ARTÍCULO DE REVISIÓN

https://doi.org/10.36677/medicinainvestigacion.v%vi%i.20769

La prueba de sangre de antígeno prostático específico (PSA) para detectar el cáncer de próstata

Alejandro Martínez-Gómez[1]

The prostate-specific antigen (PSA) blood test for prostate cancer

Recibido: 17 de enero de 2022
Aceptado: 09 de febrero de 2023

Resumen

El antígeno prostático específico (PSA, acrónimo de *prostate-specific antigen*) es una glicoproteína producida exclusivamente por la glándula prostática que es sintetizado con el fin de licuar el semen eyaculado y permitir un medio para que los espermatozoides se movilicen libremente. El PSA es abundante en el semen, no obstante, una pequeña proporción se encuentra también en la sangre, de esta manera la concentración sérica del PSA ha sido utilizada como prueba para detectar precozmente el cáncer de próstata (CaP), ya que se eleva en el 65% de los casos. El PSA es uno de los pocos marcadores moleculares usados de manera rutinaria para la detección, categorización del riesgo y diagnóstico de CaP. De esta forma, es necesario revisar la utilidad de la prueba sérica de PSA en sangre y su éxito como marcador molecular para detectar el CaP en México.

PALABRAS CLAVE

PSA, cáncer de próstata, CaP, marcadores tumorales, DRE.

Abstract

Prostate-specific antigen (PSA) is a glycoprotein produced exclusively by the prostate gland that is synthesized in order to liquefy the ejaculated semen and allow a medium for sperm to move freely. PSA is abundant in semen, however, a small proportion is also found in the blood, thus the serum concentration of PSA has been used as a test for early detection of prostate cancer (PCa), as it is elevated in 65% of cases. PSA is one of the few molecular markers routinely used for the detection, risk categorization and diagnosis of PCa. Thus, it is necessary to review the usefulness of the serum PSA blood test and its success as a molecular marker for detecting PCa in Mexico.

KEY WORDS

PSA, prostate cancer, PCa, tumoral markers, DRE.

[1]Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4677-7985. amartinezgo@uaemex.mx

(cc) BY-NC-ND

Introducción

El presente artículo de revisión sistemática tiene como finalidad mostrar al lector el marco histórico del antígeno prostático específico (PSA) como un marcador molecular usado de manera rutinaria para la detección, categorización del riesgo y diagnóstico de cáncer de próstata (CaP); también, pretende revisar la utilidad de la prueba sérica de PSA en sangre, así como su eficacia y eficiencia.

Una de las áreas más importantes de desarrollo en investigación biomédica es el descubrimiento y la validación de marcadores moleculares para muchas enfermedades, incluyendo el cáncer. Resulta asombroso que algunos de estos útiles marcadores moleculares hayan sido descubiertos hace tiempo, por ejemplo, en los años 60 se descubrió el antígeno carcinoembrionario (CEA)[1] y la alfa-fetoproteína (AFP),[2,3] una década después fue descubierto el antígeno prostático específico (PSA),[4,5] y lo mismo sucedió en los 80 con el antígeno de cáncer 125-(CA-125),[6] y el antígeno carbohidrato 19-9 (CA-19.9).[7]

En la actualidad se encuentra una amplia lista de marcadores moleculares tumorales, así como el tipo de cáncer para el que son utilizados, por ejemplo, los citados por el Instituto Nacional del Cáncer del Gobierno de los Estados Unidos.[8,9] Las moléculas utilizadas como marcadores son estudiadas en la sangre, la orina o en tejidos del cuerpo y son indicadores de un proceso determinado de enfermedad, o en el caso de la oncología, para detectar la presencia de cáncer en un paciente. Un nivel elevado del marcador molecular tumoral puede indicar la presencia de cáncer; sin embargo, estos marcadores moleculares, así mismo pueden elevar sus niveles de expresión debido a otras causas.

El PSA es una proteasa de serina regulada por andrógenos, producida por células epiteliales de la próstata normales y tumorales, es decir, tanto en la Hiperplasia benigna de próstata (HPB) como en el CaP de todos lo grados y etapas. El PSA es un miembro de la familia de las calicreínas tisulares (kallikrein-3 o KLK3) y algunos miembros de esta familia de proteasas son también específicos de próstata como la calicreína glandular humana (Kallikrein-2 o KLK2).[10] El PSA es la principal proteína en el semen y su función consiste en romper semenogelinas (SEMG1 y 2) en el fluido seminal, donde sus concentraciones pueden llegar a ser de ~0.3 a 3 mg/mL.

