



ARTÍCULO ORIGINAL

¿Impacta el criterio para indicar la biopsia prostática sobre su exactitud? Estudio prospectivo llevado a cabo sobre una población de pacientes ambulatorios

L.O. Reis^{a,b,*}, E.L. Zani^a, J.C. Alonso^b, F.A. Simões^b,
R.F. Rejowski^b y U. Ferreira^a

^a Departamento de Urología y Oncología, Universidad Estatal de Campinas – UNICAMP, Brasil

^b Departamento de Urología, Hospital Municipal de Paulínia - HMP, Brasil

Recibido el 1 de marzo de 2010; aceptado el 17 de junio de 2010

Accesible en línea el 5 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Diagnóstico;
Biopsia prostática;
Exactitud;
Derivados del PSA;
Tacto rectal (DRE)

Resumen

Introducción: el antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal (TR) son las principales pruebas para la investigación prostática inicial; aunque no hay consenso sobre el mejor criterio para practicar las biopsias prostáticas. Pretendemos averiguar la exactitud de los diferentes criterios en este contexto, incluyendo los derivados del PSA para detectar el cáncer de próstata.

Materiales y métodos: se compararon cuatro criterios diferentes para la indicación de biopsia prostática: a) densidad del PSA (>15 ng/ ml/ cc); b) PSA > 2,5 ng/ml; c) velocidad del PSA (> 0,7 ng/ ml/ año); y d) relación del PSA libre/ PSA total (< 15%). Todas las biopsias y estudios histopatológicos fueron realizados por el mismo urólogo y patólogo, respectivamente.

Resultados: el estudio se realizó en 180 biopsias consecutivas, con un índice de detección de cáncer del 37,7%: 29 (16,1%) se realizaron siguiendo el criterio A, 42 (23,3%) el criterio B, 65 (36,1%) el criterio C y 44 (24,4%) el criterio D. Basado sólo en los criterios del PSA, el valor predictivo positivo (VPP) fue del 37,9% para el criterio A, 33,3% para el B, 32,3% para el C y del 50,0% para el criterio D ($p > 0,05$). Al asociar el TR positivo con cambios de PSA, el VPP aumentó al 50, 50, 43,9 y 68,2% para los criterios A, B, C y D, respectivamente ($p > 0,05$). En un análisis univariado, TR (positivo contra negativo), nivel de PSA (>10 ng/ ml contra < 4,0 ng/ml), relación del PSA libre/PSA total (<10% contra >15%) y la edad se asociaron con cáncer de próstata. En un análisis multivariado sólo el TR positivo se asoció con cáncer de próstata.

Conclusiones: todos los criterios de los derivados del PSA son complementarios y útiles para la predicción del riesgo de cáncer. Sin embargo, un TR positivo aumentó el VPP de los derivados del PSA. Se necesitan nuevas herramientas para mejorar la precisión en la detección del cáncer de próstata.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reisleo@unicamp.br (L.O. Reis).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Diagnosis;
Prostate biopsy;
Accuracy;
PSA derivatives;
Digital rectal
examination

Does the criterion for prostate biopsy indication impact its accuracy? A prospective population-based outpatient clinical setting study

Abstract

Introduction: Prostate specific antigen (PSA) and digital rectal examination (DRE) are the main tests for initial prostate investigation; there is no consensus about the best criterion for prostate biopsies. We aim to check the accuracy of different criteria in this context including PSA derivatives to detect prostate cancer.

Material and methods: Four different criteria for indication of prostate biopsy were compared: (A) PSA-density (>15 ng/ ml/ cc); (B) PSA $> 2,5$ ng/ml; (C) PSA-velocity (> 0.7 ng/ ml/ year); (D) free/total PSA ratio ($<15\%$). All biopsies and histopathological examinations were performed by the same urologist and pathologist, respectively.

Results: The study was performed on 180 consecutive biopsies with 37.7% overall cancer detection rate: 29 (16.1%) performed following criterion A, 42 (23.3%) criterion B, 65 (36.1%) criterion C and 44 (24.4%) criterion D. Based on PSA criteria alone, the predictive positive value (PPV) was 37.9% for criterion A, 33.3% for B, 32.3% for C and 50.0% for criterion D, respectively, ($p > 0.05$). Associating positive DRE with changed PSA, the PPV increased to 50%, 50%, 43.9% and 68.2% for criteria A, B, C and D, respectively ($p > 0.05$). In univariate analysis, DRE (positive versus negative), PSA level (>10 ng/ ml versus <4.0 ng/ ml), free/total PSA ratio ($<10\%$ versus $>15\%$) and age were associated with PC. In multivariate analysis only positive DRE was associated with prostate cancer.

