

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
Mestrado Integrado em Medicina

**RASTREIO DO CANCRO DA PRÓSTATA – ESTADO ATUAL E REFLEXÕES  
FUTURAS**

*SCREENING FOR PROSTATE CANCER – CURRENT STATUS AND  
FUTURE CONSIDERATIONS*

**Vânia Raquel Von Doellinger Freitas Leite**

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina – 2011/2012.

Nº 061001156

Endereço: Rua de S. Jorge nº 240, 4820-222 Fafe

Endereço eletrónico: vanialeite\_5@hotmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

ORIENTADOR

**Dr. Franklim Marques**

Médico Especializado em Oncologia

Afiliação: Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar do Porto

Porto, Junho 2012

## LISTA DE ABREVIATURAS

PSA – Antígeno Específico da Próstata

DRE – *Digital Rectal Exam*

TRUS – *Transrectal Ultrasonography*

PLCO – *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer*

ERSPC – *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

NNR – Número Necessário para Rastrear

NNT – Número Necessário para Tratar

USPSTF – *United States Preventive Services Task Force*

AUA – *American Urological Association*

ASC – *American Society Cancer*

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

PIN – Neoplasia Intraepitelial da Próstata

GSTP1 – *Glutathione S-transferase p1*

PCA3 – *Gene 3 do cancro da próstata,*

IGF-2 – *Insulin-like growth factor 2*

PCPT – *Prostate Cancer Prevention Trial*

REDUCE – *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*

FDA – Food and Drug Administration

## **RESUMO**

O carcinoma da próstata é o tumor maligno mais frequente em homens e a segunda principal causa de morte por cancro na população masculina em todo o mundo. É um tumor com uma história natural altamente variável. Nalguns casos a doença tem um curso indolente e silencioso, enquanto noutros casos tem um curso clínico mais agressivo, razões que justificam um rastreio organizado e efetivo, e um processo assertivo de caracterização e avaliação da sua agressividade.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre o rastreio do cancro da próstata pelo antigénio específico da próstata (PSA), incluindo uma discussão detalhada das possíveis explicações para os resultados contraditórios dos estudos randomizados mais recentes, bem como reflexões sobre o futuro do rastreio.

Embora o rastreio pelo antigénio específico da próstata (PSA) tenha resultado num aumento na deteção de cancro da próstata em estadio precoce, o seu uso de rotina tem sido questionado pela falta de especificidade e sensibilidade e consequente sobre diagnóstico e sobre tratamento.

As linhas de orientação permanecem controversas e cabe ao clínico ajuizar da maneira mais equilibrada cada caso, promovendo a tomada de decisão do paciente informado. O futuro no controlo do cancro da próstata passa por esforços de investigação que estão a decorrer na atualidade e que incluem melhores biomarcadores, avaliação do risco e estratégias preventivas.

## **PALAVRAS-CHAVE:**

Carcinoma da Próstata, Rastreio, Antigénio Específico da Próstata (PSA).

**ABSTRACT**

*The prostate cancer is the most common malignant tumor in men and the second leading cause of death from cancer in the male population worldwide. It is a tumor with a highly variable natural history. In some cases the disease has an indolent and silent course, while in other cases has a more aggressive clinical course, reasons that justify an organized and effective screening, and an assertive process of characterization and evaluation of his aggressiveness.*

*The objective of this study is to review the literature on screening for prostate cancer by prostate specific antigen (PSA), including a detailed discussion of possible explanations for the contradictory results of the more recent randomized studies, as well as reflections on the future of screening.*

*Although screening for prostate specific antigen (PSA) has resulted in an increase in detection of prostate cancer in early stage, its routine use has been questioned by the lack of specificity and sensitivity and consequent overdiagnosis and overtreatment. The guidelines remain controversial and it is up to the clinician to find a more balanced way of judging each case, promoting decision-making of informed patient. The future in control of prostate cancer goes through research efforts that are currently underway and include better biomarkers, risk assessment and preventive strategies.*

**KEY-WORDS:**

*Prostate Cancer, Screening, Prostate Specific Antigen (PSA)*

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. CARCINOMA DA PRÓSTATA.....	2
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	2
2.2 FATORES DE RISCO.....	3
2.3 HISTÓRIA NATURAL E PATOLOGIA.....	4
2.4 RASTREIO E DETEÇÃO PRECOCE.....	5
2.5 RASTREIO PELO PSA.....	6
2.6 SOBREDIAGNÓSTICO E SOBRETREATAMENTO.....	9
2.7 RISCOS E BENEFÍCIOS DO RASTREIO.....	10
2.8 IDADE DE INÍCIO DO RASTREIO.....	12
2.9 OUTROS TESTES PSA.....	12
2.10 FUTURO DO RASTREIO.....	13
2.10.1 Melhores biomarcadores.....	14
2.10.2 Avaliação do risco.....	14
2.10.3 Prevenção.....	15
2.11 CONDUTA DO MÉDICO.....	15
3. CONCLUSÃO.....	16
4. AGRADECIMENTO.....	18
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

## **1. INTRODUÇÃO**

O Adenocarcinoma da Próstata é uma patologia relativamente frequente e com duas formas de apresentação: a doença clinicamente significativa e a forma latente.

O rastreio define-se como um processo de seleção, realizado com o objetivo de detetar formas precoces da doença em indivíduos assintomáticos, de forma a possibilitar intervenções mais precoces que conduzam à cura, diminuindo assim a morbilidade e a mortalidade.<sup>1</sup>

A utilidade do PSA como teste de rastreio para reduzir a mortalidade por cancro da próstata tem sido uma área de intensa controvérsia, devido principalmente às altas taxas de resultados falsos-positivos, sobrediagnóstico, eventos adversos associados com a biopsia e sobretratamento.<sup>2</sup>

O presente artigo de revisão bibliográfica tem como objetivos caracterizar o rastreio do cancro de próstata pelo PSA, discutindo as principais linhas de orientação, vantagens e desvantagens, potenciais benefícios e potenciais malefícios, bem com o uso de novos biomarcadores e estratégias futuras de prevenção.

## **2. CARCINOMA DA PRÓSTATA**

### **2.1 EPIDEMIOLOGIA**

O Adenocarcinoma da próstata é o tumor maligno não cutâneo mais frequente em homens e a segunda principal causa de morte por cancro na população masculina em todo o mundo,<sup>3</sup> excedida apenas pelo cancro do pulmão. Apresenta maior incidência depois dos 60 anos, embora possa surgir em idades mais precoces.<sup>4</sup> Estima-se que no ano de 2008, na Europa, tenham ocorrido aproximadamente 382000 novos caso e cerca de 90000 mortes por cancro da próstata.<sup>5</sup> Em Portugal, segundo a GLOBOCAN, no ano de 2008 foram estimados 5140 novos casos e 2021 mortes por cancro da próstata.<sup>6</sup>

As taxas de incidência de cancro da próstata apresentam uma grande heterogeneidade a nível mundial. Observam-se taxas de incidência mais elevadas nos países desenvolvidos, nomeadamente na Austrália, Nova Zelândia, Europa Ocidental e América do Norte, enquanto as mais baixas são registadas em populações Asiáticas.<sup>7</sup> A etnia também parece desempenhar um papel no desenvolvimento desta neoplasia. A população Afro-americana apresenta as maiores taxas de incidência, sendo 70% superior à da população Caucasiana<sup>8</sup> e uma taxa de mortalidade duas

vezes maior. No entanto, a incidência de cancro da próstata em indivíduos de raça negra em África é cerca de 4 vezes inferior à dos Afroamericanos,<sup>9</sup> o que pode sugerir a existência de outros fatores envolvidos no aparecimento desta doença, nomeadamente fatores ambientais e estilo de vida, ou pode ser resultado de uma esperança média de vida significativamente menor da população africana.

