

Revue Systématique**PSA : de la spécificité prostatique aux limites en oncologie
PSA: From Prostate Specificity to Oncologic Limitations**

D.H. DJOHLAF; B.A. BELAZOUGUI ; S. MOHAMED CHERIF; Y. YALA ; A. YAHIA CHERIF ; A. YOUSFI ; S. HAMOUCI

Laboratoire central de biologie. Hôpital Bachir Mentouri. EPH KOUBA / Faculté de Médecine – Faculté de Pharmacie d’Alger.

Résumé

L’antigène prostatique spécifique (PSA), est depuis plus de quatre décennies l’un des biomarqueurs les plus utilisés en urologie. Initialement introduit pour le suivi du cancer de la prostate, il s’est progressivement imposé dans le dépistage, le diagnostic et la surveillance thérapeutique. Sa spécificité dite « prostatique » découle de sa production quasi exclusive par les cellules épithéliales de la prostate. Cependant, cette spécificité n’est pas synonyme de spécificité oncologique, car le PSA peut également s’élever dans des pathologies bénignes comme l’hyperplasie bénigne ou la prostatite. Les avancées récentes en biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension des formes circulantes du PSA, de sa régulation hormonale et de ses interactions avec d’autres kallikréines humaines (hK2, hK3). Néanmoins, les limites du PSA, en termes de sensibilité et spécificité diagnostique, ont conduit à l’émergence de nouveaux biomarqueurs combinés tels que le Prostate Health Index (PHI), le 4Kscore, le PCA3 ou encore l’intégration de l’IRM multiparamétrique dans les stratégies décisionnelles. L’avenir du PSA semble donc se situer dans un usage raisonné, individualisé et intégré à d’autres approches multidimensionnelles.

Mots-clés : PSA, cancer de la prostate, biomarqueur, dépistage, oncologie.

Abstract

The Prostate Specific Antigen (PSA) has been one of the most widely used biomarkers in urology for over four decades. Initially developed for the monitoring of prostate cancer, it has become central to screening, diagnosis, and therapeutic follow-up. Its so-called “specificity” stems from its almost exclusive secretion by prostatic epithelial cells. However, this specificity is tissue-based rather than oncologic, as PSA levels may increase in benign conditions such as benign prostatic hyperplasia or prostatitis. Advances in molecular biology have clarified PSA’s structural isoforms, androgen regulation, and relationship with other kallikrein-related peptidases (hK2, hK3). Nevertheless, PSA’s limitations in diagnostic sensitivity and specificity have prompted the development of newer combined biomarkers, including the Prostate Health Index (PHI), 4Kscore, PCA3, and the integration of multiparametric MRI into diagnostic algorithms. The future of PSA likely lies in a personalized and integrated approach, balancing its undeniable clinical utility with its biological and oncologic limitations.

Keywords: PSA, prostate cancer, biomarker, screening, oncology.

Introduction

Découvert dans le liquide séminal par Flocks (1960) et isolé par Ablin (1970), le PSA a été proposé comme marqueur tumoral par Papsidero (1980) et standardisé à la fin des années 1980 (Stamey, 1987). Les grandes études PLCO et ERSPC ont montré un bénéfice limité du dépistage de masse et un surdiagnostic important (Andriole, 2012; Schröder, 2009). Cet article analyse le rôle actuel du PSA, ses bases moléculaires, sa valeur clinique, ses limites et les biomarqueurs dérivés qui en dérivent ou le complètent et qui visent à améliorer sa pertinence en oncologie prostatique.

1. Biologie moléculaire et biochimie du PSA

1.1. Sécrétion et régulation androgénique

Le PSA est une glycoprotéine (~33 kDa) codée par le gène KLK3, régulé par le récepteur des androgènes (AR). La liaison DHT-AR entraîne la transcription via des éléments de réponse aux androgènes (ARE). Cette régulation explique la chute rapide du PSA après castration chimique ou orchidectomie et la variabilité liée aux polymorphismes génétiques ((Borgono 2004; Yousef 2001) (Oesterling, J. E. 1991 ; Brawley, 2012).

1.2. Rôle physiologique

Le PSA liquéfie le coagulum séminal post-éjaculation en clivant la séminogéline, facilitant la mobilité des spermatozoïdes (Lilja, 1985; Christensson, 1990).

