

# Papel atual do PSA no rastreio do cancro da próstata

## *The current role of PSA in prostate cancer screening*

### **Autores:**

Claudia Febra<sup>1</sup>, Ana Macedo<sup>1</sup>

### **Instituições:**

<sup>1</sup> KeyPoint, Consultoria Científica Lda.

### **Correspondência:**

Cláudia Febra – KeyPoint, Consultoria Científica  
Edifício Miraflores Premium – Alameda Fernão Lopes, 16A, 6º – 1495-190 ALGÉS – Portugal

Data de Submissão: 8 de novembro de 2013 | Data de Aceitação: 24 de novembro de 2013

### **Resumo**

A utilização do PSA (*Prostate Specific Antigen*) como forma de rastreio do cancro da próstata generalizou-se nos últimos 20 anos, tanto ao nível dos cuidados de saúde primários como hospitalar. A melhor avaliação das limitações deste marcador tumoral para o efeito de rastreio, nomeadamente ao nível do custo-efetividade, tem levado a uma revisão das suas indicações por parte das principais sociedades científicas nacionais e internacionais. Neste artigo, revê-se a evidência científica disponível atualmente e as principais recomendações acerca da prática de rastreio com PSA.

### **Abstract**

*Using Prostate Specific Antigen (PSA) as a screening tool for prostate cancer has generalized in the last 20 years, not only at hospital environment but also in the primary care. The best assessment of the limitations of this tumor marker at screening level, namely in what concerns cost-effectiveness, have led to a review of its indications by the main scientific national and international societies. In this article, we review the currently available scientific evidence and the core recommendations about the practice of screening with PSA.*

### **Introdução**

A estratégia de deteção precoce de cancro da próstata é fonte de controvérsia desde a introdução do PSA no algoritmo de diagnóstico desta doença, por volta dos anos 80.

À medida que diferentes formas de abordagem terapêutica do cancro da próstata se têm vindo a desenvolver, existe uma tentativa reiterada de conseguir diagnosticar a doença numa fase inicial, o que tem passado, desde essa altura, por avaliar o

PSA de forma seriada ao nível populacional. Apesar dos esforços neste sentido, o cancro da próstata mantém-se a segunda causa de morte oncológica no homem, apenas ultrapassada pelo cancro do pulmão. Só em Portugal, o cancro da próstata é a terceira causa de morte por neoplasia<sup>1</sup>, responsável por cerca de 2.000 mortes anuais<sup>2</sup>.

Neste contexto, têm sido questionadas as razões da falta de sucesso desta estratégia, alimentando a controvérsia recentemente criada em torno da utilização do PSA no rastreio do cancro da próstata.

### **O PSA no diagnóstico precoce de cancro da próstata**

Nos últimos 20 anos tem-se assistido à redução de mortalidade associada à neoplasia da próstata. Esta tendência é atribuída ao rastreio populacional de PSA, conjuntamente com as melhorias conseguidas ao nível do seu tratamento<sup>3</sup>.

O aumento da sobrevivência em doentes com cancro da próstata atribui-se ao diagnóstico de tumores em estádios menos avançados, com a sobrevivência aos cinco anos para a doença localizada ou com extensão regional a atingir os 100%, comparada com apenas 32% na doença metastática<sup>4</sup>. Em termos concretos, a mortalidade atribuível ao cancro da próstata diminuiu 1% por ano desde 1990<sup>5</sup>. Se considerarmos a situação portuguesa, 50% dos casos de cancro da próstata diagnosticados têm um estágio inicial de doença localizada e apenas 10% são casos de doença metastizada<sup>6</sup>.

Nos anos 90, a medição do PSA em contexto de rastreio de base populacional tornou-se regra, com o objetivo de conseguir um maior número de doentes diagnosticados com doença menos agressiva<sup>7,8,9</sup>. Este procedimento entrou na prática clínica e revolucionou o diagnóstico de cancro da próstata. A deteção de neoplasias disparou, levando a um aumento de 70% de incidência<sup>10</sup> em especial de casos de

doença em fases precoces e com potencial de cura elevado<sup>11,12</sup>, o que em muito contribuiu para o aumento de casos tratados com prostatectomia radical, braquiterapia e radioterapia.