O desenvolvimento de estratégias de deteção precoce e de abordagens terapêuticas refletiu-se significativamente nas taxas de incidência e mortalidade. Até à década de 80 a incidência de cancro da próstata apresentava-se estável, no entanto, com o início dos anos noventa houve uma dramática elevação. A partir do início da década verificou-se um aumento de cerca de 10% de novos casos de cancro da próstata, a cada 5 anos, na maioria dos países Europeus.<sup>10</sup> Relativamente à mortalidade, embora, em alguns casos, se tenha verificado uma diminuição, ainda permanecem incertezas sobre os benefícios de uma deteção e tratamento precoces.<sup>11</sup>

## 2.2 FATORES DE RISCO

Apesar da elevada incidência e mortalidade, pouco se sabe acerca da etiologia do cancro da próstata, tendo sido propostos diversos fatores de risco.

O ambiente, dieta e estilo de vida têm sido alvo de vários estudos, tendo-se observado que a migração de indivíduos de países com baixas taxas de incidência e mortalidade de cancro da próstata para países com taxas mais elevadas aumenta o risco.<sup>8,12</sup>

A idade é o principal fator de risco para cancro da próstata, verificando-se um aumento exponencial do número de casos em homens com mais de 65 anos. Um estudo recente com base em autópsias revelou uma prevalência média da doença de 23% em homens com 40 anos, 42% com 60 anos e quase 60% com 70 anos<sup>13</sup>.

Outra causa que tem vindo a ser estudada é a ingestão de gorduras saturadas. As gorduras e produtos de origem animal constituem mais de 40% da ingestão calórica total na população norte-americana, população em que esta neoplasia é mais frequente. No mundo oriental, onde a dieta é em geral pobre em gorduras e produtos de origem animal mas rica em fibras e outros constituintes de origem vegetal, a mortalidade é significativamente mais baixa. No entanto, a associação entre dieta e risco para cancro da próstata ainda não está bem estabelecida, existindo alguns estudos com resultados controversos.<sup>14, 15</sup>

História familiar da doença é também um importante fator de risco para o desenvolvimento de cancro da próstata, estando presente em cerca de 9% de todos

os casos. No entanto permanece por esclarecer se esta associação é resultado de suscetibilidade genética, da exposição a fatores de risco comuns ou simplesmente do acaso.<sup>16</sup>

A etnia parece desempenhar um papel no desenvolvimento desta neoplasia. Outros fatores de risco como o consumo de álcool,<sup>17</sup> a hiperestimulação androgénica e exposição ambiental ao cádmio<sup>1</sup> foram igualmente propostos, mas não totalmente esclarecidos.

Apesar de existirem vários fatores ambientais, genéticos e biológicos associados com o desenvolvimento de cancro da próstata, a variação nas taxas de incidência observadas a nível mundial deve-se também às diferenças no acesso a técnicas de rastreio.

### **2.3 HISTÓRIA NATURAL E PATOLOGIA**

O adenocarcinoma é a forma mais comum de cancro da próstata, sendo diagnosticado em 95% dos casos. Os restantes incluem o carcinoma mucinoso, carcinoma fusocelular, carcinoma de pequenas células, carcinoma espinocelular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células em anel de sinete e carcinoma endometrióide.<sup>18</sup>

O adenocarcinoma da próstata tem uma história natural altamente variável, que se deve em parte ao facto de ser uma doença bastante heterogénea na sua morfologia e comportamento biológico.<sup>19</sup> Nalguns casos a doença tem um curso indolente e silencioso e os doentes eventualmente morrem por outras causas não relacionadas com a doença, enquanto noutros casos tem um curso clínico mais agressivo, com crescimento rápido e metastização precoce, com uma esperança média de vida de 24-36 meses.<sup>19</sup> No entanto, embora a sua prevalência seja aproximadamente 30-50% na população masculina entre os 60 e os 70 anos de idade, está estimado que apenas cerca de 10% desenvolve doença clinicamente significativa, e o risco de morrer por cancro da próstata durante a vida é apenas de 2-3%.<sup>20</sup>

O curso clínico do cancro da próstata varia com o seu grau e extensão local. Tumores de baixo grau, isto é, bem ou moderadamente diferenciados e confinados à próstata, tendem a ter um curso mais lento, enquanto que os de alto grau tendem a progredir mais rapidamente para doença metastática.<sup>21</sup>

A disparidade entre a alta prevalência da doença e o risco relativamente baixo de morte pelo cancro da próstata sublinha a importância da distinção entre as neoplasias destinadas a causar doença significativa e morte prematura, das



indolentes. As estratégias de abordagem desta doença passam por uma deteção precoce, através de um rastreio organizado e efetivo, e por um processo assertivo de caracterização e avaliação da agressividade da doença, antes de estabelecer um plano terapêutico.

## 2.4 RASTREIO E DETEÇÃO PRECOCE

Os princípios fundamentais que justificam a realização do rastreio são a prevalência da doença, o grau de conhecimento da sua história natural numa fase latente ou sintomática precoce, a validade e aceitabilidade dos testes, a existência de terapêutica curativa, uma relação custo/benefício aceitável, e a efetividade das atividades preventivas em termos da redução da morbilidade e mortalidade e da melhoria da qualidade de vida.<sup>1</sup> A história natural do cancro da próstata ainda está rodeada de contornos desconhecidos, na sua evolução, padrão de disseminação e prognóstico.

Os testes de rastreio mais utilizados são o toque rectal (DRE) e os níveis séricos do antigénio específico prostático (PSA) com biopsia guiada por ecografia trans-rectal (TRUS).<sup>18</sup> O teste de confirmação do diagnóstico é a biopsia prostática.

A utilidade do PSA como teste de rastreio para reduzir a mortalidade por cancro da próstata tem sido uma área de intensa controvérsia desde a sua introdução.

A descoberta do PSA e a sua introdução na prática clínica modificou a abordagem a esta doença. Essencialmente provocou um aumento na incidência, diagnóstico, e tratamento dos casos em estádios iniciais, mas ainda continua discutível se levou a uma diminuição da mortalidade. Os estudos mais recentes estão em conflito sobre os seus riscos e benefícios, levando várias organizações profissionais a imitirem diretrizes promovendo a tomada de decisão do paciente informado.<sup>22,23,24</sup>

Os estudos randomizados realizados neste âmbito contribuíram com novas informações, no entanto, várias questões permanecem sem respostas consensuais: Quando iniciar/terminar o rastreio? Quais os intervalos ótimos para o rastreio? Qual o valor mínimo do PSA para a realização de biópsia? Podemos complementar ou mesmo substituir o PSA por melhores marcadores, melhorando a eficiência do rastreio e minimizando o sobrediagnóstico? Ou mesmo devemos continuar a recomendar o rastreio com o PSA?, etc.

Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão da literatura sobre o rastreio do cancro de próstata pelo PSA, incluindo uma discussão das possíveis explicações para os resultados contraditórios dos estudos randomizados mais recentes, bem como

reflexões sobre o futuro do rastreamento do câncer da próstata e, com base na evidência científica disponível, identificar os melhores padrões de atuação.

## 2.5 RASTREIO PELO PSA

Atualmente, o Antígeno Específico da Próstata é usado para rastreamento, avaliação de prognóstico e seguimento do câncer da próstata. A medição dos níveis séricos de PSA é, atualmente, o melhor exame para a detecção precoce do carcinoma da próstata, embora não seja específico.<sup>25,26</sup>

O PSA é uma glicoproteína pertencente à família das calicreínas, produzida pelas células epiteliais dos ácinos e dos ductos da glândula prostática. Encontra-se concentrado no tecido prostático, e em condições normais, os níveis séricos são muito baixos.<sup>27</sup> Alterações na arquitetura da glândula como doença prostática, inflamação ou trauma, levam a uma entrada de maiores quantidades de PSA na circulação. Desta forma, níveis séricos elevados de PSA são um importante indicador de várias doenças da próstata, incluindo Hiperplasia Benigna da Próstata e Prostatite.<sup>26</sup> A medição sérica do PSA em combinação com o toque retal tem sido recomendada como parte inicial dos programas de detecção precoce do câncer da próstata.

O uso do PSA como método de rastreamento do câncer da próstata é amplamente utilizado desde a sua introdução na prática urológica há mais de 15 anos. Isto levou, inicialmente, a um aumento de aproximadamente 50% na incidência de câncer da próstata em alguns países, como os Estados Unidos.<sup>28</sup> Levou também a uma mudança significativa no padrão de diagnóstico a favor de doença localizada, tendo resultado num aumento da proporção de doentes submetidos a tratamento com cirurgia ou radioterapia.<sup>29</sup> Cerca de 90% dos carcinomas da próstata diagnosticados atualmente nos EUA são clinicamente localizados na altura do diagnóstico e aproximadamente 94% destes doentes optam por tratamento.<sup>30</sup> Numa revisão recente concluíram que, dependendo da idade em que o rastreamento é efetuado, o diagnóstico do câncer da próstata foi antecipado cerca de 4-8 anos.<sup>31</sup> No entanto, a comunidade médica permanece dividida, em grande parte, devido à ausência de evidência inquestionável sobre os reais benefícios do rastreamento e às consequências associadas a um sobrediagnóstico, sobretratamento e morbidades das técnicas de diagnóstico e tratamento de um câncer indolente que nunca irá evoluir de forma a afetar a qualidade de vida do indivíduo.

A controvérsia atingiu o expoente máximo em 2009, com a publicação dos resultados de 2 ensaios clínicos randomizados e internacionais que mostraram resultados contraditórios.<sup>32</sup> Estes estudos foram desenhados com o objetivo de avaliar

a questão sobre o real efeito do rastreamento com o PSA na mortalidade do câncer da próstata, de forma a evitar os vieses que podem estar presentes nos estudos observacionais.

O estudo randomizado PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer), realizado nos EUA, avaliou o efeito do rastreamento anual por PSA na redução da mortalidade específica por câncer da próstata.<sup>33</sup> O estudo incluiu 76693 homens um período de seguimento de 8 anos, de 1993 e 2001. Este estudo randomizou os participantes em 2 grupos, um que fazia o rastreamento por PSA e outro não. Não se observou diferença significativa na mortalidade específica por câncer entre os dois grupos. A grande crítica em relação ao PLCO é o fato de que a contaminação de rastreamento no grupo controle foi alta (mais de 50%), o que pode ter diluído as reais diferenças de mortalidade. Outras questões dizem respeito ao tempo de seguimento, aparentemente curto para avaliar mortalidade por cânceres descobertos por rastreamento, e os níveis de PSA que levavam à realização de biópsia.<sup>33,34</sup>

O estudo efetuado pelo ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), veio refutar as conclusões do PLCO.<sup>34</sup> Envolveu 162243 homens em 7 países diferentes, com um período de seguimento de 9 anos. No grupo que efetuou o rastreamento do câncer da próstata por PSA, foram detetados cerca do dobro dos cânceres. Em números absolutos, morreram 326 homens por câncer da próstata no grupo não rastreado, enquanto que no rastreado morreram 214 pacientes, correspondendo a uma redução de cerca de 20% na mortalidade específica por câncer da próstata num período médio de seguimento de 9 anos. As grandes críticas deste estudo foram o seu desenho demasiado heterogêneo, variando de país para país.<sup>34</sup> Os investigadores estimaram um NNR (número necessário para rastrear) e o NNT (número necessário para tratar), para salvar uma vida, de 1.429 e 48 respectivamente.<sup>35</sup> Ou seja, para se prevenir uma morte por câncer da próstata 1400 homens devem ser rastreados e, 48 devem ser tratados.<sup>34,35</sup> Este fato remete-nos à questão, que já há muito vem sendo discutida, de que o rastreamento com PSA pode ser marginalmente eficaz em reduzir a mortalidade por câncer da próstata, mas à custa de, talvez, mais malefício do que benefício,<sup>36</sup> com um número excessivo de resultados falso-positivos e mesmo de cânceres da próstata diagnosticados com rastreamento que não necessitariam de tratamento. Este sobrediagnóstico acompanha-se de uma grande carga psicológica e social e leva a tratamentos com todos os efeitos colaterais, como incontinência urinária, disfunção erétil e toxicidade gastrointestinal, sem qualquer benefício para o doente.<sup>37</sup> Os resultados dos dois estudos apontam nesta direção, de que há mais malefício do que benefício.

A análise destes resultados é complexa, e levanta muitos pontos de discussão.

A história natural do cancro da próstata antes da introdução do PSA é a de uma triplicação da mortalidade ao fim de 15 anos.<sup>38</sup> O rastreio com o PSA está associado a um diagnóstico precoce de cancro da próstata, um tumor em que se tem vindo a observar uma redução na sua mortalidade.<sup>39</sup> O problema é que não se sabe se é o rastreio o causador deste benefício, nem qual será a abordagem mais eficaz nos tumores intracapsulares (estadio 1) - prostatectomia, radioterapia, hormonoterapia, ou observação vigilante.<sup>40</sup> Por outro lado, existe o sempre presente problema do sobrediagnóstico em doentes sem cancro invasivo (falsos-positivos) ou com tumores indolentes, que nunca induziriam qualquer problema de saúde pelo seu crescimento muito lento<sup>41</sup> (estes homens morreriam de outra doença antes de terem problemas relacionados com o seu cancro da próstata).

