

# Ο ρόλος του PSA στην πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη

## Σκέψεις και προβληματισμοί

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Ν. ΤΣΑΚΙΡΗΣ

Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Νοσοκομείου "Metropolitan"



Στο παρελθόν, η δακτυλική εξέταση του προστάτη ήταν η πλέον συμβατική μέθοδος για την ανίχνευση του προστατικού καρκίνου, όμως, η πλησιονότητα των διαγνωσμένων με αυτή τη μέθοδο καρκίνων βρισκόνταν ήδη σε προχωρημένο στάδιο, με αποτέλεσμα τη στιγμή της διάγνωσης το 70-80% των ασθενών να έχουν τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Με δεδομένο τα φτωχά θεραπευτικά αποτελέσματα για τον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, μία πολλή υποσχόμενη εναλλακτική επιλογή είναι η πρώιμη διάγνωση (ανίχνευση) της νόσου. Η χρήση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) σαν εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου ή σαν καρκινικού δείκτη είχε μεγάλο αντίκτυπο στην κλινική πράξη.

**Τ**ο PSA είναι ο πιο σημαντικός καρκινικός δείκτης διαθέσιμος για τη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με προστατικό καρκίνο. Πρώιμη ανίχνευση με τη χρήση των τιμών του PSA ορού και με αυξημένη επαγρύπνηση του πληθυσμού όσον αφορά στη νόσο του καρκίνου του προστάτη μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη διάγνωση και καλύτερη επιβίωση. Παρ'αυτά, όμως, η χωρίς διακρίσεις χρήση των τιμών του PSA μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία<sup>1</sup>. Επιπλέον, υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες σχετικά με το εάν η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του προστάτη έχει οδηγήσει και σε μείωση της θνησιμότητας<sup>2</sup>. Η θετική προγνωστική αξία (PPV) του PSA σαν δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου είναι πολύ μικρή (περίπου 30%), γι' αυτό είναι αναγκαίο να αυξηθεί η ειδικότητα αυτού του καρκινικού δείκτη<sup>3</sup>. Αυτό κατ' επέκταση θα οδηγούσε σε μείωση του αριθμού των αρνητικών βιοψιών στους άνδρες με ψευδώς θετική αύξηση του PSA. Είναι σαφές ότι τα συμπτώματα που σχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη συνήθως δεν εμφανίζονται πριν επεκταθεί η νόσος πέραν της προστατικής κάψας, όταν πια και η δυνατότητα θεραπείας ίσως δεν είναι εφικτή. Κατά συνέπεια, η δυνατότητα να θεραπευθεί ένας ασθενής εξαρτάται από την πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου, πριν δηλαδή την εκδήλωση συμπτωμάτων της νόσου.

Σκοπός του άρθρου αυτού είναι να αναλύσει γενικότερους προβληματισμούς σχετικά με τη χρήση εργαλείων πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου και με γνώμονα τη διεθνή βιβλιογραφία να ερευνήσει και να αξιολογήσει το PSA σαν τέτοιο εργαλείο.

### Ειδικό μέρος

Οι ερευνητές των αρχών της δεκαετίας του '80 απέδειξαν ότι το PSA ήταν ένα ευαίσθητο εργαλείο για τον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και ένας χρήσιμος καρκινικός δείκτης της παρακολούθησης της πορείας της νόσου. Στα τέλη της ίδιας δεκαετίας αποδείχτηκε επίσης ότι το PSA ήταν ένας ευαίσθητος δείκτης και για τον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη και ότι ο υπολογισμός των τιμών του στο αίμα μπορούσε να βοηθήσει στην πρώιμη ανίχνευση της νόσου<sup>4,5</sup>. Από τότε τέθηκε σε ευρεία εφαρμογή η ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη βάσει του PSA και έχει υπολογισθεί ότι σήμερα περισσότερο από το 75% των καρκίνων ανιχνεύονται με μόνο κριτήριο την παθολογική

τιμή του PSA<sup>6,7</sup>.

