

Exceso de PSA sérico con respecto al PSA esperado normal: su valor como ayuda diagnóstica en el carcinoma de la zona de transición (*)

DRS. SUBURU, E. R., GOMEZ. J.L., CUSAN. L., DIAMOND, P., KUTSILIERI, M., CANDAS, B., Y LABRIE, F.

RESUMEN: Dentro de un programa de detección precoz del cáncer de próstata realizado en una población entre 45 y 80 años elegida al azar de las listas electorales de la ciudad de Québec (Canadá), se detectaron retrospectivamente 185 pacientes con lesiones ecográficas exclusivamente en la zona de transición. Treinta y tres de ellos eran carcinomas con una tasa de detección del 17.83 %. se analizaron los resultados del tacto rectal y las características ecográficas de las lesiones benignas y malignas no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($P > 0.449$). El exceso de valores APE sérico, y con respecto al esperado de acuerdo al volumen glandular constituyó la única diferencia significativa entre ambos tipos de lesiones ($P < 0.0000$). Cuando se analizan mediante la curva ROC los excesos de APE sérico con respecto al calculado de acuerdo al volumen glandular ($APE_{esp} = Volumen \times 0,12 \text{ ng/ml}$) vemos que $APE_{esp} + 2 \text{ ng/ml}$ constituye el mejor valor de corte presentando el 72.72 % de sensibilidad y el 74.74 % de especificidad. Al comparar dicho valor con la densidad de APE (DAPE), y con los valores de APE por rango de edad, vemos que $APE_{esp} + 2 \text{ ng/ml}$ presenta la mejor performance elevando el valor predictivo positivo de las zonas hipoeecogénicas de la zona de transición al 38.09 %/ Proponemos la biopsia de las zonas hipoeecogénicas de la zona de transición antes de recurrir a la biopsia al azar en los pacientes que no presenten lesión palpable o imagen ecográfica evidente de la glándula prostática.

(Rev. Arg. de Urología Vol. 59 N° 1 Pág. 40 Año 1994)

Palabras clave: Próstata - Carcinoma de próstata - Antígeno prostático específico - Densidad de APE - APE por rango de edad - Ecografía transrectal - Zona de transición - APE esperado normal

INTRODUCCION

El cáncer de próstata se ha convertido en el cáncer más común en el hombre y es actualmente la segunda causa de muerte debida al cáncer en el (1). Se estima que

De la Fundación para la Investigación y Detección Temprana de Cáncer Bs. As. Argentina (S. E. R.) y el Departamento de Endocrinología Molecular, CHUL Research Center Laval University, Quebec, Canadá (S. E. R., G. J. L., C. L., D. P., K. M., C. B., L. F.)

Av. Santa Fe 1339 2º "C" Buenos Aires - Argentina

165.000 nuevos casos serán diagnosticados solamente en los Estados Unidos en 1993, muriendo por su causa 35.000 hombres durante este período (1). La incidencia del cáncer de próstata ha registrado un incremento del 65 % en los últimos 20 años. y continúa aumentando (2).

El método tradicional para el diagnóstico temprano de cáncer de próstata es el tacto rectal (TR), sin embargo la utilización sólo de esta técnica es relativamente insensible, especialmente para pequeños tumores (5), y para aquellos localizados en la parte anterior de la próstata, demasiado alejados para ser descubiertos por el examen

rectal (6). Es así que estos carcinomas son frecuentemente diagnosticados de manera casual al realizar una resección transuretral por hiperplasia prostática benigna (carcinoma A o TI) (7).

La ecografía transrectal (ETR) es ampliamente utilizada como método de diagnóstico en el cáncer de próstata (8). Sin embargo es un método, cuyo resultado depende de manera importante de la experiencia y habilidad de la persona que lo realiza (19), presentando además una alta tasa de resultados falsos positivos. En las lesiones localizadas en la zona de transición esta situación se complica aún más debido a la apariencia hipocogénica que presentan los nódulos de hiperplasia prostática benigna (8, 9).

El antígeno prostático específico (APE) es una glicoproteína segregada exclusivamente por las células epiteliales de la próstata (12). Actualmente es el marcador tumoral de uso clínico más confiable; no obstante, al ser específico del tejido epitelial pero no exclusivo del tejido tumoral se encuentra también aumentado entre el 30 y el 50 % de los pacientes que presentan una hiperplasia prostática benigna, dependiendo sus variaciones del tamaño glandular (10). En presencia tumoral su aumento es directamente proporcional al volumen del carcinoma, y la posibilidad de presentar un cáncer de próstata independientemente de otro resultado es proporcional al valor sérico del APE (9).