La arquitectura normal de la próstata mantiene confinado al PSA, no obstante, una pequeña porción pasa al sistema circulatorio, de esta manera, el PSA es secretado hacia los ductos protáticos como una proenzima inactiva de 244 aminoácidos (proPSA) y ésta es activada por el rompimiento de 7 aminoácidos de la región N-terminal. El PSA que entra a la circulación sanguínea de manera intacta se une rápidamente a inhibidores de proteasas, principalmente a la alfa-1-anti quimotripsina (PSA-ACT), de igual forma, fracciones menores del PSA forman complejos con alfa2-macroglobulina (PSA-A2M) y el inhibidor inter-alfa-tripsina (PSA-API),[11] aunque hay una pequeña cantidad del PSA inactivo que puede circular libre en la sangre. La inactivación proteolítica y el rompimiento del proPSA es poco eficiente en células de CaP. De esta forma, los niveles del PSA total son incrementados en el CaP (figura 1).[12]

El PSA, una breve perspectiva histórica

El descubrimiento del PSA fue controvertido, ya que se encuentra presente tanto en tejido prostático como en semen, por otra parte fue descubierto de manera independiente por diferentes grupos de investigación, quienes le otorgaron diferentes denominaciones. En 1960, Rubin H. Flocks fue el primer investigador en identificar antígenos específicos de la próstata en humanos.[13]

10 años después, el Dr. Richard J. Ablin realizó estudios inmunológicos en fluido y tejido prostático, así como las propiedades antigénicas de tejido prostático normal y tumoral, tanto benigno como maligno. De esta manera, el Dr. Ablin y sus colaboradores observaron dos antígenos específicos para la próstata en humanos, uno de ellos era la fosfatasa ácida prostática y el otro requería mayor caracterización, pero utilizó el término "antígeno prostático específico" para describirlo.[4,5,14]

Mitsuwo Hara llevó a cabo investigaciones de antígenos en el semen humano para utilizarlos como evidencia forense en casos de violación, en 1966 reportó sus hallazgos sobre la gama-seminoproteína, la cual pudo ser caracterizada hasta

1971,[15] resultando ser muy similar al PSA. Uno de los problemas para el reconocimiento de los estudios del Dr. Hara fue que sus investigaciones fueron publicadas en japonés, siendo inaccesibles a la comunidad internacional angloparlante.[16,17]

Li and Beling caracterizaron en 1973 el antígeno E1, el cual resultó ser muy similar al PSA.[18] Li y colaboradores reportaron que anticuerpos de conejo contra el plasma seminal humano eran capaces de inmovilizar el esperma humano. Sus estudios se enfocaban en identificar métodos inmunológicos para el control de la fertilidad. Aislando y caracterizando estos antígenos encontraron los antígenos E1 y E2.[17]

El Dr. George Sensabaugh, en 1978, buscó un marcador molecular ideal para el uso de evidencia forense en caso de violación, encontró dos proteínas desconocidas en estudios de electroforesis de semen humano. De acuerdo con su peso molecular (en kDa), las designó como p41 y p30,[19] utilizando el anticuerpo de Li, confirmó que p30 era la misma proteína que E1 y además identificó la próstata como el origen del antígeno.[17]

Hace casi 30 años en el Roswell Park Cancer Institute en Buffalo, New York, fue desarrollada la prueba para detectar precozmente el CaP mediante el examen o "test" del PSA en sangre. El Dr. T. Ming Chu y su grupo de investigación en 1979, estudiando un antisuero (designado como p8) contra células de CaP, purificaron y caracterizaron un antígeno de próstata que llamaron antígeno prostático (PA), en sus estudios mostraron que el PA está presente en el tejido prostático normal y tumoral, tanto benigno como maligno. Además, se mostró que el PA era específico de próstata (de ahí el termino PSA).[20] El artículo de Wang y colaboradores sugiere el potencial del PSA en aplicaciones clínicas, de esta manera, el grupo del Dr. Chu se enfocó a desarrollar un examen del PSA en sangre para detectar CaP.

