



Revista Urología Colombiana

ISSN: 0120-789X

revistaurologiacolombiana@scu.org.co

Sociedad Colombiana de Urología  
Colombia

Uribe Arcila, Juan Fernando

Cáncer de Próstata. ¿Qué es el antígeno prostático específico?. (La biología del PSA)

Revista Urología Colombiana, vol. XVI, núm. 3, diciembre, 2007, pp. 37-46

Sociedad Colombiana de Urología

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149120470006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Cáncer de Próstata

## ¿Qué es el antígeno prostático específico? (La biología del PSA)

**Uribe Arcila Juan Fernando**  
Profesor Titular de Urología  
Hospital Pablo Tobón Uribe - Medellín

### Resumen

El Antígeno prostático específico **PSA** es un tipo de kaliceína producida por la próstata en su acción de glándula accesoria de la reproducción, con funciones de proteasa preferentemente sobre las semenogelinas, las proteínas pro-coagulantes del semen producidas en la vesícula seminal, pero con un potencial destructor adicional sobre cualquier proteína. Es por eso que la naturaleza toma todas las precauciones para que el PSA tenga un período de actividad efímero que explica los porcentajes en plasma del antígeno total y libre en el paciente normal y con patologías. El PSA puede dividirse de una manera simple en activo e inactivo o bien en libre y complejo. Hacia el futuro puede esperarse que el uso del PSA como marcador puede refinarse en sensibilidad y especificidad con el uso de fracciones que se relacionen matemáticamente y además con el uso de otros tipos de antígeno como el “*Prostate specific membrane antigen*” (**PSMA**) y el “*Prostate stem cell antigen*” (**PSCA**).

**Palabras claves:** Prostate, prostatic specific antigen, cancer

### Introducción

El “*Antígeno prostático específico*” (ó PSA por su abreviatura del inglés), se convirtió en el marcador de cáncer más solicitado por los médicos en el mundo. Aun en su forma de PSA total que es imperfecta es sin duda una herramienta útil en el seguimiento de los pacientes con cáncer y un tanto menos en el

tamizaje de grandes poblaciones. Sin embargo a pesar de su utilidad general, su interpretación está sometida a una aguda controversia, no muy justificada puesto que a menudo los conflictos se generan por desconocer la naturaleza del antígeno como subproducto de la glándula prostática y de su dinámica como marcador de la salud del órgano.<sup>1</sup>

La próstata como glándula produce substancias que no son reproductivas en sí mismas como si lo son los espermatozoides del

Enviado para publicación: Noviembre de 2007

Aceptado para publicación: Noviembre de 2007

testículo. Sin embargo estas sustancias accesorias si son fundamentales para la reproducción, tanto que la próstata es una glándula universal en todos los mamíferos.

### Substancias producidas por la próstata

- PSA (Kalicreina 3)
- Kalicreina 2 (Kalicreina glandular)
- Kalicreina 11
- Transglutaminasa prostática específica
- Deshidrogenasa Lactica
- Leucinaminopetidasa
- PAP Fosfatasa acida prostática
- PSP-94 Proteína prostática específica o Beta-micro-seminoproteína

Una breve revisión de la historia nos muestra que desde 1930 se describieron un grupo de enzimas proteolíticas llamadas Kalicreinas (*De «Kallikreas» Páncreas en Griego*). En el año de **1970 (Ablin)** aisló una seminoproteína del tejido prostático y al año siguiente Hara aisló la misma sustancia que llamó gama-seminoproteína en el semen. Dos investigadores en polos opuestos se concentraron en buscar alguna proteína que sirvieran para la identificación del semen de violadores, fue así como en **1973 (Li)** describió la Proteína E con este objetivo y en **1978 (Sensabough)** la proteína P30 también con el mismo interés forense. Fue sólo hasta **1979** que **Wang** describió el PSA en tejido prostático para que en **1980 (Kuriyama)** fabricara la primera prueba sérica antecesora de la actual. En **1987 (Schedlich)** descubrió también la kalicreína 2 (hk2).  
2,3,4,5,6

Ambas hk2 y hK3 son producidas en la próstata y pertenecen a la gran familia de las Kalicreinas Humanas como proteínas séricas encodadas por un multigen familiar localizadas en el brazo largo del cromosoma 19 de las que hasta ahora se han descubierto 15 diferentes. La kalicreina 1 hK1 que fue la primera es una enzima de predominio pancreático, aunque también se encuentra renal

y salivar, tiene un 62 % de identificación con el PSA en sus cadenas de aminoácidos.<sup>9,10,11</sup>

La kalicreina 2 hK2, se encuentra presente además de la próstata en el líquido amniótico y los quistes mamarios. Tiene un 80 % de identificación con el PSA en su cadena de aminoácidos y también es andrógeno regulado. Es de 1000 - 200000 veces más proteolítica que el PSA. La mayor parte se comporta como sustancia libre porque solo un 20% se une a la proteína transportadora ACT. Es mejor expresada en el cáncer de próstata y por tanto es uno de los marcadores a usar en el futuro.<sup>7,9,10,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,20</sup>

