

Recommandations de l'Association des urologues du Canada sur le dépistage et le diagnostic précoce du cancer de la prostate

D^r Ricardo A. Rendon¹; D^r Ross J. Mason²; D^r Karim Marzouk³; D^r Antonio Finell⁴; D^r Fred Saad⁵; D^r Alan So⁶,
D^r Philippe D. Violette^{7,8}; D^r Rodney H. Breau⁹

¹Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., Canada; ²Département d'urologie, Clinique Mayo, Rochester, Minn., États-Unis; ³Division d'urologie, Centre de cancérologie Memorial Sloan Kettering, New York, NY, États-Unis; ⁴Division d'urologie, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; ⁵Département de chirurgie (urologie), Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; ⁶Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B., Canada; ⁷Département de chirurgie, Université Western, London, Ont., Canada; ⁸Départements de chirurgie et de méthodologie de recherche en santé, Données et répercussions, Université McMaster, Hamilton, Ont., Canada; ⁹Division d'urologie, Université d'Ottawa, Ottawa, Ont., Canada

Tiré à part

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2017;11(10):298-309.
<http://dx.doi.org/10.5489/auaj.4888>

Introduction

Le cancer de la prostate demeure le cancer non cutané le plus souvent diagnostiqué chez les Canadiens et la troisième cause de décès liée au cancer. On estime que 21 600 hommes ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate en 2016 et que 4 000 hommes sont décédés des suites de cette maladie¹; cela dit, le cancer de la prostate est une maladie hétérogène dont l'évolution clinique peut aller de l'indolence à un stade menaçant le pronostic vital.

Repérer et traiter les hommes atteints d'un cancer de la prostate d'importance clinique tout en évitant le surdiagnostic et le surtraitement des cas indolents demeure un enjeu important. Plusieurs associations professionnelles ont préparé des lignes directrices sur le dépistage et le diagnostic précoce du cancer de la prostate, mais on y trouve entre elles des recommandations contradictoires. En raison de nouvelles données récentes provenant d'essais prospectifs de grande envergure avec répartition aléatoire et de l'arrivée de plusieurs nouveaux tests diagnostiques, l'Association des urologues du Canada (AUC) a élaboré les recommandations factuelles qui suivent afin de guider les cliniciens concernant le dépistage et le diagnostic précoce du cancer de la prostate. Le but de ces recommandations est de fournir des conseils sur les meilleures pratiques actuelles et de fournir des renseignements sur les nouvelles modalités diagnostiques récentes et en émergence.

Synthèse des données et élaboration des recommandations

En vue de la préparation de ces recommandations, nous avons établi *a priori* les questions suivantes en lien avec le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate, afin d'orienter les recherches dans la documentation et la synthèse des données :

1. Les Canadiens devraient-ils subir un dépistage du cancer de la prostate?
2. À quel âge le dépistage du cancer de la prostate devrait-il commencer?
3. Quand le dépistage du cancer de la prostate peut-il prendre fin?
4. À quelle fréquence doit-on procéder au dépistage du cancer de la prostate?
5. En plus de la mesure de l'antigène prostatique spécifique, quels tests sont à notre disposition pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate?

Les réponses aux quatre premières questions ont pour but d'orienter de façon générale le dépistage du cancer de la prostate. La cinquième question a pour but de fournir des renseignements sur les autres tests à notre disposition. Par conséquent, une stratégie de recherche différente a été utilisée dans ces deux cas. Pour les quatre premières questions, nous avons eu recours à une démarche en deux étapes afin de synthétiser les meilleures données publiées pour la rédaction des recommandations. D'abord, étant donné que plusieurs autres organismes professionnels ont rédigé des lignes directrices factuelles sur le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate, nous avons procédé à une revue complète de la bibliographie de ces lignes directrices. Les études tentant de répondre aux questions 1 à 4 ont été examinées en profondeur. En second lieu, afin de repérer les études qui n'avaient pas été prises en compte dans les lignes

directrices existantes, nous avons lancé une recherche par MEDLINE pour trouver les articles portant sur le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate publiés entre le 1^{er} janvier 2016 et le 2 février 2017. Pour pouvoir repérer des articles n'ayant pas encore été indexés, nous avons procédé à une recherche à l'aide de PubMed sans les filtres de MEDLINE (voir l'annexe 1 pour la stratégie de recherche). Dans le cas de la cinquième question, liée aux tests diagnostiques autres que la mesure de l'APS pouvant contribuer au dépistage précoce du cancer de la prostate, une recherche systématique a été effectuée de manière similaire sans restriction de date afin de repérer des tests non présentés dans les lignes directrices actuelles.

