

MARKØRER

Prostata specifikt antigen (PSA) er i dag den eneste rutinemæssigt anvendte serologiske markør til diagnostik, screening og stadieinddeling, derudover er PSA i mange sammenhænge en af de mest betydende faktorer for prognose før iværksættelse af behandling og som og en behandlingsmonitorering for PC (1). PSA måling er uløseligt forbundet med PC. PSA er en bedre prædikator for PC end rektaleksploration (DRE) eller ultralydscanning (TRUS). PSA er den bedste prædikator for knoglescintigrafiske fund af knoglemetastaser, hos patienter med knoglemetastaser kan tillige anvendes alkaliske fosfataser. En række nye markører, der kan finde anvendelse i forbindelse med diagnostik og monitorering er under udvikling og afprøvning.

Prostata specifikt antigen – PSA

PSA er et organspecifikt glycopeptid (molekylvægt =34.000 daltons) som udelukkende produceres i kirtelcellerne i prostata og oprindeligt isoleret i ejakulatet (2-4). PSA er et proteolytisk enzym, hvis fysiologisk funktion er at opløse den koagulerede sædvæske, og PSA koncentrationen i ejakulatet er 10^6 gange højere end serum serumkoncentrationen.

Serum PSA udviser kun ubetydelige døgnvariationer og halveringstiden i serum er ca. 3 døgn (5-9). I serum findes en mindre del af PSA frit, mens hovedparten er bundet til hovedsagelig proteasehæmmere som alfa-1-antichymotrypsin og alfa-2-macroglobulin (4,10,11). Normalt angives totalt PSA (tPSA) som er summen af frit PSA

(fPSA) og bundet (complex) PSA (bPSA). Herhjemme anvendes hyppigst en Hybritech eller ”Hybritech-kompatibel” metode med et normalområde mellem 0,1 og 4,0 ng/ml.

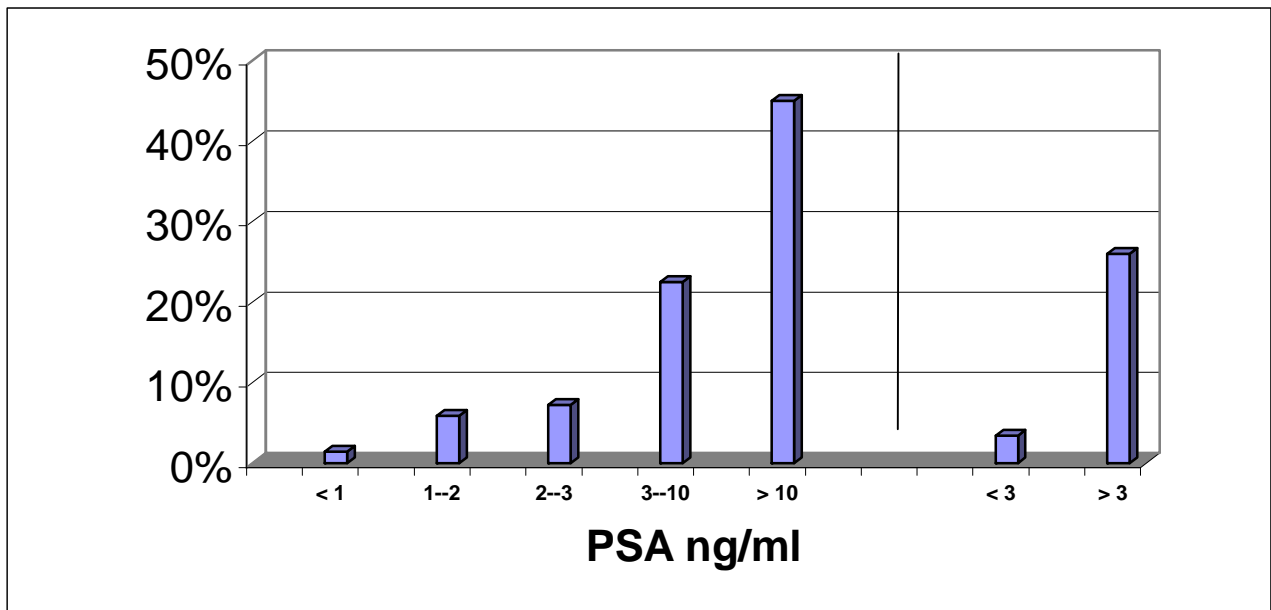
PSA er *vævs-* og *ikke cancer-* specifikt, hvilket har betydning, da forhøjede værdier af PSA forekommer i forbindelse med en række almindelige tilstande - herunder instrumentering af urinvejene, benign prostata-hyperplasi (BPH), urinvejsinfektion/prostatitis, akut urinretention eller stor residualurin, prostatamassage, TRUS med eller uden samtidig biopsi (12-17). Invasive procedurer som prostatabiopsi og TURP for BPH kan øge PSA med op til faktor 55 hvorimod TURP for prostatacancer kun giver beskedne PSA-forhøjelser. I efterforløbet og flere år senere efter TURP kan PSA-værdierne ses meget lave (18,19). Rektaleksploration, kateterbehandling, fysisk aktivitet og ejakulation giver sædvanligvis ingen klinisk signifikant påvirkning af PSA (12). Behandling med 5-alfa-reduktasehæmmere nedsætter PSA-koncentrationen med ca. 50%, hvorimod

ratio mellem fPSA og tPSA ikke påvirkes nævneværdigt (20,21). Ved stigende PSA-værdi over udgangsværdien under behandling med 5-alfa-reduktasehæmmere bør man mistænke malignitet. Derudover er der en tendens til stigende PSA med stigende alder (22).

Da en forhøjet PSA-værdi kan få vidtrækkende konsekvenser i form af kontroller, TRUS og biopsier bør man så vidt muligt undgå at tage PSA, hvis der findes risiko for fejlagtige værdier. Ved tilstedeværelse af faktorer, der kan påvirke PSA-værdien, eller ved behandling med 5-alfa-reduktasehæmmere, anbefales det at gentage PSA-målingen enten ca. 4 uger, når den tilgrundliggende sygdom er behandlet eller efter seponering af 5-alfa-reduktasehæmmere.

