

Densidad del antígeno prostático específico: ¿un mejor biomarcador que el PSA para la detección del cáncer de próstata?

Prostate-Specific Antigen Density: A Better Diagnostic Tool than PSA for Prostate Cancer Detection?

Jairo Hernández Pinzón¹, Agustín Rovegno², Samuel Cubillos Rodríguez¹, German Espil¹, Nebil Larrañaga¹, Shigeru Kozima³.

¹Departamento de Imágenes; ²Jefe de Sección de Urología; ³Jefe de Departamento de Imágenes.
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Hospital Universitario Sede Saavedra. CABA, Argentina.

Objetivos: Establecer la vinculación entre DPSA y detección de CaP, y determinar los estadígrafos de diagnóstico de la DPSA en diferentes puntos de corte. Actualmente, la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata (CaP) son detectados mediante el screening con dosaje del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) en sangre. Cuando el PSA presenta niveles entre 4,1 y 10 ng/ml se considera al paciente en la "zona gris", ya que tiene probabilidad de 1 entre 4 de padecer CaP. Es debido a esto que se ha desarrollado el índice densidad del antígeno prostático específico (DPSA) con el fin de aumentar la detección de pacientes con CaP.

Materiales y métodos: Estudio analítico y retrospectivo de 994 pacientes sometidos a biopsia prostática por sospecha clínica de CaP. Se estudiaron curvas de rendimiento diagnóstico (ROC, *receiver operating characteristic*) por medio de una regresión logística.

Resultados: El área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) de la DPSA, volumen prostático y PSA fueron de 0,6560 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,6159-0,6961), de 0,3191 (IC 95%: 0,0280-0,357) y de 0,4952 (IC 95%: 0,4533-0,5371), respectivamente. La diferencia de los valores de PSA en pacientes con y sin CaP no fue estadísticamente significativa. Los pacientes que presentaron malignidad fueron 3,49 años mayores, presentaron un volumen prostático menor del orden de 13,74 gramos y una DPSA 0,041 mayor en comparación con los pacientes con patología benigna.

Conclusiones: La DPSA tuvo valores más altos en los pacientes con patología maligna de forma significativa, evento que no se comprobó con el PSA en el rango de 0 a 10 ng/ml. El punto de corte de DPSA de 0,07 mostró una sensibilidad de 90,79% y una especificidad de 18,14%.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata, antígeno prostático específico, ecografía, valores predictivos.

Objectives: To establish a relationship between PSAD and PC detection, and to determine the statistical results of PSAD diagnosis in different cut-off points. Nowadays, most of the patients are diagnosed with prostate cancer (PC) by using prostate-specific antigen (PSA) blood screening. When PSA levels are between 4.1 and 10 ng/ml the patients are considered to be in a "gray area" as they have 1 in 4 chances to get PC. For this reason the prostate-specific antigen density (PSAD) index has been developed in order to increase PC detection in patients.

Materials and methods: Retrospective and analytical study of 994 patients who underwent a prostate biopsy to determine the existence of PC. Receiver operating characteristic (ROC) curves were studied using logistic regression.

Results: PSAD area under the curve (AUC), prostate volume, and PSA were 0.6560 (95% confidence interval [CI]: 0.6159-0.6961), 0.3191 (95% CI: 0.0280-0.357), and 0.4952 (95% CI: 0.4533-0.5371), respectively. The difference in PSA values in patients with and without PC was not statistically significant. Patients that showed malignancy were 3.49 years older; they showed a prostate volume of approximately 13.74 grams, and a 0.041 greater PSAD when compared to patients with benign pathology.

Conclusions: PSAD showed significantly higher levels in patients with malign pathology, which could not be proved with PSA in the range of 0 to 10 ng/ml. PSAD 0.07 cut-off point showed 90.79% sensibility and 18.14% specificity.

KEY WORDS: Prostate Cancer, Prostate-Specific Antigen, Ultrasonography, Predictive Value of Tests.

