⁸⁰

Cuando el APE es mayor de 5.0 ng/mL e inferior de 25 ng/mL, calificación de Gleason inferior de 7 y tacto rectal normal, **no hay** metástasis,⁶³ siendo innecesario efectuar gammagrafía ósea, TAC o linfadenectomía, aun con Ca diagnóstico.^{34,80}

Catalona y cols. han encontrado 21 a 38% de casos con Ca de P, con APE menor de 4.0 ng/mL.^{40,71} El 82% de casos con APE menor a 4.0 ng/mL son intraganglionares;³¹ en pacientes con edades de 41 a 77 años (promedio 62), con Ca de P sometidos a cirugía se encontró en Stanford,¹¹ que el 21% tenían APE normal y su tacto rectal fue normal, en el 20% la calificación de Gleason fue de 3.¹¹ La sobrevida de pacientes con Ca de P cuyo APE fue menor de 4.0 ng/mL a 10 años es de 71%, a 15 años de 54% y a 20 años de 43%.

Se justifica la cirugía radical cuando la esperanza de vida es mayor de 10 años y si no es así, conviene aplicar el manejo conservador.

El valor del APE sugiere llevar una línea de conducta más agresiva, cuando existen elevaciones leves en enfermos de menor edad.⁷² Haciendo el análisis de 1,402 casos,⁷³ por tacto rectal, APE y USG, se encontró Ca de P en 3.5%, de ellos el 26.5% tenían APE menor a 4.0 ng/mL, en ninguno fue menor de 4.0 ng/mL y en todos el tacto fue normal, así como el ultrasonido transrectal, concluyendo que el ultrasonido **no** tiene indicación si el tacto rectal es normal y el APE es menor de 2.0 ng/mL. En casos en que el APE es bajo, con Ca de P, implica tumor bien diferenciado y bajo riesgo de involucración ganglionar.⁷⁴

Con APE mayor a 10 ng/mL, la especificidad para Ca de P es de 92%^{52,71} y en el 48% hay Ca intraprostático.³¹

Las metástasis linfáticas son raras en tumores no palpables cuyo APE es menor de 10 ng/mL y la calificación de Gleason es menor de 6.⁸¹ Cuando el APE es de 4 a 10 ng/mL hay metástasis en 4.6% de los casos y si el APE es de 10.1 a 20.0 ng/mL en el 4.3%.⁷⁶

El riesgo de metástasis ganglionares es cuantificable en base al APE, así como el grado del Ca y estadificación auxiliada por el tacto y USG transrectal.⁷⁵

Cuando el APE es menor de 20 ng/mL y la calificación de Gleason es menor de 7, implica bajo riesgo de metástasis ganglionares, pero APE de 15 ng/mL y Gleason de 8 o mayor el riesgo de invasión linfática es del 20%.⁷⁵⁻⁷⁷

Si el APE es de 25 ng/mL o mayor y calificación de Gleason de 5 a 6, no se requiere la linfadenectomía⁷⁹ y APE de 10 o más y calificación de Gleason de 10 o más indica 79% de riesgo de metástasis ganglionares.⁷⁴

Flenigan y cols.⁷⁷ en 173 casos con Ca de P, encontraron 6.9% de metástasis linfáticas y el APE desde 0.7 a 130 ng/mL con media de 42, siendo el APE mayor a 35 ng/mL, sólo en 8.8% de los casos con involucración linfática detectados por medio de TAC, considerándose innecesario efectuar este último cuando el APE es menor de 25 ng/mL, así mismo con APE menor de 30 y Gleason de 5 o menor no requiere linfadenectomía al efectuar prostatectomía radical, abatiéndose así tiempo y costo de la cirugía,⁷⁸ tampoco es necesario efectuar gammagrafía ósea si el APE es menor de 10.^{26,27}

Cuando existe APE de 4.1 a 10.0 ng/mL es indicación de biopsia⁴³ y en un 75% de éstos, hay Ca intraprostático.³¹ Todo tumor no diploide causa APE superior a 4.1 ng/mL y en tumores no diploides puede ser inferior a 4.0 ng/mL.^{26,119} Hay ausencia de metástasis linfáticas cuando el APE es menor de 10 ng/mL²⁴ generalmente, aun cuando se han encontrado metástasis ganglionares, con resultados de APE menor a 10 ng/mL y calificación de Gleason menor de 7 en el 18.9% de casos con neoplasia intraprostática.^{74,83}

