



# **INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DE L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE (PSA)**

**DÉCEMBRE 1998**

Service des Recommandations et Références Professionnelle

*Dans la collection Recommandations et Références Médicales :*

**Recommandations et références médicales - janvier 1995**

**Tome 1 :** Cholécystectomie, Hystérectomie, Prothèse totale de hanche, Explorations et chirurgie du genou, Lombosciatique commune, Traitement du cancer localisé de la prostate, Traitement de l'adénome prostatique, Endartérectomie, Pontage aorto-coronaire, Implants oculaires, Laser en ophtalmologie, Aérateurs transtympaniques, Chirurgie de la surdité, Dysmorphoses dento-maxillaires.

**Tome 2 :** Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col, Recherche d'hCG chez la femme enceinte, Examen électroencéphalographique, Examen électromyographique, EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires), Indications des explorations dans le diagnostic et le suivi du reflux gastro-œsophagien du nourrisson et de l'enfant, Prescription pluri-médicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans, Prescription des hypnotiques et anxiolytiques, Suivi des psychotiques, Prescription des neuroleptiques, Prescription des vasoactifs dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Acné, Tumeurs cutanées, Immunohistochimie en anatomo-pathologie.

**Recommandations et références médicales - novembre-décembre 1996**

**- Supplément au n° 39 du 23 novembre 1996 du Concours Médical :**

Diagnostic biologique des hépatites virales, Endoscopies digestives basses, Antiulcéreux, Appendicite.

**- Supplément au n° 40 du 30 novembre 1996 du Concours Médical :**

La surveillance biologique de la femme enceinte en bonne santé et sans antécédents pathologiques, Stérilité du couple, Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans, en dehors de la grossesse, Hématologie en pratique courante.

**- Supplément au n° 41 du 7 décembre 1996 du Concours Médical :**

Asthme : critères de gravité, aspects diagnostiques et thérapeutiques, L'oxygénothérapie à long terme chez les insuffisants respiratoires chroniques, L'antibioprophylaxie en chirurgie, Techniques invasives dans l'insuffisance coronaire, Hypolipidémiants.

**- Supplément au n° 42 du 14 décembre 1996 du Concours Médical :**

Médicaments antidépresseurs, Vasodilatateurs, anti-ischémiques et vasculo-protecteurs dans la symptomatologie d'une insuffisance circulatoire cérébrale, Veinotropes, Insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

**Recommandations et références médicales – septembre 1997**

**Thèmes chirurgicaux :** Examens anatomo-pathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne, Indications de l'adénoïdectomie et/ou de l'amygdalectomie chez l'enfant, Indications et non-indications de l'avulsion des troisièmes molaires mandibulaires, Indications du traitement

chirurgical des varices essentielles des membres inférieurs, Sténose de l'origine de la carotide interne cervicale et de la bifurcation carotidienne : chirurgie, angioplastie.

**Thèmes médico-chirurgicaux :** Échographie abdominale (pelvis exclu) en première intention : indications, Indications thérapeutiques du laser en dermatologie, Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux, Stratégie des examens paracliniques et indications thérapeutiques dans le syndrome du canal carpien.

**Thèmes médicaux :** Cancer non localisé de la prostate, Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans, Explorations thyroïdiennes autres que biologiques, Indications de l'orthophonie dans les troubles du langage écrit chez l'enfant, Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques, Vertiges chez l'adulte : stratégies diagnostiques, place de la rééducation vestibulaire.

**Recommandations et références professionnelles 1998**

- Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte, L'échographie obstétricale au cours de la grossesse en l'absence de facteur de risque, Les examens préopératoires systématiques, L'imagerie dans la lombalgie commune de l'adulte, Place de l'imagerie dans le diagnostic de la cervicalgie commune, de la névralgie cervico-brachiale et de la myélopathie cervicale chronique, Surveillance biologique de la contraception orale estroprogestative.

*Dans la collection Recommandations et Références Médicales en Massokinésithérapie :*

**Recommandations et références médicales en massokinésithérapie - novembre 1996**

**- Supplément au n° 38 du 16 novembre 1996 du Concours Médical :**

Massokinésithérapie dans les lombalgies communes, Massokinésithérapie dans la conservation de l'activité ambulatoire (marche, transferts, équilibre) des malades âgés, Massokinésithérapie dans le syndrome fémoro-patellaire et les suites de ménisectomie, Recommandations et références en massokinésithérapie.

*Dans la collection Recommandations et Références Dentaires :*

**Recommandations et références dentaires – 1996**

Radiodiagnostic portant sur l'ensemble des deux arcades : status, radiographie panoramique, Retraitement endodontique des dents permanentes matures, Prescription d'antibiotiques en odontologie et stomatologie, L'acte chirurgical dans le traitement de la parodontite de l'adulte.

*Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site <http://www.anaes.fr>*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en décembre 1998. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) - Service Communication et Diffusion - 159, rue Nationale - 75640 Paris Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73**

© 1999, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)  
I.B.S.N. : 2-910653-

Prix net : F

---

## **GROUPE DE TRAVAIL**

---

Monsieur le Professeur Paul SCHAFFER, épidémiologiste, président du groupe, STRASBOURG

Monsieur le Docteur Bertrand GUILLONNEAU, urologue, chargé de projet, PARIS

Madame le Docteur Andrée ALBERTI-MOURRET, biologiste, BELFORT

Monsieur le Docteur Gilles ALBRAND, gériatre, FRANCHEVILLE

Monsieur le Professeur Marcel ASSICOT, biologiste, VILLEJUIF

Madame le Docteur Martine BONNECARRÈRE, généraliste, ALBI

Monsieur le Docteur Gilbert CARRON, biologiste, MONTCEAU-LES-MINES

Madame le Docteur Armelle COUANON, généraliste, SAINT-CLOUD

Monsieur le Docteur Pierre-Louis DRUAIS, généraliste, LE PORT-MARLY

Monsieur le Professeur Richard FOURCADE, urologue, AUXERRE

Madame le Docteur Françoise HAMIDA, biologiste, CERGY-PONTOISE

Monsieur le Docteur Daniel LÉONARD, généraliste, BOULOGNE-SUR-MER

Monsieur le Docteur Jean-François MINNE, oncologue/radiothérapeute, VALENCIENNES

Monsieur le Professeur Pierre TEILLAC, urologue, PARIS

Monsieur le Docteur Marc TENAILLON, urologue, ALBI

Madame le Docteur Christine THÉODORE, oncologue, VILLEJUIF

Madame le Docteur Marie-José MOQUET, représentante ANAES, PARIS

---

## **GROUPE DE LECTURE**

---

Monsieur le Docteur Jean-Pierre AQUINO, gériatre, VERSAILLES

Monsieur le Docteur Patrick ARVEUX, santé publique/économiste, BESANÇON

Monsieur le Docteur Pierre-Marie BINJAMIN, généraliste, PLOUBAZLANEC

Monsieur le Professeur Laurent BOCCON-GIBOD, urologue, PARIS

Madame le Docteur Béatrice BOUABANA, biologiste, VIZILLE

Madame le Docteur Liliane BRUAND, biologiste, LONS-LE-SAUNIER

Monsieur le Docteur Christian CARPUAT, gériatre, BAGNÈRES-DE-BIGORRE  
Monsieur le Docteur Christian CARRIE, radiothérapeute, LYON  
Madame le Docteur Françoise CHANTEGREIL, généraliste, SAINT-MANDÉ  
Monsieur le Docteur Marc DAUBRICOURT, urologue, MONTCEAU-LES-MINES  
Monsieur le Docteur Alain DELAGE, généraliste, SAINT-MICHEL  
Monsieur le Docteur Dominique DELAVIERRE, urologue, ORLÉANS  
Monsieur le Docteur Éric DRAHI, généraliste, SAINT-JEAN-DE-BRAYE  
Monsieur le Professeur Jean-Pierre DROZ, oncologue, LYON  
Monsieur le Docteur Patrick ÉMERIAUD, généraliste, LE BIGNON  
Monsieur le Professeur Jean FIET, biologiste, PARIS  
Monsieur le Docteur Éric FONTY, biologiste, FONTAINEBLEAU  
Monsieur le Professeur Yves FULLA, biologiste, PARIS  
Monsieur le Docteur Jean-Max GOLDFARB, gériatre, VANNES  
Monsieur le Professeur Régis GONTHIER, gériatre, SAINT-ÉTIENNE  
Monsieur le Docteur Jacques GOUSSARD, biologiste, CAEN  
Madame le Docteur Anne GRUSON, conseil scientifique ANAES, ARRAS  
Madame le Docteur Françoise GUERBER, biologiste, GRENOBLE  
Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT, urologue, TOURS  
Monsieur le Docteur Ivan KRAKOWSKI, oncologue médical, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY  
Monsieur le Docteur Yves LASNE, biologiste, LYON  
Madame Thérèse LEBRUN, économiste de la santé, LILLE  
Madame le Docteur Sylvie LEGRAIN, gériatre, VILLEJUIF  
Monsieur le Docteur Gérard MAISONNEUVE, généraliste, CANNES  
Monsieur le Docteur Georges MALLARD, conseil scientifique ANAES, MOULINS  
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MAZERON, oncologue, PARIS  
Monsieur le Docteur Boris MINSKY-KRAVETZ, généraliste, LUCE  
Monsieur le Docteur Jean-Luc MOREAU, urologue, NANCY  
Monsieur le Docteur Christian PEYRET, urologue, POITIERS  
Madame le Docteur Sophie PIPERNO-NEUMANN, oncologue médical, BOBIGNY  
Monsieur le Professeur François RICHARD, urologue, PARIS  
Monsieur le Docteur Pierre RICHAUD, radiothérapeute, BORDEAUX  
Monsieur le Docteur Jean-Paul RIEU, urologue, ALBI  
Monsieur le Docteur François ROUSSELOT, urologue, BRIVE-LA-GAILLARDE

Monsieur le Docteur Alain RUFFIÉ, biologiste, BORDEAUX

Madame le Professeur Hélène SANCHO-GARNIER, santé publique, MONTPELLIER

Madame le Docteur Patricia SANNIER-LAUNAY, biologiste, BOIS-GUILLAUME

Monsieur le Docteur Paul SENECLAUZE, généraliste, CHARNAY-LÈS-MÂCON

Monsieur le Docteur Michel SOULIÉ, urologue, TOULOUSE

Monsieur le Professeur Yvan TOUTOU, biologiste, PARIS

Monsieur le Professeur Guy VALLANCIEN, urologue, PARIS

Monsieur le Docteur Arnaud VILLERS, urologue, CASTRES.

---

## SOMMAIRE

---

<b>MÉTHODE GÉNÉRALE</b> .....	<b>7</b>
<b>STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>9</b>
<b>TEXTE DES RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>ARGUMENTAIRE</b> .....	<b>16</b>
I.    LE DOSAGE SÉRIQUE DE L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE N'EST PAS INDIQUÉ DANS LE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE .....	17
I.1. <i>Définition du dépistage</i> .....	17
I.2. <i>Les dix critères du dépistage</i> .....	18
I.3. <i>Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage sérique du PSA</i> .....	18
II.   INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DE L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE.....	25
II.1. <i>Chez un patient demandeur</i> .....	26
II.2. <i>Chez un patient symptomatique</i> .....	35
III.  INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DE L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE.....	38
III.1. <i>Valeur pronostique du PSA selon la classification TNM</i> .....	38
III.2. <i>Traitement du cancer de la prostate localisé</i> .....	40
III.3. <i>Traitement du cancer de la prostate non localisé</i> .....	44
IV.   PROPOSITIONS D'ACTION FUTURES.....	46
<b>ANNEXE. NOTIONS BIOLOGIQUES SUR L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE</b> .....	<b>47</b>
<i>L'activité biologique du PSA</i> .....	47
<i>Le dosage sérique du PSA</i> .....	48
<i>Les variations biologiques du PSA</i> .....	49
<b>BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE</b> .....	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE</b> .....	<b>66</b>

---

## MÉTHODE GÉNÉRALE

---

Ces recommandations et références médicales ont été élaborées par un groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et de l'avis des professionnels. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Les sociétés scientifiques ont été consultées pour connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et pour proposer des personnes susceptibles de participer aux groupes.

Pour chaque thème, l'ANAES a constitué un groupe de travail regroupant dix à quinze personnes de diverses compétences. La parité du mode d'exercice (spécialistes et non-spécialistes en CHU ou CHG, spécialistes ou généralistes libéraux) et la répartition géographique ont été prises en compte. Ces groupes de travail comprenaient un président (qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres) et un chargé de projet (qui a collaboré directement avec le président, et a rédigé le document final afin de le proposer et de le discuter avec le groupe de travail). Un représentant de l'ANAES a assisté chaque groupe, s'est assuré de la cohérence de la méthode de travail et a exercé une fonction de conseil auprès du chargé de projet.

Une recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données : MEDLINE, EMBASE, HealthSTAR, COCHRANE et PASCAL. Elle a identifié d'une part les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus (sur dix ans en toutes langues) et d'autre part les revues de synthèse : méta-analyses, analyses de décision (sur cinq ans en langue française ou anglaise). Elle a été généralement complétée par une recherche d'essais cliniques en langue française ou anglaise, sur un ou plusieurs aspects du thème demandé. Si nécessaire, d'autres banques de données ont pu être interrogées. La littérature grise (c'est-à-dire les productions non indexées dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou tout autre moyen).

Cette bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. D'une part, les membres du groupe de travail ou du groupe de lecture ont pu transmettre leurs articles. D'autre part, les sommaires de revues générales et de revues du thème concerné ont été dépouillés

pendant la période de novembre 1997 à avril 1998. De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le sujet ont été consultés.

Des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique de ces documents ont été utilisées. Les documents ont été classés selon les grilles en différentes catégories. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Ces recommandations ont été fondées soit sur un niveau de preuve scientifique, soit, en l'absence de preuve, sur un accord professionnel. Des propositions d'actions futures ont été formulées.

Le groupe de lecture, composé de personnalités compétentes exerçant dans différents secteurs d'activités, comprenait vingt-cinq à quarante personnes externes au groupe de travail. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont donné un avis. Ces experts ont apprécié la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte de recommandations et références. Les remarques du groupe de lecture ont été transmises au groupe de travail. Ce groupe de travail a pu modifier son texte et a validé le document final. Le texte produit par le groupe de travail a été présenté avec une bibliographie dite « sélective » constituée des articles cités dans le texte pour argumenter les énoncés. Tous les autres articles consultés ont été regroupés dans une bibliographie dite « complémentaire ».

L'ensemble des textes de recommandations et références a ensuite été soumis à l'avis du conseil scientifique de l'ANAES.



---

## STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### Recherche automatisée

La recherche documentaire a été réalisée sur la période 1987 à fin avril 1998.

Elle a porté sur la recherche de recommandations pour la pratique clinique, de conférences de consensus, d'articles sur la décision médicale et de revues de la littérature et méta-analyses et décisions médicales faites à partir du mot clé suivant :

Prostate specific antigen

associé à :

Prostatic neoplasm ou

Prostate cancer.

Des recherches supplémentaires ont été effectuées sur la période 1993-1998 :

↳ Sur les facteurs de risques du cancer de la prostate

Les mots clés :

Prostatic neoplasm ou

Prostate cancer

ont été associés à :

Risk factor? ou

Negroid race ou

Negro ou

Age factor ou

Dietary fats ou

Fat intake ou

Environmental factor ou

Family history ou

Family health ou

Cancer risk ou

Genetic risk ou  
High risk population ou  
High risk patient.

↳ Sur les indications du PSA chez le patient symptomatique

Le mot clé :

Prostate specific antigen

a été associé à :

Urination disorder ou  
Micturition disorder ou  
Prostatic hyperplasia ou  
Prostate adenoma ou  
Prostate hypertrophy ou  
Bone neoplasm ou  
Symptom (dans le titre ou le résumé).

↳ Sur la valeur diagnostique du PSA

Le mot clé :

Prostate specific antigen

a été associé à :

Diagnostic value ou  
Sensitivity and specificity ou  
Quality control ou  
Reference standard ou  
Diagnostic errors ou  
False negative reactions ou  
False positive reactions ou  
Observer variation ou  
Reproducibility of results ou  
Reproducibility ou  
Reliability ou  
Diagnosis accuracy ou

Diagnosis differential ou  
Predictive value of tests.

↳ Sur la valeur pronostique du PSA

Le mot clé :

Prostate specific antigen

a été associé à :

Prostatic neoplasm ou

Prostate cancer

et à :

Prognosis.

Cette stratégie a été complétée par une recherche de la littérature française sur la banque de données PASCAL.

988 références ont été obtenues sur MEDLINE, 13 sur HealthSTAR, 545 sur EMBASE et 57 sur PASCAL.

### **Recherche manuelle**

Un précédent rapport réalisé en 1997 par l'ANAES : « Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate » a servi de base de travail pour la réalisation de ce document.

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de novembre 1997 à avril 1998.