1.3. Fonctions extracellulaires et implications oncologiques

Le PSA peut moduler la prolifération tumorale via l'IGF-1 et activer le système urokinase-plasmine, facilitant invasion locale et migration des cellules tumorales (Cohen, 1992; Diamandis, 2002). Toutefois, un PSA normal n'exclut pas le cancer.

1.4. Formes circulantes

Environ 30% PSA libre, ~70% complexe avec alpha-1-antichymotrypsine (Figure1).

Le **ratio fPSA/tPSA** aide à distinguer cancer (<10%) et HBP (>20%) (Partin 1996 ; Ruckle 1994; Catalona 1998).

Demi-vie courte (2,2–3 jours), marqueur dynamique et pertinent pour le suivi clinique post-thérapeutique (Oesterling, 1991)

2. Valeur clinique du PSA

2.1. Diagnostic et dépistage

Le PSA demeure central dans le dépistage, mais nécessite une approche individualisée. L'association PSA + toucher rectal améliore la détection des cancers cliniquement significatifs (Catalona, 1994). Le dépistage systématique comporte des risques de faux positifs, surdiagnostic et surtraitement (Moyer, 2012).

2.2. Limites du PSA

2.2.1. Spécificité tumorale limitée

Le PSA est un marqueur d'organe, pas de malignité. L'HBP, la prostatite ou les manipulations prostatiques peuvent élever le PSA (Stamey, 1987). Environ **25–30%** des PSA >4 ng/mL sont bénins (Lilja, 2008).

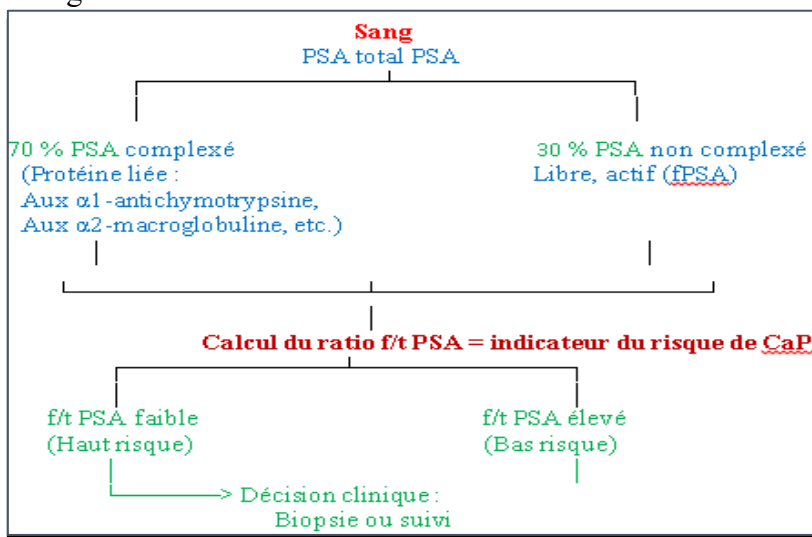


Figure 1. (Conceptuelle) : un arbre décisionnel (« flow-chart ») du dépistage et suivi du cancer de la prostate intégrant les éléments principaux (âge, PSA, rapport f/t, IRM multiparamétrique, décision de biopsie ou de surveillance active), en accord avec les recommandations actuelles de l’European Association of Urology (EAU) et de l’American Urological Association (AUA). (Cornford, P. et al, 2024 ; Wei, J. T. et al, 2023).

2.2.2. Faux négatifs

Un PSA ≤ 4 ng/mL n’exclut pas le cancer : 15% des hommes dans l’étude PCPT avaient un cancer à PSA bas, certains à haut grade (Thompson, 2004) (Tableau 1).

Tableau 1. Risque de cancer de la prostate en fonction des taux de PSA sérique inférieur à 4 ng/mL.

Taux de PSA sérique (ng/mL)	Risque de cancer de la prostate (%)
<0,5	6,6
0,6 à 1,0	10,1
1,1 à 2,0	17
2,1 à 3,0	23,9
3,1 à 4,0	26,9

2.2.3. Influence de facteurs non tumoraux : (Tableau 2)

L’âge constitue un facteur majeur, les taux augmentent avec le vieillissement (Loeb, 2014) le volume prostatique influence la production de PSA (Roehrborn, 2008).

Origine ethnique : risque plus élevé chez Afro-Américains/ Caucassiens (Rebbeck, 2018).