Douglas y cols.⁸² en 71 pacientes con Ca de P, con APE de 4.3 a 31.0 ng/mL (media de 9.4), encontraron por medio de biopsia en el 44% infiltración periprostática y calificación de Gleason de 7 o mayor. En casos sin evidencia a la

palpación digital, el Ca de P raramente es muy diferenciado y siéndolo cuando el APE está muy elevado,⁸² encontrando si es mayor de 20 ng/mL 20% de posibilidades de metástasis óseas o ganglionares,^{85,86} si el APE es mayor de 50 ng/mL, en el 66% habrá metástasis linfáticas microscópicas y en 90% invasión de vesículas seminales.²⁵

La involucreción ganglionar está relacionada con APE elevado, calificación de Gleason alta y al tacto evidencia de tumor.⁸¹

Cuando el APE es superior de 50 ng/mL, la sensibilidad para el diagnóstico de Ca estadio D2 es de 97%. Si se combina el APE y fosfatasa alcalina alta, la veracidad para diagnóstico de Ca de P estadio D2 es del 100%.⁵⁵

APE como auxiliar de control de tratamiento y actividad del Ca de P

En el control posterior a cualquier método terapéutico elegido, puede haber elevaciones del APE, sin cambios en USG, ni evidencia de metástasis óseas, siendo el marcador la única evidencia de ello.^{89,120}

El uso de testosterona, con fines terapéuticos en ancianos sin patología prostática, algunos autores refieren aumento del APE,⁹⁰ otros no han comprobado esto.

Cuando se trata de HPB con terazocina no se altera el APE según algunos autores⁹⁹ y para otros baja 15% en el curso de 6 meses de tratamiento,⁹³ se ha observado disminución del APE en pacientes con Ca estadios A y B, observándose el descenso más bajo en tanto más bajos sean los niveles del APE.⁹²

El APE disminuye en el curso de un mes, con tratamiento por medio de estramustina,³³ suramina³⁸ o finasteride⁹³ siendo incierto el APE en pacientes sometidos a estos tratamientos,¹⁰⁹ debiéndose tener un diagnóstico preciso de enfermedad benigna o maligna,⁹⁵ antes de iniciar cualquier tratamiento médico por existir en algunos disminución de la función de las células prostáticas epiteliales productoras de APE.⁹⁶

Se ha encontrado disminución del APE en el 41% después de seis meses de tratamiento y 50% en un año, pero si el APE inicial era de 4.0 ng/mL o menor, disminuye hasta un 72% y de 10 ng/mL o menor, hasta 93%, llegando a ser de 2.0 ng/mL o menor en el 95% de casos con 5.0 ng/mL o menor en HPB y sólo del 26% si el paciente tiene Ca de P.⁹⁴

Con el uso de finasteride no se ha observado disminución de la fosfatasa ácida y su fracción prostática^{93,99} y el APE si ha causado baja de 34 a 50% en el curso de 3 a 6 meses de tratamiento.⁹⁹ El finasteride causa disminución de la dehidrotestosterona sérica y del volumen prostático.^{108,112,113}

El APE disminuye en un 50% de los casos por administración de estramustina o etoposido, doxorubicina y ciclofosfamida en 41 a 75%.⁹⁹ El tratamiento a base de depresión de andrógenos, disminuye el APE 98% y en 75% de pacientes que no tienen niveles detectables, disminuye el tamaño de la glándula a un 41% de ellos.¹⁰⁰

En series de pacientes sometidos a prostatectomía radical se ha visto aumento del APE en el 20% de los casos en 5

años. La mitad sin relación a recurrencia y del 50% restante, el 33% recurre 66% de ellos con metástasis, habiéndose encontrado que cuando el APE fue superior a 40 ng/mL, hubo metástasis óseas comprobables por gammagrafía ósea, incluso con cifras menores a 10 ng/mL de APE.⁸⁹ Si el APE es mayor de 40 ng/mL, está indicado dar hormonoterapia sin requerirse gammagrafía ósea.⁸⁹

Después de cirugía radical hay recurrencia en el 10% a 26%. Lesner y cols.¹⁰¹ encontraron aumento del APE en el 15% de casos en los que se consideraba tumor intraprostático. Se ha visto aumento del APE a 5 años en el 20% de casos y del 30% a 10 años.¹⁰¹