↳ **Revue générales :**

Annals of Internal Medicine,

Archives of Internal Medicine,

British Medical Journal,

Canadian Medical Association Journal,

Concours Médical,

JAMA,

Lancet,  
New England Journal of Medicine,  
Presse Médicale,  
Revue de Médecine Interne,  
Revue du Praticien MG.

↳ **Pour cette même période, les Current Contents ont été consultés pour les revues spécialisées suivantes :**

British Journal of Urology,  
European Urology,  
Journal of the National Cancer Institute,  
Journal of Urology,  
Prostate,  
Progrès en Urologie,  
Urology,  
Radiotherapy and Oncology,  
International Journal of Radiation Oncology.

349 articles ont été sélectionnés et analysés dont 163 références utilisées pour l'élaboration des recommandations.

---

## TEXTE DES RECOMMANDATIONS

---

**I. INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DU PSA DANS LE DIAGNOSTIC D'UNE PATHOLOGIE PROSTATIQUE AUTRE QUE CANCÉREUSE.**

**Il n'y a pas d'indication à proposer un dosage sérique du PSA pour le diagnostic d'une pathologie non cancéreuse de la prostate (Accord professionnel).**

**II. INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DU PSA DANS LE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE.**

**Le dépistage du cancer de la prostate (qu'il soit de masse, dirigé vers l'ensemble de la population intéressée, ou qu'il soit opportuniste, au cas par cas) n'étant pas recommandé dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'indication à proposer un dosage du PSA dans ce cadre.**

**III. INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DU PSA DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE.**

**Dans le cadre du diagnostic précoce du cancer de la prostate localisé, il n'est pas recommandé de faire un dosage sérique du PSA chez un patient sans facteur de risque de cancer de la prostate si son âge est inférieur à 50 ans (Recommandation de grade C et accord professionnel).**

**Lorsqu'un patient souhaite savoir s'il est atteint d'un cancer de la prostate, il doit être informé des limites du dosage sérique du PSA et des incertitudes actuelles concernant le bénéfice de la prise en charge du cancer de la prostate au stade localisé (Accord professionnel).**

**Dans ce cas, si un dosage de PSA est réalisé, il doit être orienté par les données de l'examen clinique, et il doit être associé au toucher rectal (Recommandation de grade B).**

**Dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate localisé, il n'est pas recommandé de faire un dosage sérique du PSA chez un patient dont l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans (Recommandation de grade C et accord professionnel).**

#### **IV. INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DU PSA DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE.**

##### *Recommandation avant le traitement du cancer de la prostate*

**Il est recommandé d'effectuer un dosage sérique du PSA pour tout patient ayant un cancer de la prostate avant l'instauration du traitement de première intention (Accord professionnel).**

##### *Recommandations concernant le traitement du cancer de la prostate localisé*

**Dans le cadre du cancer de la prostate localisé, si l'attitude choisie est la surveillance-traitement différé, l'état actuel des connaissances ne permet pas de recommandation concernant le rythme de la surveillance biologique.**

**Dans le cadre du cancer de la prostate localisé, si l'attitude choisie est la prostatectomie radicale, il n'y a pas lieu de doser le PSA moins de 4 semaines après l'intervention (Recommandation de grade A). En l'absence de récurrence biologique après prostatectomie radicale, il n'y a pas lieu de prescrire plus d'un dosage du PSA semestriel (Accord professionnel).**

**Dans le cadre du cancer de la prostate localisé, si l'attitude choisie est la radiothérapie externe à visée curative, il n'y a pas lieu de doser le PSA moins de 3 mois après le traitement (Accord professionnel fort). En l'absence de récurrence biologique après radiothérapie externe à visée curative, il n'y a pas lieu de prescrire plus d'un dosage du PSA semestriel (Accord professionnel).**

##### *Recommandations concernant le traitement du cancer de la prostate non localisé*

**Après traitement de première intention d'un cancer de la prostate non localisé, le suivi clinique et biologique pourra être réalisé une première fois à 3 mois puis tous les 6 mois.**

**Dans le suivi d'un cancer de la prostate non localisé en phase d'échappement hormonal l'indication et le rythme du dosage du PSA seront déterminés par l'attitude thérapeutique choisie (Accord professionnel).**

**V. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DOSAGE SÉRIQUE DU PSA.**

**En cas de dosages sériques itératifs du PSA, il est recommandé d'effectuer les dosages avec la même trousse, au mieux dans le même laboratoire (Recommandation de grade A).**

**Dans le cadre du diagnostic individuel précoce, la mesure de l'index du PSA libre ne doit pas être recommandée de première intention (Recommandation de grade A).**

---

## ARGUMENTAIRE

---

### PRÉAMBULE

Au cours de la rédaction de ce rapport, il a semblé important au groupe d'avoir en permanence une attitude pratique permettant de répondre à la majorité des questions qui peuvent se poser en 1998 lors de la prescription du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (APS) ou PSA en anglais, pour *Prostatic Specific Antigen*. Le groupe ne s'est intéressé qu'aux indications du dosage sérique du PSA, et non aux autres tests diagnostiques, comme le toucher rectal par exemple. Des notions biologiques concernant l'antigène prostatique spécifique ont été données en *annexe 1*. Un certain nombre de données sont issues du rapport sur le « Cancer non localisé de la prostate » (1). L'analyse de la littérature récente n'a pas remis en cause les conclusions de ce rapport.

Le praticien, généraliste ou spécialiste, doit comprendre les arguments sur lesquels est fondée la conclusion que « l'intérêt du dépistage de masse du cancer de la prostate n'a pas été établi en 1997 » (2) (première partie de ce document). La place du PSA dans le cadre du diagnostic précoce du cancer de la prostate a été proposée dans la deuxième partie. La valeur pronostique du PSA dans la décision thérapeutique et dans le suivi du patient après traitement a été proposée dans une troisième partie. Les conclusions de ce rapport pourraient être réévaluées dans les prochaines années lorsque les résultats des études prospectives européennes et américaines seront publiés concernant le bénéfice ou le non-bénéfice, pour une population, du dépistage du cancer de la prostate.

Chaque article a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B et C ont été attribués aux recommandations proposées, selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANAES :



---

<b>Niveau de preuve scientifique</b>	
I	Grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables, méta-analyse, analyse de décision.
II	Petits essais comparatifs non randomisés et résultats incertains.
III	Essais comparatifs non randomisés avec groupe de sujets contemporains.
IV	Essais comparatifs non randomisés avec groupe de sujets contrôles historiques. Études cas-témoins.
V	Pas de groupes de sujets contrôles, séries de patients.

---

<b>Grade des recommandations</b>	
A	Niveau de preuve I
B	Niveau de preuve II
C	Niveau de preuve III, IV et V

En l'absence de niveau de preuve, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel.

---

## **I. LE DOSAGE SÉRIQUE DE L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE N'EST PAS INDIQUÉ DANS LE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE**

Le rapport sur « Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate » (2), a conclu qu'il n'y avait pas d'indication à l'utilisation du dosage sérique du PSA dans le dépistage du cancer de la prostate.

### **I.1. DÉFINITION DU DÉPISTAGE**

Le dépistage a été défini en 1951 par l'*US Commission on Chronic Illness* comme « l'identification d'une maladie supposée ou d'une anomalie non connue par l'utilisation de tests, d'examens ou d'autres procédés... Les tests de dépistage identifient des personnes apparemment en bonne santé qui ont probablement une maladie parmi celles qui probablement ne l'ont pas » (3).

Le Conseil de l'Europe a précisé que « le but du dépistage est d'identifier une maladie particulière ou un facteur de risque d'une maladie avant que la personne atteinte ne demande spontanément un traitement, dans le but de guérir la maladie, ou de prévenir ou retarder sa progression ou son apparition par une intervention (précoce)....

*Le dépistage est un outil qui est potentiellement capable d'améliorer la santé d'une population mais qui a également des effets secondaires. Une étude attentive doit être menée de façon à s'assurer qu'au cours d'un programme de dépistage, les avantages prévalent sur les inconvénients... » (4).*

Il existe trois approches du dépistage :

- le dépistage de masse, dont la population cible est l'ensemble de la population pouvant être atteinte de la maladie ;
- le dépistage ciblé, lorsqu'une population à risque élevé est identifiée ;
- le dépistage opportuniste, au cas par cas.

## **I.2. LES DIX CRITÈRES DU DÉPISTAGE**

Wilson et Jungner, dans une étude de l'OMS en 1968, ont défini plusieurs critères de dépistage (3).

Les 6 premiers critères sont d'ordre médical et clinique tandis que les 4 derniers sont d'ordre médical et économique :

1. la maladie doit représenter un important problème de santé publique ;
2. la maladie doit être diagnostiquable à un stade précoce ;
3. l'histoire naturelle de la maladie doit être connue, du stade latent au stade de symptomatique ;
4. il doit exister un traitement efficace pour les patients atteints de la maladie ;
5. il doit exister un test performant pour le dépistage ;
6. le test doit être acceptable pour la population ;
7. il doit exister une stratégie concernant la prise en charge du traitement ;
8. il doit exister les moyens économiques du diagnostic et du traitement ;
9. le rapport coût-bénéfice doit être analysé en terme de santé publique ;
10. la politique de dépistage doit s'intégrer dans un processus continu.

## **I.3. LE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR LE DOSAGE SÉRIQUE DU PSA**

### ***I.3.1. LA MALADIE DOIT REPRÉSENTER UN IMPORTANT PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE***

#### **INCIDENCE**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans et son incidence augmente avec l'âge. En France, le taux d'incidence en 1990 était de 71,4 pour 100 000.

Analysé par tranche d'âge, le taux d'incidence était de 2,6 dans la tranche 35-49 ans, de 133,8 dans la tranche 50-69 ans et de 726,9 dans la tranche des plus de 70 ans (5).

L'incidence du cancer de la prostate a augmenté régulièrement au cours des dernières années. C'est une augmentation du nombre des cas de formes localisées par rapport aux formes non localisées qui a été observée. Cette augmentation, variable suivant les pays, a atteint 50 % par an en Australie (partie Ouest) durant la période 1980-1991 (6).

Une explication serait l'utilisation plus large du dosage du PSA et l'augmentation du nombre de résections transurétrales de la prostate.

Aux États-Unis, après une augmentation du taux d'incidence jusqu'à 12 % par an durant la période 1987-1991 (7), on assiste à une décroissance qui fait formuler plusieurs hypothèses :

- diminution de la prescription du dosage sérique du PSA ;
- diminution du réservoir des cas aux stades précliniques.

En 1998, aucune conclusion n'est possible sur ces données d'épidémiologie descriptive.

### **PRÉVALENCE**

La prévalence du cancer de la prostate est inconnue car le seul examen disponible pour savoir si un patient a ou non un cancer de la prostate est l'analyse anatomo-pathologique complète de la prostate après prostatectomie radicale. Les notions disponibles sur la prévalence du cancer de la prostate ont été obtenues à partir de séries autopsiques ce qui biaise l'interprétation des données.

### **MORTALITÉ**

Le cancer de la prostate représente la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer broncho-pulmonaire (8), dans le monde développé.

En France, en 1990, le taux de mortalité globale par cancer de la prostate a été estimé à 33,4 pour 100 000, soit plus de 9 000 décès par an. Le cancer de la prostate a représenté 3,4 % des décès et 10,7 % des décès par cancer (5).

Au Canada, le cancer de la prostate est responsable de 27 000 années de vie perdues à comparer aux 129 000 attribuées au cancer du poumon (9). En Australie, ces chiffres sont de 4 729 années de vie perdues à comparer aux 41 075 pour le cancer du poumon, aux 26 778 pour le cancer colorectal, ou aux 26 658 pour le cancer du sein (6).

La mortalité par cancer de la prostate a augmenté mais moins vite que l'incidence, en France (10) comme dans d'autres pays développés. En Australie (partie Ouest), le taux de mortalité standardisé sur l'âge a augmenté de 2,5 % entre 1980 et 1991 (6). En Suède, le taux de mortalité standardisé sur

l'âge a augmenté de 20 % entre 1981 et 1993 (3). Aux États-Unis, l'augmentation du taux de mortalité a été de 1,2 % au cours de la période 1975-1979 et de 2,9 % au cours de la période 1987-1991 ; le taux de mortalité a ensuite diminué de 0,5 % au cours de la période 1990-1994 (7).

### ***Résumé***

*Le cancer de la prostate est un problème important de santé publique. Son incidence a augmenté rapidement mais la mortalité spécifique n'augmente pas dans les mêmes rapports. Il s'agit d'une pathologie dont l'incidence augmente fortement avec l'âge, ce qui diminue son impact en terme d'années de vie perdues si on la compare à d'autres cancers qui atteignent une population plus jeune (cancers du poumon, du côlon ou du sein).*

### ***I.3.2. LA MALADIE DOIT ÊTRE DIAGNOSTIQUABLE À UN STADE PRÉCOCE***

Le cancer de la prostate peut être diagnostiqué à un stade de latence clinique mais la prévalence de la maladie n'est pas connue. Le test diagnostic de référence est la réalisation de biopsies prostatiques en sextant sous contrôle échographique transrectal. La sensibilité et la valeur prédictive négative de ce test diagnostic ne sont pas connues.

### ***Résumé***

*Le cancer de la prostate est diagnostiquable à un stade préclinique mais les performances du test diagnostique ne sont pas connues.*

### ***I.3.3. L'HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE DOIT ÊTRE CONNUE, DU STADE LATENT AU STADE SYMPTOMATIQUE***

Il n'existe pas d'étude de l'histoire naturelle du cancer de la prostate découvert au cours d'un dépistage de masse. Il n'existe pas de stade précancéreux formellement reconnu. Les facteurs de croissance biologiques sont inconnus.

Le cancer de la prostate apparaît comme une maladie d'évolution très lente (11). La progression ne semble pas inéluctable durant la vie du patient : si 30 à 40 % des hommes de plus de 50 ans pourraient être atteints par un cancer de la prostate, seuls 8 à 9,5 % auraient des symptômes cliniques (6, 12).

Parmi les cancers qui seront diagnostiqués à un stade précoce, il est, en 1998, impossible de distinguer entre ceux qui resteront asymptomatiques et ceux qui évolueront vers une maladie potentiellement fatale.

### **Résumé**

*L'histoire naturelle de la maladie est mal connue, en particulier on ne sait pas reconnaître actuellement, parmi les cancers asymptomatiques, ceux qui resteront latents et ceux qui évolueront.*

### **I.3.4. IL DOIT EXISTER UN TRAITEMENT EFFICACE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE**

Est-ce que le traitement du cancer de la prostate à un stade précoce modifie l'évolution et améliore le pronostic de la maladie ?

L'histoire naturelle du cancer de la prostate étant mal connue, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique est difficile. Une communication présentée au congrès de *l'American Society of Clinical Oncology* (13) au mois de mai 1998 a rapporté les résultats d'une étude prospective portant sur 46 289 patients, comparant la diminution de la mortalité par cancer de la prostate dans le groupe soumis au dépistage par rapport au groupe non soumis au dépistage. La valeur seuil normale du PSA était fixée à 3 ng/ml. Cette étude a conclu à l'intérêt du dépistage concernant ce critère d'évaluation, mais la méthodologie de l'étude est critiquable. Une partie des patients initialement tirés au sort pour être dans le groupe « dépistage » ont été finalement inclus dans le groupe témoin. 23,1% des patients à qui le dépistage était proposé ont répondu. Les non-répondants (76,9 %) ont été inclus dans le groupe témoin.

Trois attitudes thérapeutiques sont proposées pour le traitement du cancer de la prostate au stade localisé : la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe à visée curative ou la surveillance-traitement différé.

### **LA PROSTATECTOMIE RADICALE**

La survie globale à 10 ans des patients opérés à un stade de tumeur intracapsulaire est au moins équivalente à la survie des hommes d'âge équivalent dans la population générale (2). Des revues structurées de la littérature ont rapporté un taux de survie spécifique à 10 ans de 90 % environ pour les patients traités par prostatectomie radicale.

La prostatectomie radicale n'a pas d'indication, sauf exception, chez un patient de plus de 75 ans ou chez un patient atteint de comorbidité importante pouvant réduire son espérance de vie à 10 ans ou moins.

#### **LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE À VISÉE CURATIVE**

Des revues de la littérature ont rapporté un taux de survie spécifique à 10 ans de 70 % environ (2) pour des patients traités par radiothérapie externe à visée curative.

La radiothérapie externe à visée curative n'a pas d'indication, sauf exception, chez un patient de plus de 75 ans ou atteint de comorbidité importante pouvant réduire son espérance de vie à 10 ans ou moins.

#### **LA SURVEILLANCE-TRAITEMENT DIFFÉRÉ**

Cette attitude consiste à traiter le patient lors de l'apparition de symptômes liés au cancer de la prostate. Des revues structurées de la littérature ont rapporté un taux de survie spécifique à 10 ans de 85 % environ pour des patients traités par surveillance-traitement différé (2). Cette attitude semble une option raisonnable pour les tumeurs de petite taille, de faible grade et survenant chez un patient ayant une espérance de vie de 10 ans ou moins.