Una vez obtenido el anticuerpo específico contra el PSA, el Dr. Papsidero en 1980 lo utilizó para identificar su presencia en sangre de pacientes con cáncer metastásico de próstata.[21] Pocos meses después, el Dr. Kuriyama y colaboradores (1980), mediante la técnica de inmuno-ensayo de ELISA (acrónimo de *enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), realizaron un estudio clínico analizando el PSA en la sangre de pacientes con CaP. Este artículo reportó por primera vez en el mundo, el primer examen reproducible, confiable y cuantificable del PSA en sangre. La sensibilidad del ELISA fue de 0.1 ng/ml, equivalente a los resultados que pueden ofrecer los ensayos en la actualidad.[22] Iniciándose, de esta manera, el diagnóstico de CaP por examen del PSA en sangre.[23] Unos años después, en 1984; la patente por el descubrimiento y la identificación del PSA fue obtenida de manera exitosa por el Dr. Chu.[17]

La era del diagnóstico de CaP por examen del PSA en sangre

Debido a que la concentración del PSA en la sangre es frecuentemente elevada en hombres con CaP, el examen del PSA en sangre fue aprobado por la FDA (acrónimo de *Food and Drug Administration*) en 1986 para observar el avance del CaP entre hombres que habían sido ya diagnosticados con la enfermedad.[24] Los estudios fueron realizados por Hybritech Inc., San Diego, CA,[25] estableciéndose una concentración normal límite de 4.0 ng/mL.

En 1994, la FDA aprobó el uso del examen del PSA en sangre en combinación con el examen digital rectal (DRE, acrónimo de *Digital Rectal Examination*) para diagnosticar si hombres asintomáticos padecen CaP.[24] Estudios llevados a cabo en poblaciones clínicamente relevantes definieron la concentración óptima de corte con una sensibilidad y especificidad para la detección de cáncer de próstata de 4.0 ng/mL en edades comprendidas entre los 50-54 años.[26]

Inicialmente, no era recomendado hacer una biopsia con una concentración mayor de 4.0 ng/mL del PSA en la sangre, sin embargo, en poco tiempo se esta-

bleció que con valores altos de la concentración normal límite se recomendaba realizar una biopsia, aunque era conocido que había casos de pacientes con CaP que presentaban valores de concentración menores.[27]

Las concentraciones normales del PSA en sangre dependen de la edad del hombre y de las recomendaciones de las organizaciones de salud en todo el mundo, sin embargo, pueden ser consideradas de manera global las concentraciones que se presentan en la tabla 1.

Debido a los diferentes "test" comerciales disponibles de anticuerpos para detectar PSA en sangre en todo el mundo, es muy complicado establecer una calibración para todos los ensayos clínicos, la NCCN (acrónimo de *National Comprehensive Cancer Network*) sugiere que pueden ser comparables si se usan apropiadamente, sin embargo, los valores de la concentración del PSA en sangre obtenidos usando diferentes "test" comerciales no son directamente comparables o intercambiables, ya que los valores del PSA son calibrados contra diferentes estándares. Por lo que si hay una observación de una lectura alta anormal en la concentración del PSA en la sangre, debe considerarse la repetición del examen, en particular si el valor es muy próximo al límite normal alto.[28]

Existen diferentes problemas de próstata que pueden incrementar los valores normales de concentración del PSA en sangre y que no necesariamente son indicadores de CaP, tales como la HPB, próstata inflamada o infectada (prostatitis), un examen médico reciente en la próstata (como el DRE, el ultrasonido transrectal o la biopsia), actividad sexual reciente, traumatismos, recorrido en bicicleta antes del examen o retención urinaria aguda y que al final podrían traducirse en resultados falsos-positivos (diagnóstico positivo, enfermedad ausente).[28, 29,30]

También hay medicamentos que pueden disminuir la concentración del PSA en sangre, lo que puede dar como resultado falsos-positivos. Algunos fármacos con estas características serían los antiinflamatorios no esteroideos (incluidos el naproxeno y el ibuprofeno), el paracetamol o acetaminofén, estatinas y diuréticos. [31, 30, 32] Lo que podría producir resultados falsos negativos o falsos positivos.