Son raros actualmente hallazgos incidentales de Ca de P post-resección transuretral por hacerse en el 90% de diagnósticos tempranos por medio del APE.¹⁰²

Errores post-prostatectomía transcapsular, son detectables por el APE postoperatorio,¹⁰³ esta progresión del marcador se ha relacionado con la presencia de márgenes quirúrgicos positivos.¹⁰⁴ También deficiencias en la hormonoterapia se detectan con ayuda del APE.^{105,106}

En pacientes con radioterapia, habitualmente no se elimina totalmente el APE circulante, incluso si no hay evidencia de Ca, habiendo cifras de 2 ng/mL hasta después de dos años de tratamiento.¹ Hay baja del 30% de APE en promedio en estos casos,¹⁰⁷ evaluando por método policlonal de Yang,¹⁰⁸ en que se considera útil el tratamiento aun con valores de 2.8 a 4.0 ng/mL, con 7.2% de casos con actividad del Ca limitado a la glándula. En 92% de pacientes con APE, superior de 10 ng/mL post-radioterapia hubo biopsias positivas y 50% con APE menor de 10 y de éstos 94% con APE mayor de 2 ng/mL. No se considera que el APE sea un parámetro adecuado para evaluar la efectividad de la radioterapia,¹⁰⁹ en este sentido se considera como **falla local**, cuando hay biopsia positiva y tacto rectal normal con APE elevado y **falla química** si el APE es alto y la biopsia normal y no hay evidencia de enfermedad.¹¹⁰ Por medio de crioblación prostática como tratamiento del Ca de P, el APE muestra un aumento transitorio, debido a infarto prostático, normalizándose en el 85% después de una semana y habrá cifras no detectables en 44% de los pacientes después de uno a tres meses,¹¹¹ habiéndose descrito tres tendencias del APE después de este tipo de tratamiento: 1) No detectable, 2) Estable en cifras menores a 1 ng/mL, 3) Con aumento rápido, en 19.7% de casos y de ellos en 72.9%, el Ca era estadio B2 o mayor.¹¹²

En relación a criocirugía, APE detectable persistentemente después de este tratamiento es indicativo de tejido prostático residual.¹¹³

Bibliografía

1. Lange Paul H. Localized prostate cancer: What tests are still needed? AUA Today, May 1995;8(5):1-15.
2. Hara M, Koyanagi Y, Ivone T et al. Some psycho-chemical characteristics of gamma seminoprotein an antigenic component specific for human seminal plasma forensic immunological study of body fluids and secretion. VII (En japonés). Nippon Horgaku Zasshi. 1971;25:322-324.
2. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979;17:159-163.