No entanto, a falta de eficácia demonstrada do rastreio de PSA na redução de mortalidade tem vindo a acentuar a polémica em torno das recomendações das principais sociedades científicas, que têm vindo a retirar a indicação para medição de PSA como forma de rastreio em homens assintomáticos.

Mais ainda, a falta de dados sobre estratégias mais conservadoras no seguimento de homens com PSA aumentado, como a vigilância ativa, acentuam a necessidade de fundamentar estas orientações para que sejam adequadas à prática clínica atual. Num estudo recente que pretendeu dar resposta a esta questão<sup>13B</sup> foi avaliada a estratégia de vigilância ativa *versus* tratamento imediato, em 439 homens, dos quais 60% tinham tumores de baixo e muito baixo risco. Nestes doentes, não se verificaram diferenças significativas na sobrevivência global ou relacionada com o cancro, reforçando a necessidade de reequacionar as decisões terapêuticas em doentes com PSA alterado.

### O que dizem as *guidelines*?

A reavaliação regular das orientações a respeito do diagnóstico precoce do cancro da próstata por várias organizações e instituições, europeias e norte-americanas, tem denotado a preocupação de integrar novos dados resultantes de estudos recentes adequadamente desenhados.

A primeira revisão Cochrane sobre o rastreio de cancro da próstata data de 2004<sup>14</sup>, uma altura em que o PSA era largamente utilizado à escala mundial para este efeito. A falta de ensaios clínicos controlados e aleatorizados estiveram na base da escassez de evidência científica que resultou na recomendação de aguardar mais dados antes de poder recomendar ou desaconselhar a prática de medição de PSA como forma de rastrear o cancro da próstata ao nível das populações. Cinco anos mais tarde, os autores da revisão atualizaram a sua revisão Cochrane<sup>15</sup>, à luz de novos resultados, e recomendaram que os homens com uma esperança média de vida inferior a 15 anos deveriam ser informados de que o rastreio de cancro da próstata não mostrou benefícios.

Dois estudos de grande impacto estiveram na base da reavaliação, ambos publicados em 2009: um ensaio americano<sup>16</sup> desenhado para perceber qual o efeito do rastreio do PSA e do exame digital rectal na mortalidade do cancro da próstata, e um estudo europeu<sup>17</sup> para responder à questão de qual o efeito do rastreio de PSA na mortalidade por cancro da próstata.

Nesta mesma altura, a recomendação da *US Preventive Services Task Force* relativamente ao cancro da próstata foi contra o rastreio de PSA em homens com mais de 75 anos de idade<sup>18</sup> e concluiu, mais recentemente, não haver evidência de benefício para o rastreio em homens com menos de 75 anos, com um nível de evidência D, e desaconselhou esta estratégia para qualquer grupo etário<sup>19</sup>.

Dando continuidade a este assunto, a Cochrane reviu o tema após mais dois anos de estudos e tendo em consideração cinco ensaios clínicos que incluíram 341.342 participantes, e publicou, já em 2013, uma nova atualização<sup>20</sup>. Nesta meta-análise, o rastreio de cancro da próstata, que incluiu a determinação de PSA em todos os estudos considerados, não mostrou redução de mortalidade atribuível ao cancro nem de mortalidade global. Por outro lado, são realçadas as complicações associadas ao rastreio baseado em PSA, que conduz a avaliações diagnósticas mais ou menos invasivas, e que passam por infeção, hemorragia, pneumonia, disfunção erétil ou incontinência, consequências da realização de biopsias transrectais em doentes com PSA elevado. A *American Urological Association*, também em 2013, publicou as suas mais recentes recomendações acerca do rastreio e da deteção precoce do cancro da próstata, ambas consideradas como merecendo a mesma abordagem por implicarem uma intervenção em fase pré-sintomática<sup>21</sup>. As recomendações preconizam a partilha de decisão relativa à realização de rastreio de cancro da próstata entre médico e doente para homens entre os 55 e os 69 anos de idade.