Les séries de cas, les rapports de cas, les revues non systématiques, les éditoriaux et les lettres à l'éditeur ont été exclus, et la stratégie de recherche s'est limitée aux articles rédigés en anglais. Des méthodologistes qualifiés ont mis en application la stratégie de recherche et deux auteurs ont examiné les titres et les résumés des études dénichées afin d'évaluer la pertinence d'une lecture des articles complets. Les niveaux de données et les grades des recommandations sont fondés sur la version modifiée par l'International Consultation on Urologic Diseases du système de classification de 2009 de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine².

Mesure de l'APS

1. L'AUC propose aux cliniciens d'offrir la mesure de l'APS aux hommes dont l'espérance de vie dépasse 10ans. La décision de procéder ou non à la mesure de l'APS devrait être fondée sur un processus décisionnel conjoint une fois abordés les avantages et risques potentiels associés au dépistage (niveau 1; grade B).

Justification : Le dépistage du cancer de la prostate est l'un des enjeux les plus controversés en urologie et en médecine préventive. Les recommandations concernant la mesure de l'APS étant variées, il n'existe aucun consensus parmi les organismes professionnels et gouvernementaux (tableau supplémentaire 1). De nombreuses associations professionnelles, notamment l'American Urological Association³, le National Comprehensive Cancer Network⁴, l'Association européenne d'urologie⁵ et l'American College of Physicians⁶, recommandent d'offrir la mesure de l'APS aux hommes qui se montrent intéressés après une discussion approfondie sur les risques et avantages de ce test. En outre, la United States Preventative Services Task Force (USPSTF) a récemment recommandé une démarche décisionnelle conjointe similaire chez les hommes de 50 à 69 ans (version toujours préliminaire au moment de la publication du présent guide de pratique) alors qu'auparavant, elle recommandait de ne pas recourir à la mesure de l'APS comme test de dépistage⁷. À l'inverse, le Groupe d'étude canadien sur

Tableau 1. Résultats les plus récents de trois essais contrôlés avec répartition aléatoire portant sur la mesure de l'APS

	PLCO (mise à jour de 2017) ¹⁵	ERSPC (mise à jour de 2014) ¹⁶	Goteborg (mise à jour de 2014) ¹⁷
n	76 683	162 243	20 000
Age	55-74 ans	55-69 ans	50-64 ans
Endroits	10 centres aux É.-U.	8 pays européens	1 ville (Göteborg, Suède)
Intervention	APS chaque année x 6 ans Toucher rectal annuel x 4 ans	APS aux 4 ans (dans la plupart des centres) Certains centres offrent le toucher rectal	APS aux 2 ans
Suivi médian actuel	15 ans	13 ans	18 ans
Définition d'un test positif	PAPS > 4 ng/mL Toucher rectal anormal	APS > 3 ng/mL (la plupart des centres)	APS > 2,5 ng/mL (à partir de 2005) APS > 2,9 ng/mL (à partir de 1999-2004) APS > 3,4 ng/mL (à partir de 1995-98)
Décès liés au cancer de la prostate	Témoins : 244 Dépistage : 255	Témoins : 545 Dépistage : 355	Témoins : 122 Dépistage : 79
Rapport des taux de SSC (IC à 95 %)	1.04 (0.87-1.24)	0.79 (0.69-0.91)	0.58 (0.46-0.72)
NSDp	s.o.	1:781	1:139
NSDi	s.o.	1:27	1:13

SSC : survie spécifique au cancer de la prostate; ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; NSDp : nombre de sujets requis – dépistage; NSDi : nombre de sujets requis – diagnostic; PLCO : essai sur le dépistage (Prostate, Lung, Colon, and Ovarian); APS : antigène prostatique spécifique.

les soins de santé préventifs (GECSSP) a émis une faible recommandation contre le recours à la mesure de l'APS chez les hommes de tout âge⁸; cela dit, plusieurs mises à jour importantes d'études de populations de grande envergure ont été publiées depuis la parution des résultats de ce groupe d'étude, et nous incluons dans ce guide un résumé des données pour et contre le dépistage du cancer de la prostate.

Six essais contrôlés avec répartition aléatoire ont examiné le rôle de la mesure de l'APS comme méthode de dépistage du cancer de la prostate chez l'adulte⁹⁻¹⁴; cependant, on note un risque important de biais avec trois de ces études, qui ne sont généralement pas prises en compte quand il s'agit de peser le pour et le contre du dépistage du cancer de la prostate. Ainsi, trois essais contrôlés avec répartition aléatoire, tous ayant été récemment mis à jour, constituent l'ensemble

des données crédibles de niveau 1 sur le dépistage du cancer de la prostate : l'essai PLCO (Prostate, Lung, Colon, and Ovarian) sur le dépistage⁹, l'essai ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)¹⁰ et l'essai de Göteborg avec répartition aléatoire portant sur la mesure de l'APS (tableau 1)¹¹.