Conclusions: All the criteria of PSA derivatives are complementary and useful predictors of cancer risk. However, a positive DRE increased the PPV of PSA derivatives. New tools are needed to improve the accuracy of prostate cancer detection.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Aunque el antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal (TR) son las principales pruebas para la investigación prostática inicial, no hay consenso sobre el mejor criterio para la indicación de biopsias. La prueba del PSA es ampliamente usada para el cribaje del cáncer de próstata y aumenta la detección del cáncer en un 81% sobre el uso del TR sólo¹. Casi el 70% de los cánceres se pueden detectar usando el valor de corte del PSA de 4 ng/ ml en los primeros cuatro años de cribaje. El uso del PSA permite la detección temprana de enfermedad órgano confinada al compararse con la detección sin PSA¹⁻³.

Sin embargo, el PSA se ve limitado por su relativa falta de especificidad cuando las concentraciones son moderadamente elevadas (4-10 ng/ ml). La elección de un umbral o valor de corte del PSA por encima del cual se recomendaría una evaluación adicional con biopsia prostática para descartar el cáncer prostático es controvertida^{4,5}. Aunque el umbral del PSA de 4 ng/ ml ha sido el utilizado mayoritariamente, el valor que más eficazmente equilibra el doble objetivo de reducir la mortalidad por cáncer y reducir pruebas innecesarias se desconoce. Varios métodos han sido propuestos para aumentar la exactitud del PSA: rangos de referencia del PSA por edad, densidad del PSA (DPSA), velocidad del PSA (PSAV) y relación del PSA libre/ PSA total (PSA l/t). El propósito de este trabajo es verificar la exactitud de los diferentes criterios en la indicación para realizar una biopsia prostática, incluyendo derivados del PSA (velocidad del PSA, densidad del PSA, relación PSA l/t) y niveles diferentes del PSA (PSA $>2,5$ ng/ ml, PSA > 4 ng/ ml).

Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo en un centro público urológico de enfermedades prostáticas para pacientes ambulatorios, que atiende a una población de 200.000 personas (HMP). Las diferencias entre hombres sometidos a cribaje de cáncer prostático durante 2008 fueron registradas según cuatro criterios diferentes para la indicación de biopsia prostática: (A) densidad del PSA (>15 ng/ ml/ cc); (B) PSA mayor de 2,5 ng/ml; (C) velocidad del PSA (mayor de 0,7 ng/ ml/ año); y (D) relación PSA l/t (menos del 15%). El volumen prostático se midió por medio de ultrasonido transrectal y todos los pacientes se sometieron a TR. Los criterios del PSA fueron analizados con relación a TR negativo o positivo como indicadores de biopsia de próstata. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y se obtuvo el consentimiento escrito e informado de los pacientes antes de realizar la biopsia. El mismo patólogo realizó todos los histopatológicos.

El PSA total se midió utilizando un equipo Immulite® anteriormente homologado. Se realizó la toma sistemática de 12 cilindros guiada con ultrasonido transrectal (aguja de 18 G) empleando la técnica biplanar con una sonda de 7,5 MHz (Toshiba SSA-250-A, Toshiba, Tokyo, Japan). Los pacientes excluidos del estudio fueron aquellos con antecedentes de biopsia de próstata anterior o diagnóstico de cáncer prostático, evidencia de infección aguda del tracto urinario en análisis de orina, prostatitis aguda, catéter permanente o cirugía prostática anterior de cualquier naturaleza, instrumentación del tracto genitourinario (6 meses antes) y manipulación hormonal. Para el procesamiento de datos se

Tabla 1 Proporción relativa y valores predictivos positivos (PPV) de cada criterio para indicar biopsia (n = 180; p > 0,05)

Criterios	Frecuencia	Negativo	Positivo	PPV (%)
Densidad del PSA (A)	29 (16%)	18	11	38
PSA > 2,5 ng/ml (B)	42 (23%)	28	14	33
Velocidad del PSA (C)	65 (36%)	44	21	32
PSA libre/total (D)	44 (24%)	22	22	50

Tabla 2 Análisis de regresión logística univariada de los criterios para realizar biopsia prostática