### Efetividade do rastreio do cancro da próstata

Os dois estudos acima referidos<sup>15,16</sup> foram desenhados para responder a dúvidas acerca da efetividade do rastreio do cancro da próstata.

No estudo europeu<sup>17</sup>, após 11 anos de follow-up em que foi medido o PSA em cada quatro anos (em média), verificou-se uma redução de mortalidade por cancro da próstata de 21% nos homens rastreados, significando que têm de ser avaliados 1055 homens para evitar uma morte por cancro da próstata, em 11 anos.

No estudo americano<sup>16</sup>, que durou 7 anos, com avaliação de PSA e toque rectal anuais, não se verificaram diferenças de mortalidade relacionadas com o cancro da próstata. Algumas das razões que podem estar na base deste resultado nulo, e contraditório relativamente a outros, incluem a elevada taxa de medição de PSA no grupo controlo e a baixa taxa de mortalidade do cancro da próstata.

Uma meta-análise efetuada em 2010<sup>22</sup> com a inclusão de 387.286 doentes concluiu que o rastreio

com PSA com ou sem toque rectal não alterava a mortalidade relacionada com o cancro da próstata, resultado este repetido na meta-análise Cochrane realizada em 2011<sup>13</sup> e que considerou 341.342 doentes.

O registo de casos de cancro de próstata nos Estados Unidos (*Surveillance Epidemiology and End Results*) tem vindo a verificar uma redução acentuada de casos de doença avançada, o que poderá refletir os efeitos da prática generalizada de rastreio naquele país<sup>23</sup>, o mesmo acontecendo na Áustria<sup>24</sup> ou no Reino Unido<sup>25</sup>.

Modelos de simulação sugeriram que o rastreio com PSA pode ser responsável por 45 a 70% da redução de mortalidade observada no cancro da próstata<sup>26</sup>, e por 56 QALY's (*quality-adjusted life-years*)<sup>27</sup>. Desta forma, a decisão do doente relativamente à estratégia a seguir é cada vez mais influente no percurso a tomar nas várias fases de vida, por forma a integrar os benefícios e prejuízos de formas de atuação mais invasivas ou mais contemplativas.

### O PSA é um bom teste de rastreio?

Nenhum teste de rastreio é perfeito. No que respeita ao cancro da próstata, o PSA tem uma baixa especificidade, de 91% para um *cutoff* de 4.0 ng/mL, o que resulta num elevado número de falsos positivos. A redução do valor de *cutoff* para 3.0ng/mL resulta num aumento de falsos positivos de tal forma elevado que apenas uma em cada quatro biopsias revela a presença de cancro<sup>14</sup>.

A alternativa poderia passar por usar o toque rectal como teste de rastreio, estratégia que levanta vários problemas: a baixa sensibilidade do toque rectal isolado, avaliada em 59%<sup>28</sup>; e a incapacidade de diagnosticar tumores em fases precoces e de localização central. A maioria dos tumores da próstata é periférica e pode ser detetada por toque rectal se tiver volume de pelo menos 0.2ml, sendo que cerca de 18% dos doentes têm a sua situação diagnosticada apenas por este exame<sup>29</sup>. Quando adicionamos o toque rectal suspeito a um valor de PSA superior a 2ng/ml, obtemos um valor preditivo positivo de 5-30%<sup>19</sup>, sabendo que um doente com um toque rectal suspeito é um forte indicador de que, a existir cancro da próstata, estamos perante uma doença agressiva com *Gleason score* > 7<sup>30</sup>.

