

Papel do antígeno específico da próstata no rastreio do carcinoma da próstata

M. C. A. Grilo, M. A. P. M. Oliveira, A. F. M. Rosa, N. M. A. Sousa

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra

Sumário

O Carcinoma da Próstata é um dos tumores mais frequentes no sexo masculino, sendo a terceira causa de mortalidade em doentes com cancro. É um tumor com duas formas de “apresentação”: a doença clinicamente significativa e a forma latente.

Qualquer tipo de rastreio deve conduzir a uma modificação positiva do curso da doença. Para que um programa de rastreio seja eficaz, é essencial que haja uma diminuição da taxa de mortalidade em estudos comparativos. Foram propostas diferentes formas de rastreio, algumas das quais baseadas no doseamento do antígeno específico da próstata (PSA) livre e total. A polémica sobre a utilidade do rastreio prende-se com a dificuldade em distinguir as formas de carcinoma da próstata clinicamente significativas das formas indolentes, uma vez que, o rastreio destas últimas acarreta iatrogenia e custos desnecessários. Ainda não estão definidos valores de *cut-off* para os níveis de PSA plasmático que garantam somente a detecção de formas clinicamente significativas. Os autores apresentam argumentos recentes, quer a favor, quer contra o uso do doseamento do PSA como forma de rastreio.

Neste momento, decorrem importantes estudos randomizados sobre a eficácia do rastreio. Aguarda-se que a sua análise permita concluir algo sobre a sua verdadeira utilidade.

Palavras chave: Carcinoma da próstata, PSA, rastreio

Carcinoma da próstata

Incidência e mortalidade

O carcinoma da próstata é um dos tumores mais frequentes no sexo masculino e constitui a terceira causa de mortalidade por cancro, depois do carcinoma do pulmão e do carcinoma colo-rectal¹.

A incidência e a mortalidade do cancro da próstata diminuíram ao longo dos últimos anos. Esta diminuição não parece estar relacionada com uma redução significativa na incidência da doença ou da sua gravidade. Pelo contrário, o número de casos diagnosticados aumentou intensamente no início da década de 1990, com base na ampla utilização dos

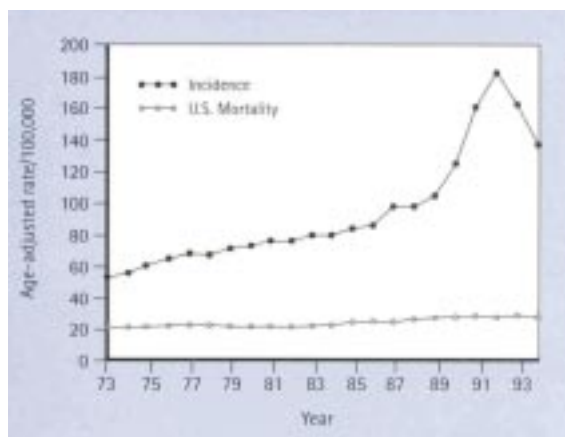


Figura 1 - Fonte: Vaughan et al., 1998¹

níveis séricos do antígeno específico da próstata (PSA)¹. O teste levou, neste curto espaço de tempo, ao diagnóstico de uma ampla gama de carcinomas, muitos dos quais de pequenas dimensões e em fases precoces, que poderiam nunca ter originado manifestações clínicas. A posterior redução desta incidência parece dever-se à detecção das formas potencialmente agressivas numa fase precoce, havendo actualmente menos homens com doença clinicamente significativa por detectar¹ (figura 1).

O carcinoma da próstata é mais frequente depois dos 60 anos, mas pode ser, ocasionalmente, detectado em homens com idades mais precoces, por volta dos 40 anos¹.

Embora a sua prevalência seja, aproximadamente, de 30 a 50% na população masculina entre os 60 e os 70 anos de idade, apenas cerca de 10% desenvolve a doença clinicamente significativa e a mortalidade cifra-se em 3 a 5%.²

A população Afro-americana tem quatro vezes mais probabilidade de desenvolver carcinoma da próstata, com uma mortalidade duas vezes superior à dos caucasianos³.