L'essai PCLO était un essai nord-américain incluant 76 683 hommes âgés de 55 à 74 ans provenant de 10 centres où les sujets étaient randomisés pour subir un dépistage systématique ou recevoir des soins standards⁹. Dans la mise à jour récemment publiée, comprenant 15 années de suivi, on n'observe toujours aucune différence dans la mortalité spécifique du cancer de la prostate entre le groupe d'intervention (dépistage) et le groupe témoin¹⁵; cela dit, plusieurs limites importantes peuvent avoir atténué ce résultat. D'abord, on a noté une contamination considérable entre les groupes de l'étude, puisque plus de 80 % des sujets du groupe témoin ont subi au moins une mesure de l'APS pendant l'étude. Ce taux élevé de contamination entraîne une distorsion des résultats en faveur de l'absence de différence dans les taux de mortalité due au cancer de la prostate.

L'étude ERSPC est un ensemble d'essais avec répartition aléatoire menés dans huit pays européens et incluant 162 243 hommes de 55 à 69 ans. Les essais différaient sur certains aspects, mais dans tous, les hommes étaient randomisés pour subir un dépistage systématique ou recevoir des soins standards¹⁰. Après 13 ans de suivi, on a noté une réduction de 21 % du risque relatif de mortalité liée au cancer de la prostate¹⁶. En matière de réduction absolue du risque, cela équivaut à 1,28 décès lié au cancer de la prostate de moins pour chaque tranche de 1 000 hommes ayant subi un dépistage ou 781 hommes subissant un dépistage et 27 hommes subissant le traitement pour prévenir un décès par cancer de la prostate. Dans l'étude suédoise menée à Göteborg auprès de 20 000 patients de 50 à 64 ans au moment de l'inscription, une réduction similaire de la mortalité par cancer de la prostate a été observée après jusqu'à 18 ans de suivi, avec une réduction de 42 % du risque relatif et 139 patients invités à subir un dépistage pour prévenir chaque décès par cancer de la prostate¹⁷. Même si on a aussi noté une contamination des groupes témoins dans les essais ERSPC et de Göteborg, la proportion estimée de patients du groupe témoin qui ont subi une mesure de l'APS est significativement moins importante que dans l'essai PLCO^{11,18,19}. Dans l'ensemble, en fonction des données publiées provenant d'essais contrôlés avec répartition aléatoire, il semble que le dépistage systématique par mesure de l'APS entraîne une réduction de la mortalité par cancer de la prostate. Pour étayer les résultats de ces études déjà publiées, les résultats initiaux de l'essai avec répartition aléatoire sur la mesure de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (essai CAP), un essai de grande envergure mené auprès de plus de 400 000 patients au Royaume-Uni

randomisés pour subir un dépistage par mesure de l'APS ou pour recevoir des soins standards, fourniront probablement plus de renseignements sur les effets de la mesure de l'APS dans un avenir rapproché²⁰.

On dispose également de données moins solides tirées d'études épidémiologiques sur l'effet de la mesure de l'APS. Le taux de mortalité par cancer de la prostate a diminué depuis l'introduction du dépistage par mesure de l'APS en Amérique du Nord²¹⁻²³. Nous ne pouvons pas savoir avec certitude pourquoi la mortalité a diminué, mais les études de modélisation indiquent que la contribution la plus plausible et la plus importante à la réduction de la mortalité provient du dépistage²³⁻²⁷. Par ailleurs, on note une diminution de l'incidence du diagnostic de cancer de la prostate ces dernières années aux États-Unis, qui est probablement due à une diminution du dépistage²⁸⁻³⁰, diminution qui a été associée à une tendance vers un stade supérieur au moment du diagnostic et une hausse de la fréquence des cas de métastases^{30,31}. Bien que plus de temps soit requis avant de pouvoir déterminer si cette tendance récente entraînera une augmentation de la mortalité par cancer de la prostate, nous pensons que la réduction de la morbidité liée au cancer de la prostate avancé et métastatique est en soi une issue importante. Même si ces observations n'ont pas été directement utilisées par le groupe d'experts au moment de formuler la recommandation concernant le dépistage par mesure de l'APS, le risque sous-jacent de sous-diagnostic d'un cancer à risque élevé demeure une source de préoccupation.