O aumento de PSA pode preceder a neoplasia da próstata cerca de cinco a dez anos<sup>31,32</sup>, e pode estar elevado em muitas outras situações clínicas, que devem ser tidas em conta quando consideramos este marcador tumoral em doentes assintomáticos ou numa fase pré-clínica. Para além disso, existe um limiar de variação fisiológica que faz com que 20% dos valores de PSA aumentados normalizem

| Valor de PSA (ng/ml) | Risco de carcinoma da próstata (%) |
|----------------------|------------------------------------|
| 0-0.5                | 6.6                                |
| 0.6-1                | 10.1                               |
| 1.1-2                | 17                                 |
| 2.1-3                | 23.9                               |
| 3.1-4                | 26.9                               |

Tabela 1) Risco de carcinoma da próstata de acordo com valor de PSA (adaptado de Heidenreich *et al*<sup>27</sup>)

num intervalo de um ano, sem qualquer significado patológico associado<sup>33</sup>. Nestes casos, a razão entre PSA livre e PSA total tem vindo a ser investigada e difusamente aplicada na prática clínica. Este marcador associou-se a cancro da próstata em 56% dos homens com f/t PSA < 0.10<sup>34</sup>, embora a sua utilização seja aconselhada com precaução, devido à instabilidade do PSA livre<sup>27</sup>.

Um outro ponto a ter em consideração, é que o comportamento face a valores de PSA resulta em sobre-diagnóstico, devido à deteção de tumores sem importância clínica. Se considerarmos o *cutoff* de 4ng/ml, a sensibilidade do PSA isolado é de 21% para detetar qualquer tumor prostático e de 51% para detetar tumores de elevado grau (Gleason = 8)<sup>35</sup>, tendo um valor preditivo negativo de 85%<sup>36</sup>.

Os valores de *cutoff* de PSA escolhidos para distinguir um resultado suspeito de um resultado normal, influenciam de forma decisiva o comportamento do teste (tabela 1). Assim, se escolhermos um valor baixo, temos como consequência um excesso de biopsias, e outros exames de diagnóstico, com os respetivos riscos e custos associados. A seleção de um valor mais elevado reduz a sensibilidade do exame para a deteção de cancro da próstata, sobretudo em casos pré-clínicos.

Finalmente, não existe nenhum valor de PSA que exclua o diagnóstico de cancro da próstata, limitando a sua utilidade para evitar a realização de outros exames complementares.

### Argumentos contra o PSA

O rastreio do cancro da próstata está associado a efeitos deletérios relacionados com os algoritmos de decisão que se seguem a um teste de rastreio positivo.

O PSA é o único teste considerado de verdadeiro rastreio, tendo em conta a baixa sensibilidade (59%)<sup>35</sup> do toque rectal em fases precoces da doença tumoral. O toque rectal isolado é incapaz de detetar tumores no estágio T1 e utiliza-se, apenas, em conjugação com a medição de PSA, nos casos de valores séricos aumentados<sup>39,40</sup>.

A realização de biopsia prostática nos casos de PSA elevado, mesmo após a generalização do procedimento eco-guiado, associa-se a complicações como hematuria (14 a 50%), rectorragia, hematospermia (10 a 70%), ardor miccional, retenção urinária, dor ou infeção<sup>41,42</sup>. O risco de hospitalização aos 30 dias totaliza 4%, em 75% dos casos motivada por infeção<sup>43</sup>. Se tivermos em conta uma especificidade do PSA de 91% para 4.0 ng/mL e o seu baixo poder de discriminação em homens com hiperplasia prostática benigna sintomática<sup>44</sup>, chegamos a um elevado número de homens submetidos a biopsia, e respetivos riscos, que são falsos positivos.

Concomitantemente, o sobre-diagnóstico resultante do rastreio com PSA leva ao sobre-tratamento. Mais de três quartos dos homens com doença localizada, o que acontece em 90% dos casos diagnosticados através de rastreio de PSA, são submetidos a prostatectomia ou radioterapia<sup>45</sup>. Considera-se atualmente que cerca de 30% dos tumores da próstata tratados com prostatectomia radical seriam clinicamente insignificantes<sup>46</sup>. Se, por um lado, esta tendência leva a uma redução de mortalidade por cancro da próstata, por outro, nos casos mais indolentes, pode ser predominante a redução de qualidade de vida após o tratamento, cirúrgico ou de radioterapia. A incontinência urinária, a urgência fecal e a disfunção sexual são complicações relativamente comuns de ambas as modalidades terapêuticas e que têm um elevado impacto nos homens tratados<sup>47</sup>.

