مقـاله مروری

غربالگری با آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA)

امیررضا عابدی، سید علی حجتی*

بخش ارولوژی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:
تجریش، بیمارستان شهدای تجریش، بخش اورولوژی، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:
sah_hojjat@yahoo.com

چکیده

زمینه: کانسر پروستات یکی از سرطان‌های شایع در ایران است استفاده از PSA (آنتی ژن اختصاصی پروستات) به عنوان غربالگری مورد توافق همه نمی باشد زیرا در اغلب موارد PSA موجب شناسایی مواردی از کانسر پروستات می شود که نیاز به درمان ندارند و موجب افزایش عوارض ناشی از درمان در این گروه از بیماران می‌گردد و از طرفی عدم غربالگری موجب افزایش کانسرهای پروستات متاستاتیک می‌شود.

روش کار: با استفاده از کلمات کلیدی PSA و Prostate Cancer و Screen در بانک اطلاعاتی PubMed جستجو انجام شد و مطالعات کارآزمایی وارد مطالعه شدند و مطالعات cohort، مروری و گزارش موردی از مطالعه حذف شدند. ۳۰۱ مقاله پیدا شد و مقالات انگلیسی زبان وارد مطالعه شدند. چهار سوال در مورد منافع و مضرات PSA screening و منافع و مضرات درمان کانسر پروستات لوکالیزه مورد بررسی قرار گرفت که در نهایت ۱۵ مقاله انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت. همچنین منابع مقالات هم بررسی شد و اگر مقاله ای مرتبط به موضوع مورد بحث بود اضافه شد.

یافته‌ها: دو مطالعه PLCO و CAP نشان دادند که غربالگری با PSA موجب کاهش مرگ ومیر کانسر پروستات نشده است اما مطالعه ERSPC کاهش ۲۱ درصد در مورتالیتی کانسر پروستات را نشان داد. مهمترین مشکل درزمینه غربالگری کانسر پروستات، تشخیص بیش از حد کانسر پروستات (overdiagnosis) میباشد. در این مطالعات ۲۰/۷ % تا ۵۰/۴ % بیماران دچار تشخیص بیش از حد شده بودند. در کارآزمایی PIVOT و PROTECT درمان کانسر پروستات که با PSA Screening پیدا شده اند موجب افزایش بقا نشده بود اما در کارآزمایی SPCG-4 درمان کانسر پروستات لوکالیزه موجب افزایش بقا شده بود.

نتیجه‌گیری: با به کار بردن روش درمان فعال(active surveillance) در موارد کانسر پروستات با ریسک کم یا استفاده از تستهای تکمیلی مثل PHI (prostate health index) و Multiparametric MRI در مواردی که PSA کمی بالاتر از حد طبیعی است، انجام PSA برای غربالگری توصیه می شود.

واژگان کلیدی: غربالگری، پروستات، آنتی ژن اختصاصی پروستات PSA، سرطان پروستات

مقدمه

کانسر پروستات یکی از سرطان‌های شایع در مردان ایرانی است (۱و۲). اگرچه ۶۰ درصد مردان با سن بالا در اتوپسی، سرطان پروستات دارند اما عده کمی از این تومورها از لحاظ کلینیکی اهمیت دارند. این تومورها کانسر نهفته نام دارند و نیازی نیست تشخیص داده شوند(۳). کانسر پروستات بر اساس سیستم گلیسون طبقه بندی می شوند، هرچه درجه بدخیمی تومور بالاتر باشد احتمال متاستاز بیشتر است و پیش آگهی آن بدتر می‌باشد. بر اساس توافق به عمل آمده بین ارولوژیست ها کمترین اسکور گلیسون ۶=۳+۳ می باشد که کمترین تهاجم را دارد و بیشترین تهاجم مربوط به اسکور ۸ و ۹ و۱۰ می باشد و تومورهای با اسکور ۷ در دسته تومورهای با تهاجم متوسط در نظر گرفته می شوند. جامعه بین المللی یورو پاتولوژی (ISUP) طبقه بندی جدیدی برای کانسر پروستات پیشنهاد کرده است که در جدول یک آورده شده است (۴و۵). اکثرکانسرهای پروستات که با روشهای بیماریابی پیدا می شوند ISUP یک یا دو دارند (۸-۶).