Variables	Parámetro estimado	valor de p	Odds Ratio	IC 95%
Edad	0,0751	0,0005	1,078	1,033 - 1,125
PSA (>10 ng/ml contra <4 ng/ml)	1,8650	0,0024	6,456	1,941 - 21,471
Relación del PSA libre/PSA total (<10% contra >15%)	1,5449	0,0358	4,687	1,108 - 19,834
TR (positivo contra negativo)	1,3137	0,0001	3,720	1,916 - 7,222

utilizó el sistema SAS para Windows (SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, USA). Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar proporciones. Los criterios para la indicación de biopsia fueron comparados por medio de análisis de regresión logística univariante y multivariante y se determinó su valor predictivo positivo (VPP); el valor de $p \leq 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Ciento ochenta pacientes (180) fueron incluidos finalmente en el estudio. Todos fueron sometidos a biopsia de acuerdo con los criterios anteriores. No hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a las características del PSA, edad, TR, densidad del PSA, velocidad del PSA, relación del PSA libre/ PSA total y porcentaje de pacientes con PSA > 2,5 ng/ ml.

La edad media fue de $63,9 \pm 8,7$ años (rango 45-86 años). En cuanto al PSA basal, el 6,8% de los pacientes se presentaron con PSA < 2,5 ng/ ml, 7,9% entre 2,5 y 4 ng/ ml, 56,8% entre 4,1 a 10 ng/ml y 28,4% con PSA de más de 10 ng/ml. La detección global de cáncer de próstata fue del 37,7% (68 casos), 29 biopsias (16,1%) fueron realizadas según el criterio A, 42 (23,3%) B, 65 (36,1%) C y 44 (24,4%) D ($p > 0,05$, NS). El VPP fue del 37,9% para el criterio A, 33,3% para el B, 32,3% para el C y 50,0% para el criterio D, respectivamente ($p > 0,05$ NS) (tabla 1). Cuando el TR positivo se asoció con el PSA modificado, el VPP aumentó al 50, 50, 43,9 y 68,2% para los criterios A, B, C y D, respectivamente ($p > 0,05$ NS). La coincidencia de los criterios del PSA ocurrió en menos del 10% de los pacientes que presentaron PSA < 2,5 ng/ ml, y no varió entre los grupos. No hubo diferencia en la capacidad de diagnóstico entre los diferentes criterios evaluados ($p > 0,05$ NS).

El PSA sérico y el TR positivo se asociaron de manera significativa con el riesgo de cáncer de próstata. La tasa de cáncer fue del 28,5% con PSA 2,5-4 ng/ ml, 35% para PSA 4-10 ng/ ml y 54% para PSA > 10 ng/ ml ($p < 0,05$ sólo para el último comparado con el primero). La tasa de cáncer fue del 21,5% en pacientes con TR negativo y del 50,5% con TR positivo ($p < 0,05$). El 75% de los cánceres fueron diagnosticados en varones con TR positivo. En cuanto a la relación

Tabla 3 Distribución de la escala de Gleason según diferentes criterios para indicar biopsia (n = 68; p > 0,05)

Criterios	Gleason < 7	Gleason ≥ 7
Densidad del PSA (A)	4 (36%)	7 (64%)
PSA > 2,5 ng/ml (B)	10 (71%)	4 (29%)
Velocidad del PSA (C)	16 (76%)	5 (24%)
PSA libre/total (D)	15 (68%)	7 (32%)

del PSA libre/PSA total la tasa de cáncer fue del 55,5, 41,6 y 21% en los pacientes con PSA l/t < 10%, entre el 11 y 15% y superior al 15%, respectivamente ($p < 0,05$ para < 10% contra > 15% solamente). La distribución entre grupos fue similar, sin discrepancias.

En el análisis univariante, TR (positivo contra negativo), nivel del PSA (>10 ng/ ml contra <4,0 ng/ ml), relación del PSA libre PSA total (< 10% contra > 15%) y edad se asociaron con cáncer (tabla 2). En el análisis multivariante sólo el TR positivo se asoció con la enfermedad. La escala Gleason entre los tumores diagnosticados, no mostró diferencias significativas para los distintos criterios empleados (tabla 3).

Discusión

La combinación de TR y PSA sérico es la prueba de primera línea más útil para evaluar el riesgo de cáncer de próstata¹. El TR y el PSA no siempre detectan los mismos cánceres y, por tanto, las pruebas son complementarias y se recomiendan en combinación. En conjunto, el uso apropiado únicamente del PSA puede proporcionar un tiempo de demora en el diagnóstico de casi 5 a 10 años en comparación con el TR, detectando cánceres con características patológicas más favorables que las detectadas sin la prueba del PSA^{1-3,6}.

Muchos cánceres detectados con el PSA son supuestamente biológicamente significativos, basándose en el volumen del tumor y en otros criterios para la clasificación de tumores⁶.