Facteurs iatrogènes : Manipulations récentes (TR), éjaculation récente, instrumentation (sondage) (Tchetgen, 1997).

2.2.4. Conséquences cliniques

Le dépistage a réduit la mortalité spécifique mais augmenté le surdiagnostic (~50%) (Moyer, 2012). Les recommandations actuelles privilégient la décision partagée et l’individualisation (EAU, 2023; Carter, 2013).

Tableau 2. Facteurs influençant le PSA.

Facteur	Effet sur le PSA
Âge	Augmentation progressive physiologique due à l'augmentation du volume prostatique
Origine ethnique	PSA plus élevé chez les hommes afro-américains et risque accru de cancer agressif
Origine ethnique	PSA plus élevé chez les hommes afro-américains et risque accru de cancer agressif
Volume prostatique (HBP).	Production accrue de PSA proportionnelle au volume glandulaire
Prostatite / inflammation	Augmentation souvent importante, parfois >10 ng/mL
Éjaculation récente	Augmentation transitoire de 0,4–0,8 ng/mL pendant 24–48h
Manipulation prostatique (TR vigoureux, sondage, endoscopie)	Augmentation variable pouvant persister plusieurs heures
Médicaments (finastéride, dutastéride)	Diminution du PSA jusqu'à 50 % après 6 mois
Obésité.	Dilution hémodynamique → PSA plus faible
Ischémie prostatique / rétention aiguë d'urines	Augmentation marquée transitoire

2.3. Paramètres dérivés

-**Rapport f/t PSA** : utile dans la zone « grise » 4–10 ng/mL pour différencier HBP et cancer (Stephan, 1997).

- **Densité du PSA (PSAD)** : PSA total / volume prostatique constitue un outil essentiel pour différencier HBP et cancer ; PSAD >0,15 ng/mL/cm³ suggère malignité (Benson, 1992; D'Amico, 1994 ; Catalona 1998).

Tableau 3. Ratio PSA libre/total (f/t PSA). (Stephan 1997; Catalona 1998 ; Oesterling, 1991 ; Ruckle et al, 1994)

Paramètre/ Seuils	Interprétation	Utilité clinique	Recommandations
f/t PSA < 10 %	Forte suspicion de cancer prostatique	Aide à identifier les patients à haut risque	Utile chez les patients avec PSA total 4–10 ng/mL ou biopsies négatives
f/t PSA 10–20 %	Zone intermédiaire	Indication variable selon contexte clinique	Requiert évaluation complémentaire
f/t PSA > 20 %	Probable pathologie bénigne (HBP)	Permet de réduire biopsies inutiles	À considérer comme rassurant dans l'évaluation initiale

Le ratio f/t ne remplace pas le PSA total, mais sert de complément pour optimiser la précision diagnostique.

- **Cinétique du PSA (PSAV et PSADT)** : indicateur de l'évolution tumorale (Figure 2).

PSAV >0,75 ng/mL/an et PSADT <12 mois = mauvais pronostic (Carter, 1992; D'Amico, 2004; Antonarakis, 2012). (Figure2.)

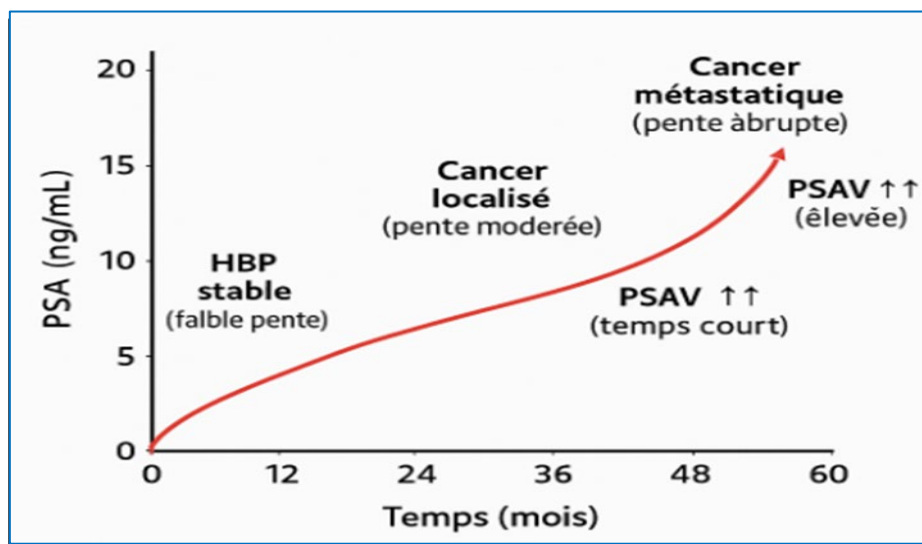


Figure 2. Cinétique du PSA au cours de la progression tumorale.