Les données à notre disposition laissent entendre l'existence d'avantages liés au dépistage du cancer de la prostate en termes de réduction de la mortalité, mais il existe également des risques potentiels importants de surdiagnostic et de surtraitement. En effet, chez jusqu'à 67 % des hommes ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate après dépistage, le cancer de la prostate se révélera sans importance clinique, et on jugera qu'il aurait été peu susceptible d'entraîner une hausse de la morbidité ou de la mortalité s'il n'avait jamais été décelé³²⁻³⁶. Ainsi, en cas de recours au dépistage, les hommes présentant un cancer sans importance clinique peuvent être exposés inutilement aux risques potentiels de la biopsie prostatique et du traitement en plus des répercussions psychologiques qui accompagnent un diagnostic de cancer de la prostate. L'utilisation accrue de la surveillance active du cancer de la prostate à faible risque au Canada a été une étape importante dans la réduction du surtraitement du cancer de la prostate; cependant, la surveillance active n'élimine pas la question du surdiagnostic et est en elle-même associée à d'importants facteurs pouvant altérer la qualité de vie³⁷. Compte tenu de ces risques, il est impératif de distinguer non seulement le diagnostic de cancer de la prostate du traitement de ce cancer, mais de mettre en place de meilleures méthodes de dépistage et de diagnostic précoce afin de réduire le risque de détection d'un cancer à portée clinique nulle.

L'AUC reconnaît que la mesure de l'APS peut ne pas être la meilleure option pour tous les hommes. Il est difficile de peser les avantages et les risques de la mesure de l'APS, et les valeurs personnelles auront beaucoup d'influence. En tant que telle, la décision de procéder ou non au dépistage du cancer de la prostate est, et restera probablement, une décision personnelle. Dans ce processus décisionnel, l'AUC recommande aux fournisseurs de soins de santé de discuter en profondeur avec leurs patients des risques et avantages potentiels de la mesure de l'APS en vue de prendre une décision conjointe.

Meilleures pratiques de dépistage

Lorsqu'on procède au dépistage du cancer de la prostate, l'objectif global devrait être la détection précoce d'un cancer de la prostate cliniquement important chez les hommes en bonne santé tout en minimisant la détection et le traitement des cancers à faible risque. Les études sur le dépistage sont difficiles à mener en raison du grand nombre de participants requis, du risque de contamination, des patients perdus de vue pendant le suivi et de nombreuses autres embûches. Il n'est pas possible d'évaluer directement la plupart des questions concernant le choix du moment et la mesure de l'APS. Dans ce contexte, l'AUC fournit les recommandations suivantes en fonction des critères d'inclusion des essais avec répartition aléatoire et des études d'observation de haute qualité pour encourager un dépistage « intelligent ». Nos objectifs sont de maintenir les avantages et d'atténuer les risques associés au dépistage.

2. **Pour les hommes qui choisissent de subir un dépistage de l'APS, nous suggérons d'entreprendre les mesures de l'APS à 50 ans chez la plupart des hommes et à 45 ans chez les hommes présentant un risque accru de cancer de la prostate (niveau 3; grade C).**

Justification : Bien que l'âge optimal pour commencer à mesurer l'APS n'ait pas été rigoureusement étudié, notre recommandation de commencer la mesure de l'APS à 50 ans repose sur l'essai de Göteborg avec répartition aléatoire, qui fournit des données sur les avantages du dépistage chez les hommes à partir de cet âge¹¹; cependant, les résultats des études d'observation portent à croire que certains hommes peuvent bénéficier de la mesure de l'APS à un âge plus précoce, par exemple en raison d'un risque de près de 5 % d'apparition d'un cancer de la prostate mortel dans les 15 ans pour les hommes de 45 à 49 ans affichant un taux d'APS > 4 ng/mL^{38,39}. Quels hommes bénéficieront de la mesure précoce de l'APS n'est pas clair, mais des antécédents familiaux évoquent un risque considérablement accru de diagnostic de cancer de la prostate à un âge plus jeune. En particulier, les hommes de moins de 50 ans ayant des

antécédents familiaux de cancer de la prostate chez un parent de premier ou deuxième degré courent un risque environ cinq fois et deux fois plus élevé de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate, respectivement³⁸.

Les avantages et les risques potentiels de la mesure de l'APS chez les hommes de moins de 45 ans n'ont pas été étudiés de manière prospective; cependant, une étude cas-témoins publiée récemment, nichée dans la cohorte de l'étude PHS (Physicians Health Study), a révélé que le risque de présenter un cancer de la prostate métastatique dans les 15 ans chez les hommes de ce groupe d'âge était très faible, même chez les hommes dont le taux d'APS se situait dans le décile supérieur³⁸. Ainsi, la mesure de l'APS chez ces hommes peut conduire à des biopsies et des diagnostics peu susceptibles de procurer des avantages. Le retard potentiel dans le diagnostic chez la petite proportion d'hommes à cet âge ayant un cancer de la prostate d'importance clinique semble peu susceptible de conduire à une occasion manquée de procéder à un traitement curatif.