Lee y colaboradores determinaron un valor de 0.12 ng/ml/gr x volumen ecográfico en ausencia de carcinoma, como valor normal de APE, y se refirieron a los valores que excedieran esa cifra como APE tumoral (11). Benson y colaboradores desarrollaron el concepto de densidad del antígeno prostático específico (DAPE), fijando un valor similar de 0.117 ng/cc, como límite máximo superior en presencia de hipertrofia prostática benigna (HPB) (14). Recientemente Oesterling y colaboradores, con el mismo espíritu de mejorar la performance de APE en la detección temprana del cáncer, comunicaron distintos valores de referencia de acuerdo con diferentes rangos de edad (15).

En el presente trabajo se analizan 185 lesiones ecográficas confirmadas en la zona de transición y se relaciona el valor del APE con el volumen glandular, la edad, y la anatomía patológica en un intento de aumentar el valor predictivo positivo de diagnóstico de la ecografía transrectal.

MATERIAL Y METODOS

Dentro de un programa de detección temprana del cáncer de próstata realizado en una población entre 45 y 80 años elegida al azar de las listas electorales de la ciudad de Québec (Canadá), se detectaron retrospectivamente 185 pacientes con lesiones ecográficas exclusivamente en la

zona de transición. La edad media de los pacientes fue de 67 años con un rango de 52-78 años.

A todos los pacientes, previo consentimiento, se les realizó una extracción de sangre para el dosaje de APE (Hybritech Tandem R Inc.) antes del examen rectal y de la ecografía transrectal.

La ecografía transrectal fue realizada en todos los casos por el mismo operador (RS), con un equipo Bruel y Kjaer 1846 con transductor rectal de 7.0 Mhz. 8538. A todos los pacientes se les realizaron mediciones de la glándula prostática: el diámetro transversal en el corte transversal y los diámetros anteroposterior y longitudinal en el corte longitudinal, en todos los casos se consideraron los diámetros máximos. La fórmula de la elipse ($\text{Ancho} \times \text{Alto} \times \text{largo} \times 0.5236$) se aplicó para la determinación del volumen prostático y el valor 0.12 ng/ml se utilizó para el cálculo del APE esperado como normal para cada paciente (APE esp), (11). se determinó la diferencia de APE en todos los pacientes utilizando la fórmula: $\text{Diferencia de APE} = \text{APE sérico} - \text{APE esp}$.

El criterio ecográfico de lesión fue toda imagen anormal de menor ecogenicidad que la de la glándula, sin importar su localización dentro de la próstata. A su vez fueron divididas en 3 tipos de acuerdo al grado de hipocogenicidad: 1- levemente hipocogénicas, o sea aquellas imágenes que teniendo una ecogenicidad menor que la normal, presentaban una ecotextura prácticamente similar al tejido normal, 2- medianamente hipocogénicas, a aquellas imágenes que presentando una disminución de los ecos, claramente diferenciable del resto de la próstata permanecían alejadas aún de la imagen negra de ausencia de ecos (anecogénicas), y 3- altamente hipocogénicas a aquellas que a causa de la disminución marcada los ecos se parecían más a la imagen líquida, anecogénica, pero presentaban todavía ecos en su interior que demostraban la presencia tisular. También se consideró la existencia o no de focos o zonas hiperecogénicas asociadas a ellas. Para la medición de las lesiones se utilizó la misma metodología aplicada a la glándula prostática. La fórmula ($\text{ancho} + \text{alto} + \text{largo}$) / 3 se aplicó para la determinación del tamaño medio de las mismas.

A todos los pacientes, previa cobertura antibiótica, se les realizó biopsia de la/s lesiones hipocogénicas de la zona de transición con un dispositivo automático y agujas 18 gauge y 21 cm. Todas las muestras, previa individualización por zona de biopsia, fueron remitidas en forma separada para su estudio histológico. Biopsias adicionales fueron realizadas en las zonas donde el examen rectal se mostrara positivo, y en la base, al medio y en el apex del lóbulo del mismo lado, se realizó una media de 4 biopsias por paciente, rango 1 a 7. El área de la curva "receiving operating characteristics" (ROC) fue calculada de acuerdo con el método de Hanley y Mc Neil (13).