Représentation schématique illustrant l'évolution du PSA (ng/mL) dans le temps (mois) selon la pathologie.

2.4. Suivi et pronostic

Après prostatectomie : une augmentation de PSA $\geq 0,2$ ng/mL = récurrence biologique (Cookson, 2021).

Après radiothérapie : selon les critères de Phoenix 2005, une récurrence = nadir + 2 ng/mL (Roach, 2006). La cinétique reste un marqueur pronostique.

2.5. Aspects analytiques et interférences

Les méthodes immuno-automatisées sont sensibles (ECLIA, CMIA, ELFA). Mais une variabilité inter-plateformes persistante (écarts significatifs entre 2 laboratoires pour le même échantillon) et facteurs pré-analytiques (éjaculation, instrumentation, traitements 5α -réductase) doivent être pris en compte pour interprétation du PSA (Sturgeon, 2016; Forde 2012; Murthy 2016 ; Loeb, 2015).

3. Nouvelles approches et biomarqueurs dérivés

3.1. PHI (Prostate Health Index)

C'est un score combinant [-2] proPSA, PSA libre et PSA total. Améliore spécificité dans la zone intermédiaire (4–10 ng/mL), il réduit les biopsies inutiles (Loeb, 2016; de la Calle, 2015 ; Guazzoni 2011). FDA a approuvé en 2012 son utilisation comme examen complémentaire

3.2. 4Kscore

Test multimarqueurs : Quatre kallikréines (tPSA, fPSA, intact PSA, hK2) + variables cliniques. Prédit le cancer cliniquement significatif (Gleason ≥ 7), réduit biopsies inutiles / PSA seul (Vickers, 2010; Parekh, 2015 ; Ugonna 2017).

3.3. Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)

ARN non codant, spécifique du cancer prostatique. Dosage urinaire après massage prostatique. Score >35 = risque élevé de cancer significatif (Gleason ≥ 7) (Nakanishi 2008 ; Van Gils, 2007 ; de la Taille et al, 2011).

3.4. Autres biomarqueurs émergents

- **hK2** : améliore prédiction cancer agressif dans 4Kscore (Catalona et al, 2011).
- **Micro-ARN circulants** (miR-141, miR-375) : discriminant cancer agressif vs formes localisées (Mitchell, 2008) (BMC Urology. 2024).
- **Fusion génique TMPRSS2–ERG** : augmente spécificité avec PCA3 (Tomlins, 2005).
- **IRM multiparamétrique** (mp-IRM) : combinée aux biomarqueurs (PSA, PHI, PCA3), améliore détection des tumeurs significatives (Ahmed, 2017; Baco, 2021).

4. Perspectives et recommandations

Les recommandations actuelles de l'AUA (2023) et de l'EAU (2024) insistent sur une approche individualisée du dépistage du cancer de la prostate, centrée sur une prise de décision partagée (shared decision making, SDM) entre clinicien et patient, tenant compte du risque, des bénéfices, de l'espérance de vie et des préférences du patient (Carter et al, 2013; EAU Guidelines, 2024).

À moyen terme (2025–2030), les approches multi-omics (génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique) et les algorithmes d'intelligence artificielle permettront de combiner données cliniques, biologiques et d'imagerie pour générer des scores de risque individualisés, optimiser la sélection des patients pour biopsie et renforcer les stratégies de surveillance active (Cuocolo et al, 2022; McKiernan et al, 2016).

Conclusion

Le PSA reste un pilier du dépistage, du diagnostic et du suivi du cancer de la prostate, mais sa spécificité tumorale limitée impose une interprétation contextualisée. Les paramètres dérivés (f/t PSA, PSAD, PSAV, PSADT) et les biomarqueurs combinés (PHI, 4Kscore, PCA3) permettent d'affiner la détection des cancers cliniquement significatifs. L'intégration de l'IRM multiparamétrique et des données moléculaires constitue l'avenir d'une approche individualisée, équilibrant utilité clinique et limites biologiques.