PSA i diagnostik

PSA anvendes i stigende grad til tidlig diagnostik, oftest i kombination med DRE og efterfølgende TRUS ved enten forhøjet PSA eller klinisk mistanke om PC. PSA's diagnostiske potentiale er begrænset, da PSA ikke er cancer men kun vævsspecifikt. Dette betyder, at mange benigne tilstande i prostata kan influere på serumkoncentrationen af PSA. Således vil nogle patienter med BPH have forhøjet PSA og en stor procentdel af patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer have PSA-værdier inden for normalområdet (13). Sensitivitet, specificitet, og både positiv og negativ prædiktiv værdi af PSA måling afhænger dels af patientmaterialet dels af den anvendte "cut-off value" for biopsi (23-27). Specielt vigtig i forbindelse med anvendelse af PSA som hjælpemiddel til identifikation af patienter med mulig PC er tilstedeværelsen af samtidig BPH. Blandt mænd med BPH påvises PSA koncentrationer mellem 4.1 og 10.0 ng/ml hos 18 - 46 % og >10.0 hos ca. 10 % (28-34). Hos patienter med lokaliseret PC findes serum PSA <4.0 ng/ml hos 38-45%, serum PSA mellem 4.1 og 10.0 ng/ml hos 26 - 44% og serum PSA >10 ng/ml hos 11 - 36 % (30-32). Det er således vanskeligt at fastlægge en PSA-tærskelværdi, der som enkeltstående diagnostisk test bør føre til biopsi. Blandt 50-66 årige mænd med PSA værdier mellem 3 og 4 fandtes prostatacancer hos 13,2 % (35) Mange anvender fortsat < 4ng/ml som "normalt", mens nogle anbefaler biopsi, når PSA overskrider 2.5 ng/ml (36). De positive prædiktive værdier af serum PSA niveauer målt hos asymptomatiske mænd i et svensk studie (37) fremgår af Figur 1, og er i god overensstemmelse med hvad der er fundet af andre (38-41).



Figur 1 Den positive prædiktive værdi af PSA-måling, det vil sige andelen af personer med PSA i et givet interval, henholdsvis personer med PSA < 3 og personer med PSA > 3, der udviklede prostatacancer. Modificeret efter Hugosson et al.(37)

I forbindelse med screeningsstudier og i forbindelse med et randomiseret studie vedrørende den mulige PC reduktion ved behandling med finasterid er det klart, at PC forekommer også ved meget lave PSA værdier (42-44). Værdien af PSA måling i forbindelse med diagnostik af PC skal ses i sammenhæng med det terapeutiske mål. Da screening ikke anbefales er der indtil videre ikke belæg for at ændre ved den arbitrært valgte grænseværdi for prostatabiopsi på 4 mg/ml.

Som det fremgår, repræsenterer PSA intervallet under 10 ng/ml en diagnostisk gråzone, hvor man har forsøgt at optimere sensitivitet og specificitet af PSA på forskellig måde ved supplerende måling af forskellige PSA-former som f.eks. fPSA, bPSA, ratioen fPSA/tPSA samt andre indtil videre eksperimentelle PSA-former og andre kallikreniner, eller ved at inddrage andre mål i vurderingen af PSA-værdien.

Aldersrelaterede PSA-normalområder I et amerikansk studie på mænd mellem 40 og 79 år fandtes PSA, udover at korrelere med prostatavolumen, også at korrelere med alder (22) Ud fra resultatet har man konstrueret aldersrelaterede referencegrænser for PSA. Disse referenceværdier kan være vejledende, men er dog aldrig blevet internationalt accepteret som gængse standarder med lavere tærskelværdi (2.5 ng/ml) for yngre og højere tærskelværdi (6.5 ng/ml) for ældre mænd. Gevinsten

ved aldersrelaterede PSA-værdier er en øget sensitivitet blandt yngre og en højere specificitet hos ældre (45-48).

PSA-density, hvor PSA koncentrationen relateres til prostatas volumen målt med TRUS (PSA værdien divideret med ml prostatavæv), således at værdier >0.15 er indikative for PC og dermed for biopsitagning. Metodens sikkerhed mindskes, da forholdet mellem mængden af PSA-secernerende epithel og fibromuskulært stroma, varierer meget hos patienter med BPH. Værdien af PSA-density har således ikke kunne reproducere af alle (46;49-54) Som en udbygning af PSA-density har forholdet mellem transitions-zonens volumen og PSA-værdien været anvendt, for at opnå en bedre diskrimination mellem PC og BBH (55). Denne metode eliminerer delvist noget af den usikkerhed der er ved måling af PSA-density.

PSA-velocity, hvor PSA måles som funktion af tiden, således at PSA stigninger >0.75 ng/ml/år tyder på PC (56-59). Metoden begrænses af en variation i PSA koncentrationen på op til 30%. PSA-velocity må derfor baseres på mindst 3 målinger over en ca. 2 årig periode. I forbindelse med PSA-baseret screening er værdien af PSA-velocity omdiskuteret. Nogle finder, at metoden medfører unødvendige biopsier, mens andre finder, at den overser potentielt klinisk relevante tilfælde af PC (60-62).

Måling af ratio mellem frit PSA/total PSA. Hos patienter med PC er ratioen lavere end hos patienter med BPH. Dette skyldes at PSA hos patienter med PC er bundet til alfa-1-antichymotrypsin i større grad end ved BPH og hos normale (63-66). Med anvendelse af varierende tærskelværdier for ratioen (0.15-0.21) er opnået en øgning af den diagnostisk specificitet til over 90% uden (eller med minimalt) tab af sensitivitet således at antallet af falsk positive PSA-prøver kan halveres (67-69). Værdien af frit/total ratio synes mest oplagt ved diagnostik hos patienter med PSA < 10 ng/ml. En lav ratio vil f.eks. styrke indikationen for fornyet biopsi efter initialt benigne biopsisvar og vil kunne eliminere 15-40% af alle unødige biopsier (67,70).