### Antígeno Prostático específico (Kalicreína 3 - hK3)

Es una glicoproteína de 33000 daltons y 240 aminoácidos que se comporta como una enzima proteolítica producida además de las células epiteliales (glandulares) de la próstata, en las glándulas perianales, parauretrales, sudoríparas, tiroides, placenta, mama, endometrio, además se encuentra en la leche. Su función primaria es la licuefacción del semen, antagonizando la acción de la semen-

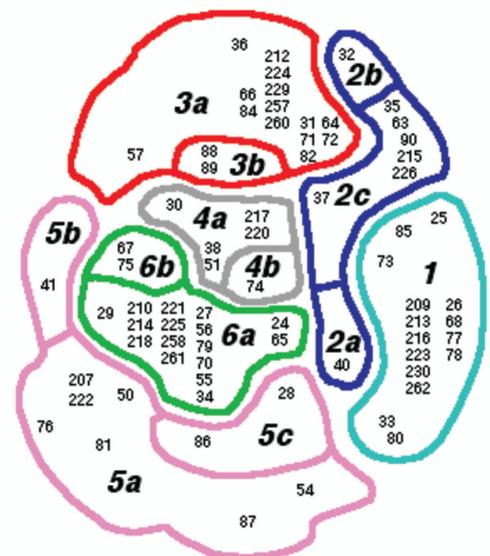
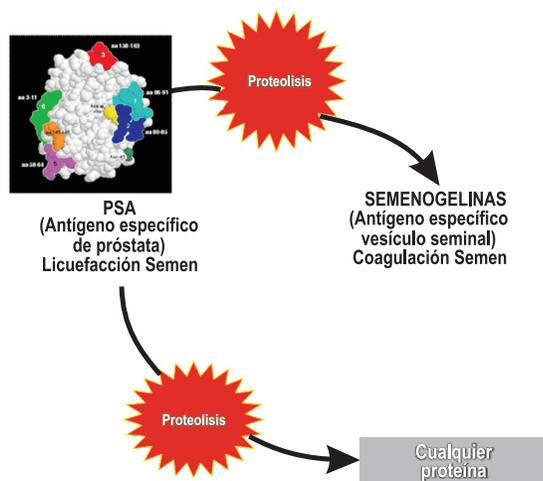


Figura 1: La Kalicreína 3 o PSA con su secuencia de aminoácidos

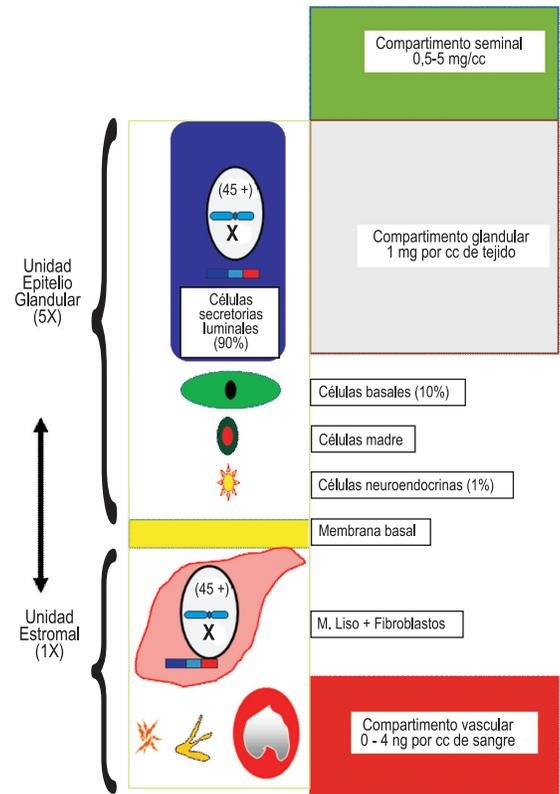
gelinas, también llamadas antígeno específico vesiculoseminal que producen la coagulación del semen para proteger los espermatozoides. (Ver figura 1).<sup>1,2,3,4,5,6,7,9,21,21</sup>

Debe entenderse que la función proteolítica es preferente sobre las semenogelinas pero no exclusiva, como la de otras proteasas por lo que el organismo toma todas las precauciones para controlar adecuadamente esta enzima destructora de proteínas. (Ver figura 2)<sup>7,9,22</sup>



**Figura 2:** PSA (Kalicleína 3) para licuefacción y Semenogelina para coagulación del semen

Puede inferirse de manera lógica que el PSA alcanza su mayor concentración en el compartimento seminal o luz de la glándula (0,5-5 mg/cc) donde la proteasa ejerce su acción primaria, seguida en concentración por el interior de la glándula donde alcanza unos valores de 1 mg/cc y finalmente por el compartimento vascular donde apenas alcanza concentraciones de 0-4 ng/cc, cumpliendo sin embargo una función como potencial marcador tumoral al aumentar sus valores, indicando que una mayor concentración pasa a través de la membrana basal rota hacia el compartimento vascular por acción de alguna noxa (Ver figura 3).<sup>9</sup>