References:

- Ablin, R. J., Bronson, P., & Soanes, W. A. (1970). Antigenic properties of human prostatic fluid. *Cancer Research*, 30, 1967–1970.
- Ahmed, H. U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L. C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M. K., ... PROMIS study group. (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *The Lancet*, 389(10071), 815–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1).
- Andriole, G. L., et al. (2012). Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(2), 125–132. DOI : <https://doi.org/10.1093/jnci/djr500>.
- Antonarakis, E. S., Chen, Y., Elsamnoudi, S. I., Brassell, S. A., Da Rocha, M. V., Eisenberger, M. A., & Blackford, A. L. (2012). Long-term overall survival and metastasis-free survival for men with prostate-specific antigen–recurrent prostate cancer after prostatectomy: Analysis of the Johns Hopkins cohort. *Urology*, 79(6), 1361–1367. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.050>
- Baco, E., Eggesbø, H. B., Tempany, C. M., et al. (2021). Integration of MRI-targeted biopsies with molecular biomarkers for improved prostate cancer diagnosis. *World Journal of Urology*, 39(3), 783–792. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03256-4>.
- Benson, M. C., Whang, I. S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S. A., Olsson, C. A., & Cooner, W. H. (1992). Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of Urology*, 147(3 Pt 2), 815–816.
- BMC Urology. (2024). Study on exosomal miR-375 for prostate cancer detection. *BMC Urology*, 24.
- Borgono, C. A., & Diamandis, E. P. (2004). The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4(11), 876–890. <https://doi.org/10.1038/nrc1474>.

- Brawley, O. W. (2012). Prostate cancer epidemiology in the United States. *World Journal of Urology*, 30, 195–200. [DOI : 10.1007/s00345-012-0824-2](https://doi.org/10.1007/s00345-012-0824-2)
- Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andres, R., Fozard, J. L., & Walsh, P. C. (1992). Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267(16), 2215–2220. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480160073037>
- Carter, H. B., Albertsen, P. C., Barry, M. J., Etzioni, R., Freedland, S. J., Greene, K. L., ... Zietman, A. (2013). Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *The Journal of Urology*, 190(2), 419–426. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.119>.
- Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J., & Gasior, G. H. (1994). Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 324(17), 1156–1161. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241703>.
- Catalona, W. J., Southwick, P. C., Slawin, K. M., Partin, A. W., Brawer, M. K., Flanigan, R. C., ... Gasior, G. H. (1998). Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*, 52(2), 255–260. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(98\)00180-3](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00180-3).
- Catalona, W. J., Ramos, C. G., & Carvalhal, G. F. (1998). Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*, 52(3), 466–471.
- [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(98\)00196-6](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00196-6)
- Catalona, W. J., Partin, A. W., Sanda, M. G., Wei, J. T., Klee, G. G., Bangma, C. H., ... Vickers, A. J. (2011). A multicenter study of [-2] pro-prostate-specific antigen combined with prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL prostate-specific antigen range. *Journal of Urology*, 185(5), 1650–1655. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>.
- Christensson, A., Laurell, C.-B., & Lilja, H. (1990). Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reaction with extracellular serine proteinase inhibitors. *European Journal of Biochemistry*, 194(3), 755–763.
- Cohen, P., Graves, H. C., Peehl, D. M., Kamarei, M., Giudice, L. C., & Rosenfeld, R. G. (1992). Prostate-specific antigen (PSA) is an IGF-binding protein protease found in seminal plasma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(4), 1046–1053. [DOI : 10.1210/jcem.75.4.1400878](https://doi.org/10.1210/jcem.75.4.1400878)
- Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J., Hussein, M., ... & National Comprehensive Cancer Network. (2021). Castration-Resistant Prostate Cancer, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(2), 243–275. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0008>.
- Cornford, P., Tilki, D., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Eberli, D., De Meerleer, G., De Santis, M., Gillessen, S., van Leenders, G. J. L. H., Rouvière, O., Schoots, I. G., Stranne, J., Wiegel, T., & ... (2024). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, 86, 148.
- Cuocolo, R., Annunziata, S., & Brunetti, A. (2022). Artificial intelligence in prostate cancer diagnosis: Opportunities and challenges for multi-omics integration. *European Radiology*, 32, 2895–2910. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08461-1>.
- D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., Tomaszewski, J. E., Renshaw, A. A., Kaplan, I., Beard, C., & Wein, A. J. (1994).
- Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 272(8), 579–584. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520080059038>.
- D'Amico, A. V., Chen, M. H., Roehl, K. A., & Catalona, W. J. (2004). Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *New England Journal of Medicine*, 351(2), 125–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033456>
- de la Calle, C., Patil, D., Wei, J. T., Scherr, D., Sokoll, L., Sanda, M., ... & Catalona, W. J. (2015). Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy-naïve men. *The Journal of Urology*, 194(1), 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>
- de la Taille, A., Van Gils, M., Ravery, V., Cathelineau, X., Abbou, C., et al. (2011). Clinical utility of PCA3 in the detection of prostate cancer in patients undergoing repeat biopsy. *European Urology*, 60(4), 750–756. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.025>
- Diamandis, E. P., & Yousef, G. M. (2002). Human tissue kallikreins: a family of new cancer biomarkers. *Clinical Chemistry*, 48(8), 1198–1205.