En la declaración de recomendaciones de la U.S. *Preventive Services TaskForce* (USPSTF) de 2012 sobre el uso de la prueba de PSA para el diagnóstico de cáncer de próstata, se señala que la prueba del PSA produce a menudo resultados falsos positivos (aproximadamente el 80% de los resultados positivos de la prueba del PSA son falsos positivos cuando se utilizan puntos de corte entre 2,5 y 4,0 g/L).[33]

Tabla 1

Niveles normales del PSA en sangre correspondientes con la edad de acuerdo con algunos países y los riesgos de padecer CaP[41]

Para los hombres de entre 40 y 50 años	La media del PSA para este rango de edad es de 0.6 a 0.7 ng/ml	Un PSA superior a 2.5 ng/ml se considera anormal
Para los hombres de 60 años	La media del PSA para este rango de edad es de 1.0 a 1.5 ng/ml	Un PSA superior a 4.0 ng/ml se considera anormal
Un aumento anormal		El PSA también puede considerarse anormal si aumenta una cantidad determinada en un año

Figura 1

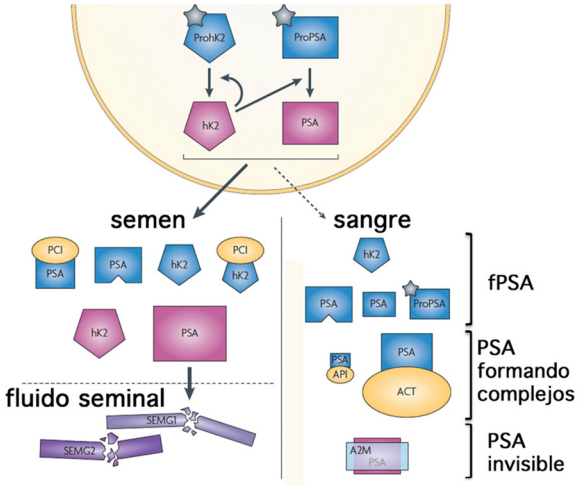
Antígeno Prostático Específico (PSA) subformas e interacciones. Las formas activas del PSA y calicreína-2 (hK2) son mostrados en rojo, formas inactivas en azul o verde. En la próstata, propeptidos (cuña gris) son removidos de proPSA y prohK2, dejando las formas catalíticas de forma madura. hK2 pudiera ser una de las proteasas responsables para los eventos de procesamiento. El PSA y hK2 son liberados en concentraciones altas en el semen, después en el fluido seminal, y en bajas concentraciones en la sangre. Formas de PSA en el fluido seminal son PSA activo, PSA mellado y PSA complejo con inhibidor de proteína C (PCI codificado por SERPINA 2), un inhibidor de proteasas. El tamaño en la figura indica la abundancia relativa de las formas. En semen, el PSA activo se cree es el responsable por la liquefación del fluido seminal rompiendo las proteínas de gel (SEMG1 y SEMG2), las cuales son secretadas principalmente por las vesículas seminales, aunque SEMG2 también es secretado en pequeñas cantidades por el epidídimo. La sangre contiene formas variadas de PSA: formas PSA libres (fPSA) (mellado, intacto y proPSA) y PSA formando complejos. La forma más abundante en la sangre es PSA complejo con alfa 1- antiquimotripsina (ACT); complejos con alfa 2- macroglobulina (A2M) o alfa 1–inhibidor de proteasa son estimados en comprender solo el 1-2% o menos de la proporción de PSA en la sangre. A2M envuelve PSA, enmascarando los epitopos reconocidos por ensayos de PSA comercial y por lo tanto representando esta forma invisible en los ensayos. Los niveles de PSA en el líquido seminal son de 0.5-3.0 mg/ml (~10^6 más alto en la sangre) y los niveles de hK2 en el líquido seminal son de 2-12 mg-ml (~10^4 más alto que en la sangre). Imagen modificada.[37]

¿Dos estándares para medir la concentración del PSA en sangre?