Il n'y a pas, en 1998, d'étude permettant de comparer les résultats de ces trois attitudes thérapeutiques. Des études comparatives sont en cours.

Les seuls résultats disponibles proviennent de modélisations mathématiques. Ces études sont en faveur, pour les patients de moins de 70 ans qui ont une tumeur moyennement ou peu différenciée, d'un traitement par prostatectomie radicale ou par radiothérapie plutôt que par surveillance-traitement différé (14-16).

### ***1.3.5. IL DOIT EXISTER UN TEST PERFORMANT POUR LE DÉPISTAGE***

#### **LE TOUCHER RECTAL**

Il est utilisé depuis longtemps pour apprécier la consistance et la forme de la glande prostatique. Le toucher rectal ne permet de reconnaître que les tumeurs de taille souvent importante. Ce test est dépendant de l'opérateur. Dans le cadre d'un dépistage, le toucher rectal a permis de détecter un cancer de la prostate dans 0,8 à 3,2 % des cas (3, 17). Cela peut témoigner pour partie du caractère dépendant de l'opérateur de ce test.

### **LE DOSAGE SÉRIQUE DU PSA**

Le PSA n'est pas un marqueur tumoral au sens strict du terme. Sa concentration sérique s'élève en cas de pathologies prostatiques, dont le cancer de la prostate.

Dans le cadre du dépistage, une concentration sérique anormale du PSA (supérieure à la norme du laboratoire) détecte un cancer de la prostate dans 3,1 à 4,6 % des cas (17, 18).

Les caractéristiques de ce test varient selon les études. Une revue de synthèse a rapporté les valeurs suivantes (6) :

- sensibilité 43-81 % ;
- spécificité 59-93 % ;
- valeur prédictive positive 28-49 % ;
- valeur prédictive négative 81-96 %.

### **L'ASSOCIATION DU TOUCHER RECTAL ET DU DOSAGE SÉRIQUE DU PSA**

Une des modalités proposées dans le cadre du dépistage est l'association des 2 tests, en retenant que l'association est positive quand l'un des deux tests au moins est positif.

Dans le cadre du dépistage, le test « association » a détecté un cancer de la prostate dans 5,8 % des cas (17).

Les valeurs statistiques de ce test « association » ont été rapportées (19) :

- sensibilité 97,0 % ;
- spécificité 32,8 % ;
- valeur prédictive positive 43,8 % ;
- valeur prédictive négative 95,2 %.

### ***Résumé***

*Les performances des tests de dépistage sont modestes, en particulier leur valeur prédictive positive est faible.*

### ***1.3.6. LE TEST DOIT ÊTRE ACCEPTABLE POUR LA POPULATION***

L'acceptabilité des tests de dépistage est mal connue. On peut supposer que la réalisation pratique des tests de dépistage (toucher rectal, dosage sérique du PSA) est acceptée. Cela doit être mis en

parallèle avec la connaissance des patients concernant la signification du PSA au cours du dépistage, concernant les risques liés au cancer de la prostate et les effets secondaires des thérapeutiques (2).

La réalisation de biopsies prostatiques échoguidées est habituellement considérée comme l'examen de référence pour la confirmation du diagnostic du cancer de la prostate (mise en évidence de tissu adénocarcinomateux sur les biopsies).

L'utilisation d'une antibioprofylaxie systématique a réduit la fréquence des complications infectieuses. Actuellement, une hospitalisation pour une complication post-biopsique est justifiée dans moins de 1 % des cas (20).

### **Résumé**

*Si les tests de dépistage sont en eux mêmes acceptables, les tests de diagnostic ont une morbidité certaine.*

### **I.3.7. IL DOIT EXISTER UNE STRATÉGIE CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT**

Il n'y a aucune preuve que le dépistage du cancer de la prostate diminue la mortalité par cancer prostatique de la population soumise au dépistage.

Deux études (nord-américaine et européenne) sont actuellement en cours, mais leurs résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs années.

**En conclusion, le cancer de la prostate ne répond pas à l'ensemble des critères cliniques justifiant un dépistage de masse, en particulier du fait de la méconnaissance de l'histoire naturelle du cancer de la prostate, des performances insuffisantes des tests de dépistage et de l'incertitude concernant l'attitude thérapeutique.**

**Le bénéfice d'un dépistage de masse du cancer de la prostate n'est donc pas établi et le dépistage du cancer de la prostate n'est pas recommandé (2). Dans ces conditions, en l'état actuel des connaissances, il n'y a aucune indication au dosage sérique du PSA dans le cadre d'un dépistage systématique du cancer de la prostate.**



## II. INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DE L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE

D'un point de vue méthodologique, les réserves qui ont été formulées concernant le dépistage de masse du cancer de la prostate s'appliquent au dépistage ciblé et au dépistage opportuniste.

Il n'y a donc pas en 1998 d'arguments suffisants pour proposer un dosage sérique du PSA de principe à un patient qui ne présente pas de signe clinique justifiant ce dosage.

Mais il existe une situation hors « dépistage » qui est celle où le patient est demandeur d'un diagnostic précoce du cancer de la prostate. Cette situation se présente en pratique médicale courante devant un patient qui consulte parce qu'il veut connaître la réponse à la question : « **Ai-je un cancer de la prostate ?** »

Dans cette situation, la décision d'utiliser un test biologique pouvant participer au diagnostic individuel précoce du cancer de la prostate s'inscrit dans les éléments de la relation entre le patient et son médecin. Elle doit suivre **les mêmes règles de qualité** que toutes les autres procédures médicales.

Le groupe a tout d'abord insisté sur le point sémiologique suivant : « Il n'existe pas de signes fonctionnels spécifiques du cancer de la prostate » :

- à un stade précoce, le cancer de la prostate est cliniquement latent ;
- des troubles mictionnels peuvent être rapportés à une hypertrophie bénigne de la prostate et/ou un cancer de la prostate, d'autant que l'âge de la population est identique ;
- les signes généraux du cancer de la prostate (douleurs osseuses métastatiques par exemple) peuvent être rapportés à d'autres situations cliniques.

Pour rester dans une logique de pratique médicale, le groupe a distingué deux situations cliniques :

- 1° le patient est demandeur pour connaître son « statut prostatique », quels que soient ses troubles mictionnels ;
- 2° le patient présente des signes cliniques amenant le praticien à évoquer l'existence d'un cancer de la prostate, qu'il s'agisse de signes se rapportant à une pathologie du bas appareil urinaire ou de signes pouvant éventuellement se rapporter à un cancer de la prostate au stade métastatique.

## **II.1. CHEZ UN PATIENT DEMANDEUR**

Que le patient présente ou non des signes fonctionnels urinaires, le médecin devra adapter son attitude à la demande du patient.

### ***II.1.1. INFORMER LE PATIENT QUE LE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE N'EST PAS RECOMMANDÉ EN 1998***

Une étude australienne (21) a étudié l'estimation du risque perçu du cancer de la prostate au sein d'une population masculine âgée de 40 à 80 ans, et tirée au sort de façon aléatoire. Par rapport aux données épidémiologiques connues, 37 % des hommes interrogés ont surestimé (d'un facteur 3,5) le risque que les hommes ont d'avoir un cancer de la prostate avant 75 ans et 11 % des hommes interrogés ont surestimé (d'un facteur 13) le risque que les hommes ont de mourir d'un cancer de la prostate avant 75 ans.

Une étude (22), réalisée aux États-Unis, comparant un groupe de patients, âgés de 50 ans et plus, ayant eu une information spécifique sur le PSA et le traitement du cancer de la prostate, et un groupe de patients n'ayant pas eu cette information spécifique, a montré que les préférences des patients pour le dépistage et le traitement du cancer de la prostate étaient influencées par la connaissance des incertitudes médicales. 85,9 % des patients informés contre 39,5 % des patients du groupe contrôle, ont dit qu'ils choisiraient l'abstention thérapeutique s'ils avaient un cancer de la prostate.

Une étude (23) sur une série consécutive de patients âgés de 30 à 85 ans a observé que l'âge était un facteur influençant la décision. Concernant les préférences de traitement dans les cancers localisés, les personnes les plus âgées ont davantage choisi la surveillance et le traitement différé.

Une étude (24) a intégré l'avis du couple concernant le diagnostic précoce du cancer de la prostate. Les patients, après information concernant les incertitudes, ont moins souvent choisi l'option dépistage par rapport à leurs épouses.

Une enquête a étudié les différents facteurs qui justifiaient, pour une population masculine, l'intérêt du diagnostic précoce (25, 26). Chez des patients non informés, c'est le sentiment de gravité du cancer qui justifiait leur intérêt. Chez des patients informés, les éléments justifiant leur intérêt pour le diagnostic étaient l'existence d'un cas familial de cancer de la prostate, leur âge (l'intérêt est d'autant plus grand qu'ils sont plus jeunes, avec une rupture dans leur intérêt après 75 ans), et le sentiment qu'ils pouvaient être atteints de cancer de la prostate.

Il semble intéressant de rapporter les conclusions de ces études australienne et nord-américaine à la population française, en l'absence de données plus précises. L'information du patient et son consentement apparaissent des éléments indispensables avant la prescription du dosage sérique du PSA.

Les patients doivent être informés des raisons qui justifient, dans l'état actuel des connaissances, l'absence de dépistage du cancer de la prostate, en particulier du fait :

- de la connaissance insuffisante de l'histoire naturelle du cancer de la prostate ;
- des incertitudes de la stratégie thérapeutique ;
- de la morbidité des différents traitements ;
- de l'absence de bénéfice reconnu au diagnostic précoce.

### ***II.1.2. CONNAÎTRE LES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DE LA PROSTATE***

Un certain nombre de facteurs de risque sont connus (27). Même si cela ne modifie pas l'attitude de santé publique compte tenu d'un risque relatif peu élevé dans ces populations à risque, il est important de connaître ces facteurs de risque car ils modifient la perception que le patient a de son risque d'avoir un cancer de la prostate.

D'autres situations au contraire, réduisent statistiquement le risque de cancer de la prostate. Elles sont également importantes à connaître car leur connaissance peut permettre de modifier l'attitude d'un patient demandeur.

#### ***II.1.2.1. L'ÂGE***

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge qui reste le facteur de risque principal.

Parmi 2 425 hommes cliniquement non suspects d'être atteints de cancer de la prostate, une analyse rétrospective a retrouvé un taux de détection de 1,3 % dans la tranche 55-60 ans et de 3,3 % au-delà de 65 ans (28).

En France, il existe une différence importante de l'incidence des cancers de la prostate diagnostiqués entre la tranche d'âge 35-49 ans (2,6/100 000), la tranche d'âge 50-69 ans (133,8/100 000) et la tranche d'âge = 70 ans (726,9/100 000) (5).

### **LA LIMITE INFÉRIEURE**

Si on tient compte de l'incidence du cancer de la prostate diagnostiqué en France, il n'apparaît pas y avoir d'indication à faire un dosage sérique du PSA chez un patient asymptomatique de moins de 50 ans même s'il est demandeur.

### **LA LIMITE SUPÉRIEURE**

Après une étude critique de la littérature, le rapport ANAES (2) a conclu à l'absence d'indication d'un traitement à visée curative (i.e. prostatectomie radicale ou radiothérapie) chez un patient asymptomatique de plus de 75 ans ou dont l'espérance de vie apparaît inférieure à 10 ans.

Le groupe a souligné qu'il n'y avait pas d'arguments pour fixer une limite d'âge supérieure. L'estimation d'une espérance de vie inférieure à 10 ans étant impossible à déterminer, il est nécessaire de moduler les indications au cas par cas en fonction de la comorbidité.

C'est de la responsabilité du médecin d'évaluer cette probabilité.

Le groupe a proposé qu'une procédure qui pourrait aboutir à un diagnostic de cancer de la prostate chez un patient asymptomatique ne soit pas initiée chez un patient dont l'espérance de vie estimée apparaît inférieure à 10 ans.

## II.1.2.2. LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

### **DÉFINITIONS**

Si on tient compte des antécédents familiaux, on distingue 3 formes de cancer de la prostate : une forme héréditaire, une forme familiale et une forme sporadique.

On parle de *forme héréditaire* lorsqu'un des critères suivants est présent :

- existence de trois cas au moins de cancer de la prostate au sein de la même famille ;
- apparition d'un cancer de la prostate retrouvé dans trois générations, dans la lignée paternelle ou maternelle ;
- existence d'au moins deux parents avec un cancer de la prostate survenu à un âge précoce (55 ans ou moins).

Il semble que la transmission suive un ordre mendélien, autosomique à forme dominante. L'identification du ou des gènes est actuellement en cours.

Cette forme héréditaire pourrait expliquer jusqu'à 43 % des cas de cancer de la prostate diagnostiqués avant l'âge de 55 ans et 9 % de l'ensemble des cancers prostatiques (29).

On parle de *forme familiale* lorsqu'il s'agit de cancer de la prostate survenant dans la même famille mais ne répondant pas aux critères du cancer « héréditaire ».

On parle de *forme sporadique* dans tous les autres cas, quand il n'y a pas d'antécédent familial direct.

### **PRÉVALENCE**

Parmi les patients nouvellement atteints de cancer de la prostate, on a retrouvé un antécédent familial dans 10 à 25 % des cas (30-33).

Les patients dont un parent direct au moins a présenté un cancer de la prostate ont un risque plus élevé de cancer prostatique par rapport aux patients sans antécédents familiaux. Le risque relatif varie selon les études de 1,7 à 8,7 (34). Le risque de mourir d'un cancer de la prostate est significativement plus élevé en cas d'antécédents familiaux (35).

Ce risque relatif serait d'autant plus élevé que le diagnostic du cancer de la prostate dans la parenté a été fait à un âge plus jeune (32, 36, 37).

Ce risque relatif serait d'autant plus élevé que le nombre de parents ayant présenté un cancer de la prostate est important (32, 34, 36), mais les résultats sont contradictoires (32, 37).

### **MORTALITÉ**

Une étude (35) de cohorte réalisée dans les 50 États des États-Unis entre 1982 et 1992 a conclu que l'existence d'antécédent familial de cancer de la prostate augmenterait de 60 % le risque de décéder de cancer de la prostate par rapport à une population témoin. Le risque de décès augmentait avec le nombre de parents atteints du cancer de la prostate. Dans cette étude, la jeunesse du parent au moment du diagnostic n'apparaissait pas être un facteur de risque.

Cette augmentation du risque relatif peut justifier la demande d'un patient aux antécédents familiaux de cancer de la prostate et modifier au cas par cas la réponse du praticien.

Le groupe a souligné que les progrès de la génétique du cancer entraîneront une modification des connaissances de la maladie et des pratiques diagnostiques.

### II.1.2.3. L'ORIGINE ETHNO-GÉOGRAPHIQUE

L'incidence du cancer de la prostate varie entre les différents groupes de population américaine en fonction de leur origine géographique.

À San-Francisco (USA), l'incidence du cancer de la prostate variait d'un facteur 6 entre les Américains d'origine chinoise et ceux d'origine africaine (38, 39). On a observé une incidence du cancer de la prostate plus élevée chez les Américains d'origine africaine que chez les populations noires d'Afrique ou d'Asie (38, 40).

Les Américains d'origine africaine auraient une incidence de cancer de la prostate clinique plus élevée que les Américains d'origine européenne de niveau culturel et socio-économique identique (Programme SEER du NCI) (10, 41). Dans la région de Detroit (USA), on a observé une incidence du cancer de la prostate 30 % plus élevée chez les Américains d'origine africaine que chez les Américains d'origine européenne (27). Ce taux d'incidence serait plus élevé quel que soit l'âge.

Ces conclusions sur le facteur de risque ethno-géographique sont fondées sur des études uniquement nord-américaines. Elles présentaient un biais lié à la nature du recrutement des patients américains d'origine africaine par rapport aux Américains d'origine européenne.

Il a été proposé d'utiliser des normes spécifiques chez les Américains d'origine africaine. Aucune étude n'a été retrouvée qui justifie l'utilisation de ces critères.

Les données concernant des départements français d'outre-mer ne confirment pas ces données. À la Réunion l'incidence standardisée sur l'âge est de 23,6/100 000 (42). Cette incidence est plus faible que celle retrouvée dans les départements métropolitains. Les données concernant la Martinique sont plus anciennes (38) et l'incidence standardisée sur l'âge était de 48,2/100 000, ce qui est équivalent à celle de plusieurs départements métropolitains. Les données concernant la Martinique n'apparaissent pas dans le document de 1997 (42).

### II.1.2.4. LA VASECTOMIE

La vasectomie a été incriminée comme facteur de risque du cancer de la prostate.

Deux études menées par Giovannucci et al. (43, 44) ont conclu à l'existence d'une relation entre le risque de cancer de la prostate et le nombre d'années depuis la vasectomie.