Recibido en enero de 2017 - Aceptado en febrero de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: jahernandezpinzon@gmail.com

Received on January 2017 - Accepted on February 2017
Conflicts of interest: none

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la segunda neoplasia más frecuente en hombres en el continente americano. La American Cancer Society estima que en los Estados Unidos se presentaron al menos 180.890 nuevos casos y 26.120 muertes por CaP durante el año 2016¹. En hombres es el segundo en frecuencia en Latinoamérica con una razón entre incidencia y mortalidad de las más altas del mundo². Actualmente, la mayoría de los CaP son detectados mediante el *screening* con dosaje del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) en sangre. Si el CaP es sospechado en base a exploración prostática y dosaje de PSA, se requerirá un examen de confirmación que en la actualidad es la biopsia prostática con guía ecográfica transrectal (BP)³.

La mayoría de los hombres sin CaP presentan niveles de PSA menores de 4 nanogramos por mililitro (ng/ml); no obstante, existe una posibilidad del 6% de padecer CaP con niveles menores a 2,5 ng/ml y del 10-25% con valores entre 2,5 y 4 ng/ml. Cuando el CaP se desarrolla, el PSA usualmente se eleva más allá de este valor; sin embargo, un valor mayor de 4 ng/ml no garantiza que un paciente pueda tener CaP. Pacientes con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml tienen probabilidad de 1 entre 4 de padecer CaP, y si el PSA es mayor de 10 ng/ml, la probabilidad de presentar CaP será mayor al 50%³. Se utilizan diferentes puntos de corte del PSA para la sospecha de CaP y la posterior solicitud de BP: algunos consensos consideran un valor mayor de 2,5 ng/ml, otros de 3 ng/ml o de 4 ng/ml (punto de corte aceptado en Argentina), ya que puntos de corte menores han producido alrededor de 80% de falsos positivos en investigaciones europeas⁶.

Cuando el PSA se encuentra entre 4,1 y 10 ng/ml se considera al paciente en la "zona gris" y es debido a esto que se han establecido una serie de índices derivados del PSA para mejorar su especificidad (velocidad del PSA, PSA estratificado por edad, cociente PSA-libre/PSA-total); sin embargo, ninguno de ellos resulta totalmente satisfactorio⁷. La mayoría de los casos de cáncer curables se encuentran en esta "zona gris", pero la población que presenta estos valores solo es el 22-27% de las biopsias positivas, por lo tanto, el número de biopsias necesarias para detectar un tumor es elevado y, en consecuencia, la rentabilidad de la biopsia en dicho rango de PSA es baja⁸.

La densidad del antígeno prostático específico (DPSA) es uno de los índices que busca mejorar la especificidad del PSA a la hora de diferenciar patología benigna de CaP, y se calcula dividiendo el volumen prostático entre el valor del PSA total. Existen diferentes estudios que se pronuncian a favor y en contra de la utilidad de la DPSA^{7,9}; este índice fue desarrollado por Benson y colaboradores¹⁰ para corregir los niveles de PSA de acuerdo con el volumen de la próstata, argumentando que las emisiones de PSA por unidad de volumen en CaP es mayor que en la hiperplasia prostática benigna (HPB). Su estudio prospectivo evaluó a un subgrupo de 142 pacientes de 565 individuos con PSA entre 4,1 y 10 ng/ml, estableció mediante curvas de rendimiento diagnóstico (ROC, *receiver operating characteristic*) 0,15 como punto de corte de DPSA para la indicación de biopsia prostática, con una sensibilidad del 91,3% y una especificidad del 63%¹⁰. Este valor de DPSA ha sido el más utilizado para indicar la realización de una biopsia prostática. Sin embargo, los resultados de las curvas ROC son difícilmente extrapolables a poblaciones con prevalencias diferentes a la muestra estudiada; de esto deriva la importancia de establecer puntos de corte acorde con la frecuencia diagnóstica de CaP en nuestros pacientes.