RESULTADOS

Se diagnosticaron 33 carcinomas de la zona de transición con una tasa de detección de 17.83 %. Siete de ellos fueron encontrados en los 31 pacientes que presentaban examen rectal positivo, y su diagnóstico se realizó por punción dirigida en imágenes hipoecogénicas de la zona de transición. Ninguno fue diagnosticado por biopsias en la zona de positividad del examen rectal o en las biopsias randomizadas del mismo lóbulo. El diámetro prostático anteroposterior medio de los 7 pacientes fue de 3.2 cm \pm 0.20 SEM, y el mismo diámetro de las lesiones ecográficas fue de 0.94 \pm SEM 0.2 cm. Todos los carcinomas se encontraban en la zona anterior de la glándula, cercanos o en contacto con el estroma fibromuscular, y su APE medio fue de 8.69 \pm SEM 2.82 ng/ml. Estos 7 carcinomas fueron considerados en el estudio como no detectados por el examen rectal.

Tabla 1
Resultados del tacto rectal según el tipo histopatológico de lesión

TIPO DE LESION	Nro Pte.	T. RECTAL POSITIVO	%	T. RECTAL NEGATIVO	%
BENIGNA	152	24	15.8	128	84.2
MALIGNA	33	7	21.2	26	78.8
TOTALES	185	31	16.7	154	83.2

En la Tabla 1, se observan los resultados del examen rectal en las lesiones benignas y malignas, no encontrándose una diferencia significativa entre ambos resultados ($P > 0.449$). En la Tabla 2 podemos ver que independientemente del tipo histológico de la lesión tampoco se aprecian diferencias significativas tanto en el tamaño, el tipo de ecogenicidad o por la presencia de focos hiperecogénicos en ellas.

Tabla 2
Antígeno prostático específico medio, tamaño y características ecográficas de las lesiones según su resultado histológico

TIPO LES.	APE medio +- SEM	TAMAÑO MEDIO +- SEM (cm)	HIPOECOGENICIDAD						Z Hipercc	
			LEVE	%	MEDIA	%	ALTA	%	Nro	%
BEN.	6.5+ - 0.3	1.6 + - 0.04	11	7.2	126	82.9	15	9.9	25	16.4
MAL.	21.9 + - 5.6	1.7 + - 0.10	2	6.0	27	81.8	4	12.1	4	12.1
TOT.	8.2 + - 1.1	1.6 + - 0.03	13	7.0	153	82.7	19	10.3	29	15.7

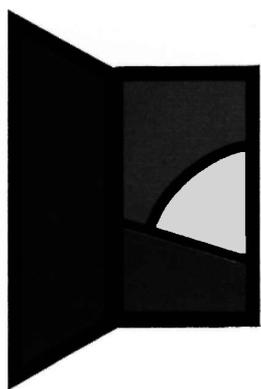
Cuando nos centramos en el APE medio de los pacientes observamos, en los 185 hombres con lesiones no carcinomatosas, un valor de 6.5 ng/ml \pm 0.3 SEM, y de 21.87 ng/ml \pm 5.56 ng/ml SEM en los portadores de un cáncer ($P < 0.0000$). Los PSA medios esperados de acuerdo al volumen glandular fueron de 6.21 \pm 0.29 ng/ml SEM, y 4.40 \pm 0.52 ng/ml SEM respectivamente. Los valores medios y el exceso de APE con respecto al valor esperado normal de acuerdo al volumen glandular, fueron la única diferencia estadísticamente significativa encontrada en ambos tipos de lesiones al analizar las tres metodologías diagnósticas en relación al resultado anatómopatológico.

Tomando como base el valor de APE esperado normal de acuerdo al volumen glandular (11), se muestran en la tabla 3 la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de acuerdo a los diferentes rangos de exceso de APE sobre el esperado normal. Así vemos que en un extremo, cuando el valor de APE sérico se encuentra aumentado por encima de 9 ng/ml con respecto al calculado normal, el 80 % de los pacientes presentaron un carcinoma, y solamente un 26, 85 % de ellos lo presentaron cuando el APE sérico se encontraba por encima del APE esperado (APEesp + 0). Esta última tasa de detección, aunque baja es francamente superior al 19 % que fuera comunicado cuando se consideraron solamente las imágenes ecográficas de la zona de transición (20).

La especificidad de los diferentes valores es evidenciada en una forma más objetiva por el área comprendida en la curva (ROC) (Fig 1). Todos los valores que se sitúan en la esquina izquierda de ésta demuestran ser un test de diagnóstico perfecto con una tasa de 1.0 de verdaderos positivos (todos los pacientes enfermos fueron detectados) y un 0.0 como tasa de falsos negativos (ningún paciente con la enfermedad se dejó de diagnosticar). Entonces el punto más cercano a esta esquina es el mejor valor de corte del test analizado, en término de cometer la menor cantidad de errores diagnósticos. Usando esta curva vemos que el valor APE esp + 2 ng/ml se sitúa en esta área indicando el mejor valor para la sensibilidad y la especificidad, siendo su valor predictivo positivo cercano al 40 %.

