

Prostat kanseri tanısında PSA'nın eşik değeri kaç olmalı?

What is the best cutoff value of PSA in detection of prostate cancer

Dr. Hakan Gemalmaz

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

ÖZET

PSA'nın 4ng/ml eşik değeri geleneksel olarak prostat biyopsisi önerme düzeyi olarak kabul görmesine rağmen, kime biyopsi yapalım kararı Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) çalışma sonuçları ile daha karmaşık hale gelmiştir. Bu çalışma belirli bir kestirim değeri yerine tüm PSA seviyelerinde prostat kanseri olabileceğini göstermiştir. Hastaların PSA düzeyi ve yaşını dikkate alarak hangi hastaya biyopsi gerektiğine karar verilmesi ve bir hastanın aşırı tedavi edilmesinden kaçınılması ürolog için her zaman önemli olmuştur. Bu derlemede, bugüne kadar yapılmış olan önemli çalışmaların sonuçları ve günlük pratiğimizin bu çalışmalara göre nasıl şekillendiği açıklanmıştır.

Anahtar kelimeler: Prostat Kanseri, PSA, biyopsi

ABSTRACT

While a PSA threshold of 4ng/ml has traditionally been accepted as the level at which to recommend prostate biopsy, deciding whom to biopsy has become even more complicated with the results of Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). This study showed that prostate cancer exists at all PSA levels instead of a certain cut-off level of PSA. It has always been important for an urologist to decide to get biopsy from a patient regarding the patients PSA level and age, and to avoid over-treatment. In this review, the results of the remarkable studies published up to date have been explained and how our daily clinical practice is shaped according to these studies is described.

Key words: Prostate Cancer, PSA, biopsy

İletişim (✉): hakangemalmaz@yahoo.com

Prostat kanserinde (PKA) tanı; serum PSA düzeyi, parmakla rektal bakı (PRB) sonrası oluşan klinik kanser şüphesini histolojik doğrulama amacıyla transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan sistematik biyopsi ile konur. PSA 4ng/ml kestirim düzeyinin PKA izleminde kabul edilebilir bir duyarlılık ile kullanılabilmesi ilk kez Catalona ve ark. tarafından 1991 yılında gösterilmiştir (1). Oysa PSA 4,1-10ng/ml arası saptanan kanserli olguların %30'u ekstraprostatik kanser yayılımı vardır ve organ sınırlı hastalığa kıyasla belirgin daha kötü sonuçlara sahiptir (2). Aynı grup 7 yıl sonra PSA 2,5-4,0ng/ml aralığında halen %22 kanser saptanabileceğini göstermiş 2,5ng/ml kestirim düzeyi özellikle genç yaş grubunda yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (3). Ancak Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) çalışmasının sonuçlarının yayınlanması ile PKA olasılığını ekarte eden güvenli bir PSA değerinin bulunmayışı konuyu daha da karışık hale getirmiştir: PSA<0,5ng/ml aralığında bile PKA prevalansının %6,6 olduğu, klasik kestirim değerinin altında %15,2 klinik önemli kanser saptanabileceği gösterilmiştir (4). Otopsi ile elde edilen ve çeşitli teknikler kullanılarak değerlendirilen prostat bezlerinde yapılan çalışmalar 40 yaşlarında %3-43, 60 yaşlarında %14-70, 70 yaşlarında %31-83 histolojik olarak doğrulanmış PKA saptandığını göstermişlerdir (5). Bu yüksek oranlara rağmen yaşam boyu klinik PKA'ne yakalanma olasılığı %17 iken ölüm riskinin sadece %3 olması her PKA'na tanı koymanın gerekliliğinin sorgulanmasına yol açmaktadır (6,7). Etzioni ve ark. gereksiz tanı oranının beyaz ırkta %15, siyah ırkta %37 olduğunu bildirmişlerdir (8). Sadece PSA yüksekliği

nedeniyle biyopsi yapılan ve PKA tanısı alan olguların %50'sine aktif tedavi gerekmeceği rapor edilmesine rağmen aktif izlem uygulanan olguların yaklaşık %35'i patolojik progresyon (Gleason skor ≥ 7 , 2 biyopsi odağından fazla pozitif kor veya %50 üzerinde tümör tutulumu) gösterecek olması gibi pek çok literatür bilgisi de dikkate alındığında günümüzde PSA düzeyi ile prostat kanseri tanısına yönelmek daha karmaşık bir hal almıştır (9,10).