PSA doubling time . Under en antagelse af eksponentiel stigning i PSA kan doblingstid (dobling time)beregnes ud fra gentagne PSA målinger, doblingstiden kan anvendes til at differentiere mellem tilvækst på grund af BPH og PC (71-73). Det anbefales at anvende opslag på Memorial Sloan-Kettering (www.mskcc.org) til beregning af PSA-doblingstid. PSA doblingstid adskiller sig fra

PSA-velocity ved at vurdere tilvæksten i forhold til udgangspunktet. PSA doblingstid kan anvendes i en række situationer, fra planlægning af behandling (74,75), over vurdering af risiko for progression efter behandling (76,77) til effekt mål hos patienter med behov for kemoterapi (78). Værdien af PSA-doblingstid er omdiskuteret (79)

PSA i stadietdeling

Flere undersøgelser har vist, at der er en god korrelation mellem serum-PSA og sygdommens stadium (33,80). Ved serum PSA <4.0 ng/ml findes intrakapsulær cancer hos 70-80%, mens PSA >10 ng/ml indikerer ekstrakapsulær tumorvækst hos mere end 50%, og PSA >50 ng/ml vil betyde lymfeknudemetastaser hos næsten 100% og fjernmetastaser hos omkring 80% af patienterne. Ved PSA på mellem 4,0 og 50,0 vil omkring 60% have klinisk lokaliseret PC.(33,81-87). Ved PSA værdier <20 ng/ml på diagnosetidspunktet er skintigrafisk påviselige metastaser sjældne. Hvis patienten i øvrigt ikke frembyder kliniske tegn på knogle-metastaser, kan scintigrafi i sådanne situationer undlades. Selv hos patienter, der er kandidater til kurativ behandling kan skintigrafi undlades, når PSA er < 10ng/ml og Gleason score < 6 (83,87-89). Flere argumenterer for at lymfadenektomi før radikal prostatektomi kan undlades hos patienter med gunstige præoperative parametre (90,91). Som det fremgår kan PSA-værdien ikke definitivt angive stadiet af sygdommen hos den enkelte patient og kan således ikke benyttes alene til afgørelse af den definitive behandling. Flere forfattere har imidlertid vist at kombinationen af serum PSA, T-kategori og histologisk gradering vurderet ved Gleason score kan forudsige det patoanatomiske stadium hos patienter med klinisk lokaliseret PC (16,80,86)

PSA monitorering af behandling

Efter radikal prostatektomi skal serum PSA blive umålelig, dvs. < 0,1 ng/ml. Selvom dette niveau nås efter 3 uger, er det de fleste steder praksis først at måle PSA efter 3 måneder. Visse undersøgelser tyder dog på, at værdier op til 0,4 ng/ml ikke nødvendigvis indikerer behandlingssvigt og forhøjet PSA efter radikal prostatektomi kan skyldes efterladt benign væv (92-94). Hos patienter med stabilt lavt PSA efter radikal prostatektomi er rektaleksploration ikke nødvendig, idet lokalt recidiv i fravær af PSA stigning er ekstremt sjældent. Stigende PSA værdier efter radikal kirurgi (> 3mdr. efter operation) prædikerer cancerprogression (95-100). Bliver PSA aldrig umåleligt eller stiger hurtigt må fjernmetastaser (mikrometastatisk sygdom) mistænkes, pT3b tumor, positive lymfeknuder og/eller Gleason score 8 eller højere øger mistanken, modsat taler en

sen PSA stigning > 1 år kombineret med enten lokalavanceret cancer (pT3a), positive resektionsrande eller Gleason score < 8 , langsom PSA stigning (velocity $< 0,75$ ng/ml/år) eller PSA doblingstid > 1 år for lokal recidiv (101-104). Ved stigende PSA efter radikal prostatektomi er der hos asymptomatiske patienter ikke indikation for knoglescintigrafi før tidligst ved PSA > 20 ng/ml. (105). Undersøgelser har vist, at incidensen af positiv scintigrafi er $< 5\%$ ved PSA under 40 (106). PSA doblingstiden efter radikal prostatektomi kan identificere patienter med lang klinisk recidivfri overlevelse og lav risiko for død af PC, og kan således være retningsgivende i forbindelse med eventuel salvage strålebehandling (107).

Efter intenderet kurativ strålebehandling bliver PSA ikke umålelig, da prostata-vævet bevarer evnen til PSA produktion, 80% af patienterne opnår PSA < 4 ng/ml. Der er tidligere arbejdet med ASTRO kriterier for biokemisk recidiv, disse er senere erstattet af de såkaldte Phoenix kriterier, hvor recidiv kriteriet er opfyldt hvis PSA når nadir + 2 (108,109). Det optimale nadir (laveste værdi) er omdiskuteret, men 90% af behandlede patienter er uden PSA stigning efter 5 år, hvis nadir er < 0.5 ng/ml (110,111). PSA < 2 ng/ml. 12 måneder efter endt strålebehandling er forbundet med bedre prognose end højere PSA efter 12 måneder (112). Er nadir højere, reflekteres det i stigende risiko for PSA stigning og progression. Tiden til nadir kan være mere end ét år. Stigende PSA prædikerer praktisk talt i alle tilfælde cancerprogression (113-120). Rektaleksploration efter strålebehandling er vanskelig at tolke og har sjældent værdi. Antal positive biopsier før strålebehandling har kun ringe prognostisk betydning (121), mens forekomsten af positive biopsier efter endt strålebehandling prædikerer PSA-progression, inden for de første 2 år efter endt strålebehandling er tolkningen af biopsier vanskelig (se patologiafsnittet) (122,123).