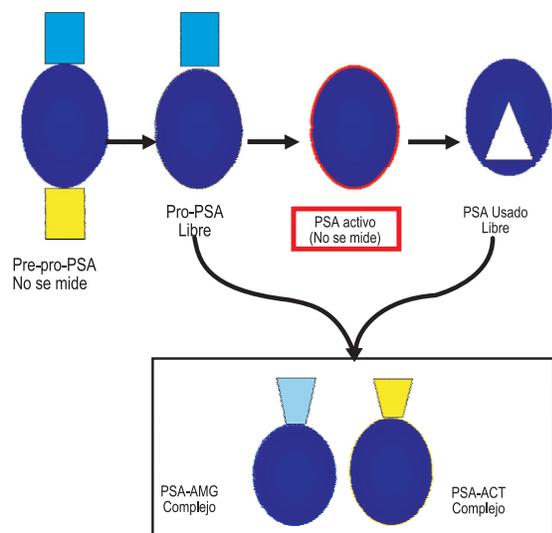


**Figura 3:** Concentración del PSA en los diferentes compartimentos del organismo

### Formas de PSA

Puede decirse de una manera simplificada que el PSA se divide en dos formas básicas: Activo e inactivo. La mayor parte del PSA es inactivo, bien porque es Preactivo (Pro PSA o Cimógeno de PSA), porque fue usado y sigue como PSA libre o porque está unido a proteínas ACT (Alfa 2 macroglobulina) o AMG (Alfa 1 antiqumiotripsina) y es un PSA complejo. (Ver Figura 4)<sup>7,23</sup>

Existe una forma no activa que se denomina **pre-pro-PSA** que tiene una cadena de 22 amino-ácidos adicionales a los 237 básicos del PSA activo y que es imposible de medir, mientras que el paso siguiente el pro-PSA cimógeno tiene una cadena adicional de solo 7 aminoácidos y se considera una fracción del PSA libre. El PSA activo es efimero, hace su acción y el organismo lo inactiva de inme-

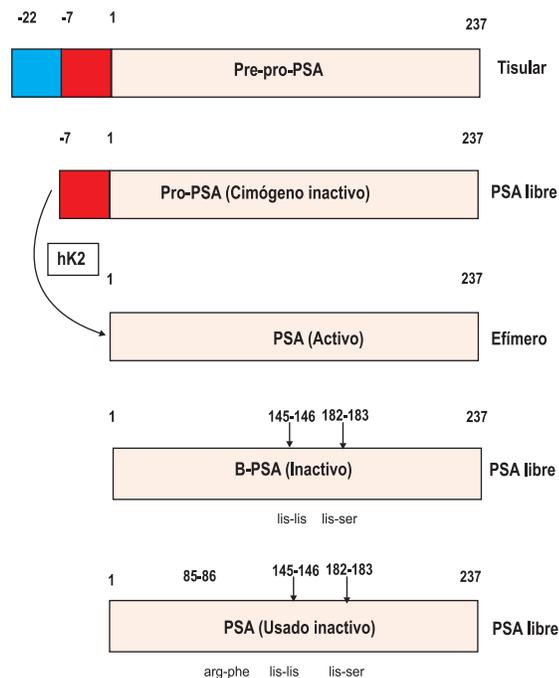


**Figura 4:** Esquema simplificado de las formas de PSA activas e inactivas

diato por el riesgo que implica cualquier enzima proteolítica, por tanto no es posible medirlo. El resto del PSA libre está constituido por el **BPSA** que es inactivo con dos péptidos clivados de lisina-lisina y lisina-serina en las posiciones 145 y 182 que lo hacen inactivo; no se le conoce función biológica a no ser que tenga alguna de manejo interno en la glándula; comprende al menos el 25 % del PSA elevado de los pacientes que tienen biopsias negativas y por tanto es una fracción muy interesante hacia el futuro para descartar intentos de BX que serán negativos. Es de interés saber que cuando coexisten cáncer y HPB su radio podría ayudar. Finalmente el resto del PSA libre está constituido por el PSA usado totalmente que es inactivo y que tiene una posición adicional clivada de arginina en la posición 85-86 para mayor seguridad en la inactivación. (Ver figuras 5 y 6)<sup>9,24,25,26,27,28,29,30,31</sup>.

El paso de Pro- PSA inactivo a PSA inactivo implica la acción de hK2 (Kalicreína glan-

dular) y esta es una de sus principales funciones. (Ver figura 5).<sup>12, 13, 16,32</sup>