PSA kestirim değerinin düşürülmesinin etkileri

PCPT çalışmasında her PSA düzeyinde PKA olasılığının devam ettiğinin gösterilmesiyle kestirim değerinin klasik sınırdan düşük olarak tercih edilmesi özellikle daha genç yaş grubunda mantıklı bir yaklaşım olarak gözükmemektedir. PSA kestirim değerinin düşürülmesi biyopsi duyarlılığında ve dolayısıyla kanser tanısında artışa yol açacaktır. Ama bu durum aynı zamanda gereksiz biyopsi sayısında ve klinik önemsiz kanser saptanmasına da neden olacaktır. Bu nedenle bu klinik sorunu bir ölçüde aşmak amacıyla bazal PSA düzeylerinin elde edilmesi hangi hastaya biyopsi kararında yardımcı olabilir. PSA kestirim değeri Loeb ve ark. yaşları 60 yaşından küçük yaklaşık 14.000 erkeğin 1991-2001 yılları arasında izlendiği olgularda bazal PSA düzeylerini çalışmış ve ortalama PSA düzeyini sırasıyla 40-49 ve 50-59 yaş aralığında 0,7 ve 0,9ng/ml olarak saptamışlar ve PKA gelişme riskinin ortalama PSA düzeyinin altında olan erkeklerde çok düşük olduğunu göstermişlerdir (11). Ayrıca ölçülen PSA düzeyinin bazal PSA değeri

ve 2,5ng/ml arasında olması halinde sırasıyla 40-49 ve 50-59 yaş aralığı için 14,6 ve 7,6 kat artmış PKA riski olduğunu saptamışlardır. PCPT çalışmasında çalışmaya girme aşamasındaki bazal PSA düzeyi yükseldikçe kanser saptama oranlarının arttığının gösterilmesi de bu veriyi destekleyen bir bulgudur (12). Punglia ve ark. 1995-2001 yılları arasında PKA için PSA bazlı izlem yapılan 6.691 erkeğin katıldığı bir çalışmada eğer PSA kestirim değeri 4,1ng/ml olarak alınırsa genç yaş grubunda %82, yaşlı grupta %65 kanserin saptanamayacağını vurgulamışlardır (13). Eğer PSA kestirim değeri 60 yaşından küçük olgular için 4,1'den 2,6ng/ml'ye indirilirse PKA saptama oranının %18'den %36'ya katlanacağını hesaplamışlardır.

Retrospektif nitelikte bir çalışmada 233.889 prostat biyopsisi yapılan olgulardan çalışma kohortu olarak seçilen 36.316 olgunun sonuçlarının analiz edilmiş ve PSA kestirim değerinin çeşitli aralıklarda performansı araştırılmıştır (14). PSA kestirim değeri olarak 2-2,5ng/ml aralığında kanser saptama oranlarının %18,67-21,89 aralığında değiştiği ve birbirine benzer sonuçlara sahip olduğu vurgulanmıştır. Benzer şekilde PSA 2,6-4 ile 4,1-10 aralıklarında kanser saptama oranları sırasıyla %27,8 ve %30,8 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca beklenildiği üzere PSA 2,6-4ng/ml arasında klasik sınıra göre duyarlılık %86,8'den %94'e artmış özgüllük %2,2'den %11,6'ya düşmüştür. Hesaplamalar sonucu 2,5ng/ml kestirim değeri %12,8 ek kanser saptarken %14 biyopsi sayısında artışa neden olmuştur. Pozitif öngörü değeri PSA 4-10ng/ml için %30,1; PSA 2,6-4ng/ml için %32,7, kanser saptama oranları ise sırasıyla %30,1 ve %27,5 ile benzer bulunmuş ve kestirim değeri olarak PSA 2,5ng/ml'nin kullanımının gerekliliğini vurgulamışlardır. Ancak makalenin yorum kısmında halen yürümekte olan The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) ve Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) çalışmalarının sonuçlarının bazı kararları değiştirebileceğine vurgu yapılmıştır.