Hormonmanipulation vil hos ca. 90% af patienter med avanceret PC medføre et signifikant fald i PSA koncentrationen afhængigt af tumors androgenfølsomhed (124-126). 50-60% af M-1 patienter vil opnå PSA < 4 ng/ml, men nadir nås hos nogle først efter 6-8 mdr. Fald i PSA efter 3 mdr.s behandling anvendes som vigtigt objektivt kriterium for behandlingseffekt og repræsenterer den stærkeste prognostiske faktor for patientens overlevelse (125,127-129). For M-1 patienter er PSA fald til < 4.0 ng/ml foreneligt med en gennemsnitlig overlevelse på 42 måneder, hvorimod et mindre fald betyder en kortere overlevelse (125, 127-130). Stigende PSA er udtryk for svigtende tumorkontrol og forudgår klinisk progression med typisk 6 mdr. (126,131). Hos få patienter stiger PSA ikke ved progression, dels fordi hormonmanipulation formentlig kan supprimere

tumorcellernes PSA produktion uden samtidig effekt på tumorvæksten, og dels fordi meget lavt differentierede og anaplastiske tumorer kun i meget ringe grad producerer PSA (132). Hos patienter i 2.linie hormonmanipulation kan fald og stigning i PSA også anvendes som respons- eller progressions kriterium, selvom PSA ekspresion reflekterer ændringer i tumorbyrde betydeligt mindre pålideligt hos disse patienter med ofte mere dedifferentieret cancer (133). Hos patienter, der har været behandlet med både hormon – og kemoterapi kan PSA være mindre egnet til vurdering af respons (134).

PSA værdier kan enten alene eller i kombination med enten PSA velocity eller PSA doblingstid anvendes til at finde det bedste tidspunkt for iværksættelse af hormonbehandling hos patienter behandlet med observation og i biokemisk progression, idet iværksættelse af antiandrogen behandling hos patienter med klinisk lokaliseret PC og PSA under 20 ng/ml ikke er vist at reducere mortaliteten, mens patienter med lokalavanceret cancer har gavn af hormonbehandling tidligere (135). Andre har fundet, at PSA < 50 ng/ml og PSA doblingstider > 12 måneder har lav risiko for PC relateret død (136).

ALKALISKE FOSFATASER (ALP)

Knoglemetastaser ved PC metastaser er sædvanligvis karakteriseret ved osteoblastisk aktivitet med øget serum koncentration af ALP i 50 % - 90 % af tilfældene). Øget ALP koncentration ses også at forudgå fremkomsten af påviselige knoglemetastaser (137,138).

Ved etablerede knoglemetastaser korrelerer en normal ALP koncentration forud for hormonmanipulation med en lav metastasebyrde og indikerer en signifikant længere cancerspecifik overlevelse og mindre risiko for knoglerelaterede hændelser end hvis ALP koncentration er forhøjet (138-142). Ofte ses en stigning i ALP 2-4 uger efter påbegyndt hormonmanipulation. Dette "flare" repræsenterer ikke per se progression, men snarere helings-processer. Udtalt "flare" i ALP med stigninger over 50% reflekterer formentlig større ossøs tumorbyrde og er forbundet med dårlig prognose (138,143). ALP kombineret har prognostisk betydning hos patienter med hormonrefraktær PC i forbindelse med behandling med kemoterapi (144,145).

REKOMMANDATIONER

PSA måling bør foretages hos mænd med symptomer og/eller fund, der gør PC til en diagnostisk mulighed. Ved PSA < 10 ng/ml har måling af frit/total PSA supplerende værdi. PSA velocity og PSA doblingstid kan anvendes som supplement ved active surveillance og hos patienter, hvor salvage behandling efter svigt af kurativ behandling overvejes.

PSA-måling bør ikke foretages hos asymptomatiske mænd. En undtagelse er dog mænd med massiv arvelig disposition, se afsnittet om screening.

I diagnostik:

PSA < 4ng/ml, DRE normal: Ikke indikation for biopsi. PSA ratio < 0,15 styrker indikationen for rebiopsi

Ved stadietdeling:

PSA < 20 ng/ml, ingen metastasesymptomer og kurativ behandling ikke aktuel:

Ikke indikation for knogleskintigrafi

Før kurativ terapi:

PSA < 10 ng/ml og Gleason score \leq 6:

Ikke indikation for knogleskintigrafi eller lymfadenektomi.

Under behandling:

PSA umålelig efter radikal prostatektomi hos symptomfri patient:

andre undersøgelser for progression er ikke indiceret

Stigende PSA efter radikal prostatektomi hos symptomfri patient:

Ingen indikation for knoglescintigrafi ved PSA < 20 ng/ml.

Lav og stabil PSA efter kurativ strålebehandling hos symptomfri patient:

Ingen andre undersøgelser for progression er indiceret

Efter begyndt hormonmanipulation hos symptomfri patient:

PSA er eneste nødvendige undersøgelse for objektivt respons

PSA stigning over 20 ng/ml eller PSA doblingstider < 12 måneder hos patienter behandlet konservativ indikerer dårlig prognose og hormonbehandling skal overvejes.

Andre markører ved prostatacancer

Prostata Cancer Gen 3 (PCA-3) er et prostata specifik mRNA som forekommer i forhøjede koncentrationer ved PC (146,147). Stigende PCA-3 score korrelerer med sandsynligheden for positiv biopsi hos mænd med tidligere negative biopsier (148). Der er påvist en korrelation mellem PCA-3 og henholdsvis tumor volumen og risiko for ekstraprostatisk vækst af PC (149,150). PCA-3 kan måles i urin opsamlet efter rektaleksploration (151). PCA-3 er gennemtestet og kommercielt tilgængelig.

Eksperimentelle markører ved prostatacancer

ProPSA omfatter en række ”tidlige” PSA former, det vil sige PSA før fraspaltning af delelementer (152). Højere ProPSA værdier er fundet hos patienter med PC end kontroller med BPH (153). Kombineret med PSA kan ProPSA og forholdet mellem frit PSA og proPSA øge den diagnostiske værdi og reducere antallet af biopsier (154,155). ProPSA niveauet korrelerer med differentieringsgrad og risiko for avanceret PC (156).