- European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Prostate Cancer 2023. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023.
- EAU Guidelines. (2024). European Association of Urology Guidelines: Prostate cancer. EAU. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
- FDA. U.S. Food and Drug Administration. (2012). Prostate Health Index (PHI) 510(k) Summary – Beckman Coulter. FDA 510(k) number: K113044. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0870>.
- Flocks, R. H., & Nelson, R. M. (1959). The antigenicity of prostatic fluid. *The Journal of Urology*, 81(2), 235–239.
- Forde, M. R., et al. (2012). Variability in total PSA measurements between commonly used commercial assays. *Clinical Biochemistry*, 45(15–16), 1223–1227. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.026>.
- Guazzoni, G., Lazzeri, M., Nava, L., Lughezzani, G., Larcher, A., Scattoni, V., ... & Montorsi, F. (2011). Preoperative prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA and its derivatives refines prediction of prostate cancer. *European Urology*, 60(2), 246–254. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.07.041>.
- Loeb, S., Carter, H. B., Catalona, W. J., Moul, J. W., & Schroder, F. H. (2014). Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *BJU International*, 113(3), 268–275. <https://doi.org/10.1111/bju.12544>.
- Loeb, S., Vellekoop, A., Ahmed, H. U., et al. (2015). Systematic review of complications of prostate biopsy. *European Urology*, 64(6), 876–892. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.012>.
- Loeb, S., Vellekoop, A., Ahmed, H. U., Catto, J., Emberton, M., Nam, R., ... & Schoots, I. G. (2014). Systematic review of biomarkers for the diagnosis of prostate cancer. *European Urology*, 65(5), 880–891. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.030>.
- Loeb, S., Sanda, M. G., Broyles, D. L., Shin, S. S., Bangma, C. H., Wei, J. T., & Catalona, W. J. (2016). The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *The Journal of Urology*, 195(4), 1123–1128. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.10.138>.
- Lilja, H. (1985). A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *Journal of Clinical Investigation*, 76(5), 1899–1903. DOI : 10.1172/JCI112188
- Lilja, H., Ulmert, D., & Vickers, A. J. (2008). Prostate-specific antigen and prostate cancer: Prediction, detection and monitoring. *Nature Reviews Cancer*, 8(4), 268–278. <https://doi.org/10.1038/nrc2351>.
- McKiernan, J., Donovan, M. J., O'Neill, V., Bentink, S., Noerholm, M., Young, D., ... Van Criekinge, W. (2016). A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncology*, 2(7), 882–889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0071>
- Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., ... Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection.
- PNAS, 105(30), 10513–10518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804549105>.
- Moyer, V. A. (2012). Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 157(2), 120–134. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459>.
- Murthy, V., Ryan, A., O'Reilly, S., et al. (2016). Analytical performance of PSA assays: a comparative study. *Practical Laboratory Medicine*, 5, 1–10.
- Nakanishi, H., Groskopf, J., Fritsche, H. A., Blase, A., Brown, G. L., & Kawai, K. (2008). PCA3 molecular urine assay for prostate cancer. *Urology*, 72(4), 867871. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.04.035>
- Oesterling, J. E. (1991). Prostate-specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *Journal of Urology*, 145(5), 907–923. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38474-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38474-7)
- Papsidero, L. D., Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., & Chu, T. M. (1980). A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Research*, 40(7), 2428–2432.
- Parekh, D. J., Punnen, S., Sjoberg, D. D., Asroff, S. W., Bailen, J., Cochran, J. S., ... Vickers, A. J. (2015). A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore predicts high-grade prostate cancer. *European Urology*, 68(3), 464–470. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.02>.
- Partin, A. W., Oesterling, J. E., Epstein, J. I., Coffey, D. S., & Walsh, P. C. (1996). Prostate-specific antigen in the diagnosis and staging of adenocarcinoma of the prostate. *Urologic Clinics of North America*, 23(4), 495–505. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70342-8](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70342-8).