Factores de risco

Constituem factores de risco para o carcinoma da próstata: 1) a hiperestimulação androgénica; 2) história familiar positiva – homens, com familiares em primeiro grau portadores de carcinoma, têm entre 2,1 e 2,8% maior risco de desenvolver carcinoma da próstata⁴; 3) factores genéticos – mutação dos genes BRCA1 e BRCA2; 4) Hipertrofia Benigna da Próstata – o mais provável é que não aumente o risco, mas a probabilidade do carcinoma ser diagnosticado³; 5)

Serum Prostate-specific Antigen and Patient Age			
Age range, y	Median value, ng/ml	Interquartile range, ng/ml	Reference range, ng/ml
40-49	0.7	0.5-1.1	0-2.5
50-59	1.0	0.6-1.4	0-3.5
60-69	1.4	0.9-3.0	0-4.5
70-79	2.0	0.9-3.2	0-6.5

Figura 2 - Fonte: Oesterling et al., 1993²⁹

dieta hiperlipídica; 6) exposição ocupacional a cádmio.

Formas de apresentação

O carcinoma da próstata pode apresentar-se como uma **forma clinicamente significativa** – tumores que já causaram sintomas ou com probabilidade de vir a causar – ou como uma **forma latente**, correspondendo a pequenos focos tumorais de baixo grau e com crescimento lento.

PSA

O Antígeno Específico da Próstata (PSA) é actualmente um marcador tumoral único em oncologia urológica, devido à sua especificidade.

Características Bioquímicas e Fisiopatológicas

O PSA é uma glicoproteína produzida pela próstata com peso molecular de 33 KD, normalmente secretado no sêmen ou perdido na urina, estando presente no sangue em níveis muito reduzidos¹.

O PSA apresenta-se sob duas formas: **livre** e **complexada** (cerca de 90%)⁶. Provou-se que a intensa actividade proteolítica do PSA (*Kallikrein-like serine protease*⁵) implica que este circule ligado, de forma irreversível, a inibidores de proteases séricas (α 1-antiquimiotripsina e α 2-macroglobulina)⁹.

A concentração do PSA está relacionada com vários factores. Está bem documentado na literatura que o tamanho da próstata aumenta com a *idade* e que, conseqüentemente, também aumenta o nível de PSA plasmático (Figura 2)¹. No caso de *infecção, manipulação prostática vigorosa, biópsia, exercício físico intenso* e na presença de *tumores prostáticos*, assiste-se também a um aumento do PSA⁶. Existem, porém, fontes não prostáticas de PSA, nomeadamente, as glândulas perianais e periuretrais, os tumores das glândulas salivares e alguns tumores mamários⁶.

Detecção laboratorial

Actualmente, a detecção dos níveis plasmáticos de PSA total é feita com recurso aos designados *métodos ultra-sensíveis*, que permitem detectar níveis plasmáticos de PSA total inferiores a 0,1 ng/ml⁶. O doseamento de PSA livre é utilizado para aumentar a especificidade do teste. Contudo, a limitada estabilidade plasmática do PSA livre requer tratamento pré-analítico das amostras anti-coaguladas (com EDTA ou heparina), para evitar níveis de PSA livre falsamente diminuídos⁷.

Na tentativa de ultrapassar esta dificuldade, a *Bayer Diagnostics* desenvolveu uma técnica que detecta o PSA complexado (ao capturá-lo em micropartículas que não ligam ao PSA livre)⁸.

Cut-off do doseamento do PSA

O *cut-off*, geralmente aceite para o PSA total, corresponde a 4ng/ml. No entanto, vários estudos têm demonstrado que este *cut-off* é demasiado alto para o diagnóstico de alguns tumores, especialmente aqueles com maior probabilidade de cura, têm sido detectados com valores de PSA total mais baixos⁹. Por outro lado, considerar um *cut-off* de 3 ng/ml não parece aumentar significativamente a detecção de tumores de pequenas dimensões⁹.

A problemática inerente à diminuição do *cut-off* do PSA prende-se com a falta de especificidade do teste, que pode, no entanto, ser aumentada com recurso ao cálculo da percentagem de PSA livre.