En el conocimiento de los autores del presente trabajo, en Argentina no existen investigaciones que establezcan la utilidad de este índice o su punto de corte ideal para la solicitud de BP, tampoco publicaciones que comparen la exactitud diagnóstica de este índice con la del PSA, a la hora de indicar la realización de BP en la "zona gris" (PSA entre 4,1 y 10 ng/ml).

OBJETIVO

El objetivo de esta investigación es establecer la vinculación entre DPSA y detección de CaP, y establecer los estadígrafos de diagnóstico del DPSA en diferentes puntos de corte.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio analítico retrospectivo de 994 pacientes sometidos a BP en el período comprendido entre marzo de 2001 y noviembre de 2014. En la muestra poblacional se consideraron edad, valores de PSA aportados por el paciente, volumen prostático, DPSA,

número de muestras en cada biopsia y resultado histopatológico de la biopsia.

Se incluyeron pacientes con valores de PSA entre 0 y 10 ng/ml y con número de muestras en la biopsia ≥ 8 .

Se excluyeron pacientes con determinación de PSA con antigüedad mayor o igual a 30 días de la BP o diagnóstico previo de CaP.

Ecografía transrectal y biopsia

La ecografía transrectal se efectuó con un ecógrafo (Philips Envisor) con traductor endocavitario de 5 MHz y guía para punción; se utilizó una pistola automática y una aguja (ProMag) de 18 Gauge para realizar el esquema randomizado de 8, 12, 14, 18 y 24 muestras; la medición de la próstata se realizó en centímetros cúbicos mediante el cálculo de sus 3 diámetros; el análisis histopatológico de las muestras fue llevado a cabo por el mismo grupo de patólogos con la técnica de hematoxilina-eosina y eventual marcación inmunohistoquímica¹¹.

Cálculo del tamaño de la muestra

Se utilizó el método para pruebas de diagnóstico, teniendo como hipótesis que la DPSA presentaría una mayor especificidad (en comparación con el PSA), se estableció para una sensibilidad del 50% y una especificidad del 99%, con un intervalo de confianza (IC) del 95% un total de pacientes necesarios de 194 (97 con CaP y 97 con patología benigna).

Análisis estadístico

Los datos se almacenaron en una hoja de cálculo de microsoft excel, que fue analizada posteriormente con el programa estadístico Stata 14. La estadística descriptiva se realizó mediante estadígrafos de tendencia central (media y desviación estándar \pm); debido a que las variables estudiadas fueron del tipo continuo, se compararon utilizando el test de Student considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

El análisis de las curvas ROC se efectuó mediante un análisis discriminante por medio de una regresión logística; la edad se manejó como una variable con interacción y se realizó una comparación de la DPSA por cada decenio de vida.

Se representó gráficamente la sensibilidad de la prueba frente a 1-especificidad; para el PSA, volumen prostático y DPSA se calculó el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) e IC 95%, con los cuales se compararon las tres variables mencionadas.

RESULTADOS

Se revisaron los reportes de 994 pacientes y se excluyó del análisis estadístico a 227 debido a que presentaban un PSA $\geq 10,1$ ng/ml.

En total, se analizaron 767 pacientes, de los cuales 463 presentaron resultado histopatológico benigno y 304 resultado maligno; el rango y la media de las variables fueron las siguientes: edad rango entre 42 y 89 años, media de $66 \pm 8,0$ años; PSA rango entre 1,2 y 10 ng/ml, media de $6,12 \pm 2,06$ ng/ml; volumen prostático medio de $51,39 \pm 27,37$ gramos, rango entre 13 y 221 gramos; DPSA media $0,14 \pm 0,08$ ng/ml/cm³ rango entre 0,0 y 0,69 ng/ml/cm³. Del total de pacientes, 665 se encontraban en la denominada "zona gris" (PSA de 4 a 10 ng/ml), en donde 267 (40,15%) presentaron resultado histopatológico maligno y 398 (59,85%) benigno. En la Tabla 1 se muestran las variables descriptoras para pacientes con reporte patológico de malignidad y benignidad con su significación estadística en cuanto a edad, PSA, volumen prostático y DPSA.