طی ۲۰ سال گذشته غربالگری با PSA موجب کاهش کانسرهای پروستات متاستاتیک شده است اما شواهد کافی وجود ندارد که مورتالیتی را کاهش داده باشد (۹). یک تست غربالگری خوب باید ارزان و در دسترس باشد و با دقت بالایی بیماری را در مرحله ای تشخیص دهد که قابل درمان باشد و بدون آنکه روی کیفیت زندگی فرد اثر کند، موجب کاهش مورتالیتی شود (۱۰). با در نظرگرفتن این معیارها، استفاده از PSA برای بیماریابی کانسرپروستات مورد توافق همه نیست که قسمتی از آن مربوط به عوارض درمان های جراحی یا رادیوتراپی مثل بی اختیاری ادرار یا ناتوانی جنسی است و قسمتی از آن مربوط به این مساله است که با روش غربالگری، احتمال پیدا کردن مواردی از کانسر پروستات وجود دارد، که نیاز به درمان ندارند (۱۱).

۱-آیا غربالگری با PSA موجب کاهش مورتالیتی کانسر پروستات می شود؟

سه کارآزمایی بالینی (PLCO, CAP, ERSPC) برای پاسخ دادن به سوال فوق وجود دارد. در مطالعه ERSPC بیماران ۵۰ تا ۶۹ ساله به دو دسته تقسیم شدند. ۸۱۸۱۶ نفر با PSA غربالگری شدند و ۹۹۱۸۴ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند که تحت غربالگری قرار نگرفتند و آستانه بیوپسی پروستات در این مطالعه ng/dl ۳ بوده است(۱۲). درمطالعه PLCO مردان ۵۵ تا ۷۴ ساله به دو دسته تقسیم شدند، ۳۸۳۴۳ نفر به صورت سالانه تحت غربالگری با معاینه رکتال و PSA قرارگرفتند و ۳۸۳۵۰ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند و آستانه بیوپسی برای بیوپسی ۴ng/dl بوده است(۱۳). در مطالعه CAP هم بیماران در دو گروه بررسی شدند بیماران ۵۰ تا ۶۹ ساله به دو دسته تقسیم شدند و ۱۸۹۳۸۶ نفر با PSA غربالگری شدند و ۲۱۹۴۳۹ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند که تحت غربالگری قرار نگرفتند و آستانه بیوپسی پروستات در این مطالعه 3ng/dl بوده است (۱۴). نتایج این مطالعات نشان می دهد که غربالگری کانسر پروستات با PSA موجب افزایش تشخیص کانسر پروستات (خصوصا مراحل اولیه کانسر پروستات) شده (۱۲،۱۴،۱۵)، و از طرف دیگر موجب کاهش کانسر پروستات متاستاتیک شده است (۱۶). دو مطالعه PLCO و CAP نشان دادند که غربالگری با PSA موجب کاهش مورتالیتی کانسر پروستات نشده است، اما مطالعه ERSPC کاهش ۲۱ درصدی در مورتالیتی کانسر پروستات را نشان داد(RR=0.79) (۱۸و ۱۷و ۱۵).

۲-ضررها و اشکالات غربالگری با PSAچیست؟

در سه کارآزمایی به عمل آمده میزان مثبت کاذب PSA ۱۰/۴ % - ۴/ ۱۷% بوده است که این میزان در افرادی که مسن تر از ۷۰ سال بوده اند بیشتر بوده است (۲۰/۶%) و در افراد جوانتر از ۵۵ سال کمتر بود. (۳/۵%) (۱۹و ۱۸). در میان افرادی که بیوپسی شده بودند در ۶۰/۶ % تا ۷۵/۸% بیماران، جواب بیوپسی برای کانسر منفی بود (۲۰و ۱۴و۱۲). اما مهمترین مشکل در زمینه غربالگری کانسر پروستات، تشخیص بیش از حد کانسر پروستات (overdiagnosis) می باشد.در این مطالعات ۲۰/۷ % تا ۵۰/۴ % بیماران دچار تشخیص بیش از حد شده بودند و این بیماران افرادی بودند که کانسر نهفته (insignificant) داشته و نیاز به درمان نداشتند (۲۳-۲۱). بین ۲ تا ۵ درصد بیماران دچار عوارض عفونی یا غیر عفونی شده بودند و ۰/۵ تا یک درصد نیاز به بستری در بیمارستان داشتند (۲۶-۲۴).