Prostata-specifikt membran antigen (PSMA) er et glycoprotein knyttet til cellemembranen (157) Nogle har fundet at PSMA korrelerer til Gleason score og stadie og at PSMA kan anvendes som markør efter behandling (158,159). Mens andre ikke har fundet at PSMA har nogen prognostisk værdi (160, 161). PSMA kan identificeres ved hjælp af radioaktive monoklonale antistoffer, hvilket kan anvendes billeddiagnostisk (Prostascint) (162) og muligvis målrettet terapi (163), men antigenets rolle er fortsat uklar.

Early prostate cancer antigen (EPCA) er et PC associeret protein (164). Ved immunohistokemiske undersøgelser er EPCA både meget sensitivt og specifikt (165,166). Der er udviklet metoder til måling af EPCA i serum, der udviser samme høje sensitivitet og specificitet (167). EPCA kan på sigt få en betydende rolle i tidlig diagnostik.

Human glandular kallikrein 2 (HK2) er biokemisk tæt beslægtet med PSA og forekommer i høje koncentrationer i prostatavæv (168,169). HK2 kombineret med total og frit PSA har højere sensitivitet og specificitet end PSA måling alene, ligesom HK2 korrelerer til lavt differentierede tumorer, avanceret PC og recidivrisiko efter kurativ behandling (170-176).

YKL-40 er en vækstfaktor for bindevæv og endotel. (176,177). YKL-40 har vist sig at have selvstændig prognostisk værdi ved en række cancer former (178-180). YKL-40 har prognostisk værdi hos patienter med metastatisk PC, og ændringer i YKL-40 efter påbegyndt hormonbehandling er associeret til længere overlevelse (181,182)

Urokinase plasminogen aktivator receptor (uPAR) er en ekstracellulær protease. uPAR systemet har betydning ved genopbygning af normalt væv og ved tumor invasion (183,184). Forhøjede uPAR værdier ses hos patienter med PC sammenlignet med patienter med BPH, og uPAR kombineret med andre PC markører øger detektionsraten blandt mænd med PSA < 10 ng/ml (185). Hos patienter med lokaliseret PC er høje uPAR niveauer forbundet med dedifferentierede cancer, øget risiko for glandel metastaser og øget risiko for tidlig biokemisk progression (186-189). Ikke publicerede data har vist, at uPAR niveauet hos patienter med metastatisk PC har både prognostisk værdi og prædikterer behandlingseffekt (190).

Udover de nævnte markører for henholdsvis tidlig PC og monitorering af behandlingsrespons er der en løbende udvikling og lancering af nye markører. For de nævnte markører gælder, at de oftest er i udviklingsfasen, og få markører har formentlig potentialet til at udkonkurrere og erstatte PSA måling.

Referencer

- 1: Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going J Urol 1999;162:293-306.
- 2: Sensabaugh GF. Isolation and characterisation of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. J Forensic Sci 1978;23:106-15.
- : Wang MC, Valenzuela L, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979;17:159-163
- 4: Malm J, Lilja H. Biochemistry of prostate specific antigen, PSA. Scand J Clin Lab Invest 1995;55:15-22.
- 5: Stamey Ta, Teplov DB, Graves H. Identity of PSA purified from seminal fluid by different methods: Comparison by amino acid analysis and assigned extinction coefficients. Prostate 1995;27:198-203.
- 6: Zhang WM, Leinonen J, Kalkkinen N, Dowell B, Stenman UH. Purification and characterization of different molecular forms of prostate specific antigen in human seminal plasma. Clin Chem 1995;41:1567-73.
- 7: Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76:1899-1903.
- 8: Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur J Biochem 1990;194:755-63
- 9: Mermall H, Sothorn RB, Kanabrocki EL, Quadri SF et al. Temporal (circadian) functional relationship between prostate-specific antigen and testosterone in healthy men. J Urol 1995;46:45-53.
- 10: Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H et al. 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. Cancer Res 1991;51:222-6.
- 11: Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha-1 antichymotrypsin. Urol Clin N Am. 1993;20:681-86.

- 12: Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ et al. Effects of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993;42:276-82.
- 13: Bostwick DG, Cooner WH, Denis L et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 1992;70:291-301.
- 14: Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147:810-4
- 15: Oesterling JE. Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumormarker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23.
- 16: Partin AW, Carter HB, Chan DW et. Al. Prostate specific antigen in the staging of localised prostate cancer: Influence of tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-52.
- 17: Bahnson RR. Elevation of prostate specific antigen from bacillus Calmette-Guerin induced granulomatous prostatitis. *J Urol* 1991;146:1368-9.
- 18: Stamey TA, Yang N, Hay AR et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
- 19: Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol* 1989;141:1070-5
- 20: Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* 1996;155:3-9.
- 21: Thompson IM, Pauler AD, Chi C et al. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3076-81.
- 22: Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen S et al. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin N Am* 1993;20:671-80.
- 23: Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61
- 24: Armitage TG, Cooper EH, Newling DWW et al. The value of measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol* 1988;62:584-9.

- 25: Powell CS, Fielding AM, Rosser K et al. Prostate specific antigen – a screening test for prostatic cancer? *Br J Urol* 1989;64:504-6.
- 26: Babain RJ, Mettlin C, Kane R et al. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate cancer Detection Project. *Cancer* 1992;69:1195-1200.
- 27: Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostate cancer. *Br J Urol* 1994;73:538-43.
- 28: Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M et al. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987 138:1181-4.
- 29: Ferro MA, Barnes I, Roberts JB, Smith PJ. Tumour markers in prostatic carcinoma. A comparison of prostate-specific antigen with acid phosphatase. *Br J Urol* 1987;60:69-73.
- 30: Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141(4):873-879.
- 31: Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989; 142(4):1011-1017.
- 32: Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA et al. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1994; 151(1):88-93.
- 33: Kleer E, Oesterling JE. PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993 20:695-704.
- 34: Oesterling JE. Prostate-specific antigen: a valuable clinical tool. *Oncology* 1991; 5:107-22.
- 35: Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, Pihl CG et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen. *J Urol* 1998;159:899-903.
- 36: Brawer MK, Abrahamsson PA, Blumenstein BA et al. PSA and other serum markers. First International Consultation on Prostate Cancer. Scientific Communication International Ltd. 87-140. 1997