Καθώς δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αποδεδειγμένοι τρόποι πρόληψης για τον καρκίνο του προστάτη, θα πρέπει να στραφεί το ενδιαφέρον στον πληθυσμιακό προσυμπτωματικό έλεγχο για να ελεγχθεί αποτελεσματικά η νόσος. Παρά την ευρύτατη αποδοχή της χρήση του PSA, η αξία του στον πληθυσμιακό προσυμπτωματικό έλεγχο είναι ένα



**Υπάρχουν ισχυρότατες ενδείξεις ότι ο πληθυσμιακός προσυμπτωματικός έλεγχος με PSA έχει οφέλη. Σε αυτό συνηγρεί και ο συσχετισμός μεταξύ του μικρού κόστους της εξέτασης PSA και της μεγάλης ευαισθησίας του στην ανίχνευση ασθενών με πρώιμου σταδίου καρκίνου του προστάτη.**

θέμα μεγάλων συζητήσεων. Μερικοί υποστηρίζουν ότι μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχτεί με καμία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη ότι το PSA είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο στο να μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα του καρκίνου του προστάτη. Άλλοι, στηριζόμενοι σε ουσιαστικά συμπεράσματα από μελέτες, υποστηρίζουν ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος με το PSA ευθύνεται για τη μείωση της θνητότητας από καρκίνο του προστάτη που

παρατηρείται τελευταία.

Η ύπαρξη αυτής της διχογνωμίας καθρεφτίζεται και από την ανομοιότητα των προτεινόμενων συστάσεων από τις διάφορες ιατρικές οργανώσεις. Για παράδειγμα, τόσο η AUA (American Urologic Association) όσο και η ACA (American Cancer Association) προτείνουν ετήσια μέτρηση του PSA, ενώ η AAFP (Academy of Family Physicians) όχι<sup>8-10</sup>.

Διευκρινιστικά, με τον όρο πληθυσμιακό προσυμπτωματικό έλεγχο εννοούμε μία οργανωμένη δραστηριότητα, στην οποία μια δοκιμασία εφαρμόζεται σε ολόκληρο τον πληθυσμό και σκοπό έχει να ταυτοποιήσει μία υποομάδα του πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσει τη συγκεκριμένη νόσο. Προκειμένου μία δοκιμασία να μπορεί να χαρακτηριστεί χρήσιμο εργαλείο για πληθυσμιακό προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου, θα πρέπει να πληρούνται ορισμένα κριτήρια: Η συχνότητα της νόσου στον γενικό πληθυσμό (ή σε μία επιλεγμένη ομάδα ασθενών με αυξημένους παράγοντες κινδύνου) θα πρέπει να είναι σε τέτοιο βαθμό που να δικαιολογεί την αναγκαιότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου.

- Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι αποτελεσματικοί και ελάχιστοι νοσηροί τρόποι αντιμετώπισης (είτε πιο σίγουρο διαγνωστικό εργαλείο, είτε θεραπευτική παρέμβαση) για τα θετικά αποτελέσματα του προσυμπτωματικού ελέγχου.
- Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας θα πρέπει να εξαρτάται και από την πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου.
- Θα πρέπει να διαθέτει επαρκή ειδικότητα, ενώ το κόστος και η νοσηρότητα των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι σχετικά χαμηλά και αποδεκτά.
- Θα πρέπει να έχει τέτοια ευαισθησία, ώστε να έχει σοβαρές πιθανότητες να ανιχνεύσει τη νόσο, χωρίς να ανιχνεύει «κλινικά άσχετους» καρκίνους που αθλιώς δεν θα είχαν ποτέ ανακαλυφθεί. Με άλλα λόγια, δεν θα πρέπει η καθιέρωση της μεθόδου ελέγχου να οδηγήσει σε μακροπρόθεσμη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου στο γενικό πληθυσμό.
- Θα πρέπει να ανιχνεύει τη νόσο σε πρωιμότερο στάδιο από τις πρωτίτερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους ανίχνευσης και πρωταρχικά να ανιχνεύει θεραπευτικά ιάσιμους καρκίνους.

Το τελικό αποτέλεσμα από τη χρήση του στον πληθυσμιακό προσυμπτωματικό έλεγχο θα πρέπει να είναι η μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας των καρκινοπαθών και

των ασθενών που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου.

## Επιπτώσεις του προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του προστάτη

### Επίπτωση στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου

Η εισαγωγή στην κλινική πράξη του προσυμπτωματικού ελέγχου του προστάτη με βάση το PSA είχε μία μεγάλη επίπτωση στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Μεταξύ 1987 και 1992, η χρήση του PSA γνώρισε ευρύτατη αποδοχή και η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη αυξήθηκε κατά 85%<sup>10</sup>.