3. Katz EA, Ohlsson CA, Raffo JA et al. Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase PCR-Assay. *Urology* 1994;43:765-75.
4. Russell KJ, Dunator C, Hefermann MD et al. Prostate specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1208-17.
5. Hirotsugu Vemur, Hisayo Kitagawa, Senchero Ozono et al. Generation of anti-idiotypic antibodies related to PSA, possible tools for treatment of prostate cancer. *The J of Urol* 1995;380:153-4.
7. Chen Z, Prestigiacomo A, Stamey TA. Purification and characterization of PSA-ACT complex as a reference material for international standardization of PSA immunoassay. *J of Urol* 1995;269:153-4.
8. Lilja H. A kallikrein-Likserine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899.
9. Oesterling JE. Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J of Urol* 1991;907-923.
10. Elgamet AA, Billen J, Van de Voordew et al Extra prostatic sources of PSA, does it infer the subjective biochemical recurrence after radical prostatectomy? *J of Urol* 1995;518A.
11. Aihara M, Goto Y, Sung S et al. What makes a cancer palpable. A comparison of the pathological features of T1C and T2 prostate may reliably identify residual viable prostate after cryosurgery. *J of Urol* 1995;513:519A.
12. Oesterling JE, Arbor Ann Martin SK et al. The periurethral glands do not have a clinically significant effect of the serum PSA concentration. *J of Urol* 1995;153:518A.
13. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA et al. Serum PSA in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-864.
14. Oesterling JE, Chen DW, Epstein JI et al. Prostate-specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988;139:766-772.
15. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
16. Stamey TA et al. PSA in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate YY. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141:1076.
17. Crawford ED, Shutz MJ, Cejan S, Drago J, Resniel MI, Chodak GW et al. The effect of digital rectal examination on prostate specific antigen levels. *JAMA* 1992;267:2227-2228.
18. Chybowski FM, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination of the prostate specific antigen concentration: Results of a randomized study. *J Urol* 1992;148:83-86.
19. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee G et al. Free complexed and total PSA: The establishment of appropriate reference ranges for their concentration and ratios. *Sept* 1995;154:1090-1085.
20. Westphal J, Meidernreich J et al. The impact of ejaculation on serum prostatic specific antigen. *The J of Urol* 1995;153:464A.
21. Stamey TA, Yang N, May AR, Mac JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate cancer. *New Engl J Med* 1987;317:909-916.
22. Hudson MA, Bahsen RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1011-1017.
23. Catalona WJ, Stamey et al. Prostate specific antigen in prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;151:1283.
24. Witjes W, de Wittdt JA, Rosier PF et al. Watchful waiting in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: Clinical and urodynamic results. *J of Urol* 1995;153:454A.
25. Partin AW et al. Prostatic specific antigen in the story of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation tumor volumen and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747.
26. Natir O et al. Nuclear dexoxyrrbonucleic acid ploidy and specific prostate antigen in operable prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1990;144:203.
27. Oesterling JE, Andrews PE, Sumn UJ, Zinche H, Myers RP. Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostatic specific antigen without downstaging the tumor. *J Urol* 1993;149:779-782.
28. Oesterling J et al. The use of prostate specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993;269:57.
29. Lange PH, Ercoli CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vesella R. The value of serum prostate specific antigen determination before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873-879.
30. Hudson MA, Behson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostatic specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1011-1017.
31. Catalona WJ, Lange HP, Andriole BC, Ballantine Carter H. Prostate specific antigen and prostate cancer. E.U.A. Annual Meeting, San Antonio, Tx, USA. Mayo 15, 1993.
32. Stormont TJ, Farrow GM, Myer RP et al. Clinical stage B0 or tie prostate cancer: Non palpable disease identified by an elevated serum prostate specific antigen concentration. *Urology* 1993;41:3-8.
33. Kabaian RJ, Mettlin C, Kane R et al. The relationship of prostate specific antigen for digital rectal examination and transrectal ultrasonography: Finding of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1992;69:1195-1200.
34. Benort RM, Nashund MJ. An economic rationale for prostate cancer screening. *Urology* 1994;44:795-803.
35. Plawker MW, Fleisher JM, Nitli VM, Macchio. Primary care practitioner: An analysis of their perception of voiding disfunction and prostate cancer. *J of Urol* 1995;153:991.
36. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer estatistics 1992. CA cancer. *J Clin* 1992;42:19-38.
37. Cupp MR, Oesterling JE. Prostate specific antigen, digital examination and trasrectal ultrasonography: Their roles in diagnosing early prostate cancer. *J or Urol* 1995;153:518.
38. Myers C, Cooper C, La Rocca R et al. Suranin: A novel growth factor antagonist with activity in hormone refractory metastatic prostate. *Cancer J Clin Oncol* 1992;10:881-889.
39. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Millett WC. A prospective cohort study of vasectomy and prostate. *Cancer in US men.* 1993;267:873-877.
40. Oesterling JE et al. Prostate specific antigen. Improving its ability to diagnose early prostate cancer. April 22/29. 1992;Vol. 267.
41. Cupp MR, Oesterling JE. Digital rectal examination. Prostate specific antigen and transrectal ultrasonography: a proposal for their use in early detection of clinically significant prostate cancer. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
42. Krakiewicz PJ, Bazinet M, Grudel C et al. Value of systemic transition zone biopsies. In: Early detection of prostate cancer. *J of Urology* 1995;153:296A.
43. Brower MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostatic specific antigen in the diagnosis of prostate carcinoma. *J Urol* 1993;150:369-373.
44. Stenman UH, Oesterling JE. Impact of tumor doubling time and age based reference values for prostatic specific antigen on prostate cancer. Screening outcome. *J of Urol* 1995;153:505A.
45. Macindoe JH, Cooper CS, Perry PJ et al. The effect of exogenous testosterone on prostatic specific antigen levels. In: healthy young men. *J of Urol* 1995;397:153.
46. Stephenson RA, Smart ChR, James BC et al. The fall. In: Incidence of prostate cancer on the down side of a prostatic specific antigen detection/screening induced peck in incidence date from the Utah Tumor Registry. *J of Urol* 1995;416A:153.
47. Boring CC, Squires TS, Long T. Cancer statistics, CA a cancer. *Journal for Physicians* 1992;42-19.
48. Mettlin C. Early detection of prostate cancer following respected examination by multiple modalities: Results of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Clin Invest Med* 1993;16:440-447.
49. Chadwick DJ, Kemple T, Astley JP et al. Pilot study of screening for prostate cancer in general practice. *The Lancet* 1991;338:613-616.
50. Labrie F, Dupont A, Suburr R et al. Optimized strateg for detection of eraly stage, curable prostate cancer role of prescreening with prostate specific antigen. *Clin Invest Med* 1994;16:425-439.
51. Esper Peg et al. Fat P: A new instrument for quality of life evaluation in prostate cancer. *J of Urol* 1995;153:239A.

52. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CI Jr, Beard JH, Pond HS, Terry JJ et al. Prostate cancer detection. In: A clinical urology practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-1154.
53. Cooner WH. Prostate specific antigen, digital rectal examination, transrectal ultrasonographic examination of the prostate. In: Prostate cancer detection. *Monogr Urol* 1991;12:2-13.
54. Catalona WJ, Smith DS, Retliff TL, Besler SD. The use of prostatic specific antigen based screening. *JAMA* 1993;270:948-954.
55. Montie JE, Severson RK, Porter A, Denneos RY. Observation on recent trends. In: The treatment of prostate cancer. Amongst elderly men. *J of Urol* 1995;153:390A.
56. Rainwater LM, Morgan WR, Klee GG, Zincke H. Prostate antigen specific testing in untreated and treated prostatic adenocarcinoma. *Mayo Clin Proc* 1990;65:118.
57. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostatic specific antigen in patients with prostatic cancer. *J Urol* 1989;142:1011.
58. Lange PH et al. The value of prostatic specific antigen determination before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873.
59. Oesterling JE. Prostatic specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:905.
60. Hamminger P, Henke P, Hartmunt W et al. Preoperative evaluation of tumor aggressiveness in patients with localized prostate carcinoma. *J of Urol* 1995;153:428A.
61. Brown PN, Speights VO, Kuhl D et al. Prostatic specific antigen levels from completely sectioned clinically benign, whole prostates. *Cancer* 1991;68:1592-1599.
62. Takayama TK, Versella RL, Lange PH. Newer applications of serum prostate specific antigen. In: The management of prostate cancer. *Sem Oncol* 1994;44:785-803.
63. Babaian RJ, Kojima M, Ramirez EI. Prostate specific antigen (PSA) density and age referenced PSA versus PSA alone. In: Early detection of prostate cancer. *The J of Urol* 1995;Vol. 153 ap. Supplement.
64. Elgamel AA, Van de Voorde WM, Van Poppel HP et al. Selective zonal distribution of tumor volume vs grade. In: T1c prostate cancer. *J Urol* 1995;153:484A.
65. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen. In: The diagnoses and treatment of adenocarcinoma of the prostate. 1. Untreated patients. *J Urol* 1989;1070-1075.
66. Brower MK, Chaner MP, Bealie J, Buchner DM, Vesselle RL, Lange PH. Screening for prostate carcinoma with prostatic specific antigen. *J Urol* 1989;147:841-845.
67. Levesque P, Hirschorn M, Noisseaux S et al. Radiolabelled monoclonal antibody 111-cyt-356 localizes extraprostatic recurrence after prostatectomy. *J of Urol* 1995;153:519A.
68. Liu S, Miller PD, Holmes SA, Christmas TJ, Kirby RS. Eosinophilic prostatitis and prostatic specific antigen. *Br J Urol* 1992;69:61-63.
69. Carter HB, Morell Ch, Pearson JD et al. Stimulation of prostatic growth using serial prostate specific antigen measurement. In: Men with and with out prostate disease. *Cancer Res* 1992;52:3323-3328.
70. Rees MA, Mc Hugh TA, Dorr RP et al. Assessment of the utility of bone scan, CT scan and lymph node dissection. In: Staging of patients with newly diagnosed prostate cancer. *J of Urol* 1995;153:352A.
71. Catalona WJ, Smith DS, Retliff TL, Dodds KM, Copler DF, Yuan JJ et al. Measurement of prostate specific antigen. In: Serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
72. Stermann UH, Kneth P, Aromas A et al. Serum prostatic specific antigen increases 6-10 years before diagnosis of prostate cancer. *J of Urol* 1995;269:153-4.
73. Kirkels WJ, Kranse R, Bilijenberg G et al. Prostate biopsies and cancer detection rates. In: Men with low serum prostatic specific antigen levels. *J of Urol* 1995;297:153-4.
74. Parra OR. Radical perineal prostatectomy with out pelvic lymphadenectomy: Selection criteria and early results. *J of Urol* 1995;240A:153.
75. Carroll PR. Current approach to the initial staging of prostate cancer and an evaluation of cryosurgery and neodymium androgen deprivation before definitive treatment early detection and treatment of prostate cancer. *AUA Annual Meeting. Apr 1995. Evening Seminar 1995.*