۳-آیا شواهدی وجود دارد که درمان کانسر پروستات در مراحل اولیه (که با غربالگری پیدا شده است) موجب کاهش مورتالیتی یا عوارض بیماری می شود؟

در کارآزمایی PIVOT با پیگیری ۱۲/۷ساله، رادیکال پروستاتکتومی موجب تغییر قابل توجهی در مورتالیتی کانسر پروستات نشده بود. اما میزان متاستاز استخوانی در گروهی که جراحی شده بودند به طور قابل توجهی کمتر از گروهی بود که تحت مراقبت فعال (active surveillance) قرارگرفته بودند. با بررسی دقیق تر متوجه شدند که جراحی در بیمارانی که تومور با ریسک متوسط داشته اند موجب کاهش مورتالیتی می شود. (HR=0.68) (۲۷). در کارآزمایی SPCG-4 با پیگیری ۱۳/۴ سال، رادیکال پروستاتکتومی موجب بهبود قابل توجه در مورتالیتی کانسر پروستات (RR=0.56) و موجب کاهش پیشرفت به طرف متاستاز بود (RR=0.57) (۲۸). در کارآزمایی PROTECT بیماران به سه دسته تقسیم شده که یک گروه تحت رادیکال پروستاتکتومی، گروه دیگر تحت مراقبت فعال و یک گروه نیز تحت رادیوتراپی و هورمون تراپی قرارگرفتند. در این مطالعه رادیکال پروستاتکتومی یا رادیوتراپی موجب کاهش

قابل توجه مورتالیتی کانسر پروستات نشده بود. در این مطالعه ۵۰ درصد بیمارانی که تحت مراقبت فعال قرار گرفته بودند در نهایت به سمت رادیکال پروستاتکتومی رفته بودند.در این مطالعه خطر متاستاز در گروهی که رادیکال پروستاتکتومی شده بودند ([2.4per1,000 person years [95%CI, 1.4 to 4.2 ۵۰درصد کمتر از افرادی بود که تحت مراقبت فعال(6.3per1,000 person years [95%] [CI, 4.5 to 8.8]) قرارگرفته بودند (۲۹). احتمال پیشرفت به سمت متاستاز دربیمارانی که رادیوتراپی شده بودند 3.0per 1,000 person years [95% CI, 1.9 to 4.9]) درصد کمتر از افرادی بود که تحت مراقبت فعال(6.3per1,000 person years [95% CI, 4.5 to 8.8]) قرار گرفته بودند. ضمنا به نظر می رسد در این مطالعه، رادیوتراپی دربیمارانی که تومور با ریسک بالا داشتند موجب کاهش قابل توجه مورتالیتی شده بود (۲۹و ۲۸).

بر اساس این مطالعه ۲۷ بیمار و ۳۳ بیمار با کانسر پروستات لوکالیزه باید به ترتیب تحت رادیکال پروستاتکتومی و رادیوتراپی قرار گیرند تا از وقوع یک مورد متاستاز جلوگیری شود (۲۹).

۴-عوارض درمان چیست؟

در سه مطالعه کارآزمایی به عمل آمده (۳۲-۳۰) میزان بی‌اختیاری ادراری در افرادی که رادیکال پروستاتکتومی شدند به طور قابل توجهی بیشتر از افرادی بود که تحت مراقبت فعال قرار گرفته بودند. ۷/۹ بیمار باید تحت پروستاتکتومی قرار بگیرند تا یک مورد بی اختیاری ادرار رخ دهد، اما میزان بی اختیاری ادرار در افرادی که رادیوتراپی شده بودند با افرادی که تحت مراقبت فعال قرار گرفته بودند، تفاوت معنا داری نداشت. ۲/۷ بیمار باید تحت رادیکال پروستاتکتومی قرارمیگرفتند تا یک مورد ناتوانی جنسی رخ دهد و ۶/۹ بیمار باید تحت رادیوتراپی قرار گیرند تا یک مورد ناتوانی جنسی رخ دهد، رادیوتراپی موجب افزایش قابل توجه عوارض گوارشی نیز شده بود.