Στη συνέχεια, ο ρυθμός αύξησης της συχνότητας άρχισε να μειώνεται και τώρα είναι μόνο ελαφρά υψηλότερα από την προ-PSA εποχή<sup>11</sup>. Αυτή η τάση δεν ήταν αιφνιδιαστική: αναμενόμενο είναι ότι η εισαγωγή ενός αποτελεσματικού εργαλείου προσυμπτωματικού ελέγχου θα αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Εάν η δοκιμασία δεν ανιχνεύει «μη σημαντικές» νόσους, στη συνέχεια θα πρέπει να επιστρέφει η συχνότητα εμφάνισης περίπου στα προηγούμενα επίπεδα. Εάν, όμως, ανιχνεύει «μη σημαντικές» νόσους, τότε η συχνότητα εμφάνισης της νόσου θα παραμένει υψηλότερα απ' ό,τι πριν την έναρξη του προσυμπτωματικού ελέγχου. Αυτή η αρχική αύξηση και στη συνέχεια μείωση της συχνότητας του προστατικού καρκίνου, είναι αποδεικτικό για πολλούς, της αποτελεσματικότητας από τη χρήση του PSA.

### Ευαισθησία

Είναι πια εδραιωμένο ότι το PSA είναι ένας δείκτης με μεγάλη ευαισθησία και ότι ο υπολογισμός της τιμής του στον ορό αίματος αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη<sup>12-14</sup>. Συγκεκριμένα, όταν το PSA συνδυάζεται με τη δακτυλική εξέταση, τότε η δυνατότητα ανίχνευσης προστατικού καρκίνου αυξάνεται από τρεις έως πέντε φορές<sup>15</sup>.

Προοπτικές μελέτες αναφέρουν ότι η δοκιμασία PSA ανιχνεύει κλινικά σημαντικό προστατικό καρκίνο σε έναν ασθενή, 6,2 χρόνια πριν η δακτυλική εξέταση του ασθενή δώσει παθολογικά ευρήματα<sup>16</sup>. Έχει υπολογισθεί ότι ο υπολογισμός του PSA θα αποτύχει σε λιγότερο από το 20% των προστατικών καρκίνων<sup>15</sup>. Η ευαισθησία της δοκιμασίας PSA σε σύγκριση με άλλες δοκιμασίες που έχουν γίνει αποδεκτές, όπως για παράδειγμα με τη μαστογραφία, είναι εάν όχι μεγαλύτερη τουλάχιστον παρόμοια<sup>1,17,18</sup>.

### Επίπτωση στην ανίχνευση «μη σημαντικών» καρκίνων

Ο καρκίνος του προστάτη ανευρίσκεται συχνά στα παθολογοανατομικά ευρήματα νεκροτομών σε άνδρες όλην των ηλικιών<sup>19</sup>. Η σημαντική συχνότητα εμφάνισης «τυχαίων» προστατικών καρκίνων υπονοεί ότι πολλοί καρκίνοι του προστάτη παραμένουν κλινικά ανενεργοί κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενή. Αυτός ο παράγοντας έχει προβληματίσει πολλούς για τη σημαντικότητα της πρώιμης ανίχνευσης του προστατικού καρκίνου, πιστεύοντας ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος με PSA ανιχνεύει καρκίνους που δεν θα είχαν αληθινώς ανακαλυφθεί ποτέ.

Συγκρίνοντας τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των προστατικών καρκίνων που ανιχνεύθηκαν με τον προσυμπτωματικό έλεγχο με αυτούς που ανιχνεύθηκαν από νεκροτομές, φαίνεται ότι το PSA δεν ανιχνεύει συχνά «κλινικά μη σημαντικούς» καρκίνους<sup>20-22</sup>. Παθολογοανατομική εξέταση των χειρουργικών παρασκευασμάτων ριζικών προστατεκτομών, ασθενών των οποίων ο καρκίνος ανιχνεύθηκε με PSA, δείχνει ότι λιγότερο από το 10% των καρκίνων είχαν μικρό όγκο (<0,5cc) και χαμηλό grade (άθροισμα Gleason < 4), χαρακτηριστικά που ανευρίσκονταν στο 90% περίπου των «νεκροτομικών» καρκίνων<sup>21-25</sup>.