La première étude, prospective (43), a rapporté un risque relatif de 1,85 en cas de vasectomie. La seconde (44), rétrospective, a rapporté un risque relatif ajusté sur l'âge de 1,56 associé à la vasectomie. Ce risque relatif de cancer de la prostate augmenterait avec le délai depuis la

vasectomie : les hommes ayant eu une vasectomie depuis plus de 20 ans auraient un risque relatif de 1,56 à 1,89.

Ce risque n'a pas été retrouvé dans une étude cas-témoins où le rapport des cotes était de 0,86 % ; il n'a pas été retrouvé une augmentation du risque en fonction du délai depuis la vasectomie (45). Un biais possible serait le niveau socio-économique de la population étudiée, dans laquelle le taux de cancers de la prostate diagnostiqués a été plus élevé et la fréquence de vasectomie plus grande (46).

#### **II.1.2.5. LES FACTEURS COMPORTEMENTAUX**

L'existence de facteurs comportementaux ou environnementaux est illustrée par le fait que les Américains d'origine japonaise ont un taux de prévalence du cancer de la prostate plus élevé que les Japonais (47).

Un certain nombre de facteurs, socio-économiques, environnementaux (fermiers nord-américains) ou comportementaux (consommation d'alcool, consommation de café ou de thé, intoxication tabagique, alimentation riche en graisse) ont été étudiés (27, 41, 48-57).

Les résultats de ces études sont contradictoires. Elles ne permettent pas d'identifier un groupe à risque.

#### **II.1.3. CONNAÎTRE LA PLACE DU PSA DANS UNE STRATÉGIE DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU CANCER DE LA PROSTATE**

Cette question a été abordée dans le rapport ANAES (2). Il a été conclu que « la stratégie la plus performante pourrait consister à combiner le PSA et le toucher rectal, et à ne faire une biopsie que lorsque l'un des deux est positif ». Dans ces conditions l'incidence de cancer de la prostate diagnostiqué serait comprise entre 3,5 % et 4,7 %, avec une valeur prédictive positive comprise entre 25 et 43 % (6, 18, 19).

#### **II.1.4. AMÉLIORER LES PERFORMANCES DU PSA EN VUE DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU CANCER DE LA PROSTATE**

Les performances insuffisantes du dosage sérique du PSA dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate justifient des modifications dans l'utilisation du dosage sérique du PSA afin de diminuer les faux négatifs et améliorer la valeur prédictive positive. Il s'agit ainsi de diminuer le nombre de biopsies prostatiques inutiles (négatives).

La situation clinique à laquelle s'adressent ces modifications du test est celle d'un patient dont le toucher rectal est normal et dont la concentration sérique du PSA est comprise entre 4 et 10 ng/ml (pour des tests de PSA dont la norme est égale à 4 ng/ml, ce qui correspond à la situation la plus fréquente).

L'incidence du cancer de la prostate chez un patient dont le toucher rectal est normal et dont la concentration sérique du PSA est inférieure à 4 ng/ml n'est pas connue. Elle est vraisemblablement très faible.

#### II.1.4.1. INDEXER LA CONCENTRATION SÉRIQUE DU PSA À L'ÂGE

La concentration sérique du PSA augmentant avec l'âge, il a été proposé d'indexer la concentration sérique du PSA à l'âge de la population examinée (58-60).

L'utilisation de tables du PSA ajustées à l'âge (*tableau 1*) augmenterait la spécificité sans diminuer la sensibilité mais l'intérêt pratique de telles tables est discuté (59, 61-64).

**Tableau 1.** Table d'ajustement du taux de PSA avec l'âge, d'après Oesterling (58).

Âge	40-49	50-59	60-69	70-79
PSA (ng/ml) (95 <sup>e</sup> percentile)	0,0-2,5	0,0-3,5	0,0-4,5	0,0-6,5

Une étude a suggéré que les index proposés augmenteraient la sensibilité dans les tranches d'âge les plus jeunes et la diminueraient dans les tranches d'âge les plus élevées, mais l'existence de biais de sélection réduit la force des conclusions (65).

Les index de PSA en fonction de l'âge sont les mêmes pour les Nords-Américains d'origine européenne ou africaine (66).

Les effets d'un tel index dans le cadre d'un diagnostic précoce du cancer de la prostate ne sont pas connus et leurs modélisations rétrospectives sont contradictoires.

Il n'a pas été identifié d'études utilisant ces critères de façon prospective et permettant de valider leur intérêt.



#### II.1.4.2. MESURER LA PENTE DE CROISSANCE DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DU PSA

Cette stratégie est fondée sur la théorie que la concentration sérique du PSA des patients atteints d'un cancer de la prostate croît plus vite avec le temps que celle des patients présentant une prostate normale ou une hypertrophie bénigne de la prostate (67-69).

Un taux croissance de plus de 0,75 ng/ml/an a été proposé comme valeur seuil. Dans une étude rétrospective (68), ce seuil a reconnu 70 % des patients avec un cancer de la prostate, tandis que seulement 5 % des patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate ont présenté cette même croissance du PSA.

Ces données sont issues du suivi rétrospectif de cohortes de patients dont les critères d'inclusion ne sont pas bien spécifiés. L'interférence entre la pente de la concentration sérique de PSA avec le temps et les données connues de la variabilité biologique du PSA n'a pas été étudiée.

Une étude prospective (66) d'une cohorte de patients n'a pas confirmé ces données : la valeur absolue du PSA serait supérieure au pourcentage d'augmentation du PSA, en terme de sensibilité et de spécificité diagnostique du cancer de la prostate.

L'application et les effets d'une telle mesure dans le cadre du diagnostic précoce ne sont pas connus.

#### II.1.4.3. MESURER LA DENSITÉ DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DU PSA

La « densité du PSA » mesure le rapport entre la concentration sérique du PSA et le volume de la glande prostatique mesuré par échographie endorectale.

Les études sur l'intérêt de cette mesure présentent des biais méthodologiques qui affaiblissent leurs conclusions. En particulier, il s'agit toujours d'études rétrospectives sur une population dont la sélection est mal décrite. Les résultats de ces études sont contradictoires, tant sur l'intérêt de la mesure de la densité du PSA que sur la valeur seuil à retenir (70-74).

La mesure du taux du PSA en fonction du volume de la zone transitionnelle a été proposée. Les méthodologies utilisées ne permettent pas de conclusions qui sont par ailleurs contradictoires dans deux études (75, 76).

#### II.1.4.4. MESURER LE TAUX DE PSA LIBRE

Le concept repose sur l'observation que le taux de PSA libre (rapport de la concentration du PSA libre sur la concentration du PSA total) est en moyenne plus élevé en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate qu'en cas de cancer de la prostate (77-82).

En ce qui concerne les techniques de dosage, il existe, entre les trousse de dosage, une variabilité de la mesure du taux de PSA libre, pouvant être liée à des techniques de dosage différentes (reconnaissance non équimolaire de la forme liée) (83-86).

Aucune valeur seuil du taux de PSA libre n'est définie. Pour obtenir une sensibilité de 90 %, des valeurs comprises entre 14 et 25 % ont été proposées, avec une spécificité variable (87).

Dans le cadre du dépistage, une étude prospective a proposé un taux de 25 % qui serait associé à une sensibilité de 95 % et une spécificité de 20 % (88). Il existe donc un important recouvrement des valeurs qui ne permet pas son application pratique dans le cadre du diagnostic différentiel entre le cancer de la prostate et l'hypertrophie bénigne de la prostate.

De la même façon, la valeur supérieure du taux de PSA libre qui serait associée à une probabilité faible ou nulle de biopsies prostatiques positives n'est pas définie.

Au sein d'une population sans cancer de la prostate, le taux de PSA libre s'élève avec l'âge (89) et il a été proposé d'indexer le taux du PSA libre à l'âge de la population (79, 90) mais l'utilité d'un tel index n'a pas été démontrée de façon prospective.

Le volume de la glande prostatique influence également le taux de PSA libre (89) et la valeur diagnostic du taux de PSA libre est plus importante quand le volume est de moins de 40 ml (91).

L'inflammation chronique de la prostate serait associée à un taux de PSA libre bas (92).

En 1998, une revue de synthèse (87) a conclu que l'utilisation du taux de PSA libre augmentait la spécificité du dépistage du cancer de la prostate en diminuant les indications de biopsies prostatiques. Pour autant, des études sont nécessaires pour établir les modalités d'utilisation du PSA libre en pratique clinique.

Dans le cadre du diagnostic individuel précoce, la mesure du taux de PSA libre semble apporter un bénéfice mais ne peut pas être recommandée de première intention.

#### ***II.1.4.5. CONNAÎTRE LE DÉLAI OPTIMAL ENTRE DEUX DOSAGES DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DU PSA***

Il y a peu d'information disponible sur l'intérêt du suivi biologique et le délai optimal entre deux dosages du PSA, si le premier dosage du PSA est normal et qu'il n'y a pas de suspicion clinique de cancer de la prostate.

Une seule étude prospective a tenté de répondre à cette question (69). Si le premier dosage sérique du PSA était inférieur à 2 ng/ml, et en l'absence de suspicion clinique de cancer de la prostate, la probabilité de diagnostiquer un cancer de la prostate dans les 3 ans serait de 0,2 %. Si le premier dosage sérique du PSA était compris entre 2 et 4 ng/ml, la probabilité de diagnostiquer un cancer de la prostate dans les 3 ans serait de 4,5 %.

Ces données suggèrent de prendre en compte la concentration initiale du PSA sérique mais le délai optimal entre deux dosages n'est pas clairement défini.

## **II.2. CHEZ UN PATIENT SYMPTOMATIQUE**

On prendra comme définition d'un patient symptomatique, un patient qui présente des troubles mictionnels et/ou des signes généraux pouvant être rattachés à une pathologie prostatique, qu'elle soit bénigne (hypertrophie bénigne de la prostate par exemple) ou maligne (cancer de la prostate).

Le problème se pose dans deux situations cliniques différentes, selon qu'il existe ou non des éléments cliniques en faveur du cancer de la prostate.

### ***II.2.1. LE PATIENT NE PRÉSENTE AUCUN ÉLÉMENT CLINIQUE POUVANT FAIRE SUSPECTER UN CANCER DE LA PROSTATE***

C'est-à-dire en pratique que le toucher rectal n'est pas suspect. Les troubles mictionnels peuvent être rapportés à une autre pathologie, une hypertrophie bénigne de la prostate par exemple.

Le cancer de la prostate et l'hypertrophie bénigne de la prostate sont deux pathologies du même organe, dont l'incidence augmente avec l'âge et qui peuvent être associées chez le même patient.

Chez des patients cliniquement non suspects, le cancer de la prostate n'est pas plus fréquent lorsqu'il existe des troubles mictionnels par rapport à une population sans trouble mictionnel (93).

**Dans la mesure où l'hypertrophie bénigne de la prostate n'est pas un facteur de risque du cancer de la prostate, mesurer la concentration sérique du PSA chez un patient symptomatique non demandeur revient à faire un dépistage opportuniste.**

Dans la population de patients présentant des troubles mictionnels, l'utilisation de la concentration sérique de PSA est beaucoup moins performante pour le diagnostic de cancer de la prostate que dans le cadre du dépistage. Il existe un recouvrement des valeurs du PSA sérique beaucoup plus grand entre l'hypertrophie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate, ce qui limite encore plus son utilité dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate : en d'autres termes la valeur prédictive positive du PSA est plus faible (94).

L'explication en serait que la concentration sérique du PSA augmentant avec le volume de la prostate en cas d'hypertrophie prostatique, la spécificité diminuerait en cas de troubles mictionnels car ceux-ci sont fréquemment associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Ainsi la mesure de la concentration sérique du PSA chez un patient qui se plaint de prostatisme, avec un toucher rectal normal, aurait une valeur diagnostique très faible, cinq fois moindre que dans le cadre d'un dépistage.

Il n'a pas été identifié dans la littérature d'éléments permettant de recommander de principe le dosage du PSA sérique chez un patient présentant des troubles mictionnels et dont le toucher rectal n'est pas suspect de cancer de la prostate.

### ***II.2.2. LE PATIENT PRÉSENTE UN ÉLÉMENT CLINIQUE PERMETTANT DE PENSER QU'IL EST ATTEINT D'UN CANCER DE LA PROSTATE***

En pratique, il peut s'agir de la découverte d'une modification de la consistance de la prostate au toucher rectal, quels que soient les symptômes qui ont amené à pratiquer ce toucher rectal.

Dans le contexte clinique d'une tumeur classée cliniquement T4, le toucher rectal a une valeur prédictive positive de près de 100 % (ANAES) (2).

Il peut également s'agir d'une manifestation générale, extra-urinaire, (une métastase, osseuse par exemple), qui sera rapportée à un cancer de la prostate dans une forme non localisée.

La question devient alors : « En cas de doute clinique, est-il nécessaire de doser la concentration sérique du PSA pour orienter la confirmation histologique ? »

La valeur du PSA sérique n'est pas un test diagnostique. Seule une analyse histologique peut affirmer le diagnostic d'adénocarcinome de la prostate.

La valeur du PSA sérique préthérapeutique a une valeur pronostique (cf. chapitre 3). Il est nécessaire de le doser lors du bilan pour un patient ayant un cancer de la prostate non localisé. Sa valeur initiale sert d'élément de référence pour juger l'efficacité des traitements. Le pronostic est d'autant meilleur que la diminution du PSA sérique est plus rapide (ANAES) (2).

### **III. INDICATIONS DU DOSAGE SÉRIQUE DE L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE**

#### **III.1. VALEUR PRONOSTIQUE DU PSA SELON LA CLASSIFICATION TNM**

La valeur de la concentration sérique du PSA est un des éléments qui participe à la présomption du stade pathologique (pTNM) final. Pris isolément sa valeur prédictive est faible (95, 96).

Un certain nombre de modèles prédictifs a été proposé, associant à la concentration du PSA, le stade clinique, le grade histologique ou une estimation du volume tumoral. Leur utilité n'a jamais été confirmée par des études prospectives ni leur intérêt dans l'aide à la décision pour le praticien et le patient (97-103).

##### ***III.1.1. PSA ET EXTENSION LOCALE (T)***

La probabilité d'avoir un cancer confiné à la prostate diminue avec l'augmentation de la concentration sérique du PSA. Mais la valeur prédictive positive du PSA est trop faible pour pouvoir prévoir, en préopératoire, chez un sujet donné, le volume tumoral ou distinguer le caractère confiné ou non de la tumeur (104, 105). La mesure du taux de PSA libre ne semble pas apporter d'information pronostique (106).

L'algorithme proposé par Badalament (102) a retenu, entre autres paramètres, le seuil du PSA de 16,3 ng/ml ce qui permettrait de diagnostiquer 97,8 % des patients avec un cancer confiné à la prostate. Ce seuil n'a pas été confirmé par d'autres études. En plus des différences méthodologiques, les critères histologiques représentaient un biais d'interprétation.

**Tableau 2.** Pourcentage de patients avec un cancer de la prostate confiné, à l'examen pathologique final après prostatectomie radicale, en fonction de la concentration sérique préthérapeutique du PSA.

PSA (ng/ml)	Narayan, 1995 (100) % de patients	Partin, 1997 (101) % de patients
0 - 4,0	83	64
4,1- 10	67	50
10,1 - 20	56	35
> 20	30	17

**III.1.2. PSA ET MÉTASTASES LYMPHATIQUES (N)**

La probabilité de métastases lymphatiques augmente quand la concentration sérique du PSA croît. La valeur de la densité du PSA aurait également un intérêt pronostique. L'intérêt de leur utilisation clinique n'est pas démontré (100, 101, 107, 108).

**Tableau 3.** Pourcentage de patients avec des métastases lymphatiques, en fonction de la concentration sérique préthérapeutique du PSA.

PSA (ng/ml)	Narayan, 1995 (100) % de patients	Partin, 1997 (101) % de patients
0 - 4,0	2	1
4,1- 10	3	3
10,1 - 20	10	9
> 20	26	17

**III.1.3. PSA ET MÉTASTASES OSSEUSES (M)**

La probabilité de métastases osseuses diagnostiquées à la scintigraphie osseuse augmente quand la concentration sérique du PSA croît.

Différentes études ont conclu que la scintigraphie osseuse n'était pas justifiée dans le bilan d'un cancer de la prostate localisé quand la concentration sérique du PSA était inférieure à 10 ng/ml. Toutes les études présentaient le même biais méthodologique car elles ont été effectuées sur des patients adressés à un centre de référence et non sur l'ensemble des cas incidents de cancer de la prostate (109, 110).

Pour une concentration sérique de PSA inférieure à 10 ng/ml, la probabilité d'avoir une scintigraphie osseuse positive est sans doute très faible.