A *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)*, numa análise em 2008, concluía por não haver evidencia a suportar o rastreio pelo PSA em homens com mais de 75 anos.<sup>22</sup> Nas recomendações atualizadas em Maio de 2012 a USPSTF conclui que há moderada certeza que o benefício do rastreio pelo PSA para cancro da próstata não ultrapassa os riscos.<sup>41</sup>

O estudo americano (PLCO) e o europeu (ERSPC) utilizaram valores de corte diferentes na definição de PSA anormal para a decisão de biopsia (>4 ng/ml no PLCO e >3 ng/ml no ERSPC).<sup>33,34</sup> Um valor mais elevado do PSA falha a deteção de certos tumores, mas diminui os resultados falsos positivos. O seguimento clínico dos dois estudos (principalmente o americano) foi relativamente curto para uma doença indolente como é o caso do cancro da próstata, e isto pode ser insuficiente para detetar os efeitos do rastreio, devido ao viés de liderança ao tempo (*lead-time bias*).<sup>31</sup>

O número de mortes foi relativamente pequeno nos dois estudos (menos de 1 em cada 1000 pacientes no estudo PLCO), dificultando as comparações (50 vs. 44 mortes nos dois braços do estudo PLCO e 326 vs. 214 no ERSPC). No estudo ERSPC a redução na mortalidade foi apenas marginalmente significativa, talvez por ser uma análise interina. Além disso, os resultados do estudo europeu permitem concluir que, para evitar uma morte por cancro da próstata, temos de rastrear 1429 homens e tratar 48.<sup>34</sup>

Como conclusão continuamos com o mesmo dilema no que concerne ao rastreio do cancro da próstata com PSA. Não se vêem benefícios indiscutíveis, mas sim problemas claros em termos de tratamentos desnecessários em doentes sobrediagnosticados, pelo que uma análise de benefício-risco continua a desaconselhar o uso de PSA, no rastreio do cancro da próstata em doentes assintomáticos.<sup>43</sup>

## 2.6 SOBREDIAGNÓSTICO E SOBRETAMENTO

O teste do PSA é feito numa simples amostra de sangue, que por si só, envolve um risco mínimo de dano.<sup>44</sup> O risco aumenta apenas quando o doente é sujeito a biopsia ou é tratado após ter recebido o diagnóstico de cancro da próstata. A disponibilidade de um teste tão simples e barato traz consigo consequências interessantes e importantes.<sup>45</sup>

O sobrediagnóstico e o resultante sobretratamento, com os seus efeitos adversos significativos, têm sido claramente estabelecidos como resultado do rastreio.<sup>2</sup> O sobrediagnóstico refere-se à capacidade de um teste de rastreio identificar uma condição patológica (neste caso a neoplasia) que permaneceria silenciosa e não causaria morbidade ao paciente durante toda a sua vida.<sup>46</sup> Associado ao sobrediagnóstico, normalmente temos um sobretratamento (cirurgia, radioterapia ou hormonoterapia) que, muitas vezes se acompanha de uma deterioração significativa e desnecessária da qualidade de vida.<sup>45</sup> Estudos demonstram que, aos 55 anos o teste do PSA resulta numa taxa de sobrediagnóstico de 27%, sendo que aos 75 anos essa taxa sobe para os 56%.<sup>47</sup>

O tratamento do cancro da próstata localizado acompanha-se de efeitos adversos que podem ser significativos. Em homens com doença clinicamente significativa, as complicações associadas ao tratamento são normalmente consideradas aceitáveis, tendo em conta que a terapêutica aumenta a sobrevida e reduz a morbidade associada à doença. Em homens com doença indolente ou doença não provável de se tornar sintomática durante a vida do indivíduo, qualquer morbidade derivada do tratamento vai muito provavelmente diminuir a qualidade de vida e deve ser considerada como uma potencial e real desvantagem do rastreio pelo PSA.<sup>48</sup> As potenciais complicações do tratamento incluem a incontinência urinária, disfunção intestinal, disfunção erétil bem como stresse emocional e ansiedade relativos ao diagnóstico de um cancro.<sup>49,50</sup> Todos estes fatores são morbididades significativas e responsáveis por uma diminuição considerável da qualidade de vida do paciente.

Dados os conhecidos efeitos laterais de todas as formas de tratamento do cancro da próstata, a questão de se deve recomendar ou não o rastreio, depende se a moderada redução na mortalidade suplanta a diminuição na qualidade de vida dos doentes tratados.<sup>51</sup>

Até mesmo uma estratégia de observação vigilante se associa a efeitos adversos. Um número significativo de homens com história de cancro da próstata

sofrem de depressão e labilidade emocional, levando a um aumento do risco de suicídio.<sup>50</sup>

No caso de se optar pelo rastreio do cancro da próstata deve haver uma discussão ampla com os doentes dos prós e os contra de modo a tomar uma decisão compartilhada e informada.<sup>2,52</sup>

## 2.7 RISCOS E BENEFÍCIOS DO RASTREIO

O PSA em associação com o toque rectal pode permitir a deteção do cancro da próstata em estadios precoces e o resultado do tratamento ser significativamente melhor com aumento da sobrevivência. Qualquer benefício do rastreio do cancro da próstata pode levar mais de 10 anos para ser obtido, por isso é necessário continuar a monitorizar os resultados dos estudos mais recentes.<sup>36</sup> O grande desafio é identificar os doentes com maior risco de morte da doença e distingui-los daqueles com maior probabilidade de morte por outras causas. A estratificação dos doentes em grupos de risco pode ser usada para guiar a decisão de tratamento.

Embora o rastreio pelo PSA tenha resultado num aumento na deteção de cancro da próstata em estadios precoces, o seu uso de rotina tem sido questionado pela falta de especificidade com alta taxa de falsos positivos que pode atingir os 80% quando são usados valores de corte entre os 2,5 e 4,0  $\mu\text{L}$ .<sup>53</sup> Há adequada evidência que um teste PSA falso positivo está associado com efeitos psicológicos negativos, incluindo persistente preocupação sobre o risco de cancro da próstata. O rastreio poderá conduzir ao diagnóstico de casos de cancro da próstata que nunca se manifestariam clinicamente nem teriam impacto na qualidade de vida dos doentes.<sup>47</sup> Um PSA elevado ou um toque rectal com próstata irregular, endurecida, nódulos ou assimétrica implica a realização de uma biópsia prostática. A biópsia, dependendo do centro onde é realizada, apresenta aproximadamente 20% de falsos negativos podendo conduzir a uma falsa sensação de segurança no doente ou no médico.<sup>54,55</sup> Além disso, é um procedimento invasivo com cerca de um terço dos homens a experimentar dor, febre, hemorragia, infeção, dificuldade urinária transitória, ou outros problemas requerendo seguimento clínico que os homens consideram “moderados ou grandes problemas” e aproximadamente 1% dos casos requer hospitalização.<sup>56</sup>