### Επίπτωση στο στάδιο της νόσου

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μεγάλη διαφορά στο στάδιο των πρωτοδιαγνωσμένων καρκίνων του προστάτη. Σήμερα στο 70-80% των ασθενών που γίνεται η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη η νόσος είναι παθολογοανατομικά εντοπισμένη, σε σύγκριση με το 20-30% στην προ-PSA εποχή<sup>25</sup>. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι οι καρκίνοι που ανιχνεύονται λόγω της αυξημένης τιμής PSA είναι πιθανότερο να είναι εντοπισμένοι σε σχέση με αυτούς που ανιχνεύονται με τη δακτυλική εξέταση<sup>20-26</sup>.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος θα οδηγήσει σε βελτίωση της επιβίωσης: μη αντιμετωπίσιμοι άνδρες, με προσδόκιμο επιβίωσης από 10-15 χρόνια έχουν 60-80% πιθανότητα να πεθάνουν από καρκίνο του προστάτη. Η ριζική προστατεκτομή προσφέρει ποσοστά ίσης έως και 80% στους άνδρες με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη<sup>27-31</sup>.

### Επίπτωση στο βαθμό διαφοροποίησης (Grade) της νόσου

Είναι πια αποδεδειγμένο και καθιερωμένο από διάφορες μελέτες ότι ο κίνδυνος ένας άνδρα να πεθάνει από καρκίνο του προστάτη είναι ευθέως ανάλογος του βαθμού διαφοροποίησης (Gleason grade) της νόσου<sup>29-31</sup>. Χαμηλής διαφοροποίησης προστατικοί καρκίνοι μπορεί να παραμείνουν «ανενεργοί» για περισσότερα από 15 χρόνια<sup>29</sup>, ενώ μερικοί καρκίνοι υψηλής διαφοροποίησης μπορεί να μην είναι θεραπεύσιμοι με κανέναν τρόπο αντιμετώπισης<sup>30</sup>.

Κατ' επέκταση, η πρώιμη διάγνωση και η ριζική τοπική θεραπεία έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση στους ασθενείς με προστατικό καρκίνο μέτριας διαφοροποίησης. Το PSA ορού φαίνεται να είναι ένα καλό εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς η μεγαλύτερη επίπτωσή του ήταν στην ανίχνευση μέτριας διαφοροποίησης προστατικών καρκίνων. Στην προ-PSA εποχή, οι χαμηλής διαφοροποίησης προστατικοί καρκίνοι αντιστοιχούσαν στο 24%, οι μέτριοι στο 35%, και οι υψηλής στο 33% των περιπτώσεων. Σε αντιδιαστολή, το 1999, το 58% των καρκίνων που ανιχνεύονταν ήταν μέτριας διαφοροποίησης, ενώ υψηλής ήταν μόνο το 17%<sup>32</sup>.

### Επίπτωση στη θνησιμότητα

Ίσως ο μοναδικός τρόπος να μπορέσουμε να αξιολογήσουμε την επίπτωση του προσυμπτωματικού ελέγχου με PSA σε αυτό τον τομέα είναι με την εκτίμηση της μεταβολής της θνητότητας του γενικού πληθυσμού από καρκίνο του προστάτη.

Καθώς μέχρι σήμερα δεν διαθέτουμε έναν αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης για την προχωρημένη νόσο, κάθε πιθανή μείωση της θνητότητας, κατά κύριο λόγο οφείλεται στη συμβολή των προγραμμάτων πρώιμης ανίχνευσης. Το 1994, λίγο πιο μετά δηλαδή από την ευρύτατη αποδοχή του προσυμπτωματικού ελέγχου με PSA, οι ετήσιοι θάνατοι από καρκίνο του προστάτη στις ΗΠΑ αυξήθηκαν στους 35.000. Στη συνέχεια άρχισαν να μειώνονται με ετήσιο ρυθμό 1,6%<sup>12</sup>. Την τελευταία δεκαετία η θνησιμότητα του καρκίνου του προστάτη έχει μειωθεί περισσότερο από 14%<sup>33,34</sup>. Η αρχική αύξηση της θνησιμότητας πιθανότερα οφείλεται στην αύξηση της επίγνωσης του προστατικού καρκίνου, ενώ η επακόλουθη σταθερή μείωση πιθανότερα είναι το αποτέλεσμα της πρώιμης ανίχνευσης.