### **Résumé**

*La concentration sérique du PSA, associée à d'autres paramètres (grade histologique, stade clinique, nombre de biopsies prostatiques positives...), est un élément de présomption du caractère confiné ou non du cancer de la prostate. Il intervient dans l'indication thérapeutique.*

*Des modèles prédictifs du stade TNM du cancer de la prostate ont été développés. Toutes les études analysées ont fondé leurs conclusions sur des séries rétrospectives de cas sélectionnés. Il n'existe pas d'études prospectives ayant validé ces conclusions. Leur utilité n'a pas été démontrée.*

## **III.2. TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ**

### **III.2.1. DÉFINITION**

Un cancer de la prostate localisé a été défini comme un cancer sans extension au-delà de la capsule de la prostate, sans envahissement lymphatique et sans métastase. Le rapport de l'ANDEM sur le cancer de la prostate localisé précise que « *la définition des cancers cliniquement localisés de la prostate repose sur les données cliniques et paracliniques disponibles. L'extension ganglionnaire ne pouvant être rigoureusement documentée dans tous les cas au moment de la décision thérapeutique, on doit considérer que les cancers cliniquement localisés de la prostate correspondent à un stade clinique T1-2, N0-X, M0.* » (ANDEM) (1).

### **III.2.2. SURVEILLANCE-TRAITEMENT DIFFÉRÉ**

#### **TEMPS DE DOUBLEMENT BIOLOGIQUE**

La mesure répétée de la concentration sérique du PSA permet le calcul du temps de doublement biologique (111, 112). Le cancer de la prostate localisé a un temps de doublement biologique lent et variable d'un patient à l'autre (113). Les stades T1 et T2a ont un temps de doublement de plus de 48 mois, tandis que les tumeurs T2b ont un temps de doublement compris entre 24 et 48 mois. La mesure du temps de doublement est corrélée avec la progression clinique. Environ 50 % des patients avec un temps de doublement inférieur à 18 mois ont une progression clinique dans les 6 mois.

Par contre, la corrélation apparaît moins évidente entre le temps de doublement du PSA et le stade pathologique final (114).



Dans le cadre de l'attitude « surveillance-traitement différé », la mesure du temps de doublement du PSA permettrait de distinguer les patients à risque de progression clinique pour lesquels une autre attitude pourrait être proposée.

Aucun protocole prospectif étudiant l'intérêt du calcul du temps de doublement biologique n'a été identifié.

### **MESURE DU TAUX DE PSA LIBRE**

La valeur du taux de PSA libre pourrait statistiquement être associée au stade pathologique (115) mais il existe un important recouvrement des valeurs.

Il n'a pas été identifié d'études justifiant l'intérêt de la surveillance biologique par rapport à la surveillance clinique dans le cadre de la surveillance-traitement différé.

## ***III.2.3. PROSTATECTOMIE RADICALE***

### ***III.2.3.1. VALEUR PRONOSTIQUE DU PSA AVANT PROSTATECTOMIE RADICALE***

L'indication de la prostatectomie radicale est fondée sur la probabilité que la tumeur soit localisée, selon les critères de la classification TNM.

Les données concernant la valeur pronostique du PSA sont donc celles du chapitre 2.1.

### ***III.2.3.2. VALEUR PRONOSTIQUE DU PSA APRÈS PROSTATECTOMIE RADICALE***

Après prostatectomie radicale pour un cancer de la prostate localisé, la concentration sérique du PSA doit devenir indosable (au-dessous du seuil de détectabilité du test utilisé) et le rester. En tenant compte d'une demi-vie biologique du PSA de 3 jours, on peut s'attendre qu'il devienne indosable après 7 demi-vies, soit 21 jours. En pratique, le PSA est dosé 4 semaines après la prostatectomie radicale.

La définition du seuil de détection dépend du test utilisé. Généralement, la sensibilité inférieure des tests est de 0,1 ng/ml, mais il existe des tests plus sensibles avec un seuil de 0,07 ng/ml voire moins (116, 117).

La justification principale du dosage du PSA après prostatectomie radicale est le diagnostic précoce de la récurrence biologique.

Après prostatectomie radicale, l'existence d'une concentration sérique du PSA dosable et son élévation lors de 2 dosages successifs définit la récurrence biologique. La durée de l'intervalle entre les 2 dosages n'a pas été définie. Cette récurrence biologique est considérée comme le témoin d'une récurrence histologique, que celle-ci soit localisable ou non. Cette récurrence biologique n'a pas de valeur localisatrice de la récurrence histologique. Les observations de récurrence histologique sans récurrence biologique sont exceptionnelles (118).

L'histoire naturelle de la récurrence biologique du cancer de la prostate après prostatectomie radicale est insuffisamment documentée (119).

La récurrence biologique peut survenir après un délai variable. Le délai entre l'intervention et la récurrence biologique serait le témoin du volume tumoral résiduel (120). Des récurrences biologiques à plus de 10 ans ont été décrites.

En cas de récurrence biologique (PSA redevenu détectable), le temps de doublement du PSA serait corrélé à l'agressivité tumorale (120).

L'attitude thérapeutique devant une récurrence biologique n'est pas définie (121, 122). Il n'a pas été retrouvé de justification aux protocoles de traitement radiothérapeutique analysés dans la mesure où aucun protocole n'est randomisé (123-125).

Il n'a pas été identifié d'études justifiant l'intérêt du diagnostic précoce de la récurrence biologique plutôt que le diagnostic de la récurrence clinique.

Le bénéfice du traitement de la récurrence biologique n'est pas connu.

Il n'y a pas de critères de guérison du cancer de la prostate après prostatectomie radicale.

#### ***III.2.4. RADIOTHÉRAPIE EXTERNE CURATIVE***

##### ***III.2.4.1. VALEUR PRONOSTIQUE DU PSA AVANT RADIOTHÉRAPIE EXTERNE CURATIVE***

La concentration sérique du PSA avant radiothérapie externe curative est considérée comme un des éléments prédictifs de l'efficacité du traitement. Tous les modèles prédictifs de l'efficacité de la

radiothérapie externe curative prennent en compte la concentration sérique du PSA préthérapeutique, associée aux paramètres histologiques (stade, score histologique) (126).

La probabilité de non-récidive biologique était d'autant plus élevée que la concentration du PSA est basse, mais aucune valeur seuil maximale du PSA préthérapeutique n'a été retenue (127-133). Une revue de synthèse (134) confirme cette notion mais trouve une hétérogénéité importante des résultats si les études sont stratifiées sur la concentration sérique du PSA.

La valeur de la densité du PSA avant radiothérapie curative ne semble pas apporter d'intérêt pronostique (135).

Étudié de façon rétrospective, le temps de doublement biologique serait un facteur préthérapeutique pronostique de la récurrence biologique (136).

#### III.2.4.2. VALEUR PRONOSTIQUE DU PSA APRÈS RADIOTHÉRAPIE EXTERNE CURATIVE

Les critères de guérison utilisés après radiothérapie externe curative sont variables entre les différentes séries ce qui rend difficile l'harmonisation du suivi du patient.

La valeur nadir du PSA est apparue comme un élément du pronostic ; en particulier une valeur nadir du PSA sérique inférieure à 1 ng/ml serait associée avec la plus forte probabilité de non-progression biologique (131, 137-139).

La valeur nadir du PSA sérique est obtenue après une décroissance qui s'étale en moyenne sur 12 mois après la fin du traitement (127). La demi-vie moyenne du PSA après radiothérapie externe curative serait de 1,6 mois environ (129, 139, 140).

La définition de la récurrence biologique après radiothérapie externe à visée curative n'est pas unanime. De façon à pouvoir comparer les résultats de recherche clinique, une définition a été proposée, retenant l'augmentation de la concentration sérique du PSA sur 3 dosages successifs, espacés de 3 à 4 mois (141).

En cas de récurrence biologique, une croissance biologique élevée, fondée sur la brièveté du délai avant la progression biologique et sur le temps de doublement biologique élevé, semble corrélée à un risque élevé d'évolution métastatique tandis qu'une croissance biologique lente serait associée à un risque de récurrence locale (139).

Dans tous les cas, la récurrence biologique précède la récurrence clinique (128).

Il n'a pas été identifié d'études justifiant l'intérêt du diagnostic précoce de la récurrence biologique plutôt que le diagnostic de la récurrence clinique.

Il n'a pas été identifié d'études justifiant la poursuite de la surveillance biologique plutôt que la surveillance clinique après radiothérapie externe curative dans la mesure où la conduite thérapeutique n'est pas clairement définie car le bénéfice du traitement de la récurrence biologique n'est pas connu.

Il n'y a pas de critère de guérison du cancer de la prostate après radiothérapie externe curative.

### **III.3. TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE NON LOCALISÉ**

Ce chapitre a été traité dans le rapport « Cancer non localisé de la prostate », ANDEM (1).

Il ne sera repris ici que les conclusions de ce rapport dans la mesure où la recherche bibliographique n'a pas identifié d'études pouvant remettre en question les conclusions de ce rapport.

#### **III.3.1. DÉFINITION**

Un cancer de la prostate non localisé est un cancer avec une extension cancéreuse au-delà de la capsule prostatique et/ou avec une ou plusieurs métastases (ganglionnaire, viscérale, osseuse).

Selon la classification TNM de 1997, les cancers de la prostate non localisés sont les tumeurs T3/T4, N0 M0, les tumeurs TX, N + et/ou M +.

On rapproche de cette classification les cancers de la prostate traités à un stade localisé par prostatectomie radicale ou radiothérapie externe, et qui présentent une récurrence biologique ou clinique (locorégionale et/ou métastatique).

Par définition, le traitement du cancer de la prostate non localisé n'est pas curateur. Il repose sur l'hormonothérapie.

#### **III.3.2. LE DOSAGE SÉRIQUE DU PSA**

Au cours du traitement du cancer de la prostate non localisé, la concentration sérique du PSA a une valeur pronostique : plus rapide est la diminution ou la normalisation de la concentration sérique du PSA, meilleur est le pronostic.

Il semble que le sous-groupe de patients dont la concentration sérique du PSA est normale ou indétectable à 3 mois et 6 mois serait celui qui a la plus grande probabilité de réponse prolongée au traitement hormonal (142, 143).

### ***III.3.3. LE CALENDRIER BIOLOGIQUE***

Le suivi biologique, associé au suivi clinique, est préconisé une première fois à 3 mois après l'instauration du traitement, puis tous les 6 mois.

La stabilité de l'examen clinique et de la concentration sérique du PSA autorise de ne pas pratiquer d'autres explorations en particulier d'imagerie (scintigraphie osseuse, échographie hépatique, radiographie pulmonaire).

Chez les patients asymptomatiques, un dosage du PSA sérique sera réalisé à 3 mois ; en l'absence de modification clinique, une surveillance du PSA tous les 6 mois apparaît suffisante.

En dehors des situations stables d'un point de vue clinique et biologique, il n'est pas possible de proposer un calendrier pour la surveillance biologique.

### ***III.3.4. L'ÉCHAPPEMENT HORMONAL***

En dehors de situations stables d'un point de vue clinique et biologique, il n'est pas possible de proposer un calendrier pour la surveillance clinique et biologique de l'échappement hormonal : le choix des examens et leurs fréquences sont dictés par la situation clinique.

Toutefois, on ne peut conseiller un examen si son résultat est sans influence sur la thérapeutique.

L'élévation secondaire de la concentration sérique du PSA après une période d'efficacité biologique d'un traitement hormonal témoigne d'un échappement hormonal. Cette modification biologique peut précéder de plusieurs mois les signes cliniques (modification des douleurs osseuses) ou scintigraphiques (apparition de nouveaux foyers d'hyperfixation).

Il a été recommandé que le choix thérapeutique prenne en compte la situation clinique, les effets indésirables du traitement et le choix du patient.

## IV. PROPOSITIONS D'ACTION FUTURES

De nombreux points soulevés dans ce travail restent sans réponses. Ce sont autant de propositions d'action futures.

Parmi les points qui nous sont apparus les plus nécessaires à l'évaluation des indications du dosage sérique du PSA, on a noté :

- 1) le développement de recueil épidémiologique français métropolitain et d'outre-mer du cancer de la prostate ;
- 2) **la réalisation et la diffusion d'une information sur le diagnostic du cancer de la prostate** apparaissent nécessaires, autant pour le médecin que pour le patient. Ce travail devrait être réalisé en coopération avec les différentes sociétés savantes ;
- 3) la standardisation du dosage sérique du PSA apparaît indispensable pour disposer d'une information homogène et faciliter l'interprétation des dosages ;
- 4) la détermination du rythme du dosage du PSA dans le diagnostic et la surveillance post-thérapeutique du cancer de la prostate localisé - après prostatectomie radicale, radiothérapie externe curative, surveillance-traitement différé - doit faire l'objet d'une étude prospective.

---

## **ANNEXE. NOTIONS BIOLOGIQUES SUR L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE**

---

L'existence de l'antigène prostatique spécifique (ou PSA) a été rapportée à la fin des années 1970 .

### **L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DU PSA**

Le PSA (3, 144) est une glycoprotéine de bas poids moléculaire (33 kDa) produite quasi exclusivement par les cellules épithéliales de la glande prostatique et en moindre quantité par les cellules épithéliales des glandes périurétrales. Dans ce sens, le PSA est « spécifique » d'un organe, la prostate, et non d'une maladie. Cependant, la présence de PSA a été retrouvée dans d'autres organes, qu'ils soient tumoraux ou non (145).

Le PSA possède une activité enzymatique protéolytique qui le fait appartenir au groupe des sérines protéases. Structurellement, il appartient au sous-groupe des kallikréines.

Cette protéine est retrouvée en grande quantité dans le liquide spermatique. Son activité enzymatique permettrait de fragmenter les protéines du liquide spermatique, ce qui augmenterait la fluidité de l'éjaculat et faciliterait la migration des spermatozoïdes.

Ainsi, le PSA jouerait un rôle dans la fertilité.

### **RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ DU PSA DANS LE SANG**

Le PSA est normalement présent dans le sérum des hommes à un faible taux. L'explication du passage sérique du PSA n'est pas claire. La concentration du PSA dans le liquide séminal est environ  $10^6$  fois plus importante que dans le sérum.

Dans le sang, le PSA circule sous une forme libre (10 à 40 %) ou complexée à des inhibiteurs de protéases, essentiellement l'alpha-1 antichymotrypsine (60 à 90 %) et l'alpha-2 macroglobuline.

On ne sait pas si le PSA sérique possède une activité biologique.

## ÉLIMINATION

Le mécanisme d'élimination du PSA sérique est mal connu (146, 147).

La fraction libre du PSA, qui est une protéine de bas poids moléculaire, doit être éliminée par filtration glomérulaire tandis que la fraction liée est métabolisée. L'insuffisance hépatique chronique ne modifie pas la concentration sérique du PSA (148).

La demi-vie biologique du PSA total est comprise entre 2 et 3 jours. Cette valeur correspondrait essentiellement à la demi-vie du PSA lié à l'alpha-1 antichymotrypsine.

## LE DOSAGE SÉRIQUE DU PSA

Le dosage sérique du PSA est réalisé sur un simple prélèvement sanguin.

Les trousse de dosages du PSA total mesurent à la fois le PSA libre et le PSA lié à l'alpha-1 antichymotrypsine. Le PSA complexé à l'alpha-2 macroglobine n'est pas accessible aux anticorps utilisés dans ces trousse de dosages et n'est donc pas mesuré.

Les méthodes de dosages immunologiques peuvent donc avoir une sensibilité différente en ce qui concerne le dosage du PSA total (libre et lié) en fonction des épitopes qu'elles détectent. La variabilité inter et intratest peut également être due à des différences de spécificité des anticorps anti-PSA utilisés, de cinétique des réactions, de calibration (149-154).

En France, 20 sociétés pharmaceutiques commercialisaient en 1998 un système de dosage du PSA (Agence du médicament, 11 juillet 1997). Le fait que les réactifs soient calibrés sur des standards différents induit une hétérogénéité des résultats. La valeur seuil clinique de 4 ng/ml est la plus souvent utilisée, mais elle peut varier puisque certaines méthodes de dosage proposent une valeur seuil de 2,5 ng/ml ou de 5 ng/ml. Il n'est pas possible d'appliquer un facteur de corrélation simple et constant pour comparer deux systèmes de dosage différents.

La limite de détection du dosage varie d'un test à l'autre. Selon les trousse de dosage, elle peut être de 0,5, de 0,2, de 0,1 ng/ml, voire moins (entre 0,01 et 0,09 ng/ml). Deux trousse affichant le même seuil de détectabilité ne donnent pas nécessairement des résultats identiques.

La variabilité intratest est une donnée connue mais rarement prise en compte dans les différentes études. Elle est de mieux en mieux maîtrisée grâce à l'utilisation de techniques automatisées.



### **IMPLICATIONS CLINIQUES**

La variabilité de la concentration sérique du PSA en fonction des tests utilisés est une donnée à prendre en compte lors de la démarche diagnostique.

Ce n'est qu'en cas de suivi d'un patient par des dosages successifs du PSA sérique (dans le cadre du diagnostic ou du suivi d'un cancer de la prostate) que le problème du test de dosage se pose le moins, chaque patient devenant son propre témoin, étant entendu que les dosages successifs se font avec la même technique. Dans ces conditions, la variabilité intratest est négligeable.