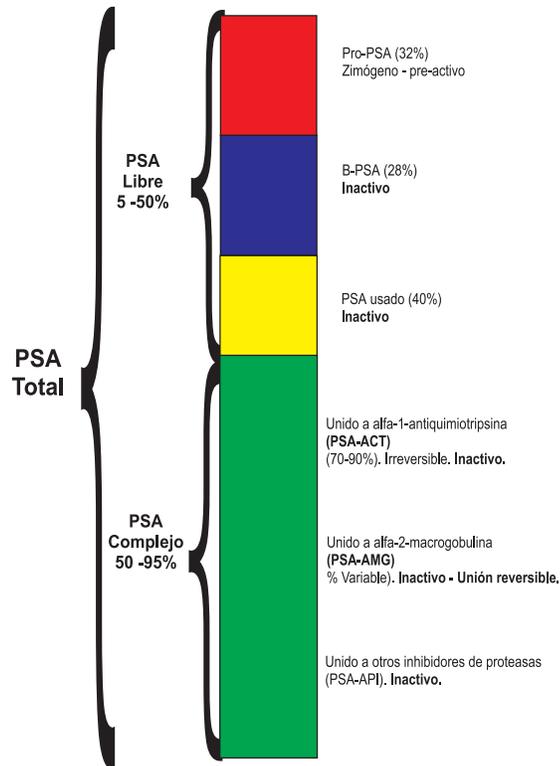


**Figura 5:** Proceso de activación del PSA desde el Pre-pro-PSA y su posterior inactivación hasta PSA usado inactivo.

Otra forma adicional de dividir el PSA es en complejo y libre. El PSA complejo (50-95% del PSA) siempre es inactivo puesto que la unión a las proteínas crea una proteasa inactivada. La mayor parte (70-90%) está unida a la alfa 1 antitripsina (PSA- ACT) que es una unión covalente irreversible, un porcentaje variable está unido a la alfa 2 macroglobulina (PSA-AMG) que es reversible, lo que quiere decir que el PSA puede desligarse y volver a ser activo. Otro porcentaje variable de PSA está unido a otras proteínas menos específicas de transporte que son despreciables en volumen. (Ver figura 6).<sup>12, 16, 33</sup>

El PSA libre (5-50 %) se divide entonces en tres componentes: El pro-PSA (32%) que como cimógeno está listo a convertirse en el

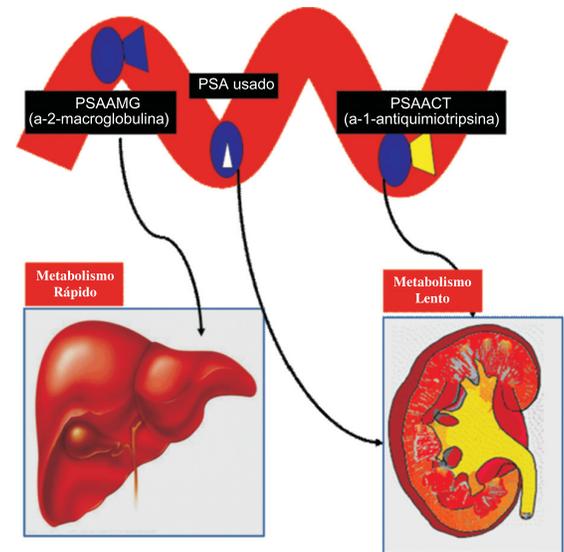
PSA activo que es efímero. El B-PSA (28%) que ya está clivado en la secuencia de aminoácidos y es inactivo y el PSA usado (40%) doblemente clivado para inactivarlo. (Figura 6)<sup>16, 34, 35, 36</sup>



**Figura 6:** División del PSA total en PSA Complejo y PSA libre y sus formas.

Las proteínas ACT y AMG son los mayores inhibidores de proteasas extracelulares que existen. Se conocen también como antiproteasas. Cada una tiene su vía específico: El complejo inactivo PSA AMG se metaboliza en el hígado rápidamente con un  $t_{1/2}$  de menos de 10 min y el complejo PSA-ACT tiene un metabolismo lento en el riñón con un  $t_{1/2}$  de 12-18 h y un metabolismo de  $< 1\text{ ng/ml/día}$ . Una parte de PSA usado puede ser metabolizado directamente por el riñón sin estar unido a las antiproteasas. (Ver figura 7).<sup>37, 38, 39, 40</sup>

En la próstata normal que es una glándula de tipo paracrino los andrógenos con pre-

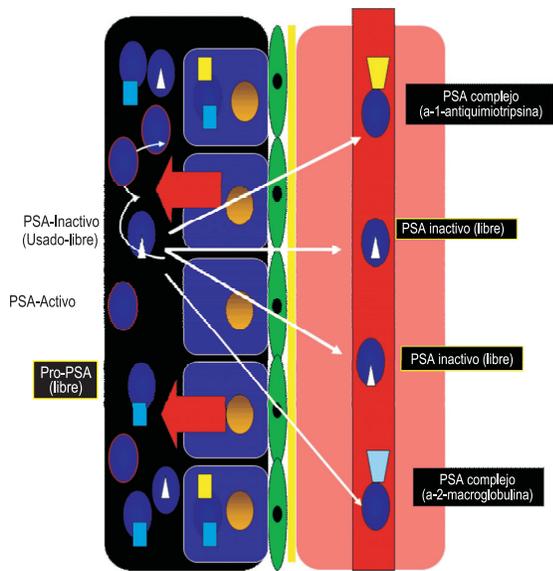


**Figura 7.** El metabolismo del PSA en hígado y riñón

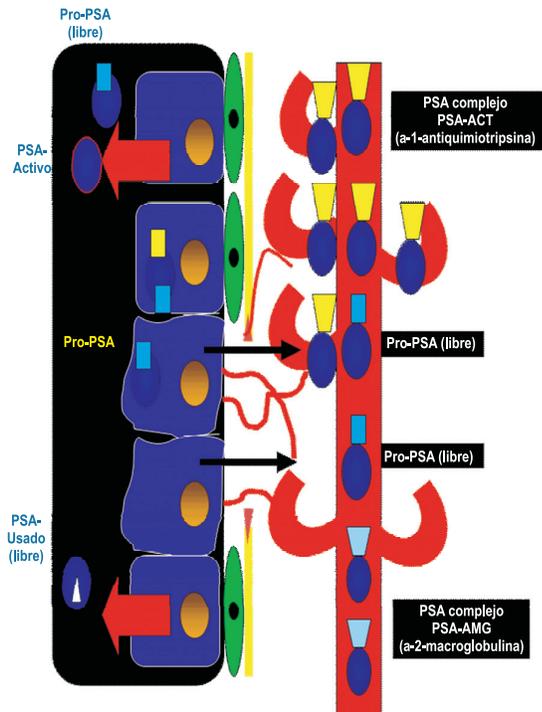
dominio de la testosterona que vienen vía vascular, son convertidos a DHT. Este andrógeno amplificado estimula las células estromales que son las encargadas de producir factores de crecimiento que estimulan las células glandulares para que como función principal produzcan PSA.