Estratégias para aumentar a especificidade do teste do PSA

Têm sido publicadas várias estratégias para aumentar a especificidade do teste do PSA na tentativa de diminuir os falsos positivos. Algumas ainda sem sucesso comprovado, nomeadamente, a *velocidade do PSA*¹⁰ (alteração do PSA ao longo do tempo – os casos de carcinoma apresentariam um aumento mais rápido nos níveis de PSA total) e o *PSA ajustado à idade*¹⁰ (baseado no aumento dos níveis de PSA com a idade, o que levaria ao uso de um *cut-off* mais baixo para homens mais jovens e outro mais elevado para homens mais velhos). Por outro lado, a *densidade do PSA* poderá ser útil na investigação dos casos de HBP⁹. Contudo, a *percentagem de PSA livre* constitui o avanço mais significativo na tentativa de aumentar a *performance* dos testes de PSA convencionais¹⁰.

Densidade do PSA

A densidade do PSA corresponde ao quociente entre os níveis de PSA e o volume prostático. Valores inferiores a 0,12 ng/ml estão, na maioria dos casos, associados a HBP, enquanto que valores superiores são normalmente de origem tumoral¹¹. Este teste necessita de ecografia transrectal, sendo útil na investigação de casos de hipertrofia benigna da próstata, principalmente os que, devido a sintomas do tracto urinário inferior, são submetidos a investigação por ecografia transrectal.

Percentagem do PSA livre

Como supracitado, o PSA plasmático existe sob duas formas – livre ou ligado a proteínas. O PSA relacionado com a HBP está presente no plasma na forma livre, enquanto que o antígeno de origem tumoral apresenta-se complexado à α 1-antiquimiotripsina e à α 2-macroglobulina, embora a complexação a esta última não seja detectada pelas técnicas vulgarmente utilizadas. A percentagem de PSA livre, calculada pela fórmula (*concentração de PSA livre/concentração de PSA total*) \times 100, permite distinguir as duas situações clínicas. O rácio é menor em doentes com cancro, comparado com aqueles portadores de HBP.

Este conceito assume especial importância nos valores de PSA total entre 2,6 e 4 ng/ml⁹, permitindo aumentar a especificidade em 20 a 40%, com perda moderada de sensibilidade (5-10%). Utilizando este teste evita-se a realização de biópsias desnecessárias. Na prática, em cada cinco biópsias negativas efectuadas, uma ou mais poderão ser evitadas pela sua utilização. Contudo, corre-se o risco de 5% dos carcinomas não serem detectados¹².

O uso combinado do PSA livre com o PSA total revela-se muito útil na detecção de carcinomas da próstata clinicamente significativos, sobretudo usando um *cut-off* de PSA total mais baixo¹¹.

No entanto, ainda não estão definidos os valores de corte para o PSA total nem para a percentagem de PSA livre.

Rastreio e Detecção Precoce

O **rastreio** ou **screening** define-se como um processo de selecção, realizado com a finalidade de detectar formas precoces da doença (neste caso, o carcinoma da próstata) em indivíduos assintomáticos. O principal objectivo de um rastreio é alcançar

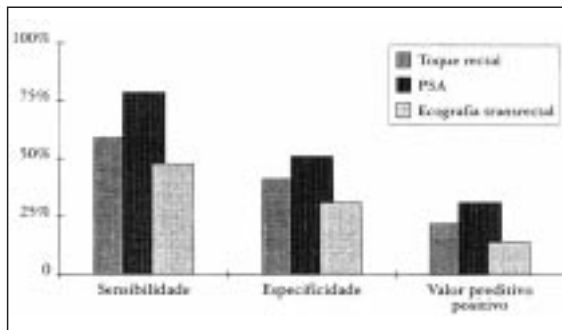


Figura 3 - Fonte: Monteiro H., 2000¹³

uma melhoria do prognóstico da doença em causa, através da sua detecção num estágio mais precoce. Assim sendo, com a doença detectada, numa etapa pré-clínica, é possível a instituição mais precoce de formas terapêuticas que conduzam à cura, reduzindo a morbilidade e a mortalidade. Existem três técnicas de rastreio para o carcinoma da próstata: toque retal, ecografia transrectal prostática e PSA (figura 3).