Casi todos los análisis del PSA disponibles en el mercado están calibrados con una de las dos normas: La norma tradicional Hybritech o el estándar de la WHO (acrónimo de *World Health Organization*), lo cual representa un problema, ya que muchos de los hombres que se someten a los exámenes del PSA en sangre no pueden ser apropiadamente evaluados o tienen que hacer sus seguimientos bajo el mismo "test".[34,35]

En 1986, la prueba Hybritech se convirtió en el primer ensayo aprobado para vigilar el cáncer de próstata, ya que fue bien aceptada y ampliamente utilizada, puesto que sirvió de base para los límites de concentración del PSA en sangre que se utilizan hoy en día. Sin embargo, no todos los "test" del PSA son capaces de ofrecer el mismo nivel de equimolaridad, la cual consiste en la capacidad para medir tanto el PSA libre (fPSA, flotando libremente en el torrente sanguíneo) y PSA formando complejos (PSA unido a otras proteínas de la sangre, la más abundante es PSA-ACT).[35]

El PSA que circula en la sangre existe en tres formas principales: una fracción del PSA forma complejos moleculares con inhibidores de proteasas, otra porción del PSA no forma complejos y no es catalítica, y la tercera forma complejos con las macroglobulinas.[1] Sin embargo,



el PSA total (tPSA) detectado en todos los exámenes clínicos comprende la suma de fPSA y del PSA formando complejo con el inhibidor de proteasas alfa-1-anti quimotripsina (PSA-ACT).[36]

Desde los años 90 ha sido documentado que la proporción del PSA-ACT es más elevada en hombres con CaP en comparación con hombres con BPH, de esta forma, el radio de fPSA y tPSA sea ha utilizado para pronosticar riesgo de CaP. El radio de fPSAy tPSA también fortalece la discriminación entre hombres que padecen BHP y que tienen CaP, de una mejor forma que utilizando el tPSA solamente.[36]

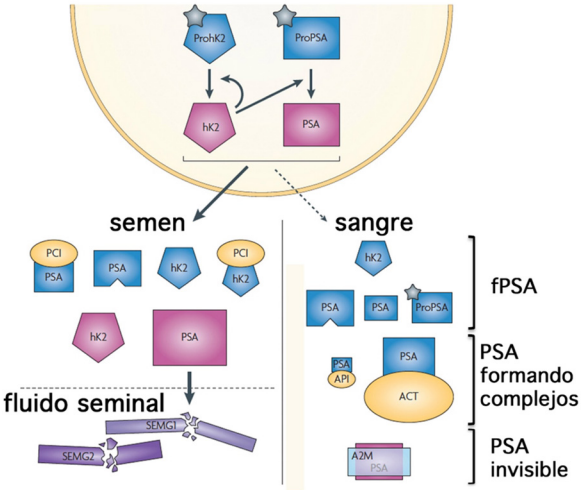
Aproximadamente 80 anticuerpos contra PSA han sido cuidadosamente caracterizados basados principalmente en las regiones de unión de la proteína. Además, muchos de estos anticuerpos hacen reacción cruzada con KLK2, ya que comparten cerca de 80% de identidad. De esta manera, muchos de los test comerciales pueden producir resultados inconsistentes y contradictorios.[36]

En 1994, la Segunda Conferencia de Stanford de Normalización Internacional propuso el uso de un estándar producido por Stamey et al. Este estándar calibrador se compone de 90% del PSA-ACT y 10% fPSA, similar a la distribución encontrada en la sangre de pacientes con CaP. Esta preparación 90:10 del PSA se estableció como el estándar de la WHO (96/670). Sin embargo, los ensayos del PSA utilizando el estándar de la WHO son 20-25% más bajos que los valores del PSA producidos con el estándar de Hybritech.[38,39]

Al principio, parecía que los estándares, tanto de Hybritech como de la WHO, podrían coexistir, pero cuanto más se estudiaron los dos estándares, más se hizo evidente que existía un problema grave, ya que los resultados que producen las pruebas comerciales disponibles para tPSA no son uniformemente estandarizados y no permiten un factor de conversión para corregir con precisión. De esta forma, discrepancias en los valores de fPSA pueden resultar en una interpretación clínica incorrecta para considerar la toma de decisión de una biopsia, por lo que es mejor considerar el radio de fPSA y tPSA (figura 2).[36]

Figura 2

Diseño de inmunoensayo para la medición simultánea de las formas libre y formando complejo del PSA, así como del PSA total. En una placa cubierta de anticuerpos monoclonales contra PSA (Mab1) son utilizados como anticuerpos de captura para las formas libres y que forman complejos de una manera equimolar. Anticuerpos monoclonales para detectar PSA-ACT y PSA libre (Mab2) y anticuerpos monoclonales accesibles para ser empleados únicamente para el epítope del PSA libre (Mab3), ambos medibles con fluorescencia. Imagen modificada.[36]