Como ya se analizó antes, el PSA se encuentra en el compartimento glandular como Pro-PSA zimógeno, pero también deben encontrarse allí en cada momento pequeñas fracciones de PSA activo efímero que no se mide en ningún método y de PSA inactivo libre que está listo para devolverse hasta el compartimento vascular para unirse a las proteínas y ser metabolizado luego por hígado o riñón. Un porcentaje del Pro- PSA que se aumenta en cáncer puede salir directo a unirse a las macroglobulinas sin pasar por el resto del proceso y esto puede tener influencia en la forma como el porcentaje de PSA libre se comporta en la enfermedad tumoral. (Ver Figura 8).<sup>12, 41</sup>

En la próstata cancerosa ocurren varios fenómenos: La glándula se convierte en autocrina, se pierde la membrana basal y la capa de células estromales. Las diferentes formas



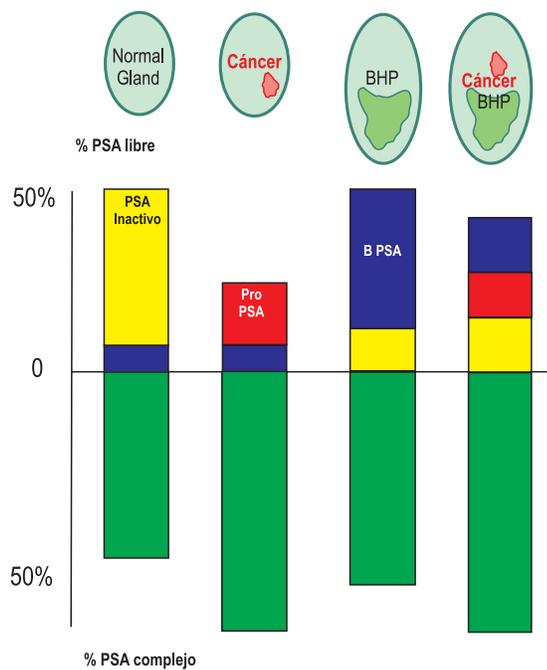
**Figura 8:** Metabolismo del PSA en la glándula prostática normal.



**Figura 9:** Los cambios de metabolismo en la glándula con adenocarcinoma

de PSA comienzan a pasar en grandes cantidades al plasma donde las proteínas ligan el exceso haciendo aumentar los valores del PSA total. También pasan algunas cantidades de Pro-PSA libre y PSA inactivo libre. Debe entenderse que en adenocarcinoma el PSA libre aumenta en términos relativos aunque su porcentaje disminuya con respecto al PSA total. Eso se muestra mejor con un ejemplo: Implica matemáticamente un mayor valor ser el 10 % (Valor anormal de PSA libre) en 50 ng de PSA total = 5 ng de libre que ser el 25 % (Valor normal de PSA libre) de 2 ng de PSA total = 1 ng de libre. Sin embargo es claro que ante la inundación de PSA proveniente de las barreras rotas en el cáncer, el sistema de proteasas y otras proteínas está ávido de ligar el exceso y el valor de PSA complejo aumenta mucho en el compartimento vascular aumentando el valor de PSA total (Ver figura 9).<sup>12</sup>

Si ejemplificamos en un cuadro la situación en las patologías más comunes obtendremos algo como lo que se muestra en la figura 10. Es importante resaltar la situación en hiperplasia benigna (BPH) donde aumenta la fracción libre B-PSA y la no poco fre-



**Figura 10.** Situación de las fracciones de PSA en distintas patologías

cuenta situación de mezcla de cáncer e hiperplasia donde las fracciones libres del PSA parecen equilibrarse (Ver figura 10).<sup>42</sup>

### PSA y Hueso

Otro fenómeno que vale la pena explicar es el relacionado con el aumento desmesurado del PSA en la metástasis ósea. Las células tumorales en el hueso son capaces de producir grandes cantidades de PSA que tiene un poderoso efecto mitogénico sobre los osteoblastos y su correlación con las metástasis óseas de próstata. El PSA tiene acciones adicionales endocrinas a nivel del hueso estimulando en especial el TGF- $\beta$  (Ver figura 11).<sup>43</sup>