- 37: Hugosson J. European randomized study for prostate cancer: results of PSA-related screening in Göteborg. In: Schroeder FH, editor. Recent Advances in Prostate Cancer and BPH. The proceedings of the IV Congress on Progress and Controversies in Urological Oncology (PACIOU IV). Parthenon Publishing Group, 1997: 179-184.
- 38: Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994;151:1283-90.
- 39: Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 1994;152:1520-25.
- 40: Tibblin G, Welin L, Bergstrom R et al. The value of prostate specific antigen in early diagnosis of prostate cancer: the study of men born in 1913. J Urol 1995;154:1386-9.
- 41: Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr. et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990;143:1146-52.
- 42: Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. JAMA 1997;277:1452-5.
- 43: Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl Med J 2009;360:1320-8
- 44: Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of Finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:215-24.
- 45: Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy elderly men: establishment of age-specific ranges. JAMA 1993;270:860-4.
- 46: Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol 1994;152:2037-42.
- 47: Anderson JR, Strickland D, Corbin D et al. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. Urology 1995;46:54-7.

- 48: El-Galley RES, Petros JA, Sanders WH et al. Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening for prostate adenocarcinoma. *Urology* 1995;46:200-4.
- 49: Benson MC, Whang IS, Pantuck A et al. Prostate specific antigen density: a means of dis-tinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6.
- 50: Benson MC, Whang IS, Olsson CA et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:817-21.
- 51: Seaman E, Whang M, Olsson CA et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; 20:653-663.
- 52: Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994 74:1667-73.
- 53: Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br J Urol* 1994; 73(5):538-543.
- 54: Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL et al. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150:369-73.
- 55: Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997; 157(4):1315-1321.
- 56: Carter HB, Pearson JD, Metter E et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate di-ease. *JAMA* 1992 267):2215-20.
- 57: Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am* 1993;20:665-70.
- 58: Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter E et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995;45:591-6.
- 59: Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-7.

- 60: Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ et al. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: Results from a large representative population-based cohort. *Eur Urol* 2009;56:753-60
- 61: Eggener SE, Yossepowitch O, Roehl KA et al. Relationship of prostate-specific antigen velocity to histological findings in a prostate cancer screening program. *Urology* 2008;71:1016-9
- 62: Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH, Schröder FH. Is prostate-specific antigen velocity selective for clinically significant prostate cancer screening ? European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam). *Eur Urol* 2009;55:385-92
- 63: Christensson A, Bjork T, Nilsson O et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100-5.
- 64: Stenman UH, Hakama M, Knekt P et al. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994; 344:1594-98.
- 65: Luderer AA, Chen YT, Soriano TF et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 1995;46:187-94.
- 66: Abrahamsson PA, Lilja H, Oesterling JE. Molecular forms of serum prostate-specific antigen. The clinical value of percent free prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:353-65.
- 67: Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM 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;279:1542-7.
- 68: Jung K, Elgeti U, Lein M et al. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin Chem* 2000;46:55-62.
- 69: Partin AW, Brawer MK, Bartsch G et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2003;170:1787-91.

- 70: Rydén L, Egevad L, Ekman P, Hellström M. Prevalence of prostate cancer at different levels of serum prostate-specific antigen (PSA) and different free:total PSA ratios in a consecutive series of men referred for prostate biopsies. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:302-7
- 71: Carter HB, Morrell CH, Pearson JD et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res.* 1992; 15;:3323-8
- 72: Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Clinical observations on the doubling time of prostate cancer. *Eur Urol.* 1993;23;:60-3.
- 73: Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71:2031-40.
- 74: Klotz LH, Nam RK. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and a number needed to treat analysis. *Can J Urol* 2006;13:48-55.
- 75: Klotz L, Zhang L, Lam A et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:126-31.
- 76: Sengupta S, Myers RP, Slezak JM et al. Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;174:2191-6
- 77: Soto DE, Andridge RR, Pan CC et al. Determining if pretreatment PSA doubling time predicts PSA trajectories after radiation therapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009 ;90:389-94.
- 78: Robinson D, Sandblom G, Johansson R et al. E PSA kinetics provide improved prediction of survival in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2008;72:903-7.
- 79: Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:398-403

- 80: Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE. Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology* 1993;41:207-16.
- 81: Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe EC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer *JAMA* 1993;20:695-704.
- 82: Bostwick DG, Qian J, Bergstralh EJ et al. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 1996;156:1361-7
- 83: Chybowski FM, Keller J, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer. Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991;145:313-8
- 84: Oesterling JE. Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. *Urol Clin N Am* 1993;20:705-11
- 85: 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. *J Urol* 1993;150:110-4
- 86: Partin AW, Kattan MW, Subong ENP et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1445-51
- 87: Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D et al. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996;47:708-12.
- 88: Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992;70:295-8.
- 89: Oesterling JE. Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implications. *Urol Clin North Am* 1993 20:705-11.
- 90: Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedmonte MR. Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology* 1995;46:352-5.
- 91: Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM et al. Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology* 1995;45:270-4.

- 92; Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006 ;24:3973-8
- 93; Djavan B, Zlotta A, Remzi et al. O-timal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000;163:1144-8.
- 94; Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61:365-9.
- 95; Partin AW, Pound CR, Clemens JQ et al. PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993;20:713-25.
- 96; Stein A, deKernion JB, Dorey F. Prostatic specific antigen related to clinical status 1 to 14 years after radical retropubic prostatectomy. *Br J Urol* 1991;67:626-31.
- 97; Stamey TA, Yang N, Hay AR et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
- 98; Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol* 1993;149:516-8.
- 99; Fowler JE, Jr., Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153:1011-14.
- 100; D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. A multivariate analysis of clinical and patho-logical factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154:131-8.
- 101; Partin AW, Pearson JD, Landis PK et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 43:649-59.
- 102; Jhaveri FM, Klein EA. How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol* 1999;17:130-4.
- 103; Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:1632-42.