Guías para el diagnóstico y tratamiento del CaP

Varias de las guías contemporáneas de diferentes instituciones, hacen una clara mención con respecto al uso del examen del PSA en sangre como marcador molecular de detección temprana de CaP tomando en consideración la recomendación brindada por la USPSTF que señalaba que no debía ser utilizada la prueba de PSA para el diagnóstico de CaP.[33]

La asociación americana de Urología,[40] señala que no se recomienda el muestreo rutinario de la prueba de PSA entre las edades de 40 a 54 años; en hombres entre los 55 y 69 se recomienda el uso de muestreo de la prueba de PSA, mientras que en hombres mayores de 70 años no recomiendan las pruebas. La NCCN[41] recomienda en personas entre los 45 y 75 años una discusión médico-paciente sobre los riesgos y beneficios de la prueba de PSA y la consideración de un DRE, especialmente en hombres con un nivel elevado de PSA.

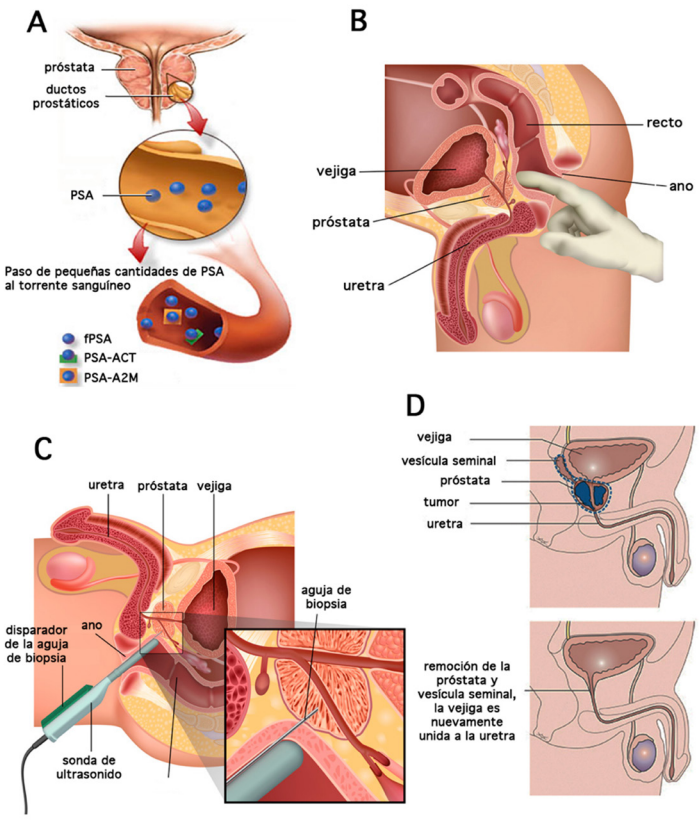
Sin embargo, en diferentes países el PSA continúa siendo utilizado, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del CaP (figura 3), continuando básicamente los siguientes pasos:

1. Un resultado de DRE anormal y/o una elevada concentración del PSA en sangre pueden ser un indicador de CaP. El nivel exacto de concentración del PSA normal en sangre no ha sido determinado, pero valores entre 3-4 ng/mL son frecuentemente usados en hombres jóvenes.