## **LES VARIATIONS BIOLOGIQUES DU PSA**

### *VARIATIONS « PHYSIOLOGIQUES » DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DU PSA*

Des dosages successifs à intervalle court dans une cohorte de patients ont montré qu'il existait une variation de la concentration sérique du PSA dans le temps. Cette variation est dite « physiologique » en l'absence d'autre explication.

Pour une concentration du PSA comprise entre 4 et 10 ng/ml, la variation peut atteindre 20 à 30 % de la valeur initiale et rester dans la « norme » (intervalle de confiance à 95 %) (155).

Ainsi, les dosages sériques du PSA d'un patient peuvent varier de 4,0 ng/ml à 5,2 ng/ml et rester dans des limites « physiologiques » considérées comme normales (156).

### *VARIATIONS DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DU PSA LIÉES À L'ÂGE*

Il existe une augmentation du taux du PSA avec l'âge. Une explication pourrait être l'existence d'une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou d'une augmentation du volume de la prostate dont la fréquence augmente avec l'âge.

À partir de 60 ans, chez un homme sans cancer de la prostate cliniquement évident, la concentration sérique du PSA augmenterait environ de 3,2 % par an (58).

### *VARIATIONS DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DU PSA LIÉES AUX MÉDICAMENTS*

En dehors des médicaments utilisés dans le cadre du traitement hormonal du cancer de la prostate, l'inhibiteur de la 5-alpha réductase (finastéride DCI) indiqué dans le traitement de l'hypertrophie

bénigne de la prostate réduit la concentration sérique du PSA, mais n'influence pas le taux de PSA libre (157).

Le facteur de réduction est environ de deux et doit être pris en compte lors de l'interprétation de la concentration sérique du PSA chez les patients traités par finastéride : en doublant ce chiffre on obtient un taux interprétable pour le diagnostic du cancer de la prostate (158).

Les drogues antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques prescrites pour des symptômes liés à une hypertrophie bénigne de la prostate ne modifient pas la concentration sérique du PSA (159).

#### *VARIATIONS DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE LIÉES AUX CONDITIONS DE L'EXAMEN*

Le toucher rectal, le massage prostatique, l'échographie endorectale ou l'éjaculation ne semblent pas entraîner une élévation significative de la concentration sérique du PSA.

Par contre, l'infection prostatique, les biopsies prostatiques ou la chirurgie prostatique entraînent une élévation significative de la concentration sérique du PSA. Dans ces conditions, un délai minimum correspondant au moins à 7 demi-vies du PSA sérique - 21 jours -, doit être respecté avant d'effectuer un dosage sérique de PSA (160, 161).

#### *VARIATIONS DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE LIÉES À L'ORIGINE ETHNO-GÉOGRAPHIQUE DU PATIENT*

Le taux du PSA au moment du diagnostic de cancer de prostate serait plus élevé chez les Américains d'origine africaine par rapport aux Américains d'origine européenne. L'explication est inconnue mais les nombreux biais, en particulier socio-économiques, sont souvent mal analysés dans la littérature (162, 163).

---

## BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

---

**1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale.**

Cancer non localisé de la prostate.

*In: Recommandations et références médicales Paris: ANDEM; 1997. p.215-39.*

**2. Agence Nationale Accréditation et d'Évaluation en Santé.**

Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate.

*Paris: ANAES; 1998.*

**3. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.**

Mass screening for prostate cancer.

*J Int Cancer 1996; 9: 1-71.*

**4. Council of Europe, Committee of Ministers.**

Recommandation n° R (94) 11 of the Committee of Ministers to member states on screening as a tool of preventive medicine.

*Bruxelles: CEE; 1994.*

**5. Grosclaude P, Menegoz F, Schaffer P, MacElesch J, Arveux P, Le Mab G, et al.**

Dépistage du cancer de la prostate (II): le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique ? Actualisation des chiffres d'incidence et de mortalité en France de 1982 à 1990.

*Progr Urol 1997; 7: 647-54.*

**6. Australian Health Technology Advisory Committee.**

Prostate cancer screening.

*Canberra: Australian Government Publishing Service; 1996.*

**7. National Institute of Health, National Cancer Institute**

Prostate cancer (Invasive).

*In: SEER cancer statistics review, 1973-1994. Bethesda (MD): NIH, NCI; 1997. p.393-404*

**8. Organisation Mondiale de la Santé**

L'impact du cancer 1996.

*In: Rapport sur la santé dans le monde 1997. Vaincre la souffrance, enrichir l'humanité. Rapport du Directeur Général. Genève: OMS 1997. p.25.*

**9. British Columbia Office of Health Technology Assessment.**

Prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer.

*Vancouver (CA): BCOHTA, Center of Health Services Policy Research; 1993.*

**10. Menegoz F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A, et al.**

Cancer incidence and mortality in France in 1975-95.

*Eur J Cancer Prev 1997; 6: 442-66.*

**11. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA, et al.**

Patterns of progression in prostate cancer.

*Lancet 1986; 1: 60-3.*

**12. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E.**

Probabilities of eventually developing or dying of cancer-United States 1985.  
*Cancer J Clinicians 1985; 35: 36-56.*

**13. Labrie F, Dupont A, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, et al.**

Decrease of prostate cancer death by screening: first data from the Quebec prospective and randomized study [abstract].  
*In: Proceeding of the American Society of Clinical Oncology, May 16-19 1998, Los Angeles, CA.*

**14. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE.**

A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. The Prostate Patient Outcomes Research Team.  
*JAMA 1993; 269: 2650-8.*

**15. Beck JR, Kattan MW, Miles BJ.**

A critique of the decision analysis for clinically localized prostate cancer.  
*J Urol 1994; 152: 1894-9.*

**16. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG.**

Early detection of prostate cancer. Part II : estimating the risks, benefits, and costs.  
*Ann Intern Med 1997; 126: 468-79.*

**17. 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: 1283-1290.*

**18. DeAntoni EP.**

Eight years of Prostate Cancer Awareness Week.  
*Cancer 1997; 80: 1845-51.*

**19. Allhoff EP, Liedke SG, Gonnermann O, Stief CG, Jonas U, Schneider B, et al.**

Efficient pathway for early detection of prostate cancer concluded from a 5-year prospective study.  
*World J Urol 1993; 11: 201-5.*

**20. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG.**

Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests.  
*Ann Intern Med 1997; 126: 394-406.*

**21. Ward JE, Hughes AM, Hirst GHL, Winchester L.**

Men's estimates of prostate cancer risk and self-reported rates of screening.  
*Med J Aust 1997; 167: 250-3.*

**22. Flood AB, Wennberg JE, Nease RF, Fowler FJ, Ding J, Hynes LM, et al.**

The importance of patient preference in the decision to screen for prostate cancer. Members of the prostate patient outcomes research team.  
*J Gen Intern Med 1996; 11: 342-9.*

**23. Mazur DJ.**

How older patients' treatment preferences are influenced by disclosures about therapeutic uncertainty: surgery versus expectant management for localized prostate cancer.

*J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 934-7.

**24. Volk RJ, Cantor SB, Spann SJ, Cass AR, Cardenas MP, Warren MM, et al.**

Preferences of husbands and wives for prostate cancer screening.

*Arch Fam Med* 1997; 6: 72-6.

**25. Wolf AMD, Nasser JF, Wolf AM, Schorling JB.**

The impact of informed consent on patient interest in prostate-specific antigen screening.

*Arch Intern Med* 1996; 156: 1333-6.

**26. Wolf AMD, Philbrick JT, Schorling JB.**

Predictors of interest in prostate-specific antigen screening and the impact of informed consent: what should we tell our patients.

*Am J Med* 1997; 103: 308-14.

**27. Pienta KJ, Esper PS.**

Risk factors for prostate cancer.

*Ann Intern Med* 1993; 118: 793-803.

**28. Alexander RB, Maguire MG, Epstein JI.**

Pathological stage higher in older men with clinical stage B1 adenocarcinoma of the prostate.

*Urol Clin North Am* 1993; 20: 647-51.

**29. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC.**

Mendelian inheritance of familial prostate cancer.

*Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 3367-71.

**30. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S, et al.**

Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients.

*J Urol* 1995; 154: 404-6.

**31. Isaacs SD, Kiemeny LALM, Baffoe-Bonnie A, Beaty TH, Walsh PC.**

Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands.

*J Nat Cancer Institut* 1995; 87: 991-6.

**32. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S.**

Family history and prostate cancer risk.

*Am J Epidemiol* 1996; 144: 1041-7.

**33. Ghadirian P, Howe GR, Hislop TG, Maisonneuve P.**

Family history of prostate cancer: a multi-center case-control study in Canada.

*Int J Cancer* 1997; 70: 679-81.

**34. McLellan DL, Norman RW.**

Hereditary aspects of prostate cancer.

*Can Med Assoc J* 1995; 153: 895-900.

- 35. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-Mcmahill HL, Tatham LM, Wingo PA, Thun MJ, et al.**  
Family history and risk of fatal prostate cancer.  
*Epidemiology* 1997; 8: 653-7.
- 36. Keetch DW, Rice JP, Suarez BK, Catalona WJ.**  
Familial aspects of prostate cancer: a case control study.  
*Journal of Urology* 1995; 154: 2100-2.
- 37. Gronberg H, Damber L, Damber JE.**  
Familial prostate cancer in Sweden. A Nationwide Register Cohort Study.  
*Cancer* 1996; 77: 138-43.
- 38. World Health Organization International Agency for Research Cancer, International Association of Cancer Registries.**  
Cancer incidence in five continents.  
*Lyon: IARC, 1992.*
- 39. Boring CC, Squires TS, Health CW.**  
Cancer statistics for African Americans.  
*Cancer J Clin* 1992; 42: 7-17.
- 40. Meikle AW, Smith JA.**  
Epidemiology of prostate cancer.  
*Urol Clin North Am* 1990; 17: 709-18.
- 41. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P.**  
Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites.  
*J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 551-7
- 42. World Health Organization, International Agency for Research Cancer, International Association of Cancer Registries.**  
Cancer incidence in five continent.  
*Lyon: IARC; 1997.*
- 43. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al.**  
A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men.  
*JAMA* 1993; 269: 873-77.
- 44. Platz EA, Yeole BB, Cho E, Jussawalla DJ, Giovannucci E, Ascherio A, et al.**  
Vasectomy and prostate cancer: a case-control study in India.  
*Int J Epidemiol* 1997; 26: 933-8.
- 45. Zhu K, Stanford JL, Daling JR, McKnight B, Stergachis A, Brawer MK, et al.**  
Vasectomy and prostate cancer: a case-control study in a health maintenance organization.  
*Am J Epidemiol* 1996; 144: 717-22.
- 46. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Strom BL, Harlap S, et al.**  
The relation of vasectomy to the risk of cancer.  
*Am J Epidemiol* 1994; 140: 431-8.

- 47. Shibata A, Whittemore AS, Imai K, Kolonel LN, Wu AH, John EH, et al.**  
Serum levels of prostate-specific antigen among Japanese-American and native Japanese men.  
*J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1716-20.
- 48. Mishina T, Watanabe H, Araki H, Nakao M.**  
Epidemiological study of prostatic cancer by matched-pair analysis.  
*Prostate* 1985; 6: 423-46.
- 49. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, et al.**  
A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer.  
*J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1571-9.
- 50. Slattery ML, West DW.**  
Smoking, alcohol, coffee, tea, caffeine, and theobromine: risk of prostate cancer in Utah (United States).  
*Cancer Causes Contr* 1993; 4: 559-63.
- 51. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T.**  
Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii.  
*Epidemiology* 1994; 5: 276-82.
- 52. Hayes RB, Pottner LM, Swanson GM, Liff JM, Schoenberg JB, Greenberg RS, et al.**  
Tobacco use and prostate cancer in blacks and whites in the United States.  
*Cancer Causes Contr* 1994; 5: 221-6.
- 53. Tavani A, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C.**  
Alcohol consumption and risk of prostate cancer.  
*Nutr Cancer* 1994; 21: 25-31.
- 54. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW.**  
Prostate cancer and prediagnostic levels of serum vitamin D metabolites (Maryland, United States).  
*Cancer Causes Contr* 1995; 6: 235-9.
- 55. Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA.**  
Meta-analyses of prostate cancer and farming.  
*Am J Ind Med* 1997; 31: 580-86.
- 56. Cerhan JR, Torner JC, Lynch CF, Rubenstein LM, Lemke JH, Cohen MB, et al.**  
Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States).  
*Cancer Causes Contr* 1997; 8: 229-38.
- 57. Nomura AMY, Stemmermann GN, Lee J, Craft NE.**  
Serum micronutrients and prostate cancer in Japanese Americans in Hawaii.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 487-91.
- 58. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al.**  
Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges.  
*JAMA* 1993; 270: 860-4.

**59. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB, Catalona WJ, Ratliff TL, Hudson MA, et al.**

Derivation and application of upper limits for prostate specific antigen in men aged 50-74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma.

*Br J Urol* 1995; 76: 346-50.

**60. El-Galley RES, Petros JA, Sanders WH, Keane TE, Galloway NTM, Cooner WH, et al.**

Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate specific antigen in screening prostate adenocarcinoma.

*Urology* 1995; 46: 200-4.

**61. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB.**

Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma.

*J Urol* 1993; 150: 1837-9.

**62. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al.**

Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves.

*J Urol* 1994; 152: 2037-42.

**63. DeAntoni EP.**

Age-specific reference ranges for PSA in the detection of prostate cancer.

*Oncology* 1997; 11: 475-85.

**64. Borer JG, Sherman J, Solomon MC, Plawker MW, MacChia RJ.**

Age specific prostate antigen reference ranges: population specific.

*J Urol* 1998; 159: 444-8.

**65. Partin AW, Criley SR, Subong ENP, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE, et al.**

Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis.

*J Urol* 1996; 155: 1336-9.

**66. Whittemore AS, Lele C, Friedman GD, Stamey T, Vogelman JH, Orentreich N, et al.**

Prostate-specific antigen as predictor of prostate cancer in black men and white men.

*J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 354-60.

**67. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ.**

Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies.

*J Urol* 1996; 156: 428-31.

**68. Carter HB, Pearson JD.**

Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen.

*Urol Clin North Am* 1997; 24: 333-8.

**69. Harris CH, Dalkin BL, Martin E, Marx PC, Ahmann FR.**

Prospective longitudinal evaluation of men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng./ml. or less.

*J Urol* 1997; 157: 1740-3.



**70. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ.**

The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma.

*J Urol* 1993; 150: 369-73.

**71. 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: 2031-6.

**72. Meshref AW, Bazinet M, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, et al.**

Role of prostate-specific antigen density after applying age-specific prostate-specific antigen reference ranges.

*Urology* 1995; 45: 972-9.

**73. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH.**

The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older.

*J Urol* 1995; 153: 1160-3.

**74. Cookson MS, Floyd MK, Ball Tp, Miller EK, Sarosdy MF.**

The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels.

*J Urol* 1995; 154: 1070-73.

**75. Maeda H, Arai Y, Ishitoya S, Okubo K, Aoki Y, Okada T, et al.**

Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as an indicator of prostate cancer.

*J Urol* 1997; 158: 2193-6.

**76. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC.**

Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction.

*J Urol* 1997; 157: 1315-21.

**77. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al.**

Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening.

*JAMA* 1995; 274: 1214-20.

**78. Roehrborn CG, Gregory A, McConnell JD, Sagalowsky AI, Wians FH.**

Comparison of three assays for total serum prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen in predicting prostate histology.

*Urology* 1996; 48: 23-32.

**79. Marley GM, Miller MC, Kattan MW, Zhao G, Patton KP, Vessella RL, et al.**

Free and complexed prostate-specific antigen serum ratios to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia.

*Urology* 1996; 48: 16-22.

**80. Roux N, Lechevallier E, Coulange C, Roux F.**

Validation méthodologique et clinique d'un nouveau dosage immunoradiométrique de PSA libre.

*Immunoanalyse Biol Spéc* 1997; 12: 89-94.

**81. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH.**

Free and total prostate-specific antigen in a screened population.

*Br J Urol* 1997; 79: 756-62.

**82. Bangma CH, Rietbergen JBW, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schroder FH, et al.**

The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population.

*J Urol* 1997; 157: 2191-96.

**83. Stamey TA, Chen Z, Prestigiacomo AA.**

Serum prostate specific antigen binding alpha1-antichymotrypsin: influence of cancer volume, location and therapeutic selection of resistant clones.

*J Urol* 1994; 152: 1510-4.

**84. Laforest MD, Nonnenmacher L, Toubert ME, Ancrì D.**

Comment les trousses de dosage du PSA reconnaissent-elles ses formes libre et liée ?

*Immunoanal Biologie Spéc* 1995; 10: 102-7.

**85. Semjonow A, Oberpenning F, Brandt B, Zechel C, Brandau W, Hertle L, et al.**

Impact of free prostate-specific antigen on discordant measurement results of assays for total prostate-specific antigen.