Utilizando el mencionado valor 9 carcinomas se dejaron de diagnosticar (falsos negativos), el APE medio de ellos fue de 3.82 + 0.41 SEM, para un APE esp de 3.59 + 0.36 SEM, (volumen 29.94 \pm 2.96) y su Gleason fue de 3.44 +

Cuando la hormonoterapia inicial
para el cáncer prostático está fracasando...



ESTRACYT®

FOSFATO DE ESTRAMUSTINA

Actividad terapéutica
comprobada



MEDICAMENTO ORIGINAL
APOYE LA INVESTIGACION
Aval y Respaldo Científico

Presentación:
Envases conteniendo 100 cápsulas
con 140 mg de Estramustina fosfato, cada una.


Pharmacia
Farmitalia Oncology

UROTEM

● **MAXIMO
ESPECTRO
ANTIBACTERIANO**

○ **EXCELENTE EFICACIA
EN EL TRATAMIENTO DE
LAS INFECCIONES URINARIAS**

○ **ESCASA
RESISTENCIA
BACTERIANA**

○ **COMODA POSOLOGIA**
○ **BUENA TOLERANCIA GENERAL**

FORMULA:

Cada comprimido de UROTEM contiene:

Norfloxacina 400 mg
Excipientes, c.s.p. 550 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Se sugiere una posología de 400 mg,
dos veces al día durante 7 días.

PRESENTACION:

Envases por 14 comprimidos.

Laboratorios *Temis* Losaló



0.38 SEM. Cabe mencionar que 5 de esto carcinomas presentaron un APE por debajo del APEesp, y 2 de ellos tenían niveles inferiores a 3.0 ng/ml.

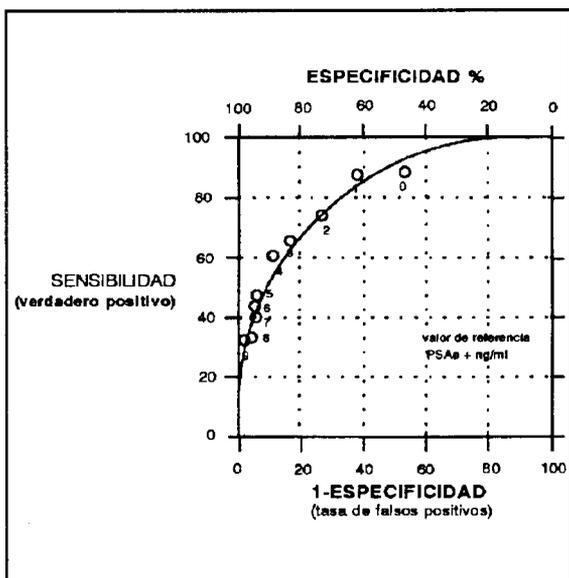
Tabla 3

Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de aduerdo a los diferentes valores de APE sérico en relación al esperado normal calculado por el volumen glandular.

APE DE REFERENCIA > APE esp + ng/ml	SENSIBIL. %	ESPECIF. %	V. P. POS. %	V. P. NEGAT. %
APE esp + 0	87.87	48.02	26.85	94.80
APE esp + 1	84.84	61.84	32.55	94.94
APE esp + 2	72.72	74.34	38.09	92.62
APE esp + 3	63.63	81.57	42.85	91.17
APE esp + 4	60.60	85.32	47.61	90.90
APE esp + 5	48.48	89.47	50.00	88.88
APE esp + 6	45.45	92.10	55.55	88.23
APE esp + 7	42.42	94.07	60.58	88.27
APE esp + 8	36.36	96.71	70.58	87.50
APE esp + 9	36.36	98.02	80.00	87.64

En la Tabla 4 se comparan los valores predictivos positivos utilizando los valores de referencia por edades consignados por Oesterling y colaboradores, el nivel 0,15 ng/cc de DAPE determinado por Cooner como valor límite de diferenciación entre HPB y cáncer (16), y el valor de APEesp + 2ng/ml como valor de corte. El rango entre 40 y 50 años no se incluye dado que el rango de estudio de los pacientes fue de 52-78 años, como fuera mencionado.