Finalmente, o peso psicológico associado à medição seriada de PSA, que implica a ansiedade que precede o conhecimento do resultado nos vários passos do processo de tomada de decisão, em especial nos casos de PSA elevado, não deve ser negligenciado. A evidência de elevada taxa de suicídio e de eventos cardiovasculares em homens com diagnóstico de novo de tumor da próstata<sup>48</sup>, são bem o exemplo das pesadas implicações de um resultado de PSA elevado.

### Quando pedir o PSA?

As diferentes entidades com recomendações para a deteção precoce do cancro da próstata têm vindo a homogeneizar as suas orientações, nomeadamente a *United States Preventive Services Task Force Guidelines*<sup>49</sup>, a *American College of Physicians*<sup>50</sup>, a *American Urology Association*<sup>18</sup>, a *American Cancer Society*<sup>20</sup>, e, em Portugal, o Grupo Português Genito-urinário e a Sociedade Portuguesa de Oncologia<sup>1</sup>.

Nos homens com idade inferior a 40 anos, a prevalência de cancro da próstata é de 0.1%<sup>51</sup>, pelo que não foram incluídos em estudos prospetivos. Apesar da ausência de evidências científicas sobre qual a melhor atitude a tomar neste escalão etário, é consen-

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Idade inferior a 40 anos            | Não está aconselhada a prática de rastreio, com PSA ou outro.   |
| 40 e os 54 anos, sem fator de risco | Não está aconselhada a prática de rastreio, com PSA ou outro.   |
| 40 e os 54 anos, com fator de risco | A medição regular de PSA está indicada se há pelo menos um familiar de primeiro grau com antecedentes de cancro da próstata, após discussão dos riscos e benefícios com o doente.   |
| 55 a 69 anos                        | A decisão de realizar PSA seriado deve ser partilhada com o doente, tendo em conta os benefícios e riscos inerentes.  |
| Idade superior a 70 anos            | Nos doentes com esperança média de vida inferior a 10 a 15 anos não está aconselhado o rastreio. Deve considerar-se a possibilidade de poder efetuar rastreio em homens sem co-morbilidades, após discussão da decisão com o doente |

Tabela 2) Resumo das recomendações sobre rastreio de cancro da próstata.

sual que não está aconselhada a prática de rastreio, com PSA ou outro. Na base desta recomendação estão quer a ausência de efetividade provada quer os riscos de efeitos adversos associados a biopsias e eventuais tratamentos de homens com PSA elevado. Nos homens com idades entre os 40 e os 54 anos de idade, a medição regular de PSA está apenas indicada nos casos de presença de fatores de risco para cancro da próstata, nomeadamente a história familiar com um familiar de primeiro grau com antecedentes de cancro da próstata, sobretudo se antes dos 65 anos de idade, a raça (Afro-americana nos estudos realizados), e após discussão dos riscos e benefícios com o doente. Em todos os casos a decisão deve ser discutida com o doente e com a informação de que não existe nenhum estudo que compare a medição de PSA com a vigilância regular, nem mesmo em indivíduos de elevado risco para o cancro da próstata.

Nos homens com 55 a 69 anos de idade, a efetividade da medição seriada de PSA espelha-se na prevenção de um caso de morte por cancro da próstata em cada 1.000 homens monitorizados regularmente. A *American Urological Association*<sup>18</sup> e o *American College of Physicians* aconselham, já em 2013, que a decisão de realizar PSA seriado deve ser partilhada com o doente, tendo em conta os benefícios e riscos inerentes, a sua esperança média de vida, os fatores de risco ou as co-morbilidades. Nos doentes com esperança média de vida inferior a 10 a 15 anos, não existe benefício no tratamento agressivo de cancro da próstata em fases precoces, pelo que as vantagens da atitude de rastreio não são aplicáveis<sup>52</sup>, além de terem um risco aumentado de 11% para incontinência urinária e de 37% para disfunção erétil após prostatectomia radical. Para homens com idade igual ou superior a 70 anos, a recomendação é igual, devendo consi-

derar-se a possibilidade de poder efetuar rastreio em homens sem co-morbidades após discussão da decisão com o doente, sem deixar de referir a ausência de qualquer benefício comprovado neste grupo etário extremo e respeitando as preferências e opções dos doentes.