*Urology* 1996; 48: 10-5.

**86. De La Taille A, Houlgatte A, Houdelette P, Berlizot P, Fournier R, Ricordel I, et al.**

Incidence de la variabilité du rapport PSA libre/PSA total sur le diagnostic précoce du cancer de la prostate.

*Prog Urol* 1997; 7: 455-63.

**87. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC.**

Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer.

*J Urol* 1998; 159: 5-12.

**88. Catalona WJ, Partin AW, Slavin 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.

**89. Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ.**

The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer.

*J Urol* 1998; 159: 1234-37.

**90. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, et al.**

Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios.

*J Urol* 1995; 154: 1090-5.

**91. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA.**

The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia.

*Cancer* 1997; 79: 104-9.

**92. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA, et al.**

Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate.

*J Urol* 1998; 159: 1595-8.

**93. Cooperative Group for Diagnosis of Prostate Cancer.**

A multicenter study on the detection of prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen in men with or without urinary symptoms.

*Eur Urol* 1997; 32: 133-9.

**94. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ.**

Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer.

*J Gen Intern Med* 1996; 11: 505-12.

**95. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Meulemans A, Toub Blanc M, et al.**

Place des critères biologiques et anatomo-pathologiques dans l'évaluation pronostique des patients avant et après prostatectomie radicale.

*Prog Urol* 1994; 4: 673-82.

**96. Chatzopoulos C, Uystepuyst P, Hermans B, Wese FX, Opsomer R, Abi Aad A, et al.**

PSA et stade anatomo-pathologique du cancer prostatique.

*Acta Urol Belg* 1995; 63: 97-102.

**97. Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE.**

Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade.

*Urology* 1993; 41: 207-16.

**98. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Delmas V, Meulemans A, et al.**

Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy.

*Urology* 1994; 44: 371-6.

**99. Blackwell KL, Bostwick DG, Myers RP, Zincke H, Oesterling JE.**

Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density.

*J Urol* 1994; 151: 1565-70.

**100. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Leidich R, et al.**

The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer.

*Urology* 1995; 46: 205-12.

**101. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al.**

Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update.

*JAMA* 1997; 277: 1445-51.

**102. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, Young DC, Bahn DK, Kochie P, et al.**

An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level.

*J Urol* 1996; 156: 1375-80.

**103. Damico AV, Whittington R, Kaplan I, Beard C, Schultz D, Malkowicz SB, et al.**

Calculated prostate carcinoma volume. The optimal predictor of 3-year prostate specific antigen (PSA) failure free survival after surgery or radiation therapy of patients with pretreatment PSA levels of 4-20 nanograms per milliliter.

*Cancer* 1998; 82: 334-41.

**104. Noldus J, Stamey TA.**

Limitations of serum prostate specific antigen in predicting peripheral and transition zone cancer volumes as measured by correlation coefficients.

*J Urol* 1996; 155: 232-37.

**105. Kojima M, Tronsoco P, Babaian RJ.**

Influence of noncancerous prostatic tissue volume on prostate-specific antigen.

*Urology* 1998; 51: 293-9.

**106. Pannek J, Subong ENP, Jones KA, Marschke PLS, Epstein JI, Chan DW, et al.**

The role of free/total prostate-specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer.

*Urology* 1996; 48: 51-4.

**107. Seaman EK, Whang IS, Cooner W, Olsson CA, Benson MC.**

Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate.

*Urology* 1994; 43: 645-8.

**108. Saad F, Bertrand P, Paquin J, Peloquin F.**

Utilité de l'antigène prostatique spécifique pour prédire la présence de métastases ganglionnaires dans le cancer de la prostate.

*Ann Chir* 1994; 49: 680-4.

**109. Huncharek M, Muscat J.**

Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer.

*Cancer Invest* 1995; 13: 31-5.

**110. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, Cohen L, Kwong S, Goldenberg SL, et al.**

Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer.

*Urology* 1996; 47: 708-12.

**111. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA.**

Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume.

*Cancer* 1993; 71: 2031-40.

**112. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T.**

Watchful waiting or watchful progression? Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma.

*Cancer* 1998; 82: 342-8.

**113. Nam RK, Klotz LH, Jewett MAS, Danjoux C, Trachtenberg J.**

Prostate specific antigen velocity as a measure of the natural history of the prostate cancer: defining a "rapid user" subset.  
*Br J Urol* 1998; 81: 100-4.

**114. Goluboff ET, Heitjan DF, Devries GM, Katz AE, Benson MC, Olsson CA, et al.**

Pretreatment prostate specific antigen doubling times: use in patients before radical prostatectomy.  
*J Urol* 1997; 158: 1876-8.

**115. Pannek J, Rittenhouse HG, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC, Partin AW, et al.**

The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localised prostate cancer.  
*J Urol* 1998; 159: 1238-42.

**116. Stamey TA, Graves HCB, Wehner N, Ferrari M, Freiha FS.**

Early detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy by an ultrasensitive assay for prostate specific antigen.  
*J Urol* 1993; 149: 787-92.

**117. Ellis WJ, Vessella RL, Noteboom JL, Lange PH, Wolfert RL, Rittenhouse HG, et al.**

Early detection of recurrent prostate cancer with an ultrasensitive chemiluminescent prostate-specific-antigen assay.  
*Urology* 1997; 50: 573-9.

**118. Leibman BD, Dilliogluligil O, Wheeler TM, Scardino PT.**

Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level.  
*Cancer* 1995; 76: 2530-4.

**119. Lowe BA, Lieberman SF.**

Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy.  
*J Urol* 1997; 158: 1452-6.

**120. Pruthi RS, Johnstone I, Tu IP, Stamey TA.**

Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: correlation with histologic characteristics of the primary cancer.  
*Urology* 1997; 49: 737-42.

**121. Fourcade RO.**

Adjuvant treatment for failure of local radical therapy.  
*Eur Urol* 1997; 31(Suppl): 11-3.

**122. Andriole GL.**

Adjuvant therapy for prostate cancer patients at high risk of recurrence following radical prostatectomy.  
*Eur Urol* 1997; 32 (Suppl): 65-9.

**123. Vander Kooy MJ, Pisansky TM, Cha SS, Blute ML.**

Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy.  
*Urology* 1997; 49: 65-70.

**124. Cadeddu JA, Partin AW, Deweese TL, Walsh PC.**

Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy.  
*J Urol* 1998; 159: 173-8.

**125. Crane CH, Rich TA, Read PW, Sanfilippo NJ, Gillenwater JY, Kelly MD, et al.**

Preirradiation PSA predicts biochemical disease-free survival in patients treated with post prostatectomy external beam irradiation.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 681-6.

**126. Movsas B, Hanlon AL, Teshima T, Hanks GE.**

Analyzing predictive models following definitive radiotherapy for prostate carcinoma.  
*Cancer* 1997; 80: 1093-102.

**127. Pisansky TM, Cha SS, Earle JD, Durr ED, Kozelsky TF, Wieand HS, et al.**

Prostate-specific antigen as a pretherapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer.  
*J Clin Oncol* 1993; 11: 2158-66.

**128. Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU, Willett CG, Efrid JT.**

Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome.  
*J Urol* 1994; 151: 640-5.

**129. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA.**

Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University.  
*J Urol* 1995; 154: 1412-7.

**130. Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF.**

Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 307-16.

**131. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE.**

Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival.  
*J Urol* 1996; 156: 450-3.

**132. Zagars GK, Pollack A, Von Eschenbach AC.**

Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era.  
*Cancer* 1997; 79: 1370-80.

**133. Ennis RD, Malyszko BK, Rescigno J, Withman AE, Heitjan DF, Otoole KM, et al.**

Biologic classification.  
*Urology* 1998; 51: 265-70.

**134. Vicini FA, Horwitz EM, Kini VR, Stromberg JS, Martinez AA.**

Radiotherapy options for localized..  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1101-10.

**135. Pollack A, Lankford S, Zagars GK, Babaian RJ.**

Prostate specific antigen density as a prognostic factor for patients with prostate carcinoma treated with radiotherapy.  
*Cancer* 1996; 77: 1515-23.

**136. Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, Slivjak A, Schultheiss TE.**

Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 549-53.

**137. Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A.**

Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: prognostic implications.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 279-87.

**138. Zietman AL, Tibbs MK, Dallow KC, Smith CT, Althausen AF, Zlotecki RA, et al.**

Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate.  
*Radiother Oncol* 1996; 40: 159-62.

**139. Zagars GK, Pollack A.**

Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer.  
*Radiother Oncol* 1997; 44: 213-21.

**140. Hanks GE, D'Amico A, Epstein BE, Schultheiss TE.**

Prostatic-specific antigen doubling times in patients with prostate cancer: a potentially useful reflection of tumor doubling time.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 125-7.

**141. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel.**

Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-41.

**142. Smith JA, Lange PH, Janknegt RA, Abbou CC, Degery A.**

Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate.  
*J Urol* 1997; 157: 1329-34.

**143. Evans CP, Gajendran V, Tewari A, Aslam K, Juster R, Gange S, et al.**

The proportional decrease in prostate specific antigen level best predicts the duration of survival after hormonal therapy in patients with metastatic carcinoma of the prostate.  
*Br J Urol* 1996; 78: 426-31.

**144. Chan DW, Sokoll LJ.**

Prostate-specific antigen: Update 1997.  
*JIFCC* 1997; 9: 120-5.

**145. Diamandis EP.**

New diagnostic applications and physiological functions of prostate specific antigen.  
*Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 55: 105-12.

**146. Ravery V, Meulemans A, Boccon-Gibod L.**

Clearance of free and total serum PSA after prostatic surgery.  
*Eur Urol* 1998; 33: 251-4.

**147. Bjork T, Ljungberg B, Piironen T, Abrahamsson PA, Petterson K, Cockett ATK, et al.**

Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum.  
*Urology* 1998; 51: 57-62.

**148. Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, Mata JA, Venable DD, Sartor O, et al.**

Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen.

*J Urol* 1997; 158: 1867-9.

**149. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L.**

Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values.

*Prostate Suppl* 1996; 7: 3-16.

**150. Klee GG, Dodge LA, Zincke H, Oesterling JE.**

Measurement of serum prostate specific antigen using IMx prostate specific antigen assay.

*J Urol* 1994; 151: 94-8.

**151. Brawer MK, Daum P, Petteway JC, Wener MH.**

Assay variability in serum prostate-specific antigen determination.

*Prostate* 1995; 26: 1-6.

**152. Tillyer CR, Konings M, Gobin PT, Iqbal J.**

Disagreement between the Roche Cobas Core and Hybritech TANDEM-E PSA assays when measuring free, complexed and total serum prostate specific antigen.

*Ann Clin Biochem* 1994; 31: 501-5.

**153. Jacobsen SJ, Lilja H, Klee GG, Wright GL, Pettersson K, Oesterling JE, et al.**

Comparability of the Tandem-R and IMx assays for the measurement of serum prostate-specific antigen.

*Urology* 1994; 44: 512-8.

**154. Jacobsen SJ, Klee GG, Lilja H, Wright GL, Oesterling JE.**

Stability of serum prostate-specific antigen determination across laboratory, assay, and storage time.

*Urology* 1995; 45: 447-53.

**155. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK, et al.**

Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients.

*J Urol* 1997; 157: 2183-90.

**156. Prestigiacomo AF, Stamey TA.**

Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng./ml. range in male volunteers.

*J Urol* 1996; 155: 1977-80.

**157. Pannek J, Marks LS, Peearson JD, Rittenhouse HG, Chan DW, Shery ED, et al.**

Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men is benign prostatic hyperplasia.

*J Urol* 1998; 159: 449-53.

**158. Oesterling JE, Roy J, Agha A, Shown T, Krarup T, Johansen T, et al.**

Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride.

*Urology* 1997; 50: 13-8.

**159. Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, Padley RJ.**

Serialprostate-specific antigen measure ments in men with clinically benign prostatic during a 12-month placebo-controlled study with terazosin.

*Urology* 1997; 50: 556-61.

**160. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.**



Effect of cystoscopy prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration.  
*Urology* 1993; 42: 276-82.

**161. Klomp MLF, Hendrikx AJM, Keyzer JJ.**

The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA).

*Br J Urol* 1994; 73: 71-4.

**162. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW, et al.**

Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men.

*N Eng J Med* 1996; 335: 304-10.

**163. Henderson RJ, Eastham JA, Culkin DJ, Kattan MW, Whatley T, Mata J, et al.**

Prostate-specific antigen (PSA) and PSA density: racial differences in men without prostate cancer.

*J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 134-8.

---

## BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

---

Proceeding of PSA and prostatic disease conference, 21-22 may Llanberis, Wales 1996.  
*Br J Urol* 1997; 79: 1-107.

**Abbou C, Haillot O, Ravery V.**  
Le cancer de la prostate. Faut-il dépister, comment dépister, quand dépister ?  
*Ann Urol* 1996; 30: 283-93.

**Abdalla I, Ray P, Ray V, Vaida F, Vijayakumar S.**  
Comparison of serum prostate-specific antigen levels and PSA density in African-American, white and hispanic men without prostate cancer.  
*Urology* 1998; 51: 300-5.

**American Cancer Society, Michigan Department of Public Health.**  
Michigan prostate cancer consensus conference.  
Available from: <http://cancer.med.umich.edu/protcan/aconhtml>; 1995.

**Asbell SO, Vijayakumar S.**  
Racial differences in prostate-specific antigen levels in patients with local-regional prostate cancer.  
*Prostate* 1997; 31: 42-6.

**Babaian RJ, Troncoso P, Steelhammer LC, Lloreta-Trull J, Ramirez EI.**  
Tumor volume and prostate specific antigen: implications for early detection and defining a window of curability.  
*J Urol* 1995; 154: 1808-12.

**Batislam E, Arik AI, Karakoc A, Uygur MC, Germiyanoglu RC, Erol D.**  
Effect of transurethral indwelling catheter on serum prostate-specific antigen level in benign prostatic hyperplasia.  
*Urology* 1997; 49: 50-4.

**Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA, Bettencourt MC, McLeod DG, Srivastava S.**  
Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy.  
*Cancer* 1997; 79: 952-62.

**Beduschi MC, Oesterling JE.**  
Prostate-specific antigen density.  
*Urol Clin North Am* 1997; 24: 323-32.

**Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, et al.**  
Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43.  
*Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-24.

**Bey P.**  
Indications et résultats de la radiothérapie exclusive dans les formes précoces d'adénocarcinome prostatique.  
*Cancer Radiother* 1997; 1: 431-8.

**Blackledge GRP, Lowery K.**

Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer.  
*Prostate 1994; 5 (Suppl): 34-8.*

**Bolla M.**

Association de radiothérapie et d'hormonothérapie dans les cancers de la prostate localement évolués. Groupe radiothérapie de l'EORTC.  
*Cancer Radiother 1997; 1: 439-42.*

**Brawer MK, Beatie J, Wener MH, Vessella RL, Preston SD, Lange PH, et al.**

Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year.  
*J Urol 1993; 150: 106-109.*

**Candas B, Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Belanger A, et al.**

Efficacy of screening on reduction of death from prostate cancer [abstract].  
*In: International Congress on hormonal steroids; Quebec City; June 17-21, 1998. p. S32.*

**Carter HB, Pearson JD.**

PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept.  
*Urol Clin North Am 1993; 20: 665-70.*

**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.*

**Chauvet B, Jacob T, Davin JL, Berger C, Vincent P, Rebouï F.**

Prostate specific antigen (PSA) : impact d'un marqueur sérique sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers de prostate.  
*Bull Cancer Radiother 1996; 83: 334-44.*

**Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers ACN, Hehir M.**

Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate.  
*Br J Urol 1993; 71: 445-50.*

**Collins GN, O'Reilly PH, Brooman PJC, Earnshaw RJ, Martin PJ.**

Prostate cancer and free PSA in routine laboratory use [letter].  
*Br J Urol 1997; 80: 971-2.*

**Doublet JD, Ciofu C, Fouret P, Gattegno B, Thibault P.**

Intérêt de la densité de PSA pour le diagnostic de cancer prostatique et pour l'indication de la prostatectomie radicale.  
*Prog Urol 1995; 5: 211-20.*

**Ennis RD, Flynn SD, Fischer DB, Peschel RE.**

Preoperative serum prostate-specific antigen and gleason grade as predictors of pathologic stage in clinically organ confined prostate cancer: implications for the choice of primary treatment.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 317-22.*

**Espana F, Martinez M, Royo M, Vera CD, Estelles A, Aznar J, Jiménez-Cruz JF.**

Reference ranges for the concentrations of total and complexed plasma prostate-specific antigen and their ratio in patients with benign prostate hyperplasia.  
*Eur Urol 1997; 32: 268-72.*

**Etzioni R, Shen Y, Petteway JC, Brawer MK.**

Age-specific prostate-specific antigen: a reassessment.  
*Prostate* 1996; 29 (Suppl): 70-7.

**Feightner JW.**

Dépistage du cancer de la prostate.