Ces recommandations ne visent pas les hommes présentant des mutations connues de la lignée germinale associées à l'apparition d'un cancer de la prostate (p. ex. *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13*). Dans ces cas, une stratégie personnalisée de dépistage conviendra le mieux, après consultation d'un généticien clinique.

3. **Pour les hommes qui choisissent de subir une mesure de l'APS, nous suggérons que les intervalles entre les tests soient déterminés au cas par cas en fonction des taux antérieurs d'APS (figure 1).**
 - a. **Pour les hommes dont le taux d'APS est < 1 ng/mL, refaire la mesure de l'APS tous les quatre ans (niveau 3; grade C).**
 - b. **Pour les hommes dont le taux d'APS est de 1-3 ng/mL, refaire la mesure de l'APS tous les deux ans (niveau 3; grade C).**
 - c. **Pour les hommes dont le taux d'APS est > 3 ng/mL, envisager de refaire la mesure de l'APS à des intervalles plus courts ou d'avoir recours à des stratégies d'appoint de dépistage (niveau 4; grade C).**

Justification : Bien que la fréquence à laquelle la mesure de l'APS est effectuée n'ait pas été rigoureusement étudiée jusqu'à présent, nous pouvons extrapoler les données des essais cliniques existants et des études d'observation pour fournir des conseils sur ce point. En particulier, les hommes des groupes ayant subi le dépistage dans les essais ERSPC et de Göteborg ont subi ces tests à des intervalles de quatre et deux ans, respectivement, ce qui constitue le fondement de nos recommandations.

Pour les hommes dont le taux d'APS est < 1 ng/mL, des intervalles plus longs entre les mesures de l'APS sont appropriés. En effet, une grande étude prospective de cohorte, incluant des hommes soumis à un dépistage annuel par

mesure de l'APS, a observé que les hommes ayant un taux d'APS < 1 ng/mL avaient un taux de détection du cancer de la prostate sur 10 ans de seulement 3,4 %, dont 90 % étaient considérés comme à faible risque⁴⁰. En outre, l'étude cas-témoins nichée mentionnée ci-dessus a noté que le risque de présenter une maladie métastatique dans les 15 ans pour un homme de tout âge avec un taux d'APS < 1 ng/mL est très faible³⁹. En tant que tel, il est peu probable qu'un intervalle plus long entre les mesures de l'APS chez ces hommes entraîne une augmentation de la morbidité ou de la mortalité par cancer de la prostate; il réduira potentiellement le risque de surdétection en raison du biais lié au temps ou des fluctuations naturelles des taux d'APS.

D'autre part, à mesure que les taux d'APS initiaux dépassent 1 ng/mL, le risque à moyen terme de présenter non seulement un cancer de la prostate, peu importe le grade, mais aussi un cancer de la prostate d'importance clinique augmente considérablement³⁹⁻⁴¹. Nous recommandons donc que ces hommes, s'ils choisissent de subir une mesure de l'APS, subissent ce test tous les deux ans. L'essai ERSPC considérait comme étant un résultat positif tout taux d'APS de 3 ng/mL, tandis que l'essai de Göteborg considérait comme positif un taux situé entre 2,5 et 3,4 ng/mL (selon l'année de l'étude). Ainsi, la fréquence optimale des mesures de l'APS chez les hommes dont les taux étaient supérieurs à ces niveaux est inconnue. Pour les hommes ayant un taux d'APS > 3 ng/mL, on peut envisager des intervalles plus courts. En outre, les stratégies d'appoint qui évaluent le risque de cancer d'importance clinique peuvent être utiles pour la prise de décision concernant la biopsie chez ces hommes (voir ci-dessous).

4. **Pour les hommes qui choisissent de subir une mesure de l'APS, nous suggérons que l'âge pour arrêter la mesure de l'APS soit fondé sur le taux d'APS actuel et sur l'espérance de vie.**
 - a. **Pour les hommes de 60 ans ayant un taux d'APS < 1 ng/mL, envisager de mettre fin aux mesures de l'APS (niveau 2; grade C).**

- b. **Pour tous les autres hommes, arrêter la mesure de l'APS à 70 ans (niveau 2; grade C).**
- c. **Pour les hommes ayant une espérance de vie de moins de 10 ans, arrêter la mesure de l'APS (niveau 4; grade C).**