A **detecção precoce** é semelhante ao rastreio, uma vez que, a sua finalidade é também de diagnóstico e tratamento da doença a tempo de diminuir a mortalidade causada por esta. Contudo, a detecção precoce diz respeito à população alvo, dirigindo-se a indivíduos com sintomas e sinais ou a grupos de risco genéticos ou rácicos. Aliás, permanece também por definir a população alvo do rastreio. Alguns estudos apontam para a vantagem de realizar um rastreio adaptado à raça (variação genética do receptor androgénico na raça negra) e a formas familiares de cancro da próstata (alteração genética do cromossoma 1), considerando estes grupos com maior risco e, como tal, as populações preferenciais a submeter a rastreio. Discute-se, assim, se será recomendável e prudente um rastreio generalizado ou, pelo contrário, preferível um rastreio limitado que pondere os riscos/benefícios numa base individual e tendo em conta a opção de cada indivíduo em querer ou não ser submetido ao *screening*.

Qualquer rastreio deve ser validado num estudo randomizado, considerando a mortalidade o elemento final de comparação (a taxa de mortalidade é o único parâmetro objectivo de avaliação) e respeitando critérios essenciais:

- A doença deve ser um problema de saúde importante.
- História natural conhecida com uma fase latente ou sintomática precoce identificável.

- Existência de terapêutica curativa.
- Disponibilidade de meios de diagnóstico/técnicas de rastreio eficazes, fiáveis e facilmente aplicadas.
- Aceitação pela população a rastrear.
- Relação custo/benefício aceitável.
- Garantia de continuidade do rastreio.
- Redução da mortalidade/ morbilidade da doença, sendo o impacto favorável no prognóstico.

No entanto, existem algumas dificuldades no rastreio, sendo algumas das quais:

- Viés (temporal, estadiamento).
- Diagnóstico e tratamento de tumores latentes (*"será que a cura é possível quando é necessária e que é necessária quando é possível?"* Whitmore).
- História natural desconhecida.
- Eficácia da terapêutica não provada.
- Problemas económicos, éticos e legais.

Outras questões, igualmente importantes, devem ser colocadas e ponderadas, nomeadamente a idade para início e término do rastreio, bem como, a sua periodicidade.

Papel do PSA no rastreio do Carcinoma da Próstata – aspectos a considerar

Apesar da comprovada utilidade do PSA na detecção precoce e no *follow-up* do carcinoma da próstata, o seu uso generalizado em programas de rastreio continua em aceso debate e motiva investigações em vários países. Um dos mais importantes estudos nesse sentido é o *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*, um amplo ensaio multicêntrico, no qual cerca de duzentos mil homens irão ser randomizados num grupo de rastreio e num de controlo. O seu objectivo é demonstrar uma redução na mortalidade por carcinoma da próstata de pelo menos 20% dos pacientes submetidos a rastreio, entre os 55 e 74 anos de idade. Enquanto não forem conhecidos os resultados deste estudo (que ainda decorre), é provável que não seja atingido um consenso, nem sobre a pertinência de um rastreio, nem sobre os moldes em que este poderá funcionar.

Tentaremos apresentar os principais argumentos que fundamentam esta discussão, restringindo-nos ao rastreio com PSA.

Aspectos negativos do rastreio com PSA

Grande parte da controvérsia que rodeia o rastreio do carcinoma da próstata deve-se ao receio de excessiva detecção e tratamento desnecessário, com consequente iatrogenia: cerca de 40% dos homens, entre os 60 e os 70 anos, têm focos microscópicos de carcinomas bem diferenciados¹⁵. Pensa-se que tumores bem diferenciados e de dimensões inferiores a 0,2-0,5 ml sejam inofensivos, sendo, por isso, apelidados de tumores insignificantes¹⁵. Neste contexto, o objectivo de um programa de rastreio não será detectar um carcinoma da próstata, mas, sim, detectar *aqueles* carcinomas que constituem uma ameaça para o seu hospedeiro, isto é, que, se não tratados, levarão a manifestações clínicas e, possivelmente, à morte. Assim, embora seja conhecido que a aplicação de métodos de rastreio no carcinoma da próstata permitiu baixar a incidência de gânglios positivos (de 25% a 50% para 2% ou 3%) e aumentar a incidência de doença confinada ao órgão (35% para 70%)¹³, permanece por esclarecer quantos destes casos iriam efectivamente ter um curso agressivo, com invasão de estruturas adjacentes e disseminação ganglionar e hemática. Estes factos levantam, por um lado, problemas éticos na implementação de um programa de rastreio e, por outro, acarretam custos económicos elevados e, eventualmente, desnecessários. Segundo alguns autores, o custo económico e a morbilidade da prostatectomia radical (tratamento da doença localizada) são inferiores ao custo e à morbilidade do tratamento da doença avançada¹⁴, pelo que o rastreio teria uma boa relação custo-benefício. Contudo, outros autores argumentam que a possibilidade de detecção de formas mínimas de doença, exclusivamente localizadas, ainda é limitada (dado que 40% dos doentes submetidos a prostatectomia radical têm doença extraprostática)¹³, pelo que o rastreio não levaria a formas de tratamento economicamente mais vantajosas.