In: *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique éditeur. Guide canadien de médecine préventive. Ottawa (ON): Groupe Communication Canada; 1994. P. 915-30.*

**Ferrari AC, Stone NN, Eyler JN, Gao M, Mandeli J, Unger P, et al.**

Prospective analysis of prostate-specific markers in pelvic lymph nodes of patients with high-risk prostate cancer.  
*J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1498-504.

**Fowler JE, Pandey P, Bigler SA, Yee DT, Kolski JM.**

Trends in diagnosis of stage T1A-B prostate cancer.  
*J Urol* 1997; 158: 1849-52.

**Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF.**

Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy?  
*J Urol* 1993; 149: 516-8.

**Furuya Y, Akimoto S, Akakura K, Igarashi T, Murakami S, Shimazaki J, et al.**

Response of prostate-specific antigen after androgen withdrawal and prognosis in men with metastatic prostate cancer.  
*Urol Int* 1998; 60: 28-32.

**Gao X, Porter AT, Grignon DJ, Pontes JE, Honn KV.**

Diagnostic and prognostic markers for human prostate cancer.  
*Prostate* 1997; 31: 264-81.

**Geist RW.**

Reference range for prostate-specific antigen levels after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate.  
*Urology* 1995; 45: 1016-21.

**Giovannucci E.**

Epidemiologic characteristics of prostate cancer.  
*Cancer* 1995; 75: 1766-77.

**Goldstein MM, Messing EM.**

Prostate and bladder cancer screening.  
*J Am Coll Surg* 1998; 186: 63-74.

**Graefen M, Hammerer P, Michl U, Noldus J, Haese A, Henke RP, et al.**

Incidence of positive surgical margins after biopsy-selected nerve-sparing radical prostatectomy.  
*Urology* 1998; 51: 437-42.

**Haeses A, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland E, Huland H.**

Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia.

*J Urol* 1997; 158: 2188-92.

**Hall MC, Roehrborn CG, McConnell JD.**

Is screening for prostate cancer necessary in men with symptoms of benign prostatic hyperplasia?  
*Semin Urol Oncol* 1996; 14: 122-33.

**Horwitz EM, Vicini FA, Ziaga EL, Gonzales J, Dmuchowski CF, Stromberg JS, et al.**

Assessing the variability of outcome for patients treated with localized prostate irradiation using different definitions of biochemical control.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 565-71.

**Huber P, Wisard M, Schmid HP.**

PSA: nouveau marqueur prostatique. Aide ou facteur supplémentaire de confusion?  
*Ann Urol* 1994; 28: 235-7.

**Iczkowski KA, Bostwick DG, Catalona WJ, Smith DS, Foucar E, Pitts WR, et al.**

Detection of early prostate cancer: serendipitous or systematic ?  
*JAMA* 1998; 279: 1439-41.

**Ingenito AC, Ennis RD, Hsu I-C, Begg MD, Benson MC, Schiff PB, et al.**

Re-examining the role of prostate-specific antigen density in predicting outcome for clinically localized prostate cancer.  
*Urology* 1997; 50: 73-8.

**Institute for Clinical Systems Integration, Technology Committee Assessment.**

Prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer. Technology Assessment.  
*Bethesda (MD): ICSC, 1993.*

**Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ, Oesterling JE, Ohrt D, Klee GG, et al.**

Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing.  
*JAMA* 1995; 274: 1445-9.

**Joual A, Rabii R, Aboutaieb R, El Moussaoui A, Benjelloun S.**

Cancer de la prostate à révélation inhabituelle.  
*Ann Urol* 1996; 30: 262-3.

**Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Stamey TA.**

Serum prostate-specific antigen and the biologic progression of prostate cancer.  
*Urology* 1995; 46: 65-70.

**Kafadar K.**

Geographic trends in prostate cancer mortality: an application of spatial smoothers and the need for adjustment.  
*Ann Epidemiol* 1997; 7: 35-45.

**Kawakami M, Okaneya T, Furihata K, Nishizawa O, Katsuyama T.**

Detection of prostate cancer cells circulating in peripheral blood by reverse transcription-PCR for *hKLK2*.  
*Cancer Res* 1997; 57: 4167-70.

**Kelly WK, Slovin S, Scher HI.**

Clinical use of posttherapy prostate-specific antigen changes in advanced prostate cancer.  
*Sem Oncol* 1996; 23: 8-14.

**Kirby RS.**

BPH: when to rule out carcinoma of the prostate.  
*Prog Clin Biol Res* 1994; 386: 333-43.

**Koch O, Miller DA, Buttler R, Lebos L, Collings D, Smith JA.**

Are we selecting the right patients for treatment of localized prostate cancer? Results of an actuarial analysis.  
*Urology* 1998; 51: 197-202.

**Koutani A, Lechevallier E, Coulange C.**

Antigène spécifique prostatique.  
*Ann Urol* 1996; 30: 257-61.

**Kurita Y, Suzuki A, Masuda H, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K.**

Transition zone volume-adjusted prostate-specific antigen value predicts extracapsular carcinoma of the prostate in patients with intermediate prostate-specific antigen levels.  
*Eur Urol* 1998; 33: 32-8.

**Lange PH.**

Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy[letter].  
*J Urol* 1998; 159: 177-8.

**Lee CT, Oesterling JE.**

Using prostate-specific antigen to eliminate the staging radionuclide bone scan.  
*Urol Clin North Am* 1997; 24: 389-94.

**Lee WR, Hanks GE, Hanlon A.**

Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations.  
*J Clin Oncol* 1997; 15: 230-8.

**Lepor H, Owens RS, Rogenes V, Kuhn E.**

Detection of prostate cancer in males with prostatism.  
*Prostate* 1994; 25: 132-40.

**Leung HY, Lai LC, Day J, Thomson J, Neal DE, Hamdy FC.**

Serum free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer.  
*Br J Urol* 1997; 80: 256-9.

**Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, et al.**

Cost-effective prostate cancer detection: reduction of low-yield biopsies.  
*Cancer* 1994; 74: 3146-58.

**Malavaud B, Salama G, Miedouge M, Vincent C, Rischmann P, Sarramon JP, et al.**

Influence of digital rectal massage on urinary prostate-specific antigen : interest for the detection of local recurrence after radical prostatectomy.  
*Prostate* 1998; 34: 23-8.

**Masters JG, Keegan PE, Hildreth AJ, Green DRJ.**

Free/total serum prostate-specific antigen ratio : how helpful is it in detecting prostate cancer?  
*Br J Urol* 1998; 81: 419-23.

**Mazeron JJ, Bolla M.**

Adénocarcinome prostatique localisé : place de la radiothérapie pelvienne après prostatectomie radicale.  
*Cancer Radiother* 1997; 1: 423-30.

**Mazur DJ, Hickam DH.**

Patient preferences for management of localized prostate cancer.  
*West J Med* 1996; 165: 26-30.

**McKee JM.**

Cues to action in prostate cancer screening.  
*Oncol Nurs Forum* 1994; 21: 1171-5.

**Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al.**

Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project.  
*J Urol* 1994; 152: 1737-40.

**Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, Hill TM, Kumar A, Rittenhouse HG, et al.**

A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum.  
*Urology* 1997; 50: 710-4.

**Nejat RJ, Katz AE, Olsson CA.**

The role of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for staging patients with clinically localized prostate cancer.  
*Semin Urol Oncol* 1998; 16: 40-5.

**Nord MP, Cluzel P, Vionnet A.**

Effet du toucher rectal sur le taux d'antigène prostatique spécifique sérique.  
*Presse Méd* 1996; 25: 577-80.

**Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A.**

The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies.  
*J Urol* 1995; 154: 2128-31.

**Oesterling J, Fuks ZVI, Lee CT, Scher HI.**

Cancer of the prostate.

In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Cancer principles and practice of oncology, 5th ed. Philadelphia (PA) :Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.1322-87*

**Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM.**

Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation.  
*Urol Clin North Am* 1993; 20: 671-80.

**Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT.**

The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests.  
*J Urol* 1994; 152: 1714-20.

**Osegbe DN.**

Prostate cancer in Nigerians: facts and nonfacts.  
*J Urol* 1997; 157: 1340-3.

**Otto A, Bär J, Birkenmeier G.**

Prostate specific antigen forms complexes with human alpha 2-macroglobulin and binds to the alpha 2-macroglobulin receptor-related protein.

*J Urol* 1998; 159: 297-303.

**Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al.**

Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases.

*Urology* 1994; 43: 649-59.

**Patel A, Dorey F, Franklin J, DeKernion JB.**

Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen.

*J Urol* 1997; 158: 1441-5.

**Phillips P.**

Report at european urology congress reflect issues of interest to aging men.

*JAMA* 1998; 279: 1333-5.

**Polito M, Minardi D, Recchioni A, Gianulis I, De Sio G, Muzzonigro G.**

Serums markers for monitoring of prostatic carcinoma.

*Prostate* 1997; 33: 208-16.

**Pollack A, Zagars GK.**

External beam radiotherapy for stage T1/T2 prostate cancer: how does it stack up?

*Urology* 1998; 51: 258-64.

**Porter AT, McEwan AJB, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al.**

Results of randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805-13.

**Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC.**

Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control.

*Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-406.

**Pruthi RS, Haese A, Huland E, Stamey TA.**

Use of serum concentration techniques to enhance early detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

*Urology* 1997; 49: 404-10.

**Randrup E, Baum N.**

Prostate-specific antigen testing for prostate cancer.

*Postgraduate Med* 1996; 99: 227-34.

**Ravery V, Hermieu JF, Hoffman P, Delmas V, Boccon-Gibod L.**

PSA post-thérapeutique, témoin d'efficacité du traitement radical du cancer localisé de la prostate.

*Prog Urol* 1996; 6: 981-6.

**Ravery V, Limot O, Tobolski F, Boccon-Gibod LA, Toublanc M, Hermieu JF, et al.**

Advances in the assessment of clinically localized prostate cancer.



*Eur Urol* 1996; 29: 257-65.

**Ravery V, de La Taille A, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Hermieu JF, Delmas V.**

Prostate specimen reevaluation in patients with organ confined prostate cancer and postoperative biological recurrence.  
*J Urol* 1996; 155: 1981-2.

**Richardson TD, Oesterling JE.**

Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen.  
*Urol Clin North Am* 1997; 24: 339-51.

**Richaud P, Salem N, Gaston R, Mauriac L, Chacon B, Bussièrès E.**

Évaluation clinique et biologique de la réponse à l'hormonothérapie néoadjuvante avant radiothérapie dans les cancers de la prostate non métastatiques.  
*Cancer Radiothér* 1998; 2: 27-33.

**Rodriguez-Rubio FI, Robles JE, Gonzales A, Arocena J, Sanz G, Diez-Caballero F, et al.**

Effect of digital rectal examination and flexible cystoscopy on free and total prostate-specific antigen, and the percentage of free prostate-specific antigen - Differences between two PSA assays.  
*Eur Urol* 1998; 33: 255-60.

**Saleem MD, Sanders H, El Naser MA, El-Galley R.**

Factors predicting cancer detection in biopsy of prostatic fossa after radical prostatectomy.  
*Urology* 1998; 51: 283-6.

**Sands ME, Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC.**

Serum prostate-specific antigen, clinical stage, pathologic grade, and the incidence of nodal metastases in prostate cancer.  
*Urology* 1994; 44: 215-20.

**Sartor CI, Strawderman MH, Lin XH, Kish KE, McLaughlin PW, Sandler HM.**

Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 941-7.

**Sassine AM, Schulman C.**

Clinical use of prostate-specific antigen in the staging of patients with prostatic carcinoma.  
*Eur Urol* 1993; 23: 348-51.

**Sauvageot J, Epstein JI.**

Immunoreactivity for prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in adenocarcinoma of the prostate: relation to progression following radical prostatectomy.  
*Prostate* 1998; 34: 29-33.

**Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillat D.**

Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. Executive summary.  
*Health Technology Assessment* 1997; 1: 1-4.

**Shiraishi T, Watanabe M, Matsuura H, Kusano I, Yatani R, Stemmermann GN, et al.**

The frequency of latent prostatic carcinoma in young males: the Japanese experience.  
*In Vivo* 1994; 8: 445-7.

**Sikaris KA, Meerkin M, Guerin MD.**

Broadsheet number 42: prostate specific antigen update.  
*Pathology* 1998; 30: 17-23.

**Smart CR.**

Prostate cancer facts and fiction.  
*J Surg Oncol* 1997; 66: 223-9.

**Smith DS, Bullock AD, Catalona WJ.**

Racial differences in operating characteristics of prostate cancer screening tests.  
*J Urol* 1997; 158: 1861-6.

**Smith DS, Catalona WJ.**

The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening.  
*J Urol* 1994; 152: 1732-6.

**Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ.**

The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen. The Washington University Experience.  
*Cancer* 1997; 80: 1852-6.

**Spevack L, Killion LT, West JC, Rooker GM, Brewer EA, Cuddy PG, et al.**

Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 543- 7.

**Stamey TA, Ekman PE, Blankenstein MA, Cooper EH, Kontturi M, Lilja H, et al.**

Tumor markers. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993.  
*Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 162: 73-87.

**Stattin P, Bergh A, Karlberg L, Tavelin B, Damber JE.**

Long-term outcome of conservative therapy in men presenting with voiding symptoms and prostate cancer.  
*Eur Urol* 1997; 32: 404-9.

**Stigelbout AM, Kiebert GM.**

A role for the sick role. Patient preferences regarding information and participation in clinical decision-making.  
*Can Med Assoc J* 1997 ; 175 : 383-9.

**Takayama TK, Lange PH.**

Radiation therapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy.  
*Urol Clin North Am* 1994; 21: 687-700.

**Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, McNeal JE, Stamey TA.**

Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies.  
*Urology* 1995; 45: 75-80.

**Thiel R, Pearson JD, Epstein JI, Walsh PC, Carter HB.**

Role of prostate-specific antigen velocity in prediction of final pathologic stage in men with localized prostate cancer.  
*Urology* 1997; 49: 716-20.

**Trygg G, Pousette A, Ekengren J, Hahn RG.**

Free and total prostate-specific antigen serum concentrations do not help to detect prostate cancer in patients with urinary outlet obstruction.  
*Br J Urol* 1997; 80: 618-22.

**Uygun MC, Erol D, Cetinkaya M, Gungeny, Laleli Y, Altug U, et al.**

The correlation between prostate-specific antigen and age.  
*Eur Urol* 1997; 32: 416-9.

**Vicini FA, Horwitz EM, Kini VR, Stromberg JS, Martinez AA.**

Radiotherapy options for localized prostate cancer based upon pretreatment serum prostate-specific antigen levels and biochemical control: a comprehensive review of the literature.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1100-10.

**Vijayakumar S, Winter K, Sause W, Gallagher MJ, Michalski J, Roach M, et al.**

Prostate-specific antigen levels are higher in african-american than in white patients in a multicenter registration study: results of RTGO 94-12.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 17: 17-25.

**Viswanath S, Palmer MA, Ojha HO, Desmond AD.**

Routine estimation of prostate specific antigen prior to clinic attendance in patients with symptoms of bladder outlet obstruction.  
*Br J Urol* 1993; 72: 187-9.

**Walsh PC, Partin AW.**

Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma.  
*Cancer* 1997; 80: 1871-4.

**Weyler J, Denekens J.**

Médecins généralistes et prévention secondaire.  
*Rev Epidém Santé Publ* 1998; 46: 73-5.

**Willis E.**

The prostatic imperative and the social relations of medical technology.  
*Int J Technol Assess Health Care* 1997; 13: 602-12.

**Witherspoon LR, Lapeyrolerie T.**

Sensitive prostate specific antigen measurements identify men with long disease-free intervals and differentiate aggressive from indolent cancer recurrences within 2 years after radical prostatectomy.  
*J Urol* 1997; 157: 1322-8.

**Wolff JM, Boeckmann W, Borchers H, Handt S, Reineke T, Jakse G, et al.**

Prostate-specific antigen: insufficient discrimination between benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostate cancer.  
*Urol Int* 1996; 57: 170-4.

**Wolff JM, Boeckmann W, Effert PJ, Handt S, Jakse G.**

Evaluation of patients with diseases of the prostate using prostate-specific antigen density.  
*Br J Urol* 1995; 76: 41-6.

**Woodrum D, French C, Shamel LB.**

Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions.  
*Urology* 1996; 48: 33-9.

**Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC.**

Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer.  
*J Urol* 1998; 159: 5-12.

**Yu H, Diamandis EP, Wong PY, Nam R, Trachtenberg J.**

Detection of prostate cancer relapse with prostate specific antigen monitoring at levels of 0.001 to 0.1 microG./L.  
*J Urol* 1997; 157: 913-8.

**Zentner PG, Pao LK, Benson MC, McMahon DJ, Schiff PB.**

Prostate-specific antigen density: a new prognostic indicator for prostate cancer.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 47-58.

**Zincke H, Bergstrahl EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, et al.**

Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution.  
*J Clin Oncol* 1994; 12: 2254-63.