Justification : Pour les hommes de 60 ans dont le taux d'APS est < 1 ng/mL, le risque de présenter un cancer métastatique de la prostate ou de décéder d'un tel cancer est faible^{39,42,43}. Dans une grande étude de population comparant deux cohortes d'hommes (une subissant le dépistage et l'autre, non), l'incidence cumulative sur 15 ans de cancer métastatique de la prostate était faible dans les deux cohortes chez les hommes ayant un taux d'APS < 1 ng/mL à 60 ans (0,4 % et 0 %, respectivement)⁴². En outre, une étude cas-témoins nichée dans la cohorte n'ayant pas subi le test de dépistage a révélé que le risque de recevoir un diagnostic de cancer métastatique de la prostate à l'âge de 85 ans était de 0,5 % chez les hommes ayant un taux d'APS < 1 ng/mL à 60 ans⁴³. En revanche, pour les hommes de cet âge ayant un taux d'APS supérieur à 1 ng/mL, le risque de présenter un cancer de la prostate potentiellement mortel augmente considérablement selon le taux d'APS et, par conséquent, le dépistage peut raisonnablement être poursuivi.

Les hommes de plus de 70 ans affichent la plus forte incidence de surdiagnostic du cancer de la prostate, et plusieurs études ont indiqué que le dépistage dans ce groupe d'âge n'est probablement pas bénéfique^{16,27,44}. En effet, une étude de population de grande envergure a révélé que le risque de surdiagnostic de cancer de la prostate augmente considérablement avec l'âge et atteint son niveau le plus élevé chez les hommes de plus de 70 ans. En outre, l'essai ERSPC a révélé que le fait d'entreprendre le dépistage passé 70 ans n'a pas entraîné de réduction de la mortalité par cancer de la prostate¹⁶. Par ailleurs, une étude de modélisation bien réalisée à partir des données de l'essai ERSPC a montré que tout avantage potentiel du dépistage chez les hommes de plus de 70 ans était annulé par les effets néfastes de ce

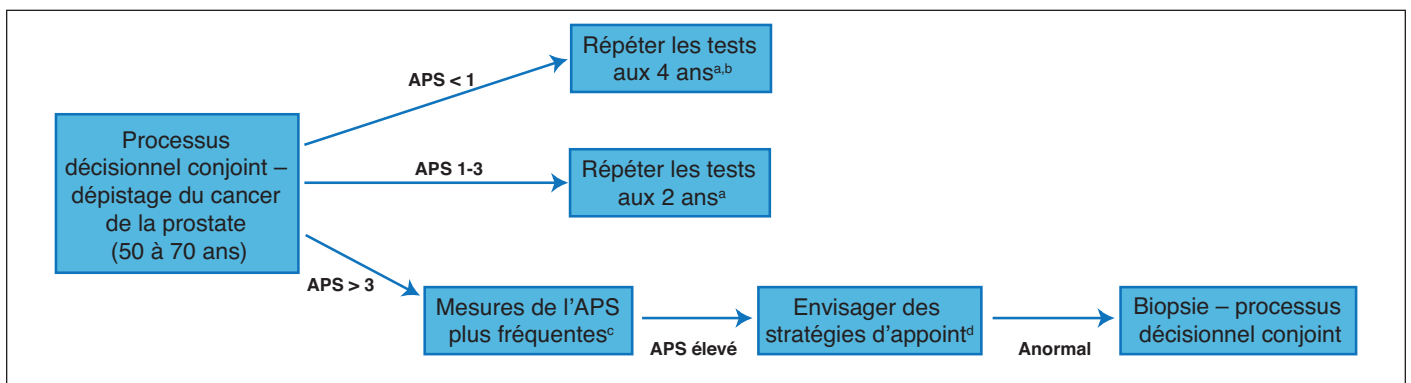


Fig. 1. Voie de dépistage du cancer de la prostate. ^aMettre fin au dépistage si l'espérance de vie est < 10 ans; ^bEnvisager de mettre fin au dépistage si l'âge est > 60 et l'APS < 1 ng/mL; ^cOn peut envisager un intervalle plus court; la fréquence optimale reste inconnue; ^dSoit calculateurs du risque, % d'APS libre, etc. APS : antigène prostatique spécifique.

dépistage sur la qualité de vie²⁷. Ainsi, nous recommandons que les mesures de l'APS chez les hommes ne présentant aucun symptôme soient interrompues à l'âge de 70 ans; cependant, pour les hommes de 70 ans intéressés et en excellente santé, on peut envisager la mesure de l'APS, si on tient compte du manque de données empiriques dans ce groupe d'âge. Chez ces hommes, poursuivre la mesure de l'APS est en fait une question de jugement clinique et de préférence personnelle.