Outro problema que se coloca é a oportunidade do rastreio. Como já foi referido, para um programa de rastreio ser eficaz, a sua utilização deverá mudar o curso da doença numa direcção favorável. No carcinoma da próstata, a janela de oportunidade para diagnosticar tumores significativos, mas curáveis, é estreita. Ou seja, o carcinoma da próstata deverá ser diagnosticado precocemente, mas não demasiado cedo, enquanto forem diagnosticados tumores inofensivos¹⁶. Por outro lado, o regime de rastreio e as

dificuldades inerentes ao teste utilizado (sensibilidade e especificidade) podem também levar a que os carcinomas efectivamente agressivos não sejam detectados com a precocidade necessária. Tal facto deve-se à existência de componentes pouco diferenciadas nestes tumores, que produzem quantidades escassas de PSA.

Aspectos positivos do rastreio com PSA

- Tal como demonstram vários estudos, entre os quais o ERSPC (grupo de Gutemburgo) e o estudo efectuado na Universidade de Washington¹⁷, existe uma associação forte entre o nível de PSA e a probabilidade de se encontrarem carcinomas da próstata significativos.
- O rastreio do carcinoma da próstata permite que o diagnóstico seja feito precocemente, com estádios, graus e valores de PSA inferiores aos alcançados com o diagnóstico clínico exclusivo. Num estudo, envolvendo quatro anos de rastreio com PSA¹, observou-se uma diminuição na proporção de doentes com carcinomas clinicamente avançados (6.5 para 2%). Nos doentes submetidos a cirurgia, a proporção de carcinomas de alto grau sofreu uma redução de 11 para 6% e a proporção de tumores avançados, à Anatomia Patológica, desceu de 33% para 27%¹. Sabe-se que, quando o diagnóstico se faz por suspeição clínica, existe uma redução em cerca de 40% da esperança de vida, em comparação com um grupo de controlo ajustado à idade, sem carcinoma da próstata¹⁸. Esta alta mortalidade relaciona-se com o facto de clinicamente serem apenas “visíveis” carcinomas da próstata em estádios avançados, uma vez que, o tumor permanece assintomático até à disseminação sistémica ou até à invasão de estruturas adjacentes. Não existindo tratamento curativo para estes estádios avançados, a redução da mortalidade e da morbilidade, relacionadas com esta patologia, só pode ser alcançada por uma detecção e tratamento radical das formas mais precoces da doença.
- Devido ao uso generalizado do PSA como um marcador do carcinoma da próstata, a partir de 1980, observou-se um aumento da incidência deste cancro, seguida de um aumento gradual da relação incidência/mortalidade^{19,20}. Houve também um aumento da proporção da doença

confinada à próstata, numa população gradualmente mais jovem, uma redução no volume tumoral e na proporção de doença com invasão dos gânglios linfáticos e um aumento dos tumores bem ou moderadamente diferenciados^{18, 20, 21, 22}. Tendo em conta estes factores de bom prognóstico, o rastreio do carcinoma da próstata, através do PSA, pode, segundo vários autores, permitir a sua detecção numa fase curável, diminuindo a sua mortalidade.