بحث

نتیجه سه کارآزمایی به عمل آمده نشان دادند که انجام غربالگری با PSA موجب افزایش کشف کانسرپروستات خصوصا در مراحل اولیه که حالت تهاجمی ندارند می شوند (۳۳ و ۱۵ و ۱۴) و ازطرفی موجب کاهش کانسرهای متاستاتیک می شود (۱۶). دو کارآزمایی PLCO و CAP نشان دادند که غربالگری با PSA موجب کاهش مرگ و میر ناشی از کانسر پروستات نمی شود اما مطالعه ERSPC کاهش ۲۱ درصدی مرگ و میر ناشی از کانسر پروستات را نشان داد (۱۷و ۱۶و ۱۴). مطالعات کارآزمایی PIVOT و PROTECT نشان دادند که درمان کانسر پروستات کشف شده با PSA موجب افزایش بقا نمی شود (۲۹ و ۲۷).

در مطالعه SPCG-4 مواردی از کانسر پروستات مورد بررسی قرار گرفته بودند که قابل لمس بوده و از لحاظ کلینیکی قابل توجه بودند(۲۸). لذا درمان رادیکال پروستاتکتومی موجب افزایش بقای بیماران شده بود. در مطالعه PIVOT و PROTECT بیماران با کانسر پروستات با ریسک متوسط یا بالا از درمان سود می‌بردند (۲۸ و ۲۶). روشهای درمانی مثل رادیکال پروستاتکتومی و رادیوتراپی با عوارض ناتوانی جنسی، بی اختیاری ادراری یا عوارض روده ای همراه است (۳۲ -۳۰). به این دلیل انجمن EAU برای کاهش اشکالات غربالگری با PSA دو راهکار داده است. ۱- استفاده از مراقبت فعال در بیمارانی که کانسر پروستات با ریسک کم دارند، موجب می شود که بالانس غربالگری به سمت انجام PSA تغییر کند(۳۴). زیرا درمان رادیکال پروستاتکتومی و رادیوتراپی موجب بهبود بقا در این بیماران نمی شود اما این بیماران را در معرض عوارض درمان های ذکر شده قرار میدهد. ۲- استفاده از تستهای تکمیلی مثل PHI یا multi-parametric MRI در مواریکه PSA بالاتر از حد نرمال است. این روشها به شناسایی کانسر پروستات که اهمیت کلینیکی (signifi-cant) دارند کمک می کند و موجب می شوند بیمارانی که از درمان رادیکال پروستاتکتومی یا رادیوتراپی سود می برند را شناسایی کند (۳۸ - ۳۵). انجمن ارولوژی اروپا (EAU) در موارد زیر انجام PSA را توصیه می کند: ۱) انجام PSA در بیماران ۵۰ تا ۶۹ ساله بعد از گفتن معایب و فواید PSA قویا توصیه شده است. ۲) بیماران با سن بالاتر از ۴۵ سال که سابقه فامیلی مثبت از کانسر پروستات دارند. ۳) مردان با نژاد آمریکایی آفریقایی (۴۰ و ۳۹). انجمن EAU انجام PSA در بیمارانی که امید به زندگی کمتر از ۱۰ سال دارند را توصیه نمی کند (۴۱). از آنجا که خطر متاستاز و مورتالیتی کانسر پروستات در بیمارانی که PSA بالاتر از 1ng/dl در ۴۰ سالگی و بالاتر از 2ng/dl در ۶۰ سالگی دارند بالاتر می‌باشد (۴۲ و ۴۱)، انجمن EAU توصیه می کند که هر دو سال یک بار PSA در این گروهها اندازه گیری شود و در مابقی موارد هر ۸ سال یک بار چک گردد (۴۰).

نتیجه گیری

با به کار بردن روش درمان فعال در موارد کانسر پروستات با ریسک کم یا استفاده از تستهای تکمیلی مثل PHI یا Multiparametric MRI در مواردی که PSA کمی بالاتر از حد طبیعی است، انجام غربالگری با PSA توصیه می شود.