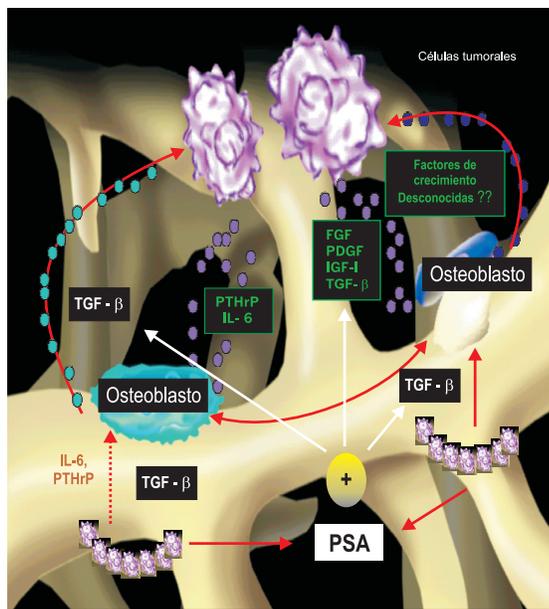


Figura 11. El PSA y las metástasis óseas

### Sensibilidad y especificidad de PSA

De una manera simplificada puede decirse usando la metáfora de una trampa de osos que cuando se habla de “sensibilidad” es como una trampa que se hace muy grande en que caen animales de todo tipo, incluyendo osos. La “especificidad” en cambio es volver la trampa más efectiva, solo caen los osos que usted quiere, sin otros animales pero se le pueden escapar algunos. En este delicado

juego se mueve el PSA como prueba. Cuando aumenta sensibilidad baja especificidad y viceversa (Ver figura 12).<sup>44, 45,46,47,48, 49</sup>

Existen varias formas de interpretar la potencia del PSA como marcador de cáncer. Se supone que por cada 1 de 5 biopsias evitadas, se deja de diagnosticar 5% de tumores

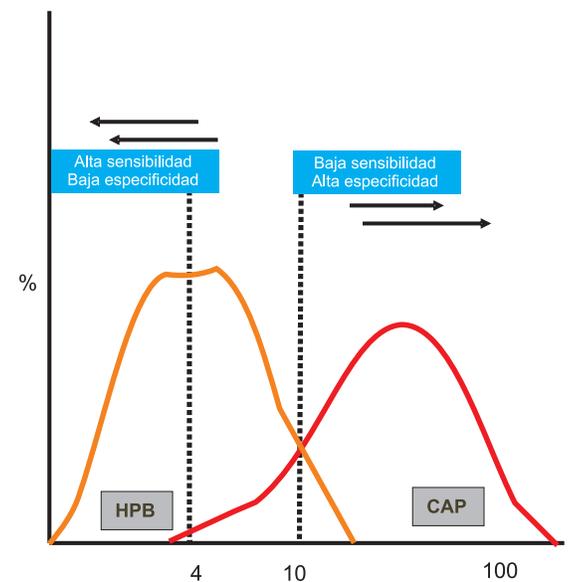


Figura 12: Sensibilidad y especificidad del PSA.

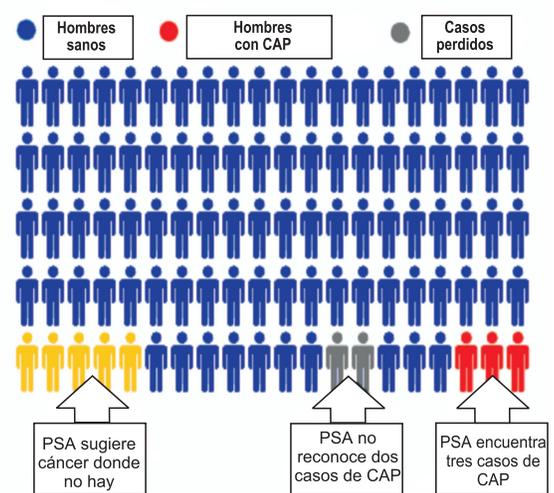
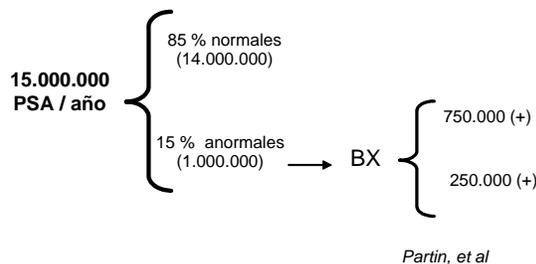


Figura 13: Situación de 100 hombres

que estaban presentes. En un PSA entre 4-10 ng el 75% de las BX serán negativas (90% de sensibilidad). El PSA libre agrega un 15-25 % de especificidad. (Ver figura 13)

Según datos de Partin para el año 2000 con 15 millones de pruebas de PSA realizadas en USA el 85 % son normales y el 15 % anormales. Se generan un millón de BX de las cuales una tercera parte son positivas (250.000) <sup>50,51</sup>

Se buscan entre las disponibles diferentes



combinaciones para mejorar la sensibilidad y especificidad del antígeno de próstata. En la siguiente lista aparecen las posibles combinaciones que se usan o serán usadas en los próximos años.