- Rebbeck, T. R., Probert, K. J., Chan, J. M., Freedland, S. J., Deka, R., Giovannucci, E. L., ... Zeigler-Johnson, C. M. (2018). Prostate cancer disparities by race and ethnicity: From nucleotide to neighborhood. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(5), 343–358. <https://doi.org/10.3322/caac.21464>.
- Roach, M., Hanks, G., Thames, H., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H., & Sandler, H. (2006). 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. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 65(4), 965–974. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>.
- Roehrborn C.G. Prostate Volume Predicts PSA Levels: Implications for BPH. *Reviews in Urology*, 2008;10(2): 63-72. PMID: PMC free access. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2439520>.
- Ruckle, H. C., Klee, G. G., & Oesterling, J. E. (1994). Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Urology*, 43(6), 638–646. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(94\)90181-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(94)90181-3).
- Schröder, F. H., et al. (2009). Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England Journal of Medicine*, 360, 1320–1328. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>.
- Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., Mc Neal, J. E., Freiha, F. S., & Redwine, E. (1987). Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*, 317, 909–916. DOI : <https://doi.org/10.1056/NEJM198710083171501>.
- Stephan, C., Lein, M., Jung, K., Sinha, P., Meyer, H. A., Schnorr, D., & Loening, S. A. (1997). The ratio of free to total prostate-specific antigen for detecting prostate cancer in men with prostate-specific antigen levels of 4 to 10 ng/mL. *Urology*, 50(5), 693–699. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00310-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00310-0).
- Sturgeon, C. M., Duffy, M. J., Stenman, U. H., et al. (2016). Requirements for PSA immunoassays in the era of precision medicine. *Clinical Chemistry*, 62(2), 303–313. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245506>.
- Tchetgen, M-B., & Oesterling, J. E. "The Effect of Prostatitis, Urinary retention, ejaculation, and ambulation on the Serum Prostate-Specific Antigen Concentration." *Urologic Clinics of North America*, vol. 24, no. 2, 1997, pp. 283–291. DOI : [10.1016/S0094-0143\(05\)70373-7](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70373-7).
- Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., & Coltman, C. A. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2239–2246. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031918>.
- Tomlins, S. A., Rhodes, D. R., Perner, S., Dhanasekaran, S. M., Mehra, R., Sun, X. W., ... Chinnaiyan, A. M. (2005). Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 310(5748), 644–648. <https://doi.org/10.1126/science.1117679>.
- Ugonna, E., Rittenhouse, H., Lilja, H., & Vickers, A. (2017). Prediction of aggressive prostate cancer using the 4Kscore in the PLCO cohort. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 20(3), 323–327. <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.14>.
- Vickers, A. J., Cronin, A. M., Roobol, M. J., Savage, C., Peltola, M., Pettersson, K., & Lilja, H. (2010). The four kallikrein panel predicts prostate cancer in men with elevated PSA: Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology*, 58(6), 696–704. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.025>.
- Van Gils, M. P., van Schaik, R. H., de la Rosette, J. J., & van Rhijn, B. W. (2007). Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *European Urology*, 52(4), 1081–1088. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.05.013>
- Wei, J. T., Barocas, D., Carlsson, S., Coakley, F., Eggener, S., Etzioni, R., Fine, S. W., Han, M., Kim, S. K., Kirkby, E., Konety, B. R., Miner, M., Moses, K., Nissenberg, M. G., Pinto, P. A., Salami, S. S., Souter, L., Thompson, I. M., & Lin, D. W. (2023). Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I: Prostate Cancer Screening. *The Journal of Urology*, 210(1), 46-53. DOI: [10.1097/JU.0000000000003491](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003491).
- Yousef, G. M., & Diamandis, E. P. (2001). The new human tissue kallikrein family: structure, function, and association with disease. *Endocrine Reviews*, 22(2), 184–204. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.2.0425>