Catalona ve ark. PSA kestirim değerinin 4ng/ml'den 2,6ng/ml'ye düşürülmesinin önerilen biyopsi sayısında %8'den %17'e artırdığını hesaplamışlardır (3). Aynı çalışmada radikal prostatektomi geçiren 676 olgu organa sınırlı hastalık oranları açısından PSA düzeyleri ile kıyaslanmış ve organa sınırlı hastalık oranları sırasıyla PSA 2,6-4ng/ml, 4,1-5ng/ml, 5,1-10ng/ml, >10ng/ml için %81, %70, %71 ve %53 olarak bulunmuştur.

Krumholtz ve ark. izlem sonrası saptanan klinik evre T1 PKA'li radikal prostatektomi geçiren 94 olguda PSA düzeyi 2,6-4ng/ml ile 4,1-10ng/ml arasındaki olguları karşılaştırmıştır (15). PSA değeri 2,6-4ng/ml aralığında saptanan kanserlerin hacmi daha az (1,1'e karşın 1,8cc) ve daha yüksek oranda organa sınırlı (%88'e karşın %63) olduklarını göstermişlerdir. Ayrıca klinik önemsiz kanser saptama oranı her iki aralıkta da %12 olarak bulunmuştur. Aynı izlem grubunun analiz edildiği bir diğer çalışmada tanı esnasındaki PSA düzeyinin progresyonsuz sağkalım oranları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (16). Bu çalışmada 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları klinik evre T1c olgularda PSA'nın 0-2,5; 2,6-4,0; 4,1-10,0 ve >10ng/ml düzeyleri için %88, %80, %76 ve 61'dir (p=0,0001). Çalışmalar ayrıca preoperatif PSA düzeyinin tedavi sonrası mortalite oranlarını öngörebileceğini göstermiştir. Çok merkezli güncel sayılabilecek bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası 15 yıllık kansere özgü ölüm oranları tedavi öncesi PSA düzeyi <4; 4-10; 10-20; ve 20-50ng/ml olgular için sırasıyla %4; %9; %11; %22 olarak bildirilmiştir. Yapılan çoklu analizde Gleason skoru na ek olarak PSA düzeyinin ölüm oranlarıyla anlamlı paralellik gösterdiği vurgulanmıştır (17). Benzer şekilde klinik evre T1c olan ve radikal prostatektomi uygulanan 2.896 olgu preoperatif PSA düzeylerine göre 2,6-4ng/ml ve 4,1-6ng/ml olmak üzere 2 grupta incelenmiş ve PSA düzeyi 4ng/ml altında olan olgularda daha az cerrahi sınır pozitifliği, ekstraprostatik yayılım ve Gleason skor ≥ 7 hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir (18). ERSPC çalışması da benzer sonuçlar göstermiş ve organa sınırlı hastalık oranları PSA düzeyinin 2-3,9ng/ml, 4-9,9ng/ml, >10ng/ml için sırasıyla %84, %62, %39 olarak bildirilmiştir (19).

PCPT çalışması PSA için ideal bir kestirim değeri olmadığını göstermesi yanı sıra klasik sınır 4ng/ml sınırının önemli ölçüde kanserin gözden kaçırılabilirliğini göstermiştir. Oysa PSA düzeyi ne kadar düşükse ekstraprostatik yayılım, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nod tutulumu gibi istenmeyen patolojik bulgular daha azdır ve bu patolojik evre avantajı sağkalım artışı ve mortalite oranlarında azalma olarak kliniğe yansımaktadır. Bu yüzden PSA kestirim değerinin güncel pratikte 2,5-4ng/ml aralığında seçilmesi klinik önemsiz kanser ile önemli kanseri yakalama arasında kabul edilebilir dengeyi sağlayan kestirim değeri olarak kabul edilebilir. Bazal PSA düzey ölçümleri de yüksek riskli olguların seçilmesine ve hangi hastaya biyopsi yapalım kararına yardımcı olabilecek bir klinik yaklaşım olarak gözükmektedir.

Her kanseri saptamak zorunda mıyız?

Bugün için tanı alan her kanseri tedavi etmek zorunda mıyız sorusundan ziyade her kanseri saptamak gerekli mi sorusu gündemi daha çok meşgul etmektedir. PCPT çalışmasına biraz daha farklı gözle bakacak olursak PSA 1,1-2,0ng/ml aralığında bile %17 PKA olduğu ve klinik önemli PKA'nin %5'i bu kestirim değerinin içinde kalmaktadır. Eğer PSA kestirim değerini 2,5ng/ml olarak seçersek anormal kabul edilecek hasta sayısı ikiye katlanmaktadır: bu rakam Amerika birleşik Devletleri genelinde 6 milyon kişi demektir (10). Gereksiz tedaviye maruz kalma oranları da eklendiğinde mali portre, kişilerin PKA tedavisinin yan etkilerine bağlı yaşam kalite kaybı ve potansiyel morbidite ve mortalitesi düşünüldüğünde olayın boyutu daha kafa karıştırıcıdır.