Figura 1



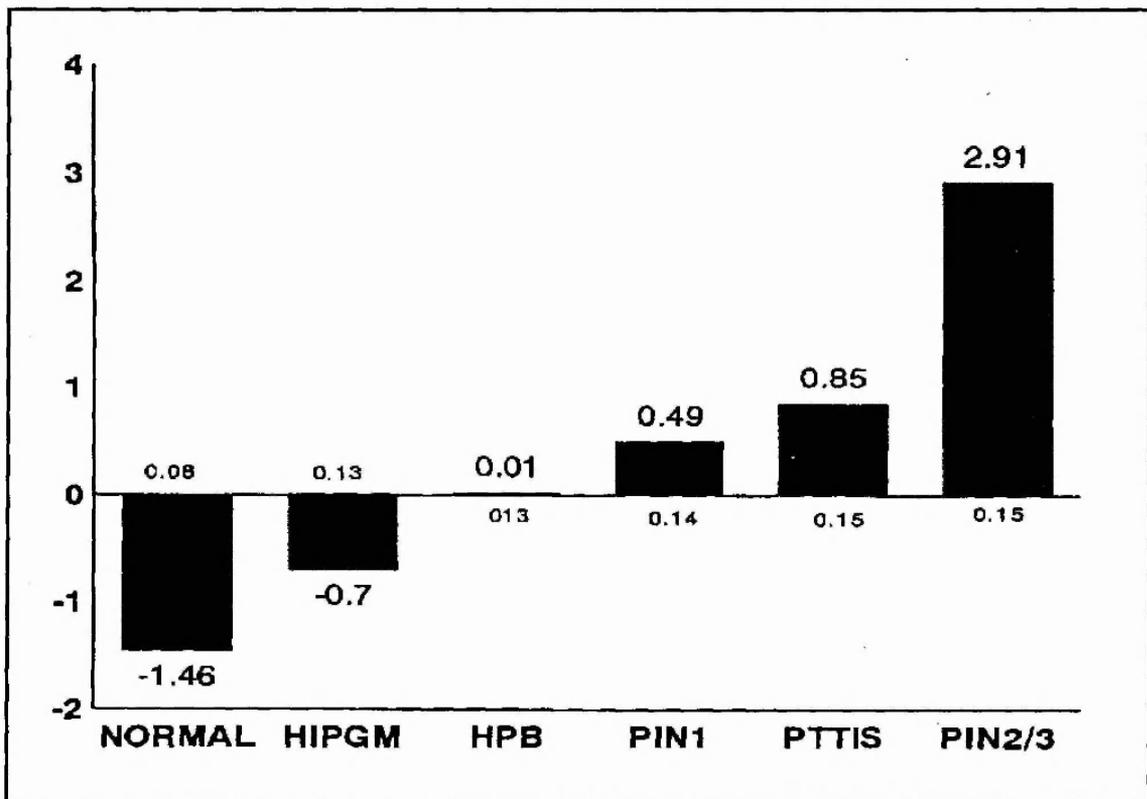
En la misma tabla se observa un aumento de la prevalencia del cáncer con el aumento de la edad, lo que lleva a un aumento de los valores predictivos positivos (VPP), independientemente del método utilizado. Si bien en el rango de edades de 50 a 60 años la mejor performance la presenta el DAPE, si consideramos un mismo valor para todas las edades, el valor de referencia de APEesp + 2ng/ml hace que 1 de cada 3 biopsias realizadas en lesiones ecográficas de la zona de transición corresponda a un carcinoma.

En la Figura 2 se muestran los diferentes valores de APE con respecto a los esperados normales y los valores de DAPE en relación a los resultados anatomopatológicos de las lesiones no cancerosas. Es interesante ver como a pesar de presentarse el mismo DAPE en las prostatitis y en las displasias de alto grado, la diferencia de APE se sitúa por encima de 2ng/ml solamente en esta últimas. Por otro lado el valor medio de APE sérico es menor en aquellas biopsias normales o con hiperplasia fibromuscular, al que se observa en la HPB en el cual el APEesp, prácticamente coincide con el determinado en el suero.

Tabla 4
Valores predictivos positivos según edades y el concepto de APE considerado como valor de referencia

RANGO DE EDADES	Nro. Pts.	CANCER	NO CA	%	V. Pred. Positivos Dif. Métodos		
					Rgos. Edad	DAPE > 0.15	> APE esp + 2
50 - 59	32	3	29	9.4	12.50 %	23.07 %	20.00 %
60 - 69	107	18	89	16.5	21.42 %	31.91 %	35.29 %
70 - 79	46	12	43	26.1	40.90 %	45.45 %	52.63 %
50 - 79	185	33	152	17.8	23.27 %	34.14 %	38.09 %