Pour les hommes présentant un risque élevé de mortalité liée à des maladies concomitantes, il est peu probable que la mesure de l'APS comporte des avantages⁴⁵. L'AUC reconnaît que l'évaluation de l'espérance de vie n'est pas chose facile⁴⁶. Néanmoins, il est recommandé que les médecins tiennent compte de l'état de santé général d'un patient et des risques concomitants de mortalité lorsqu'ils envisagent d'offrir ou non la mesure de l'APS. Si l'espérance de vie est limitée par d'autres maladies graves ou des affections concomitantes, le dépistage de l'APS ne doit pas être entrepris ou peut être cessé.

Stratégies d'appoint pour l'amélioration du diagnostic précoce du cancer de la prostate

Les deux dernières décennies ont vu l'élaboration ou l'évaluation de plusieurs mesures d'appoint potentielles susceptibles d'augmenter les avantages ou de réduire les risques associés au dépistage en plus de la mesure de l'APS. Plus précisément, la cinétique de l'APS, la densité de l'APS, le pourcentage d'APS libre, les panels de biomarqueurs et les calculateurs de risque de cancer de la prostate peuvent aider à sélectionner des patients présentant un risque plus élevé ou plus faible de cancer d'importance clinique. L'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRMmp) peut également être utile chez certains. Ci-dessous nous fournissons un résumé des modalités les plus utilisées parmi celles qui sont actuellement offertes.

IRMmp

Récemment, Action Cancer Ontario (ACO) a publié des recommandations sur l'utilisation de l'IRMmp dans le diagnostic initial du cancer de la prostate à partir d'une revue systématique de la littérature⁴⁷. L'AUC approuve ces lignes directrices et leurs recommandations sont résumées ci-dessous.

5a. Chez les patients présentant un risque élevé de cancer de la prostate d'importance clinique (selon les taux d'APS et/ou les nomogrammes) qui n'ont jamais subi de biopsie, une IRMmp suivie d'une biopsie ciblée (biopsie dirigée contre les foyers cancéreux soupçonnés décelés par IRMmp) ne doit pas être considérée comme la norme thérapeutique.

Énoncé de qualification : Le groupe d'experts ayant formulé les lignes directrices d'ACO a déterminé que les données corroborant l'utilité de l'IRMmp chez les patients n'ayant pas subi de biopsie sont limitées et que les études publiées sont de qualité médiocre à modérée. En outre, ils ont constaté que les études publiées indiquent que les aspects diagnostiques de l'IRMmp dans ce contexte sont médiocres à modérés (en particulier en ce qui concerne la spécificité et la valeur prédictive positive).

Depuis la publication des lignes directrices de l'ACO, une autre étude de cohorte multicentrique et prospective importante a été publiée qui évaluait l'utilité diagnostique de l'IRMmp chez les hommes à risque de cancer de la prostate⁴⁸. L'étude PROMIS a comparé l'exactitude de l'IRMmp avec la biopsie par échographie transrectale pour évaluer l'utilité de l'IRMmp comme méthode de triage afin de déterminer quels hommes présentant un taux élevé d'APS pourraient éviter les biopsies. Au total, 576 hommes chez qui on soupçonnait un cancer de la prostate ($APS \leq 15$ ng/mL) ont subi une IRMmp suivie d'une échographie transrectale et d'une biopsie « template » de la prostate avec densité d'échantillonnage élevé. Dans l'ensemble, l'IRMmp a affiché une sensibilité modérée et une valeur prédictive négative concernant les cas de cancer où le score de Gleason est $\geq 3 + 4$ (88 % et 76 %, respectivement), mais la spécificité et la valeur prédictive positive étaient médiocres (45 % et 65 %, respectivement). Dans l'ensemble, nous croyons que les résultats de cette étude ne vont pas à l'encontre des conclusions de l'ACO, et le comité des lignes directrices de l'AUC est d'accord avec la recommandation voulant que l'IRMmp ne doive pas être utilisée de façon systématique chez les patients n'ayant jamais subi de biopsie.

5b. Chez les hommes qui avaient subi une biopsie systématique échoguidée dont les résultats étaient négatifs et qui montrent un risque croissant de cancer de la prostate d'importance clinique depuis la biopsie antérieure (par exemple, augmentation continue du taux d'APS et/ou modification des résultats du toucher rectal), l'IRMmp suivie d'une biopsie ciblée peut être envisagée pour aider à repérer plus de cas de cancer de la prostate d'importance clinique par rapport à plusieurs biopsies systématiques échoguidées.