Για να είναι αξιόπιστος και αποτελεσματικός, όμως, ο προσυμπτωματικός έλεγχος, σημαντικό είναι να διευκρινιστούν και οι ιδανικοί παράμετροί του. Ένα από αυτά είναι και το κατάλληλο όριο της τιμής του PSA, που θα αποτελέσει ένδειξη για βιοψία του προστάτη. Υπάρχουν σημαντικά ευρήματα που δηλώνουν ότι το όριο των 4,0ng/ml που χρησιμοποιείται παραδοσιακά<sup>4,35</sup> ίσως να μην είναι κατάλληλο για όλους τους άνδρες και ότι ίσως είναι αναγκαίο ένα χαμηλότερο όριο για να μεγιστοποιηθεί η ανίχνευση «ιάσιμων» προστατικών καρκίνων. Άλλωστε, το 20% των ανδρών με διαγνωσμένο προστατικό καρκίνο έχει PSA <4,0ng/ml<sup>36</sup>.

Ένα άλλο σημαντικό θέμα που πρέπει να διευκρινισθεί και που έχει σημαντική επίπτωση στο κόστος είναι τα ιδανικά μεσοδιαστήματα ελέγχου (δηλαδή κάθε πότε πρέπει να γίνεται ο έλεγχος). Συνήθως προτείνεται ετήσιος έλεγχος από τις διάφορες ιατρικές οργανώσεις, όμως, υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να είναι ασφαλέστερα να ελέγχονται μερικοί άνδρες σε αραιότερα διαστήματα. Σημαντικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αρχική τιμή PSA ενός άνδρα αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη του κινδύνου του να διαγνωσθεί κάποια στιγμή με καρκίνο του προστάτη<sup>35</sup>.

Στη μελέτη αυτή, άνδρες με PSA <2,5ng/ml είχαν 1,0% πιθανότητα να διαγνωσθούν με καρκίνο κατά την επόμενη τετραετία, σε σύγκριση με 12,7% που είχαν αυτοί με PSA μεταξύ 2,6 και 4,0ng/ml και 38,4% για PSA μεταξύ 4,1 και 10,0ng/ml.

Προβληματισμός υπάρχει και σε ό,τι αφορά την κατάλληλη ηλικία έναρξης του προσυμπτωματικού ελέγχου. Οι συστάσεις που υπάρχουν ήλθεν να ξεκινά ο έλεγχος από την ηλικία των 50 ετών. Υπάρχουν, όμως, ενδείξεις ότι εάν ξεκινήσει σε μικρότερη ηλικία, ίσως αυξηθεί και η πιθανότητα να ανιχνευθούν «ιάσιμοι» προστατικοί καρκίνοι. Οι Carter et al.<sup>36</sup> έδειξαν ότι μεταξύ των ανδρών με PSA 4-6ng/ml, αυτοί ηλικίας 40-50 ετών είχαν 87% πιθανότητα να έχουν εντοπισμένη νόσο σε σύγκριση με 81% για άνδρες ηλικίας 51-60 και 74% για άνδρες μεγαλύτερους των 60 ετών.

Οι άνδρες με θετικό οικογενειακό ιστορικό και οι μαύροι (Αφρο-Αμερικάνοι) ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου προστάτη και θα πρέπει σε αυτούς να γίνουν κατάλληλες προσαρμογές. Στο μέλλον ο γενετικός πολυμορφισμός και οι μοριακοί δείκτες θα χρησιμοποιούνται για να εκτιμάται ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του προ-

στάτη σε αυτούς τους ασθενείς. Η συνήθης πρακτική των Ηνωμένων Πολιτειών να ξεκινούν τον έλεγχο των ασθενών υψηλού κινδύνου στην ηλικία των 40 φαίνεται δικαιολογημένη και τώρα υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή η σύσταση (να ξεκινά δηλαδή ο προσυμπτωματικός έλεγχος από την ηλικία των 40 αντί των 50) πιθανώς να είναι κατάλληλη για όλους.

### Επίλογος

Αν και μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχτεί με προοπτική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, υπάρχουν ισχυρότατες ενδείξεις ότι ο πληθυσμιακός προσυμπτωματικός έλεγχος με PSA έχει οφέλη. Σε αυτό συνηγορεί και ο συσχετισμός μεταξύ του μικρού κόστους της εξέτασης PSA και της μεγάλης ευαισθησίας του στην ανίχνευση ασθενών με πρώιμου σταδίου καρκίνου του προστάτη. Επίσης, λόγω των ασφαλών και σχετικά αξιόπιστων μεθόδων βιοψίας προστάτη που διαθέτουμε, δίνεται η δυνατότητα στο PSA να είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πράξη.