Schröder ve ark. ERSPC Rotterdam kolunun verilerini PCPT çalışmasının PKA saptama pozitif öngörü değerini kullanarak yaptığı değerlendirmenin sonuçları bu soruya belli bir bakış açısı vermesi açısından önemlidir (20). ERSPC çalışmasında; başlangıç PSA düzeyi <3ng/l olan 15.573 erkek hasta 12 yıllık izlemde 3 izlem periyodu veya interval (izlem dışı saptanan) toplam 700 PKA saptanmış, bu PKA'den 80'i interval kanser olarak belirtilmiştir. Ölüm sadece bu interval kanserlerin 6'sında gözlenmiştir. Eğer PCPT çalışmasındaki prostat biyopsisinin pozitif öngörü değeri ERSPC verilerine uygulanırsa 3472 kanserli olgunun saptanması gerekecek ve pratikte sadece 80 ek interval kanser ve 6 ölüm 15,773 biyopsi yapılırsa önlenilebileceği vurgulanmıştır. PCPT ve ERSPC çalışmaları lateralize sektant biyopsi şeması kullanması nedeniyle PKA saptama oranları açısından eleştirilebilir de yazarlar 12 kadran ve üzeri sistematik biyopsi şemalarına kıyasla sadece %10 kanser saptamada eksikliğe yol açacağı bilgisini vermişlerdir. Bu çalışmanın yorum kısmında gözden kaçırılmış bir PKA veya ölümcül interval kanseri saptamak için tercih edilmeyecek kadar çok fazla sayıda biyopsi yapılması gerekeceği bildirilmiştir. Sonuç olarak PSA düzeyi 2.0-3.0ng/ml aralığında ilk ölçülen PSA değerine sahip olguların yakın izlem gerektirdiği ve biyopsi kararının 3ng/ml PSA düzeyine kadar güvenli bir şekilde ertelenebileceği vurgulanmıştır.

PKA'ne tanı koymanın mantığı bir şekilde sağkalıma olumlu etki sağlanıp sağlanmadığı ile yakından ilgilidir. ERSPC çalışmasında 7 ülke'de yaşları 55-69 arasında değişen 162.243 erkek 2-4 yıl aralıklar ile izlenmiş ve yakın zamanda ortalama 11 yıllık verileri

içeren 2012 yılı güncellemesi yayınlanmıştır. Çoğu merkez PSA kestirim değeri olarak 3ng/ml düzeyini kullanmıştır. Bu güncellemede PKA bağlı ölüm oranında izlem ile daha önce bildirilen %20 azalmanın sabit olduğu vurgulanmıştır (21). Ancak bir ölüm önlemek için 1055 erkek taranması ve 37 olguya definitif kanser tedavisi yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca çarpıcı bir diğer sonuç ise genel sağkalım oranlarının değişmediğidir. Her ne olursa olsun PKA'de izlemin kansere bağlı mortaliteyi azalttığı net olarak gösterilmesi klinik açıdan önemlidir. Bu konuda diğer randomize prospektif nitelikte çalışma ise PLCO çalışmasıdır. Bu çalışmada PKA izleminin kansere özgü mortaliteyi değiştirmedeği vurgulanmakla beraber kontrol kolundaki kontaminasyon oranlarının yüksekliği nedeniyle bu soruya cevap vermesinin mümkün olmadığı pek çok yazar tarafından eleştirilmiştir.