En este estudio la tasa de cáncer de próstata es significativamente más alta en pacientes con PSA > 10 ng/ml o TR positivo; 50,5 y 54%, respectivamente. Para varones con

niveles del PSA entre 4 y 10 ng/ml, y más recientemente entre 2,5 a 10 ng/ml, la especificidad en la detección de cáncer ha sido más desafiante. Una medición del PSA sérico de 4 ng/ml se considera generalmente como el umbral por encima del cual se debería realizar una biopsia de próstata, aunque la especificidad de la prueba es pobre cuando los valores del PSA están por debajo de 10 ng/ml. Entre el 25 y 40% de varones con niveles del PSA entre 4 y 10 ng/ml padecerán de cáncer de próstata, lo que significa que el 60-75% de los varones con el PSA dentro de este rango se someterán a biopsias innecesarias¹. A la inversa, un umbral del PSA de 4 ng/ml no predice entre el 20 y el 40% de los cánceres, de los cuales una proporción importante son cánceres órgano confinados clínicamente significativos. Bajar los valores de corte podría mejorar la detección, al menos para varones más jóvenes, quienes potencialmente más se beneficiarían de la detección temprana⁷.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de la relación de porcentaje PSA l/t para la detección temprana de cáncer de próstata en varones con niveles del PSA de entre 4 y 10 ng/ml. Del 20 al 65% de biopsias innecesarias se podrían evitar al usar valores de corte de la relación PSA l/t de 14-28%, mientras se mantienen tasas de sensibilidad del 70 al 95% dentro del rango del PSA 4-10 ng/ml.

Los cánceres detectados con más del 25% de PSA libre fueron más prevalentes en los pacientes mayores y, en general, fueron menos amenazantes en cuanto a clasificación y volumen tumoral^{8,9}.

La medición de la relación PSA l/t también se recomienda en pacientes con el PSA 2,5-4 ng/ml, pero es menos robusta que en el rango más amplio de 4-10 ng/ml^{10,11}.

Benson et al¹² refirieron que la densidad del PSA era considerablemente más alta en los varones con cáncer prostático que en aquellos con hiperplasia prostática benigna (0,581 contra 0,044, $p < 0,002$). Un valor de corte de la densidad del PSA de 0,15 ng/ml/cc fue recomendado en estudios anteriores, lo que evitó que el 50% de estos pacientes se sometiera a biopsias innecesarias. No obstante, algunos estudios posteriores han descrito que este valor de corte tiene sensibilidad insuficiente, y hasta el 30-50% de los cánceres no fueron detectados cuando se consideró un punto de corte de 0,15 ng/ml/cc¹³.

La densidad del PSA dio mejor resultado que la relación PSA l/t con PSA total < 4 ng/ml para la detección del cáncer de próstata. Sin embargo, diferentes valores de corte de 0,05 para PSA 2-4 ng/ml, 0,1 para 4-10 ng/ml y 0,19 para 10-20 ng/ml fueron necesarios para alcanzar una sensibilidad del 95%¹⁴. La falta de exactitud en la medición del volumen prostático ha impedido la amplia aceptación clínica de la densidad del PSA. Además, los estudios han demostrado que la relación PSA l/t proporciona resultados comparables en los algoritmos de detección temprana¹⁵.

El cambio del PSA con el tiempo (VPSA) parece proporcionar información útil y aumentar la especificidad del PSA para la detección del cáncer. Estudios anteriores han demostrado que en varones con niveles de PSA de 4-10 ng/ml, VPSA $> 0,75$ ng/ml/año era un indicador significativo de cáncer¹⁶. Por el contrario, este umbral no detecta el 48% de cánceres en varones menores de 60 años¹⁷. Datos recientes han

mostrado que la cinética del PSA no está relacionada con la presencia o ausencia de enfermedad, aunque probablemente facilita el juicio clínico^{18,19}.

La detección de cáncer es considerablemente más alta con la relación PSA l/t que con los rangos de referencia del PSA relacionados con la edad²⁰. El PSA relacionado con la edad no detectó el 20-60% de cánceres en varones mayores de 60 años. La relación PSA l/t y la densidad del PSA obtuvieron iguales resultados en la detección (95% sensibilidad) al emplear valores de corte del 25% PSA l/t o 0,078 ng/ml/cc DPSA. La DPSA de 0,15 ng/ml/cc, usada comúnmente, sólo detectó el 59% de cánceres. Los cánceres diagnosticados con fracción PSA l/t ($> 15\%$) o valores de DPSA menores ($< 0,15$ ng/ml/cc) tendían a ser menos agresivos¹⁵. Los pacientes con enfermedades no peligrosas podrían estar expuestos innecesariamente a ansiedad, disfunción sexual, urinaria e intestinal que pueden ocurrir tras el diagnóstico y cualquier terapia para la enfermedad.