- **PSA libre / PSA total (25%):** Sensibilidad 20%, Especificidad 95%
- **hK2 / PSA libre:** Sensibilidad 37%, Especificidad de 95 %
- **hK2 x (PSA total / PSA libre):** Sensibilidad 95%, Especificidad 53%
- **Pro-PSA [-2]:** Sensibilidad 90%, Especificidad 36%
- **PSA-API / PSA:** HPB 12 % y CAP 8 %
- **PSA-AMG / PSA total + PSA-AMG:** HPB 1.6% y CAP 0.9%
- **no ACT-PSA / PSA total:** Sensibilidad de 95%. Especificidad de 25%
- **PSA-ACT / PSA libre**
- **PSA-ACT / PSA total**
- **Pro PSA / BPSA:** En especial para CAP con PSA libre > 25 % <sup>52,53,54</sup>

## Otros tipos de PSA:

Existen marcadores adicionales que sin hacer parte de las kaliceínas del cromosoma 19 pueden en el futuro

- **Prostate specific membrane antigen (PSMA):** Es una glicoproteína sintetizada por un cromosoma diferente (el 11) con funciones de trasducción de señales en las células epiteliales de la glándula y de proliferación de las mismas con sobre expresión en la mayoría del CAP por lo que podría ser útil en su diagnóstico. <sup>55,56</sup>
- **Prostate stem cell antigen (PSCA):** Es un antígeno de superficie o proteína integral de membrana expresado en la glándula prostática en células basales y células madre y sobre expresado en CAP. <sup>57,58</sup>

## Conclusiones

1. El PSA es una proteasa
2. El organismo lo mantiene en estado de inactividad
3. Su mayor concentración ocurre en la luz de la glándula
4. El PSA activo es efímero y no se puede medir
5. La sensibilidad y la especificidad son el marco en que se mueve toda prueba
6. En el futuro vendrán otros tipos de PSA como los originados en la membrana (PSMA) y en las células madre (PSCA)

## Referencias

1. Canto, Eduardo I. Shariat, Shahrokh F. Slawin, Kevin M. Biochemical staging of prostate cancer. Urol Clin N Am 30, 263-277, 2003.
2. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al: Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. Prostate 2:89-96, 1981.
3. Sensabaugh GF: Isolation and characterization of a semen specific protein from human seminal plasma: a potential newmarker for semen identification. J Forensic Sci; 23: 106-115, 1978.

4. Hara, M., Inoue, T., Koyanagi, Y., Fukuyama, T., and Iki, H. *Nippon Hoigaku Zasshi* 23, 333 (abstr.), 1969.
5. Li, T. S., and Beling, C. G. *Fertil. Steril.* 24, 134-144, 1973.
6. Hara, M., Inoue, T., Koyanagi, Y., and Koga, K. *Nippon Hoigaku Zasshi* 26, 85-88, 1972,7,8.
7. Klaus Jung,a, Brigitte Brux, Michael Lein, Birgit Rudolph, Glen Kristiansen, Steffen Hauptmann, Dietmar Schnorr1, Stefan A. Loening and Pranav Sinha Molecular Forms of Prostate-specific Antigen in Malignant and Benign Prostatic Tissue: Biochemical and Diagnostic Implications. *Clinical Chemistry* 46: 47-54, 2000.
8. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-163.
9. Veltri, R., Rodriguez R. Molecular biology, endocrinology and Physiology of the prostate and seminal vesicles. En. *Campbell-Walsh Urología*, 9a ed, Saunders, 2007 pp 2677-2725.
10. Yousef GM, Diamandis EP: The new human tissue kallikrein gene family: Structure, function, and association to disease. *Endocr. Rev* 22:184- 204, 2001.
11. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K: Bioregulation of kinins: Kallikreins,kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 44:1-80, 1992.
12. Deperthes D, Marceau F, Frenette G, et al: Human kallikrein hK2 has low kininogenase activity while prostate-specific antigen (hK3) has none. *Biochim Biochim Biophys Acta* 1343:102-106, 1997.
13. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K: Bioregulation of kinins: Kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 44:1-80, 1992.
14. Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW: Human Kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. *Crit Rev Clin Lab Sci*; 35: 275-368, 1998.
15. Yousef GM, Luo LY, Diamandis EP: Identification of novel human kallikrein-like genes on chromosome 19q13.3-q13.4. *Anticancer Res* 19:2843-2852, 1999.
16. Young CY, Andrews PE, Montgomery BT, et al: Tissue-specific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. *Biochemistry* 31:818-824, 1992.
17. Stephan C, Jung K, Lein M, et al: Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1133-1147, 2000.
18. Magklara A, Scorilas A, Stephan C, et al: Decreased concentrations of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in malignant versus nonmalignant prostatic tissue. *Urology* 56:527-532, 2000.
19. Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al: Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* 49:857-862:1997.
20. Ulf-ha°kan Stenman, Peranders Abrahamsson, Gunnar aus, Hans lilja, Chris Bang, Freddie c. Hamdy, Laurent Boccon-gibod & Peter Ekman Prognostic value of serum markers for prostate cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplement*, 2005; 216: 64-81.
21. Bangma CH, Wildhagen MF, Yurdakul G, Schroder FH,Blijenberg BG. The value of (L/7, L/5) pro-prostate-specific antigen and human kallikrein-2 as serum markers for grading prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:720.
22. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, et al: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 80:281-285, 1987.
23. Khan A. R., James M. N. G. Molecular mechanisms for the conversion of zymogens to active proteolytic enzymes. *Protein Sci.*, 7: 815-836, 1998.
24. Balk, Steven P., Yoo-Joung Ko, and Bublely, Glenn J. Biology of Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol* 21:383-391. 2003.
25. Kumar A, Mikolajczk SD, Goel AS, et al: Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res* 57:3111-3114, 1997.
26. Lovgren J, Rajakoski K, Karp M, et al: Activation of the zymogen form of prostate-specific antigen by human glandular kallikrein 2. *Biochem Biophys Res Commun* 238:549-555, 1997.
27. Stephen D. Mikolajczyk and Harry G. Rittenhouse Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med* 52 (2): 86-91, June 2003.
28. Jung K, Brux B, LeinM, Rudolph B, Kristiansen G, Hauptmann S, Schnorr D, Loening SA, Sinha P: Molecular forms of prostatespecific antigen in malignant and benign prostatic tissue: biochemical and diagnostic implications. *Clin Chem* 2000; 46: 47-54.
29. Khan AR, James MN: Molecular mechanisms for the conversion of zymogens to active proteolytic enzymes. *Protein Sci* 1998; 7: 815-836.
30. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al. "BPSA," a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000;55(1):41-5.
31. Khan AR, James MNG. Molecular mechanisms for the conversion of zymogens to active proteolytic enzymes. *Protein Sci* 1998; 7:815-836.
32. Stephen D. Mikolajczyk and Harry G. Rittenhouse. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med* 2003; 52 (2): 86-91.
33. Stephan C, Jung K, Lein M, Sinha P, Schnorr D, Loening SA. Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1133-1147.
34. Mikolajczyk SD, Millar LS, Marker KM, et al: Seminal plasma contains "BPSA" a molecular form of prostate-specific antigen that is associated with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 45:271-276, 2000