- 104; Neulander EZ, Soloway MS. Failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:30-6.
- 105; Warren KS, Chodak GW, See WA et al. Are bone scans necessary in men with low prostate specific antigen levels following localized therapy ? *J Urol* 2006;176:70-4.
- 106; Cher ML, Bianco FJ, Jr., Lam JS et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160:1387-91.
- 107; Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005;294:433-9.
- 108; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel, Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035–41.
- 109; Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol* 2000;48: 1469-74
- 110; Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS et al. Prostate-specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:293-306.
- 111; Zietman AL, Tibbs MK, Dallow KC et al. Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 1996;40:159-62.
- 112; Ray ME, Levy LB, Horwitz EM. Nadir prostate-specific antigen within 12 months after radiotherapy predicts biochemical and distant failure. *Urology* 2006;68:1257-62.
- 113; Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU et al. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol* 1994;151:640-5.
- 114; Zagars GK, von Eschenbach AC. Prostate-specific antigen. An important marker for prostate cancer treated by external beam radiation therapy. *Cancer* 1993;72:538-48.

- 115; Zagars GK, Sherman NE, Babaian RJ. Prostate-specific antigen and external beam radiation therapy in prostate cancer. *Cancer* 1991;67:412-20.
- 116; Goad JR, Chang SJ, Ohori M, Scardino PT. PSA after definitive radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20:727-36.
- 117; Stamey TA, Ferrari MK, Schmid HP. The value of serial prostate specific antigen determinations 5 years after radiotherapy: steeply increasing values characterize 80% of patients. *J Urol* 1993;150:1856-59.
- 118; Rosenzweig KE, Morgan WR, Lytton B, Peschel RE. Prostate specific antigen following radiotherapy for local prostate cancer. *J Urol* 1995;153:1561-64.
- 119; Geist RW. Reference range for prostate-specific antigen levels after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1995;45:1016-21.
- 120; Van Cangh PJ, Richard FJ. Prostate specific antigen after definitive radiation therapy. *Curr Opin Urol* 119; 4:256-60.
- 121; Williams SG, Buyyounouski MK, Pickles T et al. Percentage of biopsy cores positive for malignancy and biochemical failure following prostate cancer radiotherapy in 3,264 men: statistical significance without predictive performance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:1169-75
- 122; Crook JM, Malone S, Perry G, Eapen L et. Al. Twenty-four-month postradiation prostate biopsies are strongly predictive of 7-year disease-free survival: results from a Canadian randomized trial. *Cancer.* 2009;115:673-9
- 123; Zapatero A, Mínguez R, Nieto S et al. Post-treatment prostate biopsies in the era of three-dimensional conformal radiotherapy: what can they teach us? *Eur Urol.* 2009;55:902-9.
- 124; Matzkin H, Eber P, Todd B et al. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer* 1992;70:2302-9
- 125; Fowler JE Jr., Pandey F, Seaver LE et al. Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localied and metastatic prostate cancer *J Urol* 1996;152:1860-5.
- 126; Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Antiandrogen treated patients. *J Urol* 1989;141:1088-1090.

- 127; Miller JI, Ahmann FR, Drach GW et al. The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 1992;147:956-61.
- 128; Reynard JM, Peters TJ, Gillatt P. Prostate-specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer: a multivariable analysis of prostate cancer mortality. *Br J Urol* 1995;75:507-15.
- 129; Evans CP, Gajendran V, Tewari A et al. The proportional decrease in prostate specific antigen level best predicts the duration of survival after hormonal therapy in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1996;78:426-31
- 130; Riedl CR, Hubner WA, Mossig H et al. Prognostic value of prostate-specific antigen minimum after orchidectomy in patients with stage C and D prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1995;76:36-40.
- 131; Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin N Am* 1993;20:749-57.
- 132; Leo ME, Bilhartz DL, Bergstralh, Oesterling JE. Prostate specific antigen in hormone treated patients: Is it always an accurate indicator of disease status ? *J Urol* 1991;145:802-6.
- 133; Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:596-7.
- 134; James ND, Caty A, Borre M et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol*. 2009;55:1112-23.
- 135; Iversen P, Johansson JE, Lodding P et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:441-52.
- 136; Studer UE, Colette L, Whelan P et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORCT 30891). *Eur Urol* 2008;53:941-9.

- 137; Wajzman Z, Chu TM, Bross D et al. Clinical significance of serum alkaline phosphatase isoenzyme levels in advanced prostatic carcinoma. *J Urol* 1978;119:244-6.
- 138; Mackintosh J, Simes J, Raghavan D, Pearson B. Prostatic cancer with bone metastases: serum alkaline phosphatase (SAP) as a predictor of response and the significance of the SAP “flare”. *Br J Urol* 1990;66:88-93.
- 139; Merrick MV, Ding CL, Chisholm GD, Elton RA. Prognostic significance of alkaline and acid phosphatase and skeletal scintigraphy in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1985;57:715-20.
- 140; Robinson D, Sandblom G, Johansson R et al. Prediction of survival of metastatic prostate cancer based on early serial measurements of prostate specific antigen and alkaline phosphatase. *J Urol*. 2008;179:117-22.
- 141; Mikkola A, Aro J, Rannikko S, Ruutu M. Prognostic grouping of metastatic prostate cancer using conventional pretreatment prognostic factors. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:265-70.
- 142; Smith MR, Cook RJ, Coleman R et al. Predictors of skeletal complications in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Urology*. 2007;70:315-9.
- 143; Pelger RC, Lycklama A, Nijeholt GA et al. The flare in serum alkaline phosphatase activity after orchidectomy: a valuable negative prognostic index for progression-free survival in prostatic carcinoma. *J Urol* 1996;156:122-6.
- 144; Armstrong AJ, Garrett-Mayer E et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:203-11.
- 145; Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res*. 2007;13:6396-403.
- 146; Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-9
- 147; de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al.: DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62:2695-8.
- 148; Haese A, de la Taille A, van Poppel H et al. Clinical utility of the PCA 3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-8.