Figura 2



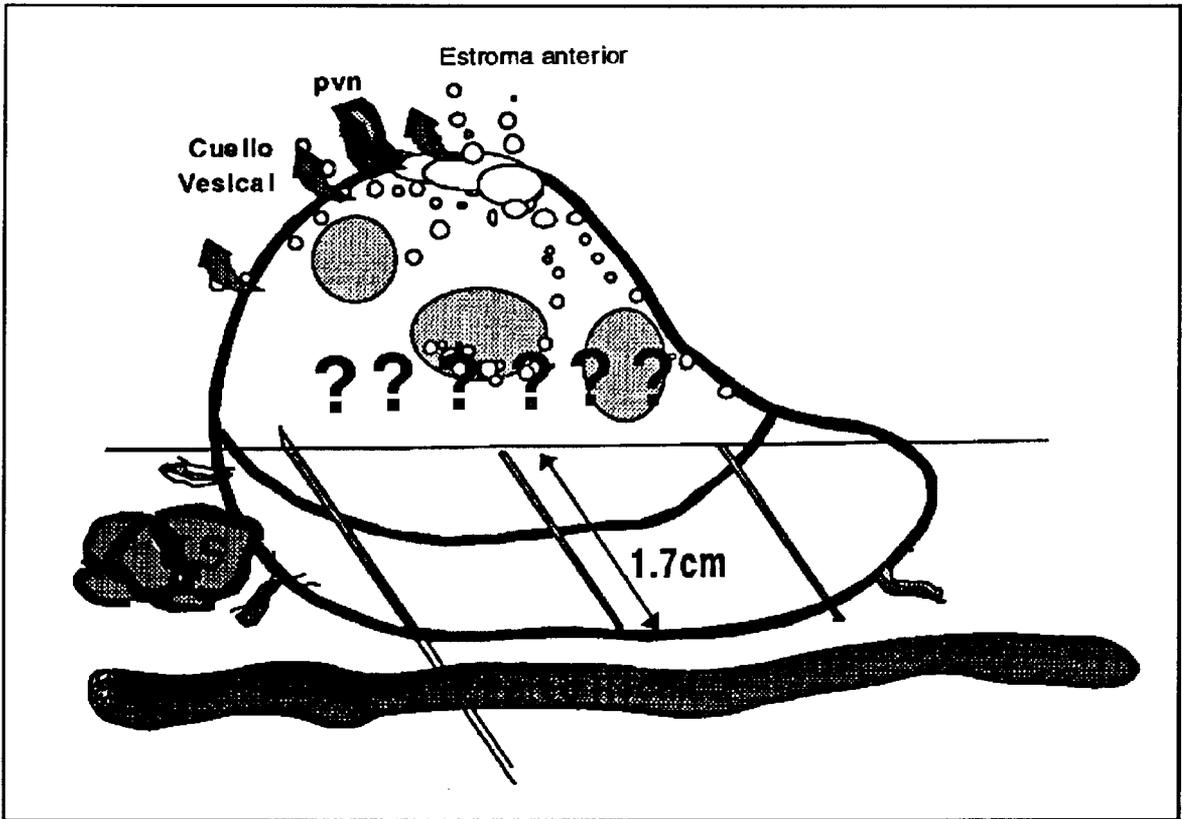
DISCUSION

Actualmente el APE es el marcador tumoral más confiable en el uso clínico, sin embargo el hecho de ser tejido prostático específico y no tejido tumoral específico hace que sus valores se encuentren también elevados en la hipertrofia prostática benigna (14, 15, 16).

Varios autores han propuesto adaptaciones de los valores

de APE, tanto al volumen glandular como a la edad de los pacientes, para mejorar su performance en la detección temprana del cáncer. Así Benson y colaboradores desarrollan el concepto de densidad de APE (DAPE), que es el valor sérico de APE dividido el volumen glandular (14). Cooner posteriormente determina el valor de DAPE de 0.15 ng/cc como el valor límite de diferenciación entre la HPB y el carcinoma de próstata (16). Oesterling y colaboradores recientemente determinaron el valor normal de APE con una población sana de acuerdo a diferentes

Figura 3



rangos de edades en un intento de mejorar la habilidad del APE de detectar cánceres no palpables y clínicamente significantes (15). Lee y colaboradores propusieron la determinación de un valor de APE esperado normal con respecto al volumen glandular ecográfico, utilizando el mismo como ayuda en la evaluación y en la decisión de la toma de la biopsia de las lesiones ecográficas (11).

La existencia de un valor normal de APE en cualquiera de las modalidades propuestas, hace que debemos considerar al paciente como de riesgo de padecer un cáncer de próstata y que debemos profundizar el estudio arribando frecuentemente a la biopsia ecodirigida.