O intervalo preconizado para avaliação do PSA é mais um dos aspetos não esclarecidos. O estudo PLCO<sup>14</sup>, que demonstrou benefício com a estratégia de avaliação de PSA, utilizou uma determinação, em média, em cada quatro anos, sugerindo que os intervalos maiores poderão ser os mais indicados no rastreio do cancro da próstata.

### Estratégia de decisão partilhada

As recomendações no sentido de escolher a melhor estratégia para cada doente, e para partilhar o processo de decisão com o próprio doente, acentuam a necessidade do médico informar os seus doentes acerca de alguns pontos importantes para que possa ser tomada uma decisão informada<sup>47</sup>:

- O rastreio com PSA é controverso, sendo que no máximo podemos prevenir uma morte por cancro da próstata em cada 1.000 homens com medições de PSA após 11 anos de acompanhamento médico;
- Os riscos associados ao rastreio com PSA podem superar os benefícios;
- A morte por cancro da próstata é, regra geral, baixa, e os homens sem rastreio de PSA morrem, na maior parte dos casos, devido a outras doenças;
- Os homens que fazem rastreio têm uma maior probabilidade de diagnóstico de cancro da próstata;
- O valor de PSA não distingue entre tumores de diferentes gravidades.

A prática de rastreio de PSA mantém-se distanciada das mais recentes recomendações. O grupo com maior prevalência de rastreio com PSA é o dos homens com mais de 70 anos de idade, o que ilustra bem a desadequação entre evidência científica e prática<sup>53</sup>.

Se tivermos em conta que os médicos de cuidados de saúde primários pedem uma medição de PSA em 7% de todas as consultas realizadas (ver *Trends in Prostate-Specific Antigen Testing From 1995 Through 2004*), com uma clara tendência de aumento ao longo dos anos, percebemos o impacto que poderá ter uma modificação da prática clínica habitual.

### Conclusões

O rastreio com PSA não reduz o risco de morte por cancro da próstata, revelando-se não efetivo. Em contrapartida, esta estratégia reflete-se num fenó-

meno de sobre-diagnóstico, e sobre-tratamento, que se associa a riscos importantes, em particular devido a biopsias e a tratamento médico ou cirúrgico mais agressivo nas fases de doença mais precoces.

Neste contexto, existe uma imperiosa necessidade de rever cuidadosamente a prática nacional respeitante aos programas de rastreio com PSA, à luz dos novos conhecimentos sobre a sua efetividade.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> <http://www.sponcologia.pt> (consultado em 4/11/2013)
- <sup>2</sup> Ferlay J, Shin H, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- <sup>3</sup> Kvale R, Auvinen A, Adami HO, et al. Interpreting Trends in Prostate Cancer Incidence and Mortality in the Five Nordic Countries. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(24):1881-87.
- <sup>4</sup> Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007.
- <sup>5</sup> Mettlin CJ, Murphy GP, Rosenthal DS et al: The National Cancer Data Base report on prostate carcinoma after the peak in incidence rates in the US The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; **83**: 1679.
- <sup>6</sup> <http://www.apurologia.pt/acta/3-2010/renacap.pdf> (consultado em 4/11/2013)
- <sup>7</sup> South West Public Health Observatory (SWPHO). SWPHO Briefing 4: Prostate cancer survival by stage. Bristol: SWPHO; 2008.
- <sup>8</sup> Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin*. 1993;43(1):42.
- <sup>9</sup> American Urological Association. Early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound. In: American Urological Association 1992 Policy Statement Book, Williams & Wilkins, Baltimore 1992.
- <sup>10</sup> Siegel R, Naishadham D and Jemal A: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; **62**: 10
- <sup>11</sup> Lu-Yao GL, Friedman M, Yao SL. Use of radical prostatectomy among Medicare beneficiaries before and after the introduction of prostate specific antigen testing. *J Urol*. 1997;157(6): 2219.
- <sup>12</sup> Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA*. 1995; **273**(7):548.