- 149: Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al.: PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008,179:1804-9
- 150: Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, et al.: PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008,180:1975-8.
- 151: Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, et al.: A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2008, 389:1-6.
- 152: Peter J, Unverzagt C, Krogh TN et al. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res* 2001;61:957–62.
- 153: Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/mL. *J Urol* 2003;170:723–6.
- 154: Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, et al. Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/mL total PSA range: preliminary analysis. *Urology* 2003;61:274–6.
- 155: Jansen FH, Roobol M, Jenster G et al. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol* 2009;55:563-74.
- 156: Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/mL prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171:2239-44.
- 157: Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1987;7:927-35.
- 158: Murphy GP, Kenny GM, Ragde H, et al. Measurement of serum prostate-specific membrane antigen, a new prognostic marker for prostate cancer. *Urology* 1998;51:89-97.
- 159: Murphy GP, Barren RJ, Erickson SJ, et al. Evaluation and comparison of two new prostate carcinoma markers. Free-prostate specific antigen and prostate specific membrane antigen. *Cancer* 1996;78:809-18.

- 160; Beckett ML, Cazares LH, Vlahou A, et al. Prostate-specific membrane antigen levels in sera from healthy men and patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:4034-40.
- 161; Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. Prognostic value of combined “triple”-reverse transcription-PCR analysis for prostate-specific antigen, human kallikrein 2, and prostate-specific membrane antigen mRNA in peripheral blood and lymph nodes of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5808-14.
- 162; Lopes AD, Davis WL, Rosenstraus MJ, et al. Immunohistochemical and pharmacokinetic characterization of the site-specific immunoconjugate CYT-356 derived from antiprostata monoclonal antibody 7E11-C5. *Cancer Res* 1990;50:6423-9.
- 163; Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:528-39.
- 164; Getzenberg RH, Pienta KJ, Huang EY, et al. Identification of nuclear matrix proteins in the cancer and normal rat prostate. *Cancer Res* 1991;51:6514-20.
- 165; Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, et al. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. *J Urol* 2004;171:1419-23.
- 166; Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, et al. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adeno-carcinomas and precancerous lesions in the prostate. *J Urol* 2005;174:514-8.
- 167; Paul B, Dhir R, Landsittel D, et al. Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen. *Cancer Res* 2005;65:4097-100.
- 168; Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ. Primary structure of a human glandular kallikrein gene. *DNA* 1987;6:429-37.
- 169; Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology* 2000;55:694-9.
- 170; Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Testing in serum for human glandular kallikrein 2, and free and total prostate specific antigen in biannual screening for prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1169-74.
- 171; Haese A, Graefen M, Steuber T, et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate* 2001;49:101-9.

- 172: Kwiatkowski MK, Recker F, Piironen T, et al. 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;52:360-5.
- 173: Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, et al. The importance of human glandular kallikrein and its correlation with different prostate specific antigen serum forms in the detection of prostate carcinoma. *Cancer* 1998;83:2540-7.
- 174: Wenske S, Korets R, Cronin AM et al. Evaluation of molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 in predicting biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Cancer* 2009;124:659-63.
- 175: Steuber T, Vickers AJ, Haese A et al. Risk assessment for biochemical recurrence prior to radical prostatectomy: significant enhancement contributed by human glandular kallikrein 2 (hK2) and free prostate specific antigen (PSA) in men with moderate PSA-elevation in serum. *Int J Cancer*. 2006;118:1234-40.
- 176: Haese A, Vaisanen V, Lilja H et al. Comparison of predictive accuracy for pathologically organ confined clinical stage T1c prostate cancer using human glandular kallikrein 2 and prostate specific antigen combined with clinical stage and Gleason grade. *J Urol*. 2005;173:752-6.
- 177: Recklies AD, Chantal W, Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways. *Biochem J* 2002;365:119-26.
- 178: Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK et al. Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Exp Cell Res* 1999;250:168-73.
- 179: Johansen JS, Christensen IJ, Riisbro R et al. High serum YKL-40 levels in patients with primary breast cancer is related to short recurrence free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:15-21.
- 180: Cinton C, Johansen JS, Christensen IJ et al. Serum YKL-40 and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1494-9.

- 181: Johansen JS, Drivsholm L, Price PA, Christensen IJ. High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death. *Lung Cancer* 2004;46:333-4.
- 182: Brasso K, Christensen IJ, Johansen JS et al. Prognostic value of PINP, bone alkaline phosphatase, CTX-I, and YKL-40 in patients with metastatic prostate carcinoma. *Prostate* 2006;66:503-13.
- 183: Johansen JS, Brasso K, Iversen P et al. Changes of biochemical markers of bone turnover and YKL-40 following hormonal treatment for metastatic prostate cancer are related to survival. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3244-9.
- 184: Andreasen PA, Egelund R, Pedersen HH. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis. *Cell Mol Life* 2000;57:25-40.
- 185: Danø K, Behrendt N, Høyer-Hansen G et al. Plasminogen activation and cancer. *Thromb Haemost* 2005;93:676-81.
- 186: Piironen T, Haese A, Huland H et al. Enhanced discrimination of benign from malignant prostatic disease by selective measurements of cleaved forms of urokinase receptor in serum. *Clin Chem* 2006;52:838-44.
- 187: Cozzi PJ, Wang J, Delprado W. Evaluation of urokinase plasminogen activator and its receptor in different grades of human prostate cancer. *Hum Pathol.* 2006;37:1442-51.
- 188: Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol* 2007;25:349-55
- 189: Gupta A, Lotan Y, Ashfaq R et al. Predictive value of the differential expression of the urokinase plasminogen activation axis in radical prostatectomy patients. *Eur Urol.* 2009;55:1124-33.
- 190: Almasi C, Brasso K, Iversen P et al. Prognostic and predictive value of intact and cleaved forms of the urokinase plasminogen activator receptor in metastatic prostate cancer. *The Prostate* 2011;71:899-907.