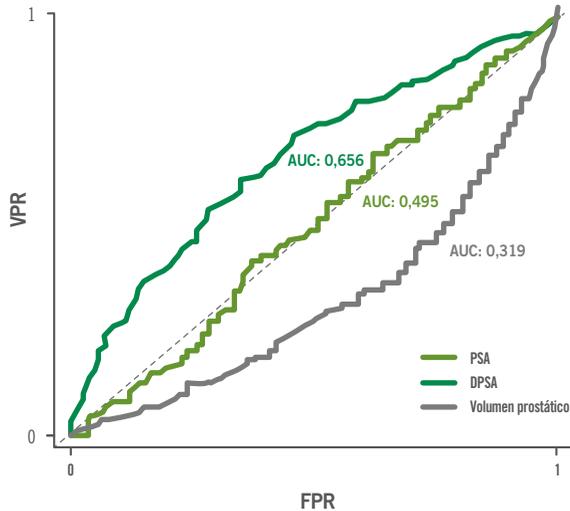
Variable	Resultado de la biopsia			
	Maligno	Benigno	Valor t	Valor de p
Edad	68,23 \pm 8,01	64,73 \pm 7,80	-6,0083	0,00001
PSA	6,10 \pm 2,03	6,13 \pm 2,08	0,1764	0,8600
Vol. prostático	43,09 \pm 22,86	56,83 \pm 28,72	7,0098	0,00001
DPSA	0,169 \pm 0,089	0,128 \pm 0,070	-7,2035	0,00001

Referencias: DPSA, densidad del antígeno prostático específico; PSA, antígeno prostático específico (prostate-specific antigen).

Tabla 1. Descripción de algunas variables de nuestra muestra poblacional

La diferencia entre patología benigna y maligna de los valores del PSA fue de 0,026 ng/dl, sin ser estadísticamente significativa. Los pacientes que presentaron malignidad fueron 3,49 años mayores, un volumen prostático menor del orden de 13,74 gramos y una DPSA 0,041 mayor en comparación con los pacientes con patología benigna.

La Figura 1 muestra las curvas ROC del PSA, volumen prostático y DPSA. El área bajo la curva (AUC) de la DPSA, volumen prostático y PSA fue de 0,6560 (IC 95%: 0,6159-0,6961), de 0,3191 (IC 95%: 0,0280-0,357) y de 0,4952 (IC 95%: 0,4533-0,5371), respectivamente.



Referencias: AUC, área bajo la curva (*area under the curve*); DPSA, densidad del antígeno prostático específico; VPR, tasa de verdaderos positivos (*true positive reason*); FPR, tasa de falsos positivos (*false positive reason*); PSA, antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*); ROC, curvas de rendimiento diagnóstico (*receiver operating characteristic*).

Figura 1. Gráfica de la curva ROC para la DPSA, PSA y volumen prostático

La Tabla 2 reporta diferentes puntos de corte para el PSA y la DPSA, así como su respectiva sensibilidad, especificidad y *likelihood ratio* positivo y negativo.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Lr+	Lr-
2,5	95,39%	3,89%	0,9925	1,1846
3,0	95,07%	5,83%	1,0095	0,846
3,5	92,76%	7,56%	1,0035	0,9573
4,0	89,47%	12,53%	1,0229	0,8403
4,5	79,93%	19,65%	0,9949	1,0209
0,01	99,01%	0,22%	0,9923	4,5691
0,07	90,79%	18,14%	1,1091	0,5077
0,10	80,26%	39,09%	1,3178	0,5049
0,12	71,38%	53,56%	1,5372	0,5343
0,14	58,88%	65,23%	1,6933	0,6304
0,15	52,96%	71,92%	1,8862	0,6540