La zona periférica de la próstata generalmente una textura ecográfica homogénea y los carcinomas de esta zona son más fácilmente reconocibles dadas las diferentes propiedades acústicas en contraste con el tejido normal (17). La zona inferior, asiento de la hipertrofia prostática benigna, presenta - debido a los cambios fibronodulares - una ecotextura heterogénea con focos tipo, e hiperecogénicos que dificultan su evaluación ecográfica. Además el carcinoma de próstata de la zona de transición frecuentemente se encuentra en la zona anterior invadiendo el estroma fibromuscular, o se encuentra dentro de los nódulos de hiperplasia dificultando aún más su diagnóstico (21).

Los tumores de esta zona, por su localización anterior, son casi siempre negativos al tacto rectal, salvo aquellas lesiones de gran extensión que permanecen irritadas o que invaden la glándula externa. El tacto rectal, método tradicional en la detección del cáncer de próstata, no resulta entonces de gran utilidad en los carcinomas confinados a la glándula interna. Así Mc Neal y colaboradores comunican la existencia de un carcinoma de 11 cc de volumen, que se encontraba localizado en la parte anterior de la glándula y cuyo examen rectal permanecía negativo (21).

En nuestra serie, 7 de los pacientes con cáncer presentaron un TR positivo. El APE medio de ellos fue de $8.69 + 2.62$ SEM, superior en $4.29 + 2.3$ ng/ml al APE medio esperado normal. Si el excedente de APE se relaciona con el tamaño tumoral (11) y 3.0 ng/ml de APE determinado por el método policlonal (1.7 ng/monoclonal) serían responsables de cada cc de tumor (18), una media tumoral de 2.53 cc $+ 1.3$ SEM correspondería teóricamente a nuestros pacientes, lo que constituiría un carcinoma localizado, potencialmente curable y no a una lesión extendida. El diámetro medio anteroposterior de las lesiones ecográficas fue de 0.92 cm ± 0.2 SEM, y el diámetro medio glandular fue de 3.16 cm ± 0.2 SEM, lo que localiza a la lesión, a más de 2 cm de la pared rectal,

haciendo poco probable la positividad del examen rectal. Finalmente las biopsias de la zona sospechosa al tacto así como de todo el lóbulo del mismo lado fueron negativas. Sería válido entonces, al no existir tampoco diferencias estadísticamente significativas entre los resultados del TR en los pacientes con lesiones benignas y malignas, asumir que los resultados positivos de los TR corresponden a la tasa de falsos positivos de este método. Esto nos advierte sobre la necesidad de centrar nuestra atención en la zona de transición hiperplásica homo y contralateral en pacientes con APE aumentado, TR positivo y ausencia de lesión ecográfica evidente tanto en la glándula externa como en la interna.

La falta de especificidad de la ecografía transrectal y una alta tasa de falsos positivos ha sido demostrada (17), esta característica se acentúa aún más cuando se trata de lesiones localizadas en la zona de transición (11).

El APE, cuando se encuentra en valores anormales, es de gran ayuda en la evaluación de lesiones "dudosas" o no claramente sospechosas de la glándula externa. Sin embargo el 75 % de las biopsias en las lesiones de esta zona arrojan resultado negativo. Cuando se trata de lesiones ecográficas en la zona de transición más del 80% de las biopsias realizadas corresponden a lesiones no cancerosas, encontrándose sólo positividad para carcinomas en una de cada 6 biopsias que se realizan (11).

En el presente trabajo el valor de referencia de APE = [(volumen por ETR x 0.12 ng/ml) + 2 ng/ml] demostró la mejor performance al elevar el valor predictivo positivo a 38.09 % para las lesiones de la zona de transición, haciendo que una de cada tres biopsias resultara positiva, duplicándose así los valores expuestos.

Los 9 cánceres que presentaron un valor de APE por debajo del valor de referencia APEesp + 2ng/ml, presentaron un valor de APE sérico solamente superior en 0,23 ng/ml al esperado normal, lo que indicaría un pequeño volumen tumoral. Asumiendo controles periódicos estos tumores serían descubiertos, en las visitas posteriores cuando se elevara su APE.

La existencia de una pequeña cantidad de carcinomas no detectables ecográficamente por sus características ecogénicas ha hecho que se popularice la biopsia a ciegas, principalmente en aquellos pacientes con APE elevado, tacto rectal negativo y ausencia de lesión ecográfica evidente. de no completarse con biopsias de la zona de transición, o de completarse de manera insuficiente, esta metodología deja sin muestrear la parte anterior de la glándula, más exactamente todo tejido prostático alejado 1.7 cm de la cápsula, dado que es ésta la distancia máxima que se puede muestrear en una toma con los dispositivos más ampliamente utilizados (Fig. 3). de hecho en nuestra serie 31 pacientes que presentaban tacto rectal positivo, sin evidencia de lesión ecográfica en la glándula externa, fueron biopsiados con esta modalidad. Ninguna de las muestras reveló la presencia de cáncer a pesar de que siete de ellos eran portadores de tumores en la zona

de transición que fueron diagnosticados por biopsias ecodirigidas.