Cerca de 90% dos homens com cancro da próstata detetado pelo PSA fazem tratamento com cirurgia, radioterapia, ou privação androgénica.<sup>57,58</sup> Até 5 em 1000 homens morrem dentro de um mês após cirurgia do cancro da próstata e entre 10 e 70 terão graves complicações mas sobrevivem. A radioterapia e a cirurgia resultam em efeitos laterais a longo prazo, incluindo incontinência urinária e disfunção erétil em

pelo menos 200 a 300 por 1000 homens tratados. A radioterapia está também associada com disfunção intestinal.<sup>59,60</sup>

Há evidência convincente que o rastreio pelo PSA leva a substancial sobrediagnóstico do cancro da próstata. A quantidade de excesso de diagnósticos de cancro de próstata é um problema importante porque um homem com cancro que permaneceria assintomático para o resto de sua vida, não beneficia da triagem ou tratamento. Há uma alta tendência pelo parte dos médicos e doentes a escolherem tratar a maior partes dos casos dos cancros detetados pelo rastreio, dada a atual incapacidade de distinguir tumores que permaneceram indolentes dos agressivos.<sup>57,61</sup> Assim, muitos homens são sujeitos aos riscos do tratamento do cancro da próstata que nunca se tornariam sintomáticos. Mesmo para homens cujo cancro detetado por rastreio seria mais tarde identificado sem rastreio, a maior parte experimenta o mesmo prognóstico e são, contudo, sujeitos ao mesmo risco do tratamento por um período de tempo muito mais longo.<sup>62,63</sup> Há evidência convincente que o rastreio do cancro da próstata baseado no PSA resulta em considerável sobrediagnóstico e riscos associados.

Quando se considerar a determinação do PSA para rastreio do cancro da próstata, o doente deve ser informado dos potenciais riscos e benefícios esperados e das implicações associadas.<sup>64</sup>

<b>Benefícios para os homens rastreados</b>	<b>Riscos para os homens não rastreados</b>	<b>Benefícios para os homens não rastreados</b>	<b>Riscos para os homens não rastreados</b>
Diminuição da mortalidade por Ca próstata segundo os resultados de alguns estudos (ex. estudo Tyrol)	Aumento do risco de ser detetado cancro clinicamente insignificante	Diminuição significativa do risco de sobrediagnóstico e sobretratamento.	Aumento do risco de Ca da próstata localmente avançado ou metastizado
A probabilidade de um homem ser diagnosticado com Ca próstata aumenta se este decide ser rastreado.	Aumento da probabilidade de sobretratamento	Diminuição do risco de ser submetido a biópsia desnecessária	Pode aumentar a probabilidade de morte por Ca próstata
	Aproximadamente 60-80% dos homens com PSA acima dos valores de corte podem ser submetidos a biópsias desnecessárias	Diminuição do risco da ansiedade de ter Ca próstata, especialmente em homens com resultados PSA falsos-positivos	Dificuldade em detetar Ca da próstata em estadios precoces.
	Complicações da biópsia: dor, febre, hemorragia, hematúria.		

## 2.8 IDADE DE INÍCIO DO RASTREIO

Para os defensores do rastreio, a idade recomendada de início da determinação do PSA, assim como a frequência sugerida varia.

A American Urological Association (AUA) e American Society Cancer (ASC) enfatizam a importância de discutir e oferecer o rastreio a homens com pelo menos 10 anos de esperança média de vida e recomendam começar o rastreio com o teste do PSA em homens selecionados entre os 40-50 anos, dependendo dos fatores de risco individuais.<sup>65</sup>

Quando descontinuar o rastreio anual permanece um desafio particular. As idades máximas incluídas nos estudos randomizados foram 69 e 74 anos, limitando assim, a quantidade de dados disponíveis para orientar decisões baseadas na evidencia para homens idosos. Os dados de um estudo coorte longitudinal sugerem que homens com idade igual ou superior a 75 anos e um valor de PSA menor que 3 ng/mL têm um risco insignificante de morte por cancro da próstata, sugerindo que o rastreio pode ser suspenso com segurança a partir desta idade.<sup>65</sup>

Além disso, os doentes com grandes comorbilidades têm menos probabilidade de beneficiarem com o rastreio. Primeiro, porque as comorbilidades limitam-lhes a esperança de vida antes que o tratamento curativo tenha oportunidade de exercer o seu benefício.<sup>66</sup> Segundo, porque são significativamente menos prováveis de serem submetidos a terapia curativa e mais prováveis de serem tratados com terapia hormonal ou outra terapia não curativa.<sup>66</sup> Por ultimo, são mais prováveis as interrupções de tratamento durante a Radioterapia, levando a um aumento das taxas de recidiva do cancro da próstata.<sup>66</sup> Daqui, podemos aferir que a idade e as comorbilidades são preditores fortes de mortalidade por causas não relacionadas com o cancro da próstata.

## 2.9 OUTROS TESTES PSA

O PSA total acompanha-se de alta percentagem de falsos positivos que pode atingir os 80%, por isso foram investigadas formas alternativas para aumentar a sensibilidade e especificidade. Desta forma, os investigadores debruçaram-se sobre outras medições ou isoformas do PSA com o intuito de aumentar a especificidade.<sup>67</sup>

A velocidade do PSA ou seja o aumento dos níveis de PSA ao longo do tempo têm sido estudados, uma vez que esta parece ser maior nos doentes com cancro da próstata comparada com a das patologias benignas.<sup>68</sup> Estudos sugerem que a velocidade do PSA está correlacionada com o diagnóstico de cancro, mas acrescenta



pouco à acuidade diagnóstica do PSA isolado.<sup>46,68</sup> Um aumento rápido do PSA parece estar relacionado com maior agressividade da doença, sendo esta hipótese melhor documentada em homens tratados para cancro da próstata. Um estudo demonstrou que um aumento de 2ng/mL no ano anterior ao diagnóstico aumenta o risco de morte por cancro da próstata.<sup>46</sup> O tempo de duplicação do PSA é uma variante da velocidade do PSA.

Os cancros da próstata produzem mais PSA por volume de tecido em relação às doenças benignas da próstata. O valor do PSA ajustado para o volume da próstata (densidade PSA) tem sido preconizado como discriminador entre causas malignas e benignas de elevação do PSA. Valores inferiores a 0,12 ng/ml estão, na maioria dos casos, associados a HBP, enquanto que valores superiores são normalmente de origem tumoral.<sup>1</sup> A densidade do PSA requer a medição por ecografia endorectal do volume da próstata e está sujeita à variação do medidor.<sup>67</sup>

O PSA é encontrado no soro na forma livre, assim como ligado a uma macromolécula, a  $\alpha$ -1-antiquimiotripsina.<sup>46</sup> A medição do PSA livre é o método mais estudado e globalmente aceite para aumentar a sensibilidade e especificidade do PSA total. O aumento desta especificidade permite uma deteção mais segura da doença, bem como eliminar muitas biópsias desnecessárias.<sup>69</sup> A % de PSA na sua forma livre é menor em doentes com carcinoma da próstata, por razões ainda não totalmente compreendidas.<sup>70</sup> Foi proposto como método auxiliar na determinação de quais os homens com níveis de PSA entre 4-10 ng/mL que deveriam ser submetidos a biópsia. Os doentes com cancro da próstata também apresentam uma maior quantidade de PSA ligado à  $\alpha$ -1-antiquimiotripsina. A medição do PSA ligado à  $\alpha$ -1-antiquimiotripsina tem sido igualmente estudada e pode oferecer uma especificidade ligeiramente maior para carcinoma da próstata que o PSA total.<sup>71</sup>