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Lr+	Lr-
0,16	46,38%	74,95%	1,8513	0,7154
0,17	42,76%	78,40%	1,9799	0,7300
0,18	38,16%	82,29%	2,1545	0,7515
0,19	33,88%	86,39%	2,4900	0,7653
0,2	29,93%	87,47%	2,3896	0,8010
0,21	26,64%	89,20%	2,4673	0,8224
0,22	24,67%	92,01%	3,0872	0,8187
0,23	23,03%	92,87%	3,2307	0,8288
0,24	19,74%	93,95%	3,2636	0,8543
0,25	17,11%	94,60%	3,1679	0,8763
0,26	13,49%	95,68%	3,1222	0,9042
0,28	10,53%	96,76%	3,2491	0,9247
0,3	7,89%	97,41%	3,0460	0,9456
0,38	2,96%	99,57%	6,8536	0,9746

Referencias: DPSA, densidad del antígeno prostático específico; PSA, antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*).

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y *likelihood ratio* (LR) positivo (+) y negativo (-) a diferentes puntos de corte para PSA y DPSA

Debido a que se estableció la edad como una variable con interacción en nuestro modelo de regresión (*odds ratio* [OR]: 1.6407; $p=0,001$), exploramos las diferencias entre la DPSA de los pacientes con CaP versus patología benigna para cada decenio (Tabla 3).

Edad	Benigno	Media DPSA	Maligno	Media DPSA	Total	Valor p^*
40	16 (88,89%)	0,1426	2 (11,11%)	0,0324	18 (100%)	0,0594
50	96 (74,42%)	0,1455	33 (25,58%)	0,1569	129 (100%)	0,4360
60	214 (61,67%)	0,1283	133 (38,33%)	0,1719	347 (100%)	0,0000
70	125 (52,52%)	0,1143	113 (47,48%)	0,1682	238 (100%)	0,0000
80	12 (34,29%)	0,1035	23 (65,71%)	0,1953	35 (100%)	0,0060
Total	463 (60,37%)	0,1280	304 (39,63%)	0,1697	767 (100%)	0,0000

Referencias: * Valor p de la dif. de la DPSA, DPSA, densidad del antígeno prostático específico.

Tabla 3. Malignidad según el decenio de vida (claves de cada celda: frecuencia, porcentaje en la fila)

DISCUSIÓN

El PSA es considerado como un buen marcador tumoral para el CaP, pero muestra ciertas limitaciones y, pese a tener especificidad de órgano, el PSA no es totalmente fiable para el diagnóstico del CaP¹², especialmente para valores entre 4,1 y 10 ng/ml. Es en este rango de valores donde se encuentra el gran dilema respecto de si se debe realizar una BP, debido a que los resultados del PSA no muestran diferencias significativas entre CaP y patología benigna¹³.

En nuestra investigación lo expuesto anteriormente se confirmó, ya que la diferencia de PSA entre resultado histopatológico maligno y benigno no fue estadísticamente significativa ($p=0,86$) y su capacidad de discriminación medida mediante el AUC contuvo el 0,5 (IC 95%: 0,45-0,53).

Nuestros resultados indican que la DPSA es una medida con alto grado de utilidad, ya que presenta asociación con CaP logrando un incremento en su detección del 16% (según cifras del AUC) en comparación con el PSA. Estos datos se asemejan a lo reportado por Mosquera Madera y colaboradores¹⁴, quienes informan una diferencia significativa entre pacientes con hiperplasia prostática benigna y CaP en cuanto a la DPSA (0,20 versus 0,25; $p=0,001$).

En nuestro estudio, el 60,4% de los pacientes en la "zona gris" presentó resultado histopatológico benigno un 10% menos de lo comunicado por otros autores^{8,14} y el 39,6% presentó resultado histopatológico de malignidad que de no haberseles solicitado BP hubiesen sido dados de alta del algoritmo diagnóstico de CaP erróneamente.

Nuestro análisis de las curvas ROC muestra que el IC 95% de la DPSA no contiene el 0,5; por lo que podemos afirmar que en nuestra población esta prueba es útil. También podemos sugerir que el punto de corte debería ser de 0,07 para una sensibilidad del 90,79% y una especificidad del 18,14%, similar a lo reportado por Catalana y colaboradores (0,078)⁸.