76. Naraghi R, O'Donnell WF, Bahnson RR. Routine frozen section of pelvic lymph node specimens prior to radical retropubic prostatectomy is unnecessary in patients with prostate specific antigen levels less than 20 ng/mL. *J of Urol* 1995;353A:153.
77. Flannigan R, Mc Kay T, Olson M et al. Preoperative CT scanning for the evaluation of lymph node metastases in patients before radical prostatectomy. *J of Urol* 1995;153:355.
78. Thomas R, Steele R, Ahuja S. Evolving role of laparoscopy. In: The management of prostate cancer: A one institution-one surgeon's experience. *J of Urol* 1995;153:481.
79. Matzkin H et al. Significado pronóstico de los cambios de los marcadores prostáticos específicos, después del tratamiento endocrino del cáncer prostático estadio D2. *Cancer* 1992;70(2):302-2309.
80. Smith DS, Catalona WJ. Effect of longitudinal screening on detection rate and stage of prostate cancer. *The J of Urol* 1995;153, Ap. 1995;417A:495-573.
81. Campbell SC, Piedmont MR, Klein EA. Pelvic lymph node specimens prior to radical prostatectomy is unnecessary in patients with prostatic specific antigen less than 20 ng/mL. *J of Urol* 1995;153:353A.
82. Douglas TH, Sosterhenn IA, Moul JW, Lead G. The significance of prostatic specific antigen detected nonpalpable adenocarcinoma of the prostate (stage T1c). *The of Urol* 1995;153:251.
83. Stewart E, Stamey G, Stamey TA. Pathological characteristics of nonpalpable and palpable prostate cancer with hybritech prostatic specific antigen specific antigen of 4-10 ng/mL. *J of Urol* 1995;153:517A.
84. Soble JJ, Basler JW. Alkaline phosphatase an effective and cost controlling determinant. In: Prostate cancer Staging. *J of Urol* 1995;153:354A.
85. Volf JS, Shinohara K, Kelekowke KW et al. Selection of patients for laparoscopic pelvic lymphadenectomy prior to radical prostatectomy: A decision analysis. *Urology* 1993;42:680-88.
86. Chybowsky FM, Keller JLL, Begstralh EJ et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer: Prostatic specific antigen in superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991;145:313-318.
87. Russell KJ, Dunetor C, Hafermann MD et al. Prostate specific antigen. In: The management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J Urol* 1991;146:1046-52.
88. Ritler MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsells TJ. Prostatic specific antigen as a prediction of radiotherapy response and patterns of failure. In: Localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1208-17.
89. Sanders H, Smith Edwin, Vooduvarud M, Graham SD. The use of prostatic specific antigen to predict bone metastases. In: Recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. *J of Urol* 1995;238:1153.
90. Fenover JS. Effects of testosterone supplementation. In: The aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1092-1098.
91. Oesterling JE, Milem D, Nashville TN et al. Serial prostatic specific antigen measurements in patients with clinical HPB enrolled in a randomized, double blind, placebo controlled study with terazosine. *J of Urol* 1995;396A:143-4.
92. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, Muhon CA, Mahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostatic specific antigen. *J Urol* 1992;147:817-821.
93. Jacob G, Ashutush T, Joseph P et al. Differential suppression of prostatic acid phosphatase (PAP) and prostate specific antigen by finasteride. *J of Urol* 1995;153(4):300.
94. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostatic specific antigen. In: Men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993;22:31-37.
95. Stoner E. The finasteride study group. The clinical effects of a 5 alfa reductase inhibitor, finasteride of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993;147:1298-1302.
96. Gormley GJ. The effect of finasteride. In: Men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992;327:1185-1191.
97. Worldstreicherr J, Tocker PF, Chang J, Oesterling JE et al. The effects of finasteride on serum prostatic specific antigen. In: Men with benign prostatic hyperplasia. *J of Urol* 1995;396A:153-4.
98. Beck MA, Tocher PF, Malice MP et al. The effect of finasteride on