No entanto, a especificidade das formas alternativas do PSA mantém-se baixa, sendo de todo o interesse a investigação de novas e inovadoras isoformas de PSA (pPSA, bPSA, nPSA, iPSA) e de outros marcadores (HK2, uPM3).<sup>72</sup>

## 2.10 FUTURO DO RASTREIO

O futuro no controlo do cancro da próstata passa por esforços de investigação que estão a decorrer na atualidade. Estes incluem melhores biomarcadores, avaliação do risco e estratégias preventivas.<sup>73</sup>

### 2.10.1 Melhores biomarcadores

O grande objetivo do diagnóstico precoce do carcinoma da próstata é detetar os tumores numa fase em que a cura ainda é possível. O primeiro passo para alcançar este objetivo é desenvolver testes, essencialmente biomarcadores, que não sejam apenas um indicativo de presença de cancro, mas também reflitam a sua agressividade e potencial letalidade.<sup>46</sup> O biomarcador ideal para cancro da próstata deve ser específico para o órgão, facilmente detetável em fluidos de fácil acesso e capaz de diferenciar entre tecido normal, HBP, neoplasia intraepitelial da próstata (PIN) e tecido prostático neoplásico; deve ainda poder medir-se através de um ensaio reproduzível e com sensibilidade e especificidade elevadas.<sup>74</sup>

O melhor indicador da agressividade destes tumores, atualmente disponível, é o grau tumoral, medido pelo score de Gleason: a escala varia de 2 a 10, sendo este último um indicador de tumores mais agressivos. Os biomarcadores de maior utilidade serão aqueles que ajudam na deteção de doença de alto grau, que irá progredir desfavoravelmente se não tratada.<sup>68,75</sup> Infelizmente, o score de Gleason é uma medida imperfeita do risco e nem sempre consegue prever a evolução da doença.<sup>46</sup>

Uma série de outros marcadores têm-se demonstrado promissora, na avaliação da agressividade dos tumores da próstata. Estes incluem o gene *Glutathione S-transferase p1* (GSTP1), *Gene 3 do cancro da próstata* (PCA3), *Sarcosina*, IGF-2, Hepsina, AP (Human prostatic acid phosphatase).<sup>76</sup> No entanto, problemas como inadequada sensibilidade e especificidade, aplicam-se igualmente a estes biomarcadores, e ainda nenhum foi aprovado até à data.<sup>77</sup>

Uma outra abordagem é a utilização de vários biomarcadores em detrimento de um único, a fim de se identificar uma possível “assinatura genética” da doença. Isto é especialmente importante para o caso do cancro da próstata devido à sua grande heterogeneidade.<sup>78</sup>

### 2.10.2 Avaliação do risco

Uma grande percentagem dos homens com cancro da próstata não irão desenvolver complicações ou morrer da doença. O rastreio destes homens não só é desnecessário como também envolve custos, e conduz a sobrediagnóstico e complicações relacionadas com o tratamento, assim como a inevitáveis consequências psicológicas decorrentes do estatuto de sobrevivente de um cancro.<sup>51</sup>

Portanto, a melhor abordagem seria identificar os homens em risco de desenvolver cancro letal numa fase precoce da vida, pelo uso de melhores biomarcadores, atualmente em fase de investigação.<sup>79</sup>

### 2.10.3 Prevenção

A maioria dos homens irá desenvolver cancro da próstata durante a sua vida, no entanto, poucos irão sofrer complicações, mesmo que não sejam detetados e tratados.<sup>46</sup> A deteção precoce e tratamento não é uma estratégia simples de controlo da doença e ainda estão envolvidas muitas dúvidas.

Uma abordagem atrativa é a prevenção. Embora se tenha constatado, que nem o selénio nem a vitamina E reduzem o risco de cancro da próstata, os inibidores da 5 $\alpha$ -redutase pareciam promissores.<sup>80,81</sup> O *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)*<sup>80</sup> mostrou que 5mg diários de finasteride, que é a dose usada no tratamento de sintomas urinários relacionados com hiperplasia benigna da próstata, reduz o risco de desenvolver cancro da próstata em aproximadamente 25%. O *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)*<sup>81</sup> mostrou que 0,5 mg diárias de dutasteride reduz o risco de cancro da próstata acidental de 22,8%. Os resultados posteriores mostraram um risco acrescido de desenvolver cancro agressivo (alto grau) nos doentes tratados com inibidores da 5 $\alpha$ -redutase. Embora as análises subsequentes apontassem para viés na avaliação do risco de cancro de alto grau pelo efeito dos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase no nível do PSA e volume da próstata, uma análise da Food and Drug Administration (FDA) não confirmou estes achados.<sup>82</sup> A FDA concluiu que o finasterido e dutasteride não têm um perfil risco-benefício favorável para ser usado como agentes para quimioprevenção do cancro da próstata em homens saudáveis.<sup>82</sup> Os efeitos da finasteride e dutasteride na incidência do cancro da próstata metastizado e na morbilidade e mortalidade específica do cancro da próstata não estão avaliados.

## 2.11 CONDUTA DO MÉDICO

Para os doentes interessados no rastreio do cancro da próstata, o médico deve adotar uma atitude de tomada de decisão partilhada. É difícil para o médico, numa breve visita clínica, fornecer informação compreensiva e balanceada relativamente ao rastreio do cancro da próstata. O *American College of Physicians* publicou os pontos

de discussão do rastreio do cancro da próstata considerados mais importantes na abordagem e aconselhamento dos doentes.<sup>46,49</sup>

- O cancro da próstata é um problema de saúde pública importante.
- Os benefícios do rastreio e consequente tratamento agressivo do cancro da próstata, ainda não foram completamente esclarecidos.
- O PSA e toque retal podem ambos dar resultados falsos positivos e falsos negativos.
- A probabilidade de necessidade de avaliação invasiva adicional mediante o resultado dos testes é relativamente alta.
- Tratamento agressivo é necessário para atingir algum benefício após a descoberta do tumor.
- Um pequeno, mas possível risco de morte precoce e um risco significativo de morbilidade, particularmente no que respeita à função urinária e sexual, estão associados aos tratamentos do cancro da próstata.
- A deteção precoce pode salvar vidas.
- A deteção precoce e tratamento podem evitar futuras complicações relacionadas com o cancro.

### **3. CONCLUSÃO**

Uma das principais características do cancro da próstata prende-se com a complexidade da sua história natural, que ainda permanece, em grande parte, desconhecida.