Lo anterior contrasta con la investigación original de Benson y colaboradores¹⁰, quienes establecieron mediante curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) 0,15 como punto de corte de la DPSA para la indicación de biopsia prostática, con el fin de obtener una sensibilidad del 91,3% y una especificidad del 63,0%. Este valor

de la DPSA ha sido el más utilizado para indicar la realización de una biopsia prostática en nuestro medio; sin embargo, si se tomase 0,15 como punto de corte en nuestra serie se obtendría una sensibilidad del 52,96% y una especificidad del 71,92%, muy por debajo de lo esperado¹⁰.

Vale la pena mencionar el estudio de Dinçel y colaboradores¹⁵, quienes evaluaron a 95 pacientes con PSA en la "zona gris", de los cuales el 21% presentaba CaP y, al igual que en nuestro estudio, encontraron una diferencia significativa en la media del DPSA ($p<0,01$) entre pacientes con patología benigna versus CaP sin encontrar significancia estadística en cuanto al PSA. Sin embargo, aunque el AUC de la DPSA fue mayor que la del PSA en este estudio la diferencia no fue estadísticamente significativa. Estos datos se asemejan a lo comunicado por Otori y colaboradores¹⁶, quienes informan en su cohorte de pacientes que aunque la DPSA de 0,15 es más específica y posee un valor predictivo positivo más alto en comparación con el tacto rectal, la ecografía transrectal y el PSA en suero mayor a 4,0 ng/ml, fue significativamente menos sensibles. La DPSA en este trabajo no fue capaz de identificar el subconjunto de bajo riesgo en 80 pacientes con un nivel normal de PSA y tampoco aportó información adicional en 82 pacientes con un nivel alto de PSA (10 ng/ml o mayor), en donde el 15% tenía una DPSA inferior a 0,15 y solo el 8% tenía cáncer; es por esto que nosotros en nuestro análisis no incluimos a pacientes con PSA mayor a 10 ng/ml.

Investigaciones más recientes como la de Arrabal-Polo y colaboradores¹⁷, en donde estudiaron a 109 pacientes con PSA en la "zona gris", de los cuales 49 presentaban biopsia de próstata positiva para malignidad, encontraron una diferencia significativa en la DPSA (malignidad: 0,24 versus benignidad: 0,17; $p=0,002$). La investigación de Murray y colaboradores¹⁸ realizada en población chilena, que puede considerarse con cierta similitud demográfica a la argentina, reporta una diferencia de DPSA entre benignos y malignos de 0,16 (IQR: 0,11-0,25) versus 0,13 (IQR: 0,09-0,17), respectivamente ($p<0,001$) y para un valor de DPSA mayor a 0,15 una sensibilidad del 51,2% (IC 95%: 44,7-57,8) y una especificidad del 67,7% (IC 95%: 63,0-72,0), datos que son muy similares a nuestro estudio al igual que el AUC de la DPSA que fue 0,62 (IC 95%: 0,58-0,66). Sin embargo, el IC del AUC en esta última comunicación contiene el 0,5 a

diferencia de lo reportado en la nuestra, que podría atribuirse a que el número de casos que incluyeron fue inferior al que nosotros analizamos.

Es importante recalcar que la decisión de indicar una biopsia de próstata no se debe basar únicamente en el valor de la DPSA, sino que se toma teniendo en cuenta factores como la edad, los antecedentes del paciente, el tacto rectal, los resultados de otros tests y el juicio clínico del urólogo u oncólogo¹⁴.

Finalmente, debe mencionarse como limitaciones de esta investigación su carácter retrospectivo, que la determinación del PSA prebiopsia no proviene de un mismo laboratorio y que se desconocen las características palpatorias de la próstata al igual que de otras variables distractoras, como lo pueden ser el índice de masa corporal y algunas comorbilidades del paciente.