منابع

1. Moradi A, Zamani M, Moudi E. A systematic review and meta-analysis on incidence of prostate cancer in Iran. Health Promot Perspect 2019;9(2):92-98.

2. Javanmard B, Razzaghi MR, Javanbakht O, Fallah Karkan M, Ghiasy S. Pathological Association Between Radical Prostatectomy and Needle Biopsy Specimen in Prostate Cancer Patients. International Journal of Cancer Management 2020;13(1).

3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer 2015;137(7):1749-57.

4. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. The American journal of surgical pathology 2016;40(2):244-52.

5. Ghiasy S, Abedi AR, Moradi A, Hosseini SY, Karkan MF, Sadri G, et al. Is active surveillance an appropriate approach to manage prostate cancer patients with Gleason Score 3+3 who met the criteria for active surveillance? Turk J Urol 2018;45(4):261-264.

6. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR; CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). J Urol 2003;170(6 Pt 2):S21-5; discussion S26-7.

7. Allameh F, Rahavian AH, Ghiasy S. Prevalence of castration success rate in Iranian metastatic prostate cancer patients: A referral center statistics. Int J Cancer Manag 2018;11:e83613.

8. Fallah Karkan M, Razzaghi M R , Javanmard B, Tayyebiazar A, Ghiasy S, et al. Holmium: YAG Laser Incision of Bladder Neck Contracture Following Radical Retropubic Prostatectomy. Nephro-Urol Mon 2019; 11(1):e88677.

9. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer--Lessons in Cancer Dynamics. N Engl J Med 2015;373(18):1685-7.

10. Sadi MV. PSA screening for prostate cancer. Rev Assoc Med Bras (1992) 2017;63(8):722-725.

11. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. Eur Urol 2014;65(6):1046-55.

12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360(13):1320-8.

13. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360(13):1310-9.

14. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;319(9):883-895.

15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. The Lancet 2014;384(9959):2027-35.

16. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol 2012;62(5):745-52.

17. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. Cancer 2017;123(4):592-599.

18. Liss MA, Chen H, Hemal S, Krane S, Kane CJ, Xu J, et al. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. J Urol 2015;193(1):75-9.

19. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur J Cancer 2011;47(18):2698-705.

20. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, Prorok PC, Xu JL, Baker SG, et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. Ann Fam Med 2009;7(3):212-22.

21. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. BMJ 2015;350:g7773.

22. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010;11(8):725-32.

23. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AG, Blijenberg BG, van Schaik RH, et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur Urol 2013;64(4):530-9.

24. 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.

25. Walter LC, Fung KZ, Kirby KA, Shi Y, Espaldon R, O'Brien S, et al. Five-year downstream outcomes following prostate-specific antigen screening in older men. JAMA Intern Med 2013;173(10):866-73.

26. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 2002;60(5):826-30.

27. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;377(2):132-142.

28. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370(10):932-42.

29. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2016;375(15):1415-1424.

30. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med 2016;375(15):1425-1437.

31. Fransson P, Damber JE, Widmark A. Health-related quality of life 10 years after external beam radiotherapy or watchful waiting in patients with localized prostate cancer. Scand J Urol Nephrol 2009;43(2):119-26.

32. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012;367:203-13.

33. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. Journal of the National Cancer Institute 2012;104(2):125-32.

34. Roth JA, Gulati R, Gore JL, Cooperberg MR, Etzioni RD. Improving the value of PSA prostate cancer screening with "smarter" strategies and increased use of active surveillance. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(15).

35. Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, Vickers AJ, van Leenders GJ, Steyerberg EW, et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. Eur Urol 2014;66(6):1109-15.

36. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. Eur Urol 2014;65(3):534-42.

37. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤65 years. BJU Int 2016;117(1):72-9.

38. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. J Natl Cancer Inst 2015;107(7):djv095.

39. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2018;319(18):1901-1913.

40. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2017;71(4):618-629.

41. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. BMJ 2013;346:f2023.

42. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. Bmj 2014;348:g2296.