Enquanto as linhas de orientação permanecem controversas, cabe ao clínico ajuizar da maneira mais equilibrada cada caso, enquadrando-o numa perspetiva individualizada e introduzindo o paciente, devidamente informado, na decisão. Deve ser oferecida ao paciente toda a informação relativa à controvérsia existente na atualidade no que concerne ao papel do PSA no rastreio do cancro da próstata.

Deve-se encorajar os doentes a se tornarem informados sobre o assunto, sobre as partes em discussão e as questões que se levantam, de forma a considerarem as suas preferências e valores na sua decisão relativa ao teste do PSA. O médico deve ajudar o paciente a compreender que há discrepâncias, discussão, vantagens e desvantagens, potenciais benefícios e potenciais malefícios.

A decisão partilhada clínico-doente é crucial e fundamental na tomada de decisões de qualidade, quer valorizando o PSA mas não descurando que pode não

ser suficientemente sensível para diagnosticar a doença ou, por outro lado, diagnosticar doença indolente e associar morbidades desnecessárias; quer desvalorizando o papel do PSA no rastreamento da doença, podendo deixar dessa forma passar tumores agressivos e potencialmente fatais, passíveis de terem sido curados caso tivessem sido diagnosticados mais cedo.

Apesar de todas as limitações, a sensibilidade e especificidade do PSA mantêm-se baixas, sendo necessário investigar novos marcadores da doença e de outras isoformas de PSA, que permitam aumentar a acuidade diagnóstica.

A USPSTF recomenda contra o rastreamento baseado no PSA para o cancro da próstata em todas as idades (grau recomendação D).<sup>21</sup> Estas recomendações atualizam as de 2008 que não recomendava o rastreamento em homens com 75 ou mais anos e concluía que a evidência era insuficiente para fazer recomendações para homens mais jovens.<sup>21</sup>

A American Urological Association (AUA) recomenda o rastreamento pelo PSA, em conjunto com o toque retal em homens assintomáticos com idade de 40 anos ou superior, se a esperança de vida é superior a 10 anos.<sup>83</sup> A AUA está atualmente a atualizar as recomendações.<sup>84</sup> A American Cancer Society sublinha a decisão informada no rastreamento do cancro da próstata. Os homens em risco médio devem receber informação a começar aos 50 anos, e os negros ou com história familiar de cancro da próstata devem receber informação aos 45 anos.<sup>85</sup> O American College of Preventive Medicine recomenda que o médico discuta os potenciais benefícios e riscos de rastreamento com o PSA em homens com 50 ou mais anos, considerar as preferências do doente e individualizar as decisões de rastreamento.<sup>86</sup> A American Academy of Family Physicians está a proceder a uma atualização das recomendações, e a American College Physicians está atualmente a desenvolver recomendações neste tópico.

#### **4. AGRADECIMENTO**

Ao Dr. Franklim Marques, pela disponibilidade e generosidade em aceitar a orientação científica deste trabalho e pelo apoio na sua realização.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grilo M.C.A., Oliveira M.A.P.M., Rosa A.F.M., Sousa N.M.A., Papel do Antígeno Específico da Próstata no Rastreo do Carcinoma da Próstata. *Acta Urológica*. 2004; 21(2): 27-33.
2. Korfage IJ, Van der Bergh RCN, Essink-Bot ML. Deciding on PSA-screening – Quality of current consumer information on the Internet. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 3073-3081.
3. Ferlay, J., Parkin, D.M. e Steliarova-Foucher, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46(4): 765-81.
4. Vaughan, E.D., Schlegel, P.N., & Perlmutter, A.P. Clinician's Manual On Prostate-Specific Antigen (PSA). *Science Press*. 1998; 10-12, 23-36.
5. Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Forman, D., Auvinen, A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 3040-3052.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10*.
7. Parkin, D. M., Bray, F. Ferlay, J., et al. Global cancer statistics, 2002. *CA cancer J clin*. 2005; 55(2): 74-108.
8. Hsing, A. W. e Chokkalingam, A. P. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006; 11: 1388-413.
9. Matsuda, T. e Saika, K. Comparison of time trends in prostate cancer incidence (1973-1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents Vols IV-VIII. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37(7): 556-7.
10. Bracarda, S., de Cobelli, O., Greco, C., et al. Cancer of the prostate. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 56(3): 379-96.
11. Punglia R. S., D'Amico A. V., Catalona W.J., Roehl K. A., Kuntz K. M. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate specific antigen. *N Engl J Med*. 2003; 349 (4): 335-42.
12. Cook, L. S., Goldoft, M., Schwartz, S. M. et al. Incidence of adenocarcinoma of prostate in Asian immigrants to the United States and their descendents. *J. Urol*. 1999; 161(1): 152-5.
13. Delongchamps, N.B., Singh, A. e Haas, G.P. Epidemiology of prostate cancer in Africa: another step in the understanding of the disease? *Curr Probl Cancer*. 2007; 31(3): 226-36.
14. Fradet, Y., Meyer, F., Bairati, I., et al. Dietary fat and prostate cancer progression and survival. *Eur Urol*. 1999; 35(5-6): 388-91.

15. Kolonel, L.N. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001; 23(1): 72-81.
16. Karan, D., Lin, M.F., Johansson, S.L., *et al.* Current status of the molecular genetics of human prostatic adenocarcinomas. *Int J Cancer.* 2003; 103(3): 285-93.
17. Hayes R.B., Brown L.M., Schoenberg J.B., *et al.* Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. *Am J Epidemiol.* 1996; 143 (7): 692-7.
18. Lopes, C., Campos, C. e Brito, M.J. “Cancro da próstata” Problemas do diagnóstico em biopsias e em peças de prostatectomia: Resultados, certezas e dúvidas. *Carcinoma da Próstata – Perspectiva Actual.* 2000.
19. Petrylak D.P., The current role of chemotherapy in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Urol.* 2005; 65:3-7.
20. Hugosson J, Aus G, Norlen L. Surveillance is not a viable and appropriate treatment option in the management of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1996; 23: 557-573.
21. Johansson, J.E., Andren, O., Andersson, S.O., *et al.* Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004; 291(22): 2713-9.
22. 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.
23. The Royal Australian College of General Practitioners “Red Book” Taskforce. Guidelines for Preventive Activities in General Practice (6th edition). Victoria (Australia): The Royal Australian College of General Practitioners; 2005.
24. Ilic D, O'Connor D, Green S. Screening for prostate cancer. a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control.* 2007; 18:279-85.
25. Caplan, A. e Kratz, A. Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117:104-8.
26. Steuber, T., Helo, P. e Lilja, H. Circulating biomarkers for prostate cancer. *World J Urol.* 2007; 25(2): 111-9.
27. Vaughan, E.D., Schlegel, P.N., & Perlmutter, A.P. Clinician’s Manual On Prostate-Specific Antigen (PSA). *Science Press.* 1998; 10-12, 23-36.
28. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, *et al*, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Surveillance, Epidemiology, and End Results. Bethesda, 2008. Md: *National Cancer Institute.*
29. Galper, S.L., Chen, M.H., Catalona, W.J., *et al*: Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *J Urol.* 2006; 175: 907.



30. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2003; 170: 1804–7
31. Finne P., Fallah M., Hakama M., Ciatto S., Hugosson J., Koning H., Moss S., Nelen V., Auvinen A. Lead-time in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 3102-108.
32. Carroll PR, Whitson JM, Cooperberg MR. Serum Prostate-Specific Antigen for the Early Detection of Prostate Cancer: Always, Never, or Only Sometimes?. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 345-354.
33. Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate–cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360:1310–1319.
34. Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a European randomised trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1320–1328.
35. Loeb S., Vonesh E.F., Metter, E.J., Carter H.B., Gann P.H., Catalona W.J. What is the True Number Needed to Screen and Treat to Save a Life With Prostate-Specific Antigen Testing?. *J Clin Oncol*. 2011 29: 464-467.
36. Barry M.J., Screening for Prostate Cancer-The Controversy That Refuses to Die. *N Engl J Med*. 2009; 316: 1351-54.
37. Thompson IM, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. Linthicum, Md: American Urological Association; 2007 update. *J Urol*. 2007; 177:2186–31.
38. Johansson J et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. 2004;291:2713.
39. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 years follow-up. *N Engl J Med*. 2012; 366: 981-90.
40. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, Turner EL, Neal DE, Donovan JL. Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: The CAP and ProtecT studies. *Eur J Med*. 2010; 46: 3095-3101.
41. Brawley OW. Prostate Cancer Screening: What We Know, Don't Know, and Believe. *Ann Intern Med*. 2012; 157,2.
42. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157.
43. Shteynshlyuger A, Andriole GL. Prostate cancer: to screen or not to screen? *Urol Clin N Am* 2010; 37: 1-9.
44. Chapple A, Ziebland S, Hewitson P, McPherson A. Why men in the United Kingdom still want the prostate specific antigen test. *Qual Health Res* 2008;

- 18(1): 56-64.
45. Boyle P, Brawley OW. Prostate Cancer: Current Evidence Weighs Against Population Screening. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 220-224.
  46. Brawley OW, Ankerst DP, Thompson IM. Screening for Prostate Cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 264-273.
  47. Draisma G, et al. 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; 95:868.
  48. Chou R, LeFevre ML. Prostate Cancer Screening – The Evidence, the Recommendations, and the Clinical Implications. *JAMA* 2011; 306(24): 2721-2722.
  49. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137:917-929.
  50. Llorente MD, Burke M, Gregory GR, et al. Prostate cancer: a significant risk factor for late-life suicide. *AM J Geriatr Psychiatry.* 2005; 13: 195-201.
  51. Penson DR, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol.* 2008; 179(5): S40-44.
  52. Barry, MJ. Health decision aids to facilitate shared decision making in office practice. *Ann Intern Med* 2002; 136:127.
  53. Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360:1320-8.
  54. McNaughton-Collins, M, Fowler, FJ Jr, Caubet, JF, et al. Psychological effects of a suspicious prostate cancer screening test followed by a benign biopsy result. *Am J Med* 2004; 117:719.
  55. Fowler, FJ Jr, Barry, MJ, Walker-Corkery, B, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med* 2006; 21:715.
  56. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ.* 2012;344: d7894.
  57. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:1325-9.
  58. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1117-23

59. 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. *Ann Intern Med.* 2011; 155:762-71.
60. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Fu R, Blazina I, Gleitsmann K, et al. Treatments for localized prostate cancer: systematic review to update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Evidence Synthesis no. 91. AHRQ Publication no. 12-05161-EF-2 (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center under contract HHS-290-2007-10057-I-EPC3, Task Order 3). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
61. Ganz PA, Barry JM, Burke W, Col NF, Corso PS, Dodson E, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference: role of active surveillance in the management of men with localized prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2012; 156:591-595.
62. Wilt TJ. The VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407: Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT): main results from a randomized trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting in men with clinically localized prostate cancer. *Presented at the 107th Annual Meeting of the American Urological Association, Washington, DC, 14-19 May 2011.*
63. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1708-17
64. Ito K, Kakehi Y, Naito S, Okuyama A and Japanese Urological Association. Japanese Urological Association guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer and the ongoing cluster cohort study in Japan. *Int J Urol.* 2008; 25: 763-768.
65. Drazer MW, Huo S, Schonberg MA, Razmaria A, Eggner SE. Population-based patterns and predictors of prostate-specific Antigen screening among older men in the United States. 2011; 29(13): 1736-1743.
66. Crawford ED, Grubb III R, Black A, et al. Comorbidity and Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. 2011 29(4): 355-361.
67. Bangma CH, Van Schaik RH, Blijenberg BG, Roobol MJ, Lilja H, Stenman U. On the use of prostate-specific antigen for screening of prostate cancer in European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3109-3119.
68. Pinsky PF, Andriole G, Crawford ED, et al. Prostate-specific antigen velocity and prostate cancer gleason grade and stage. *Cancer.* 2007; 109:1689-1695.
69. Louro N, Marcelo F, Borges R et al. Avaliação comparativa dos valores de PSA

- total, PSA livre/PSA total e PSA complexado na detecção do cancro da próstata. *Acta Urológica*. 2007; 24:39-44.
70. Jain S, Bhojwani AG, Mellon JK. Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. *PMJ* 2002; 78:646-650.
  71. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:1476–80.
  72. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nature Rev*. 2008; 8:268-78.
  73. Han, B.; Suelman, K. ETS gene aberrations in atypical cribriform lesions of the prostate: implications for the distinction between intraductal carcinoma of the prostate and cribriform high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Cell*. 2010; 34, 478-485.
  74. Madu, C.O.; Lu, Y. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *J. Cancer* 2010, 1: 150-177.
  75. Humphrey, P.A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004; 17(3): 292-306.
  76. Verma M, Patel P, Verma M. Biomarkers in Prostate Cancer Epidemiology. *Cancers* 2011; 3: 3773-3798.
  77. You, J.; Cozzi, P.; Walsh, B.; Willcox, M.; Kearsley, J.; Russell, P.; Li, Y. Innovative biomarkers for prostate cancer early diagnosis and progression. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2010; 73,10-22.
  78. Laxman, B., Morris, D.S., Yu, J., *et al.* A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res*. 2008; 68(3): 645-9.
  79. Thompson IM, Ankerst DP. The benefits of risk assessment tools for prostate cancer. *Eur Urology* 2012; 61: 662-663.
  80. 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.
  81. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, *et al.* Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1192-202.
  82. Food and Drug Administration. Briefing information and slides presented at the December 1, 2010, meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee. (<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm195226.htm>.)

83. Carroll P, Albertsen PC, Greene K, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, et al. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. Linthicum, MD: *American Urological Association*; 2009. Accessed at [www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf](http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf) on 6 October 2011.
84. American Urological Association. AUA responds to new recommendations on prostate cancer screening [Press release]. Linthicum, MD: *American Urological Association*; 7 October 2011.
85. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al; 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; 60:70-98.
86. Lim LS, Sherin K; ACPM Prevention Practice Committee. Screening for prostate cancer in U.S. men ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med.* 2008; 34:164-70.