CONCLUSIONES

En la muestra estudiada la DPSA tuvo valores más altos en los pacientes con patología maligna de forma significativa en comparación con el PSA en el rango de 0 a 10 ng/ml, siendo éste (DPSA) un biomarcador más sensible y específico con el que se podrían evitar biopsias prostáticas innecesarias.

La población argentina es un grupo étnico diverso por lo cual es difícil extrapolar curvas de rendimiento diagnóstico realizadas en otras poblaciones; nuestro análisis nos hace sugerir que para alcanzar una sensibilidad alta (90,79%) a la hora de establecer CaP, el punto de corte de la DPSA debería ser 0,07.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Key Statistics for Prostate Cancer. How common is prostate cancer? Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html> [Último acceso 14 de marzo, 2016].
2. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, y cols. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013 Apr; 14 (5): 391-436.
3. American Cancer Society. Tests for Prostate Cancer. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging>

/how-diagnosed.html [Último acceso 14 de marzo, 2016].

4. Papsidero LD, Kuriyama M, Wang MC, Horoszewicz J, Leong SS, Valenzuela L, y cols. Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells. *J Natl Cancer Inst*. 1981 Jan; 66 (1): 37-42.
5. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer*. 2008 Apr; 8 (4): 268-78.
6. Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Médica Argentina, Federación Argentina de Urología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Patología, Sociedad Argentina de Radiología, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Sociedad Argentina de Urología. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades/Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. Argentina, 2014.
7. Martínez Jabaloyas JM, García Morata F, Villamón Fort R, Pastor Hernández F, Gil Salom M, García Sisamón F. [Value of prostate-specific antigen density and transitional-zone prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer] [Artículo en español]. *Actas Urol Esp*. 2003 Jun; 27 (6): 442-9.
8. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, y cols. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*. 1995 Oct; 274 (15): 1214-20.
9. Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ, Asgari M, Shakiba M. Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men. *J Urol*. 2009 Summer; 6 (3): 182-8.
10. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, y cols. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar; 147 (3 Pt 2): 815-6.
11. Kozima S, Costanza J, Cubillos S, Espitaleta JD, Hernández Pinzón J, Gallo JC, y cols. Biopsia prostática randomizada: ¿influye el número de muestras y el valor del PSA para la detección del cáncer prostático? *Rev Argent Radiol*. 2016; 80: 7-15.

12. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991 May; 145 (5): 907-23.
13. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, y cols. 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 May 20; 279 (19): 1542-7.
14. Mosquera Madera J, Pinto Sierra I, Enguix Armada A, Sahagún Argüello JL. [Usefulness of free/total PSA ratio and PSA density in distinguishing benign prostatic hypertrophy from prostatic cancer] [Artículo en español]. *Actas Urol Esp*. 2001 Oct; 25 (9): 651-5.
15. Dinçel C, Caşkurlu T, Taşçi AI, Cek M, Sevin G, Fazlıoğlu A. Prospective evaluation of prostate specific antigen (PSA), PSA density, free-to-total PSA ratio and a new formula (prostate malignancy index) for detecting prostate cancer and preventing negative biopsies in patients with normal rectal examinations and intermediate PSA levels. *Int Urol Nephrol*. 1999; 31 (4): 497-509.
16. Ohori M, Dunn JK, Scardino PT. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer? *Urology*. 1995 Nov; 46 (5): 666-71.
17. Arrabal-Polo MA, Domínguez-Amillo A, Cano-García Mdel C, Arrabal-Martín M, López-Carmona Pintado F, Cózar Olmo JM. [Is it possible to increase the specificity for the performance of prostatic biopsy in patients with PSA between 4 and 10 ng/ml and free/total PSA ratio < 20%?] [Artículo en español]. *Arch Esp Urol*. 2015 Sep; 68 (7): 595-601.
18. Murray NP, Reyes E, Fuentealba C, Orellana N, Morales F, Jacob O. Comparison of the formula of PSA, age, prostate volume and race versus PSA density and the detection of primary malignant circulating prostate cells in predicting a positive initial prostate biopsy in Chilean men with suspicion of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (13): 5365-70.