serum prostatic specific antigen. In: Men with prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol* 1995;153(4):397.

99. Jacob G, Ashutesh T, Joseph P et al. Differential suppression of serum prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen by finasteride. *J Urol* 1995;153:300A.

100. Farr WR, Wang Vu, Cohen D et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy (ADT) in patients clinically localized prostate cancer-effect on (+) margins and postoperative prostatic specific. *J of Urol* 1995;153:313A.

101. Lerner SE, Blufe ML, Erckhorlt JT et al. Analysis of risks factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J of Urol* 1995;153:390A.

102. Partin AW, You J, Carter AB et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage. In: Men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4.

103. Wolf Jr JS, Shinohara K, Carroll PR, Narayan P. Combinand role of transrectal ultrasonography, Gleason score and prostate specific antigen. In: Predicting organ-confined prostate. *Urology* 1993;42:131-7.

104. Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE. Ability of preoperative serum prostate specific antigen value to predict pathological stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology* 1993;41:207-16.

105. Fleshner NE, Feir W. Further experience with sequential androgen blockade. *J Urol* 1995;153:449A.

106. Seckin B, Anthony CT, Murphy B et al. Can antigen prostatic specific be used as a valid end point for chemotherapy efficacy. In: Advanced cancer and urodynamical results. *J Urol* 1995;153:454A.

107. De Clerk J. Radionuclide therapy of bone metastases with Ra-186-HEDP. *J Urol* 1995;153:240A.

108. Stamey TA, Ferrari MK, Schmidt DS. The value of serial Prostate specific determinations 5 years after radiotherapy: Steeply increasing values characterize 80% of patients. *J Urol* 1993;150:1856-59.

109. Babaian RJ, Kozime M, Saiton M, Ayala AG. Detection of residual prostate cancer after external radiotherapy: Role of prostate specific antigen and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1995;153:518A.

110. Schmidt JD, Parsons L, Casola G et al. Transperineal cryoablation for prostate cancer. *J Urol* 1995;153:502A.

111. Cronaver MV, Reissig A, Elder I et al. Increased bPGF serum levels. In: patients suffering from BPP-1 and prostate cancer. *J Urol* 1995;153:482A.

112. Cohen JK, Miller RJ, Shuman BA. Cryosurgical ablation of the prostate patterns of failure and two year post treatment data as compared to external beam radiation therapy. *J Urol* 1995;153:503A.

113. Parivar F, Kurkanewicz J, Hyricak H et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of prostate may reliably identify residual viable prostate after cyosurgery. *J Urol* 1995;153:519A.

114. Kinne DW, Kopans DB. Physical examination and mammography in the diagnosis of breast disease. In: Harris Jr et al. Breast disease. Philadelphia JB, Lippincot Company 1987:54-86.

115. Stamey TA, Making. The most out of six sextant biopsies. *Urology* 1995;45:2-12.

116. Epstein JI. Pathology of prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate: Prognostic influences of stage, tumour volume, grade and margins of resection. *Sem Oncol* 1994;21:527-541.

117. Isaacs WB, Bova GS, Morton MJG et al. Molecular biology of prostate cancer. *Sem Oncol* 1994;21:514-521.

118. Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for a adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;817:909-916.

119. Scardino PT. Rationale for the treatment for clinically localized prostate cancer. Early detection and treatment of prostate cancer. *EUA Annual Meeting*, April 26, 1995.

120. Bagma CH, Wim CP, Frtz H. Serial prostatic specific antigen measurement and progression. In: Untreated confined (TO-3 Nx Mo G1-3), carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995;153:251-91.