35. A.W. Roddam et al. Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the detection of Prostate Cancer in men with a PSA Level of 2-10 ng/ml: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology* 48:386-399, 2005.
36. Wang TJ, Slawin KM, Rittenhouse HG, Millar LS, Mikolajczyk SD: Benign prostatic hyperplasia-associated prostate-specific antigen (BPSA) shows unique immunoreactivity with anti-PSA monoclonal antibodies. *Eur J Biochem* 2000; 267: 4040-4045.
37. Huber, P. R., Mattarelli, G., Strittmatter, B., Van Steenbrugge, G. J., Schmid, H. P. and Maurer, A.: In vivo and in vitro complex formation of prostate specific antigen with alpha1-antichymotrypsin. *Prostate*, 27: 166, 1995.
38. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuukkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.
39. Peter J, Unverzagt C, Hoesel W: Analysis of free prostate specific antigen (PSA) after chemical release from the complex with alpha(1)-antichymotrypsin (PSA-ACT). *Clin Chem*; 46: 474-482, 2000.
40. Kuriyama, M., Ueno, K., Uno, H., Kawada, Y., Akimoto, S., Noda, M., Nasu, Y., Tsushima, T., Ohmori, H., Sakai, H., Saito, Y., Meguro, N., Usami, M., Kotake, T., Suzuki, Y., Arai, Y. and Shimazaki, J.: Clinical evaluation of serum prostate-specific antigen-alpha1 -alpha 1-antichymotrypsin complex values in diagnosis of prostate cancer: a cooperative study. *Int. J. Urol.*, 5: 48, 1998.
41. Wesseling, Sebastian, Stephan, Carsten, Axel Semjonow, Michael Lein, Brigitte Brux, Pranav Sinha, Stefan A. Loenig and Klaus Jung. Determination of Non-[alpha]1-Antichymotrypsin complexed Prostate-specific Antigen as an Indirect Measurement of Free Prostate-specific Antigen: Analytical Performance and Diagnostic Accuracy. *Clinical Chemistry* 49: 887-894, 2003; 10.1373/49.6.887.
42. Angeliki Magklara, Andreas Scorilas, William J.Catalona and Eleftherios P. Diamandis, 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. *Clinical Chemistry*. 1999;45:1960-1966.
43. Killian CS, Corral DA, Kawinski E, et al: Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 192:940-947, 1993.
44. 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* 324:1156-1161, 1991.
45. Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 147:846-851, 1992.
46. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 270:948-954, 1993.
47. Koning, H. J., Auvinen, A., Berenguer Sanchez, A., Calais da Silva, F., Ciatto, S., Denis, L. et al: Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer*, 97: 237, 2002
48. 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.
49. Thompson, Ian, Vaughan Darracott. The PSA Best Practices Policy of the American Urological Association AUA PDATE SERIES Lesson Volume XX American Urological Association, Inc. 2001.
50. Parkin DM, Bray FI & Devesa SS 2001 Cancer burden in the year 2000. The global picture. *European Journal of Cancer* 37 S4-S66.
51. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer [see comments]. *J Urol* 1993;150(1):110-114.
52. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 1999; 54:220-4.
53. Kwiatkowski MK, Recker F, Piironen T, Pettersson K, Otto T, Wernli M, Tscholl R. In prostatism patients the ratio of human glandular kallikrein to free PSA improves the discrimination between prostate cancer and benign hyperplasia within the diagnostic "gray zone" of total PSA 4 to 10 ng/mL. *Urology* 1998; 52:360-365.
54. 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.
55. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1994;54:1807-11.
56. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3:81-5.
57. Reiter RE, Gu Z, Watabe T, et al. Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:1735-40.
58. Gu Z, Thomas G, Yamashiro J, et al. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. *Oncogene* 2000;19:1288-96.