- <sup>13</sup> Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):101-7.
- <sup>14</sup> Ilic D, Green S, O'Connor D, Wilt T. Screening for prostatic cancer (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;2:CD004720.
- <sup>15</sup> Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU International* 2011;107(6):882-91.
- <sup>16</sup> Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine* 2009;360(13):1310-9.
- <sup>17</sup> Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England Journal of Medicine* 2009;360(13):1320-8.
- <sup>18</sup> U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008; 149:185-91
- <sup>19</sup> Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2011;155(11):762-71.
- <sup>20</sup> Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;1:CD004720.
- <sup>21</sup> Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, Holmberg L, Kantoff P, Konety BR, Murad MH, Penson DF, Zietman AL. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):419-26.
- <sup>22</sup> Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:e4543.
- <sup>23</sup> LAG, Eisner, MP, Kosary, CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2002.
- <sup>24</sup> Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*. 2001;58(3):417.
- <sup>25</sup> Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, Hamdy F, Stephens P, Lane JA, Moore R, Donovan J. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):445.
- <sup>26</sup> Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, DiTommaso D, Karnofski K, Gulati R, Penson DF, Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008;19(2):175.
- <sup>27</sup> Sox HC. Quality of life and guidelines for PSA screening. *N Engl J Med*. 2012 Aug;367(7):669-71.
- <sup>28</sup> Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999;16(6):621.
- <sup>29</sup> Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
- <sup>30</sup> Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):581-8.
- <sup>31</sup> Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995;273(4):289.
- <sup>32</sup> Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijssen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(12):868.
- <sup>33</sup> Eastham JA, Riedel E, Scardino PT et al: Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; 289: 2695.
- <sup>34</sup> 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 multicentre clinical trial. *JAMA* 1998 May 20; 279(19):1542-7.?
- <sup>35</sup> Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K, DeSantis C, Smith RA, American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(2):70.
- <sup>36</sup> Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford

- LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239.
- <sup>37</sup> Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, Wirth M, Mottet N. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):347-54.
- <sup>38</sup> Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999;16(6):621.
- <sup>39</sup> Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. 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(5): 1283.
- <sup>40</sup> Bretton PR. Prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening for prostate cancer: a community-based study. *South Med J*. 1994;87(7):720.
- <sup>41</sup> Berger AP et al: Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004; 171: 1478.
- <sup>42</sup> Rodríguez LV and Terris MK: Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; 160: 2115.
- <sup>43</sup> Nam RK, Saskin R, Lee Y et al: Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013; 189: S12.
- <sup>44</sup> Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med*. 1996;11(9):505.
- <sup>45</sup> Chou R, Crosswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, Koenig HC, Lam C, Maltz A, Ruggie JB, Lin K. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6;155(11):762-71.
- <sup>46</sup> Sardana G, Dowell B, Diamandis EP. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem*. 2008 Dec; 54(12): 1951-60.
- <sup>47</sup> Resnick MJ, Koyama T, Fan KH et al: Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *NEJM* 2013; 368: 436.
- <sup>48</sup> Fang F et al: Immediate Risk of Suicide and Cardiovascular Death After a Prostate Cancer Diagnosis: Cohort Study in the United States. *JNCI* 2010; 102: 307.
- <sup>49</sup> U.S. Preventive Services Task Force (2002) Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 137:915.
- <sup>50</sup> Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013 May 21;158(10):761-9.
- <sup>51</sup> Li J, Djenaba JA, Soman A et al: Recent trends in prostate cancer incidence by age, cancer stage, and grade, the United States, 2001-2007. *Prostate Cancer* 2012; 2012: 691380.
- <sup>52</sup> Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al: Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203.
- <sup>53</sup> Li J, Berkowitz Z, Richards TB, Richardson LC. Shared decision making in prostate-specific antigen testing with men older than 70 years. *J Am Board Fam Med*. 2013 Jul-Aug;26(4):401-8.