### Βιβλιογραφία

1. Stamey TA, Freiha F, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer: Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71:933-938.
2. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localized prostate cancer. *Health Technol Assess* 1, 1997.
3. Schroder FH, Bangma CH. The European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Br J Urol* 1997; 79:68-71.
4. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1156-1161.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal ME, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909-916.
6. Ito K, Kubota Y, Suzuki K, Shimizu N, Fukabori Y, Kurokawa K, Imai K, Yamanaka H. Correlation of prostate-specific antigen before prostate cancer detection and clinicopathologic features: Evaluation of mass screening populations. *Urology* 2000; 55(5):705-709.
7. Plawker MW, Fleisher JM, Vapnek EM, Macchia RG. Current trends in prostate cancer diagnosis and staging among United States urologists. *J Urol* 1997; 158(5):1859-1860.
8. Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(1):34-49.
9. Ornstein DK, Andriole G. AUA Update series. Screening for prostate cancer in 1999. *AUA Update Series, Lesson 1 Volume XVIII*, pages 1-7. American Urological Association. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology* 2000; 14(2):267.
10. Polotsky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273:548-552.
11. Wingo PA, Landis S, Ries LAG. An adjustment to the 1997 estimate for new prostate cancer cases. *Cancer* 1997; 80:1810-1813.
12. Dennis LK, Resnick MI. Analysis of recent trends in prostate cancer incidence and mortality. *Prostate* 2000; 42(4):247-252.
13. Legler JM, Feuer EJ, Potosky AL, Merrill RM, Kramer BS. The role of prostate specific antigen (PSA) testing patterns in the recent prostate cancer incidence decline in the United States. *Cancer Causes Control* 1998; 9(5):519-527.
14. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *Urol Clin N Am* 1997; 24(2):299-306.
15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. 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; 151:1283-1290.
16. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273:289-294.
17. Taplin SH, Rutter CM, Elmore JG, Seger D, White D, Brenner RG. Accuracy of screening mammography using single versus independent double interpretation. *AJR* 2000; 174(5):1257-1262.
18. Mettlin C, Murphy GP, Flee, Littrup PJ, Chesley A, Balaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK. Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *J Urol* 1994; 152 (5 Pt 2):1737-1740.
19. Belville WD. Are Tlc tumors different from incidental tumours found at autopsy? The risk and reality of overdiagnosis. *Semin Urol Oncol* 1995; 13(3):181-186.
20. Stephenson RA. Population-based prostate cancer trends in the PSA era: data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Monogr Urol* 1998; 19:3-19.
21. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994; 152:1732-1736.
22. Mettlin C, Murphy GP, Flee, Littrup PJ, Chesley A, Balaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK. Characteristics of prostate cancers detected in a multi-modality early detection program. *Cancer* 1993; 72:1701-1708.
23. Scaletsky R, Koch MO, Eckstein CW, Bicknell SL, Gray GF Jr., Smith JA Jr. Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen. *J Urol* 1994; 152:129-131.
24. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detected with current diagnostic tests. *J Urol* 1994; 152:1714-1720.
25. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening. *JAMA* 1993; 270:948-954.
26. Gerber GS, Thompson M, Thisted R, Chodak GW. Disease-specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *JAMA* 1993; 269:61-64.
27. Aus G, Hugosson J. Fifteen-year survival with prostate cancer in Sweden. *JAMA* 1997; 278:205-206.
28. Johansson J, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adavi H. Fifteen-year survival in prostate cancer. *JAMA* 1997; 277:467-471.
29. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11):975-980.
30. Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, Frohmuller HG, Schroeder FH, Paulson DF,

- Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Schellhammer PF, Ohori M, Chodak GW. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1996; 276(8):615-619.
31. Vesalainen S, Nordling S, Lipponen P, Talja M, Syrjanen K. Progression and survival in prostatic adenocarcinoma: a comparison of clinical stage, Gleason grade, S-phase fraction and DNA ploidy. *Br J Cancer* 1994; 70(2):309-314.
32. Perrotti M, Rabbanni F, Farkas A, Ward WS, Cummings KB. Trends in poorly differentiated prostate cancer 1973 to 1994: observation from the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *J Urol* 1998; 16:811-815.
33. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer-part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(12):1017-1024.
34. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000; 163(2):503-510.
35. Smith DS, Catalona WI, Herschman ID. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996; 276:1309-1315.
36. Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology* 1999; 53(1):126-130.