- Como já foi referido anteriormente, alguns grupos de estudo sugerem que se considerem clinicamente insignificantes os tumores com volume total inferior a 0.5 ml²². Por outro lado, a maioria dos tumores detectados em autópsias e cistoprostatectomias por tumor vesical têm menos de 0.05 ml, o que representa dimensões 10 a 25 vezes inferiores às dos tumores detectados nos programas de rastreio. Outros estudos¹⁶ demonstram também que os tumores detectados por rastreio raramente têm volumes inferiores a 0.2 ml. Tumores com um volume de 0,05 ml são detectados ainda menos frequentemente. Assim, Stamey *et al*²⁵ concluem que o PSA detecta doença clinicamente insignificante em apenas 6,45% dos casos. Estudos como os de Carter *et al*²⁷ mostram que é possível minimizar a detecção de carcinoma da próstata clinicamente insignificante, utilizando um *cut-off* de PSA apropriado, visto que se observa uma diminuição da proporção destes tumores com o aumento do *cut-off*, isto é, 33% (12/36) para um PSA entre 4,0 e 5,0 ng/ml e 26% (52/197) e para um PSA entre 5,0 e 10,0ng/ml. Curiosamente, para que o PSA ultrapasse um *cut-off* de 3.0 ng/ml é necessário que o tumor tenha um volume de, pelo menos, 0.5ml, o que coincide com o volume limite, a partir do qual é sugerido que se considere doença clinicamente significativa¹⁶.
- Outro dado importante, a favor do rastreio do carcinoma da próstata, é a conclusão de um estudo levado a cabo por Dugan *et al*¹⁷, da Clínica Mayo, no qual não foram encontrados tumores insignificantes em doentes com menos de 60 anos. Estes autores consideram, ainda, que a definição de doença clinicamente insignificante terá de ser adaptada no futuro, condicionada pelo aumento progressivo da esperan-

ça de vida, o que torna mais provável que estes tumores se manifestem clinicamente.

Conclusão

O rastreio do carcinoma da próstata tem como objectivos diagnosticar *aqueles* tumores que se tornarão sintomáticos e influenciarão a qualidade e a esperança de vida do paciente, se não forem diagnosticados precocemente; e *não detectar* a panóplia de tumores insignificantes, os quais não perturbarão o doente ao longo da sua vida, evitando assim procedimentos médico-cirúrgicos desnecessários e a consequente iatrogenia.

Para que se implemente um programa de rastreio é necessário que a sua aplicação mude o curso da doença. Apesar de haver um aumento do diagnóstico de tumores localizados com o rastreio, a redução da mortalidade ainda não está provada, sendo esta o único parâmetro objectivo de avaliação do rastreio.

O PSA mostrou ser uma ferramenta “suficientemente boa” como método de rastreio², embora careça de sensibilidade e especificidade. Uma forma de aumentar a sensibilidade e a especificidade é a introdução da percentagem do PSA livre combinada com um *cut-off* apropriado, provavelmente, inferior a 4 ng/ml². A periodicidade do rastreio é também alvo de discussão. Segundo estudos recentemente efectuados²⁸, um intervalo de dois anos entre os doseamentos de PSA parece ser suficiente e poderá ser possível um período de tempo superior, no caso da detecção de vários valores de PSA inferiores a 1 ng/ml. De acordo com um destes estudos, seria útil efectuar um primeiro doseamento do PSA aos 40 anos, um segundo aos 45 e a partir dos 50 anos proceder a doseamentos bi-anualmente²⁸.

Para minimizar o risco de sobre-deteção, e consequente iatrogenia, e apurar com maior segurança os benefícios de um rastreio, é necessário dispor dos resultados de estudos randomizados, como ERSPC, uma vez que, na ausência destes estudos, é difícil apresentar uma solução científica e consensual que possa merecer a confiança dos clínicos – sobretudo urologistas e médicos de família.

Referências Bibliográficas

- 1 Vaughan, E.D., Schlegel, P.N., & Perlmutter, A.P.(1998). Clinician's Manual On Prostate-Specific Antigen (PSA). Science Press, 10-12, 23-36.