En relación con la capacidad diagnóstica y pronóstica de derivados del PSA, no hubo diferencia entre los criterios estudiados para realizar la biopsia y las características de los cánceres detectados. DPSA $> 0,15$ ng/ml/cc y VPSA > 2 ng/ml/año sugieren una enfermedad más agresiva²¹. Sin embargo, la relación PSA l/t da resultados comparables a la DPSA y evita la inconveniencia de realizar ecografía transrectal¹⁵.

La incidencia de cáncer en pacientes con PSA < 4 ng/ml es similar a la incidencia en pacientes con PSA 4-10 ng/ml, y la incidencia en pacientes con PSA > 2 ng/ml sólo se diferenciaba mínimamente de aquellos con PSA 4-10 ng/ml^{22,23}. Aunque con poder estadístico insuficiente para confirmar indicadores de incidencia y/o importancia de cánceres prostáticos tras biopsia, se identificaron dos posibles tendencias: el 63,6% de los cánceres diagnosticados por DPSA presentaron Gleason ≥ 7 y la relación PSA l/t fue del 50%. A pesar de sus limitaciones, este estudio representa el resultado de un estudio prospectivo sobre una población de pacientes ambulatorios durante un año en un centro de referencia de alto volumen. No comparamos PSA, DPSA, VPSA y la relación PSA l/t como criterios generales, sino algunos puntos de corte de esos criterios elegidos específicamente (PSA $> 2,5$ ng/ml, DPSA > 15 ng/ml/cc, VPSA $> 0,7$ ng/ml/año y relación PSA l/t $< 15\%$). Seguramente otros puntos de corte afectarían el VPP obtenido.

Una publicación reciente de dos estudios aleatorios a gran escala, que abordaban el tema del cribaje poblacional para cáncer de próstata con nivel de evidencia 1, no ayudó a resolver la controversia. Estos estudios demuestran que el cribaje basado en el PSA ha resultado en un aumento considerable en el diagnóstico de cáncer de próstata con dudosa ventaja en términos de mortalidad. Ambos estudios tienen limitaciones que podrían haber conducido a resultados divergentes. Más aún, dichos estudios no especificaron un protocolo de evaluación obligados para pacientes con PSA elevado, y tampoco incluyeron los derivados del PSA^{24,25}.

En resumen, todos los criterios de derivados del PSA son complementarios y útiles para predecir el riesgo de cáncer. El TR positivo aumentó el VPP de detección y fue la única variable que pronosticó el cáncer de próstata en biopsia

transrectal. Se necesitan nuevas herramientas para mejorar la precisión en la detección del cáncer de próstata.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151:1283–90.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 1993;270:948–54.
- Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42:365–74.
- Carter HB. A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older. *Urology*. 2000;55:796–9.
- Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*. 2000;55:791–5.
- Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995;273:289–94.
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2009;33:113–26.
- Partin AW, Brawer MK, Subong EN, Kelley CA, Cox JL, Bruzek DJ, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998;1:197–203.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, 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;279:1542–7.
- Kobori Y, Kitagawa Y, Mizokami A, Komatsu K, Namiki M. Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio contributes to an increased rate of prostate cancer detection in a Japanese population screened using a PSA level of 2.1–10.0 ng/mL as a criterion. *Int J Clin Oncol*. 2008;13:229–32.
- Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng/mL range. *J Urol*. 2002;168:922–5.
- Lujan M, Paez A, Llanes L, Miravalles E, Berenguer A. Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2001;4:146–9.
- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994;152(6 Pt 1):2031–6.
- Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer*. 2005;104:993–1003.
- Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000;56:255–60.
- Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1521–7.
- Loeb S, Roehl KA, Nadler RB, Yu X, Catalona WJ. Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/mL. *J Urol*. 2007;178:2348–52.
- Stopiglia RM, Ferreira U, Silva Jr MM, Matheus WE, Denardi F, Reis LO. Prostate specific antigen decrease and prostate cancer diagnosis: antibiotic versus placebo prospective randomized clinical trial. *J Urol*. 2010;183:940–4.
- Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:398–403.
- Sun L, Moul JW, Hotaling JM, Rampersaud E, Dahm P, Robertson C, et al. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged <50 years. *BJU Int*. 2007;99:753–7.
- Loeb S, Catalona WJ. What to do with an abnormal PSA test. *Oncologist*. 2008;13:299–305.
- Schroder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2009;19:227–31.
- Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol*. 2004;172:1297–301.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310–9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;360:1797.
- 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;360:1320–8.