2. El diagnóstico de CaP depende de la confirmación histopatológica, para lo cual en necesario realizar biopsias del tejido. Iniciar con este procedimiento está indicado si la salud del paciente está afectada.
3. Ultrasonido transrectal para obtener biopsias seriadas (se recomiendan al menos 10) es el método sugerido. Biopsias en la zona de transición de la próstata no son recomendados en la primera serie de biopsias debido a las bajas tazas de detección de CaP. Series de biopsias repetidas se justifican en los casos de DRE anormal, PSA elevado, o hallazgos histopatológicos sugestivos de malignidad en la biopsia inicial. Recomendaciones generales para una mayor (tres o más) serie de biopsias no se pueden hacer; la decisión debe ser tomada basada de manera personalizada e individualizada para cada paciente.
4. La categorización del CaP (estadio T), es proporcionada por las biopsias positivas de próstata, el grado del tumor y el nivel del PSA sérico. Se recomienda llevar a cabo imagen por resonancia magnética (MRI), ya que la exactitud de la categorización del CaP es de un 50 al 92%. Las imágenes por resonancia magnética espectroscópica aumentan la precisión y disminuye la variabilidad.
5. La categorización del CaP (estadio N), es cuando las biopsias positivas tienen la probabilidad de tener metástasis en los ganglios. La disección de ganglios linfáticos pélvicos sigue siendo el único método de ensayo fiable en CaP clínicamente localizado. Actualmente, los métodos de detección histológica de metástasis en los ganglios linfáticos con alta sensibilidad, como del ganglio linfático centinela, la disección de los ganglios o linfadenectomía pélvica extendida, son adecuados para la categorización ganglionar en el CaP.
6. La categorización del CaP (estadio M), es cuando el CaP ha tenido metástasis esquelética y se evalúa mejor mediante gammagrafía ósea. Esto no puede estar indicado en pacientes asintomáticos si el nivel del PSA sérico es <20 ng/mL en la presencia de tumores bien diferenciados o moderadamente diferenciados. En casos dudosos, la tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser de gran auxilio, especialmente para diferenciar metástasis activas.

Figura 3

Ilustración que resume lo propuesto por las guías para el diagnóstico y tratamiento del CaP. A. Paso de pequeñas cantidades del PSA a la sangre, fPSA (PSA libre), PSA-ACT (PSA formando complejo con alfa-1-anti-quimotripsina (PSA-ACT) y PSA-A2M (PSA formando complejo con alfa2-macroglobulina). B. Esquema que muestra como se lleva a cabo el DRE, con el objetivo diagnóstico de encontrar anormalidades. C. Ultrasonido transrectal, para obtener biopsias. D. Diagrama que muestra el antes y el después de llevar a cabo una prostatectomía radical, una vez que se ha detectado CAp localizado y con una buena expectativa de vida del paciente.



Conclusiones

El PSA es uno de los pocos marcadores moleculares usados de manera rutinaria para la detección, categorización del riesgo y diagnóstico de CaP. De esta forma, es necesario revisar la utilidad de la prueba sérica de PSA en sangre y su éxito como marcador molecular para la detección temprana de CaP en México.

Financiación

No se presentó financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan algún conflicto de intereses.