En resumen, proponemos el valor de APE = (Volumen glandular x 0,12) + 2.0 ng/ml como valor de referencia para realizar biopsias en aquellas zonas hipocogénicas de la zona de transición, antes de recurrir a la biopsia randomizada, en los pacientes que no presenten lesión palpable o imagen ecográfica evidente de la glándula prostática.

BIBLIOGRAFIA

1. Boring, C. C., Squires, T. S., Tong, T. Cancer Statistics 1993 CA 1993; 43:7-26.
2. Cancer Facts & Figures 1992, American Cancer Society (1992).
3. Stamey, T. A., Mc Neal, J. E., Freiha, F. S., and Redwine, E. (1988). J. Urol. 139:1235-1241.
4. John, E. Mc. Neal, Howard M. Price, Elise A. Redwine, Fuad S. Freiha and Thomas Starney Stage A. versus Stage B adenocarcinoma of the prostate. Morphological comparison and Biological Significance Jour. Urol. 1988. Vol. 139' 61-65/
5. Sheila Sheth, M. D.,Ulrike, M. H., M. D. Patrice Holtz, R. N., Johnatan Epstein, M. D. Stage A Adenocarcinoma of the Prostate: Transrectal US and Sonographic-Pathologic Correlation Radiology 1991; 179:35-39.
6. Lee, F., Torp-Pedersen, S., Soders, D. et al Transrectal Ultrasound in the Diagnosis and Staging of Prostate Carcinoma. Radiology 1991; 178-197-199
7. Thomas A. Starney, Diagnosis in Prostae Cancer: a Personal View. J. Urol. 147; 630-832.1992/
8. Catalona, W. J., Smith, S. D., Ratliff, T. L. et al Measurement of prostate-specific antigen in serum as screening test for prostate cancer.
9. Fred lee, M. D., Peter Littrup, M. D., Lise Loft Christensen MD et al Predicted Prostate Specific Antigen Results Using Transrectal Ultrasound Gland Volume: Diferentiation of Benign Prostatic Hiperplasia and Prostatic Cancer 70; 211-220.
10. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., Chu T. M.. Purification of a human prostate specific antigen. Invest. Urol. 1979; 17: 159:163.
11. Hanlei, J. A. and Mc Neil, B. J.: The meaning and use of the area under receiver operating characteristics (ROC) curve Radiology 143:29, 1982.
12. Mitchel C. Benson, I. H. N., Seong Whang, Carl Olsson. Donald, J. McMahon and William H. Cooner. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J. Urol. 147. 817-821. 1992.
13. Joseph E. Oesterling, M. D., Steven J. Jacobsen, M. D., PhD, Christopher, G. Chute et al. Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men: Establishment of Age-Specific Reference Ranges Jma, August 18 1993 vol 270 Nro 7 860-864.
14. Cooner W. H.. Early Diagnosis in Prostate Cancer in Waldh P. C., Retik, A. B., Stamey, T. A., Vaughan, E. D. Jr.. Campbell's Urology 6th ed, Update 4, Philadelphia, Pa, W.

- B. saunders Co.; 1993 1-10.
17. Sheila Shet, M. D., Ulrike M. Hamper, M. D., Patrick, C. Walsh, M. D., Patrice M. Holtz Jonathan I Epstein Stage A. Adenocarcinoma of the Prostate. Transrectal US and Sonographic-Pathologic Correlation Radiology 1991 179; 35-39.
 18. Stamey, T. A., Yang, N., Hay Ar., Mc Neal, J. E., Freiha F. S., and Redwine, E.. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate New Engl J. of Med. 317:909. 1987.
 19. Fred Lee, Jr. M. D., James P. Bronson, M. D., Fred Lee, M. D., Soren Top-Pedersen, M. D., Douglas, B. Siders, M. D., John R. Thornbury, M. D., Timothy, A., Mc. Hugh, M. D.. Nonpappable Cancer of the prostate Assesment with Transrectal US. Radiology 1991 178:187-199.
 20. Fred Lee M. D., Stephen P. Schmitter, Soren Top-Pedersen M. D., et al Use of Transrectal Ultrasound in the Evaluation of Stage A Cancer Journal Of Endourology vol. 3 N° 2 1989.
 21. J. Mc. Neal, H. m. Price, E. A. Redwine, F. S. Freiha and T. A. Stamey. Stage A Versus Stage B adenocarcinoma of the