- 2 Hugosson, J., Aus, G., Norlén, L. (1996). Surveillance is not a viable option in treatment of localized prostate cancer. *Urol Clin N Am*, 23, 557-73.
- 3 Porter, A.T. (1998). Prostate Cancer in the African-American Patient. *Seminars in Urologic Oncology*, 16(4), 183, 195.
- 4 Steinberg, G.S., Carter, B.S., Beaty, T.H., et al. (1990). Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*, 17, 337-340.
- 5 Lilja, H. (1985) A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*, 76, 1899-903.
- 6 Miguel, M.J.P., Moura, J.L.C. (2000). Antígeno específico da próstata Avaliação clínico-laboratorial. *Carcinoma da Próstata. Perspectiva Actual*, 41-57.
- 7 Piironen, T., Petterson, K., Suonpää, M., et al. (1996) In vitro stability of free prostate specific antigen (PSA) and prostate specific antigen (PSA) complexed to α 1-antichymotrypsin in blood samples. *Urology*, 48, 81-7.
- 8 Christensson, A., Björk, T., Nilsson, O., et al. (1993). Serum prostate-specific antigen complexed to α 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 150, 100-5.
- 9 Catalona, W.J., Smith, D.S., Ornstein, D.K. (1997). 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. *J Am Med Assoc*, 277, 1452-5.
- 10 Lilja, H. Molecular markers (PSA, hK2, RT-PCR of PSA and hK2 mRNA): recent progress and perspectives. *Renal, Bladder, Prostate and Testicular Cancer Update*, 9, 81-89.
- 11 Hugosson, J. Early diagnosis: state of the art in clinical routine and screening studies. *Renal, Bladder, Prostate and Testicular Cancer Update*, 10, 91-95.
- 12 Luderer, A.A., Chen, Y., Thiel, R., et al. (1995). Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostic performance of PSA in the diagnostic gray zone of total PSA. *Urology*, 46, 187-94.
- 13 Monteiro, H. (2000). Rastreio do Cancro da Próstata Sim ou Não?. *Carcinoma da Próstata. Perspectiva Actual*, 29-39.
- 14 Lang, S.H., Clarke, N.W., George, N.J.R., et al. (1998). Interaction of prostate epithelial cells from benign and malignant tumor tissue with bone-marrow stroma. *The prostate*, 34, 201-13.
- 15 Stamey, T.A., Freiha, F.S., McNeal, J.E., Redwine, E.A., & Whittemore, A.S. (1993). Localised prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*, 71, 933.
- 16 Vis AN, Schröder FH, van der Kwast TH, Characteristics of prostate cancer in different prostate-specific antigen ranges. *Renal, Bladder, Prostate and Testicular Cancer Update*, 11: 97-111.
- 17 Brawer, M.K., Chetner, M.P., Eaty, J., Buchner, D.M., Vessella, R.L., Lange, P.H. (1992). Screening for prostatic carcinoma with Prostate specific antigen. *J Urol*, 147, 841-5.
- 18 Grönberg, H., Damber, J., Jonsson, H., et al. (1994). Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *J Urol*, 152, 892-5.
- 19 Potosky, A.L., Miller, B.A., Albertsen, P.C., et al. (1995). The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *J Am Med Assoc*, 273, 548-52.
- 20 Jacobsen, S.J., Katusic, S.K., Bergstrahl, E.J., et al. (1995). Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *J Am Med Assoc*, 274, 1445-9.
- 21 Catalona, W.J., Smith, D.S., Ratliff, T.L., et al. (1993). Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening. *J Am Med Assoc*, 270, 948-54.
- 22 Hoedemaeker, R.F., Rietbergen, J.B.W., Kranse, R., et al. (2000). Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population-based screening. *J Urol*, 164, 411-15.
- 23 Mettlin, C.J., Murphy, G.P., Rosenthal, D.S., et al. (1998). The National Cancer Database report on prostate carcinoma after peak in incidence rates in the U.S. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*, 83, 1679-84.
- 24 Aihara, M., Lebovitz, R.M., Wheeler, T.M., et al. (1994). Prostate specific antigen and Gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol*, 151, 1558-64.
- 25 Stamey, T.A., Donaldson, A.N., Yemoto, C.E., et al. (1998). Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiological significance of annual changes. *J Urol*, 160, 2412-17.
- 26 Dugan, J.A., Bostwick, D.G., Myers, R.P., et al. (1996). The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *J Am Med Assoc*, 275, 288-94.
- 27 Carter, H.B., Epstein, J.I., Chan, D.W., et al. (1997). Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *J Am Med Assoc*, 277, 1456-60.
- 28 Ross, K.S., Carter, H.B., Pearson, J.D., Guess, H.A. (2000). Comparative efficiency of prostate - specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *J Am Med Assoc*, 284, 1399-1405.
- 29 Oesterling, J.E., Conner, W.H., Jacobsen, S.J., et al. (1993). Influence of patient age on the serum PSA concentration. *Urol Clin North Am*, 20, 671.