Referencias

1. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med. el 28 de febrero de 1965; 121(3):439-62.
2. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a New Protein Fraction in Serum from the Human Fetus. Scand J Clin Lab Invest. 1 de enero de 1956; 8(2):174-174.
3. Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, Postnikova ZA, Irlin IS. Production of embryonal α-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation. abril de 1963;1(2):174-80.
4. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. Reproduction. 1 de agosto de 1970; 22(3):573-4.
5. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E. Tissue- and Species-Specific Antigens of Normal Human Prostatic Tissue. J Immunol. 1 de junio de 1970; 104(6):1329-39.
6. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest. 1 de noviembre de 1981; 68(5):1331-7.
7. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF. Specific Antigen in Serum of Patients with Colon Carcinoma. Science. 1981; 212(4490):53-5.
8. Tumor Markers in Common Use - National Cancer Institute [Internet]. 2021 [citado el 13 de abril de 2022]. Disponible en https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-list
9. Sturgeon CM, Liotta LA. Use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. 2008;37.
10. Diamandis EP, Yousef GM. Human Tissue Kallikreins: A Family of New Cancer Biomarkers. Clin Chem. 1 de agosto de 2002; 48(8):1198-205.
11. Tabarés G, Radcliffe CM, Barrabés S, Ramírez M, Aleixandre RN, Hoesel W, et al. Different glycan structures in prostate-specific antigen from prostate cancer sera in relation to seminal plasma PSA. Glycobiology. 1 de febrero de 2006; 16(2):132-45.
12. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of Prostate-Specific Antigen. J Clin Oncol. 15 de enero de 2003; 21(2):383-91.
13. Flocks RH, Urich VC, Patel CA, Opitz JM. Studies on the Antigenic Properties of Prostatic Tissue I. J Urol. julio de 1960; 84(1):134-43.
14. Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign, and malignant human prostatic tissue. Cancer. 1972; 29(6):1570-4.
15. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physico-chemical characteristics of "-seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. Nihon Hoigaku Zasshi Jpn J Leg Med. julio de 1971; 25(4):322-4.
16. Hara M, Kimura H. Two prostate-specific antigens, γ-seminoprotein and β-microseminoprotein. J Lab Clin Med. 1 de mayo de 1989; 113(5):541-8.
17. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. BJU Int. 2008; 101(1):5-10.
18. Tien Shun Li, Beling CG. Isolation and Characterization of Two Specific Antigens of Human Seminal Plasma**Supported by Grant 67-455 from The Ford Foundation. Fertil Steril. 1 de febrero de 1973; 24(2):134-44.
19. Sensabaugh G. Isolation and Characterization of a Semen-Specific Protein from Human Seminal Plasma: A Potential New Marker for Semen Identification [Internet]. 1978 [citado el 13 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.astm.org/jfs10659j.html
20. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1 de septiembre de 1979; 17(2):159-63.
21. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A Prostate Antigen in Sera of Prostatic Cancer Patients1. Cancer Res. 1 de julio de 1980; 40(7):2428-32.
22. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al. Quantitation of Prostate-specific Antigen in Serum by a Sensitive Enzyme Immunoassay1. Cancer Res.1 de diciembre de 1980; 40(12):4658-62.
23. Chu TM. Prostate Specific Antigen (PSA): The Historical Perspective. McGill J Med [Internet]. el 1 de diciembre de 2020 [citado el 14 de abril de 2022]; 2(2). Disponible en: https://mjm.mcgill.ca/article/view/564
24. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test - National Cancer Institute [Internet]. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test. 2022 [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet
25. Laffin RJ, Chan DW, Tanasijevic MJ, Fischer GA, Markus W, Miller J, et al. Hybritech Total and Free Prostate-specific Antigen Assays Developed for the Beckman Coulter Access Automated Chemiluminescent Immunoassay System: A Multicenter Evaluation of Analytical Performance. Clin Chem. 1 de enero de 2001;47(1):129-32.
26. 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. 1 de diciembre de 1994;152(6, Part 1):2037-42.
27. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Blair Shamel L,

Semjonow A. Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. Rev Urol. 2007;9(3):113-23.
28. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Catalona WJ, et al. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 2014; 12(9):1211-9; quiz 1219.
29. Asgari A, Soleymani M, Hosseini Moghadam S. The Effect Of Acute Urinary Retention On Serum Prostate-Specific Antigen Level. 1 de enero de 2005; 2(2):89-92.
30. PSA test [Internet]. Prostate Cancer UK. 2021 [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://prostatecanceruk.org/prostate-information/prostate-tests/psa-test/
31. Chang SL, Harshman LC, Presti JC. Impact of Common Medications on Serum Total Prostate-Specific Antigen Levels: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Oncol. septiembre de 2010; 28(25):3951-7.
32. Canadian Cancer Society. Prostate-specific antigen (PSA) test [Internet]. Canadian Cancer Society. [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://cancer.ca/en/treatments/tests-and-procedures/prostate-specific-antigen-psa-test
33. Moyer VA. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med [Internet]. el 17 de julio de 2012; 157(2):120-34. [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459
34. Beckman PSA WHO standardization [Internet]. 2008 [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P850048S021b.pdf
35. Stephan C. WHO standardization of PSA tests: clinical consequences. Nat Rev Urol. junio de 2009; 6(6):303-5.
36. Braun K, Ulmert D, Lilja H. Molecular forms of prostate specific antigen (PSA) in serum: clinical and analytical implications. Tumour markers Clinical Laboratory International. 2011; (25049):14-6.
37. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. Nat Rev Cancer. abril de 2008; 8(4):268-78.
38. Stamey TA, Prestigiacomo AF, Chen Z. Standardization of immunoassays for prostate specific antigen. A different view based on experimental observations. Cancer. 1994;74(6):1662-6.
39. Stamey TA. Progress in standardization of immunoassays for prostate-specific antigen. Urol Clin North Am. el 1 de mayo de 1997; 24(2):269-73.
40. Prostate Cancer: Early Detection Guideline - American Urological Association [Internet]. 2018 [citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline#x2639
41. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. J Natl Compr Canc Netw. 1 de mayo de 2016; 14(5):509-19.