Dragan ve ark. PKA ve izlem konusunda 6 randomize çalışma sonuçlarını değerlendirdikleri güncel bir meta-analizde izlemin PKA bağlı mortaliteyi azaltmadığı ama kanser tanısı alma oranlarında artışa neden olduğu rapor edilmiştir (22,23). Bu tür izlem çalışmalarından çıkan sonuç her PKA olgusuna tanı koyma zorunluluğunun bir anlamda olmadığıdır. Sorun gerçekten küratif tedaviden fayda görece hasta grubunun belirlenmesi ve erken evrede yakalanmasıdır. Aslında literatür bazında özellikle yüksek riskli PKA olguların erken tanı ve tedavisi ile sağkalım avantajı yakalanabileceği konusunda fikir ayrılığı yoktur. Sorun agresif kanseri tanımlama kriterlerindeki eksikliklerdir. Yüksek risk belirlemede kullanılan 8 farklı tanımlamanın (nomogramlar dahil) RP ile tedavi edilen 4708 olguda değerlendirildiği güncel bir çalışmada yüksek riskli olarak saptanan olguların kabaca %33'ünün organ sınırlı, ve %50 olgunun adjuvan tedavi almaksızın 10 yıl sonra bile progresyon göstermediği ortaya konmuştur. Bu sonuç yazarlar güncel risk tanımlamalarının yeterince güvenilir olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (23).

Radikal prostatektomi uygulanan 875 olgunun sonuçlarının preoperatif PSA düzeyleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaliksız sağkalım sadece PSA \geq 7ng/ml olgularda gösterilebilmiş ve dramatik fark 9ng/ml üzerinde ortaya çıkmıştır. PSA 7ng/ml altındaki değişimlerin genellikle BPH ile ilgili olduğu, PSA 2-9ng/ml aralığında PSA düzeyinin

Gleason derecesi ve tümör hacmini öngörmeye kullanışsız olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışma PSA kestirim düzeyinin 2,5ng/ml düzeyine indirilmesinin bir anlamda beklenen klinik fayda sağlayamayacağını ifade etmektedir.

Diğer önemli bir çalışma ise The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) çalışmasıdır. Bu çalışmada olgular radikal prostatektomi ve gözlem olmak üzere 2 gruba randomize edilmiştir. İlk sonuçlar 2011 AUA web sayfasında yayınlanmıştır (24). PSA düzeyi $<$ 50ng/ml olan toplam 731 olgu radikal prostatektomi 364 olgu, gözlem 367 olgu olmak üzere 2 gruba randomize edilmiş ve 10 yıllık takip verileri özetlenmiştir. D'Amico risk gruplarına göre sadece yüksek risk grubu hastalarda (PSA düzeyi 10ng/ml üzeri olan olgularda dahil olmak üzere) PKA'ne bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları PSA kestirim düzeyi açısından değerlendirilecek olursa klasik sınırın altına inmenin faydasından ziyade gereksiz tedaviye bağlı morbidite ve mortalite yükünü artıracığı ön görülebilir.

Sonuçta bu bulgular klasik PSA kestirim düzeyinin halen geçerli olduğunu göstermekle beraber yüksek riskli olguların belirlenmesine yönelik PSA'nın herhangi bir kestirim düzeyi için halen istenilen noktada olmadığıdır.

PSA: akılcı kullanım

EAU 2012 kılavuzunda bazal PSA ölçümü için başlangıç yaşı olarak 40 yaş önerilmiştir (25). Eğer ölçülen değer $<$ 1ng/ml ise kanser gelişme riski oldukça düşük olduğu için 8 yıllık aranın 2. değerlendirme için uygun olabileceği yorumu yapılmıştır (26). Ayrıca 75 yaş üzerinde erken evre PKA tanısı koymanın klinik etkinliğe sahip olamayacağı görüşü ile PSA izleminin sonlandırılabilirliği belirtilmiştir (27). AUA ise hasta ile izlem yarar ve risklerini tartışarak 40 yaş civarında 10 yıl ve üzerinde yaşam beklentisi varsa PSA bakılmasını önermektedir (28). Ayrıca bireysel yaşam beklentisini dikkate alarak PSA izleminin durdurulabileceğini ifade etmiş ve kesin bir yaş sınır vermemiştir.

Literatürde PKA tanısında PSA kestirim düzeyi ile ilgili pek çok veri olmasına rağmen güncel yaklaşım PSA düzeyinin 2,5-4.0ng/ml arasında seçilmesidir. Biyopsi kararı

vereceğimiz zaman transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan sistematik biyopsinin hastaneye yatış veya ek tedavi uygulanmasını gerektirebilecek %1-4 oranında değişen kanama, üriner retansiyon, enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır (25).

Prospektif çok merkezli bir çalışmada Serbest/Total PSA oranı $<$ 0.10 olan olgularda prostat biyopsisi ile %56 kanser yakalanırken, bu oranın 0.25 $<$ üzerinde olduğu zaman sadece %8 kanser bulunduğu gösterilmiştir (29). Ancak Serbest PSA'nın oda sıcaklığında stabil olmadığı bilmesi ve sonuçların doğru laboratuvar koşullarında geçerli olacağı bilmesi önemlidir (25).

PSA Hızı serum PSA düzeyinde yıllık mutlak artış olarak tanımlanır. Baltimore Longitudinal Study of Aging PSA Hızını ölümcül hastalığı öngörmeye en önemli faktör olarak tanımlamış olmasına rağmen düşük PSA düzeylerinde etkinliği halen tartışma konusu olduğu için tanısal amaçla klinik kullanımı belirsizliklere sahiptir (30,31).

PCA3 (prostat kanser antijen 3), prostatik masaj sonrası elde edilen idrarda PKA'ne özgü RNA saptanmasına yönelik ve halen deneysel kabul edilen bir testtir. Özellikle yükselen PSA'lı olgularda total PSA ve Serbest/Total PSA oranına kıyasla kanser saptama açısından daha üstün olduğu gösterilmiş ve PKA olma riskini öngören nomogramlarda kullanılmaya başlamıştır. Ancak maliyet-etkinlik konusu ve klinik belirsizlikler rutin kullanımına engeldir (25).

Sonuç olarak pozitif aile öyküsü, ırksal yakınlık, genç yaşta ölçülen bazal PSA yüksekliği, prostat hacmi, öncesinde biyopsi yapıp yapılmadığı gibi pek çok faktör hangi kestirim düzeyi hangi hasta konusunda klinisyene mutlaka fikir verebilecek detaylardır. Aile öyküsü ve ırk gibi bireysel risk faktörlerini de dikkate alan kişisel risk hesaplama araçlarının kullanımı, Serbest/Total PSA oranı, PSA Hızı, halen deneysel olsa da PCA3, -2ProPSA gibi parametrelerin kullanımı her hasta için kişisel daha doğru kararın verilmesine yardımcı olabilir. Özetle güncel yaklaşım pek çok parametreyi dikkate alarak akılcı yaklaşımla biyopsi kararı vermek, bir anlamda mesleğin bilimsel sanat boyutunu hasta için kullanmaktır.

Kaynaklar

1. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156-1161.
2. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1831-1836.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277(18):1452-1455.
4. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-2246.
5. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. Epidemiology of prostate cancer in Africa: another step in the understanding of the disease? *Curr Probl Cancer* 2007;31(3):226-236.
6. Merrill RM, Weed DL, Feuer EJ. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(10):763-768.
7. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8-29.
8. Etzioni R, Penson DF, Legler JM et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(13):981-990.
9. Al OM, Ross P, Fahmy N et al. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008;113(2):286-292.
10. Draisma G, Boer R, Otto SJ 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(12):868-878.
11. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006;67(2):316-320.
12. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-224.
13. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003;349(4):335-342.
14. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549-553.
15. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002;60(3):469-473.
16. Antenor JA, Roehl KA, Eggener SE, Kundu SD, Han M, Catalona WJ. Preoperative PSA and progression-free survival after radical prostatectomy for Stage T1c disease. *Urology* 2005;66(1):156-160.
17. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4300-4305.
18. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA et al. Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing radical prostatectomy with prostate specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. *J Urol* 2006;176(2):554-558.
19. Schroder FH, van dC-K, I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163(3):806-812.
20. Schroder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels <3.0 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC. *Eur Urol* 2008;53(5):901-908.
21. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981-990.
22. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007;18(3):279-285.
23. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Jr. et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178(2):493-499.
24. Wilt T. 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. <http://webcasts.prous.com/AUA2011/html/1-en/template.aspx?section=7&p=7,18082#>. 2012.
25. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Guidelines on Prostate Cancer. The European Association of Urology Guidelines. 2012.
26. Roobol MJ, Roobol DW, Schroder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005;65(2):343-346.
27. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A et al. Prostate specific antigen testing among the elderly--when to stop? *J Urol* 2009;181(4):1606-1614.
28. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182(5):2232-2241.
29. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-1547.
30. Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ et al. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: result from a large, representative, population-based cohort. *Eur Urol* 2009;56(5):753-760.
31. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter HB. PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol* 2008;54(5):1073-1080.