Énoncé de qualification : Le groupe d'experts ayant formulé les lignes directrices de l'ACO a déterminé que les patients qui avaient subi une biopsie systématique échoguidée dont les résultats étaient négatifs et qui présentent un risque croissant de cancer de la prostate d'importance clinique peuvent bénéficier d'un examen par IRMmp avant la répétition de la biopsie. Bien que la qualité des données variait de pauvre à modérée, une tendance persistante a émergé montrant que l'IRMmp suivie d'une biopsie ciblée détecte un nombre

plus élevé de cancers de la prostate d'importance clinique par rapport à la biopsie échoguidée systématique répétée. Ainsi, nous convenons avec l'ACO que l'IRMmp peut être envisagée avant de subir une nouvelle biopsie de la prostate; cependant, l'AUC reconnaît que cette démarche peut avoir des limites pratiques, comme l'accès en temps opportun à l'IRM et les variations dans la qualité et l'interprétation.

Cinétique de l'APS

La vélocité annuelle de l'APS (VAPS) ou le temps de doublement de l'APS (TDAPS) peuvent être établis à partir de mesures en série de l'APS au fil du temps. Les rapports antérieurs ont montré qu'une VAPS supérieure à 0,75 ng/mL/an peut indiquer un risque accru de cancer de la prostate⁴⁹. De plus, les données provenant d'études longitudinales ont montré qu'une VAPS supérieure à 0,35 ng/mL/an (lorsque l'APS total est < 4,0 ng/mL) est associée à un risque relatif plus élevé de décès par cancer de la prostate⁵⁰, ce qui porte à croire que la VAPS peut être utilisée comme marqueur pronostique potentiel de cancer agressif; cependant, d'autres études, y compris une grande revue systématique de 64 articles, ont révélé qu'il existe des données contradictoires sur la valeur ajoutée de la VAPS par rapport au taux absolu d'APS seul⁵¹⁻⁵³. Il est clair qu'une augmentation soutenue et substantielle de l'APS au fil du temps est source de préoccupation et justifie des examens plus poussés. En outre, un taux d'APS stable ou en déclin est rassurant chez les hommes ayant des taux d'APS élevés qui dépassent légèrement les seuils reconnus. **L'AUC ne recommande pas d'utiliser la VAPS seule pour la prise de décision clinique chez les hommes subissant un dépistage de routine; cependant, la VAPS peut fournir des renseignements supplémentaires sur le risque de cancer de la prostate d'un patient.**

Densité de l'APS

La densité de l'APS (DAPS) est obtenue en divisant le taux sérique d'APS par le volume de la prostate. On a suggéré un seuil de DAPS > 0,15 ng/mL/cm³ afin de repérer les hommes à risque de cancer de la prostate, et les études ont également associé un DAPS plus élevé avec des caractéristiques pathologiques défavorables au moment de la prostatectomie^{54,55}; cela dit, ces résultats n'ont pas été validés par d'autres études^{56,57}. La variabilité substantielle interobservateur de l'estimation du volume prostatique à l'échographie soulève également d'autres questions concernant la fiabilité de la DAPS^{58,59}. **En raison du manque de validation empirique, l'utilisation de la DAPS seule pour la prise de décision clinique est déconseillée; cependant, on peut l'envisager comme méthode d'appoint chez les hommes dont on connaît le volume prostatique.**

Pourcentage d'APS libre

La mesure du pourcentage d'APS libre a été étudiée comme outil de stratification des risques visant à distinguer les hommes à risque de cancer de la prostate de ceux dont l'élévation du taux d'APS provient de causes bénignes. Plusieurs études ont montré l'utilité potentielle du pourcentage d'APS libre dans le repérage des hommes atteints de cancer⁶⁰⁻⁶⁴. Dans une vaste étude multicentrique et prospective, un cancer de la prostate (peu importe le grade) a été décelé chez 56 % des hommes dont le ratio APS libre/APS total était inférieur à 0,10 (pour les hommes dont l'APS se situait entre 4 et 10 ng/mL), alors qu'un cancer a été décelé chez 8 % des hommes dont le ratio était supérieur à 0,25⁶⁵. Dans une publication récente, un total de 6 982 mesures du ratio APS libre/APS total ont été obtenues d'un seul établissement sur une période de 12 ans. Le pourcentage d'APS libre utilisé comme marqueur a montré des niveaux élevés de rendement, avec la possibilité d'éviter 66 % des biopsies prostatiques inutiles⁶⁶. En outre, il a été noté que, tout comme le taux d'APS, le pourcentage d'APS libre peut fluctuer, soulignant par conséquent la nécessité de répéter les tests avant la prise de décision clinique. **L'utilisation du pourcentage d'APS libre seul pour la prise de décision clinique n'est pas recommandée; cependant, le pourcentage d'APS libre peut être utile pour estimer le risque de maladie sous-jacente chez les hommes avec des hausses du taux d'APS (niveau 2; grade C).**

Biomarqueurs

1. Panel de 4 kallikréines (score 4K[®])

Le panel de quatre kallikréines, ou score 4K, est un test offert sur le marché combinant l'APS total, l'APS libre, l'APS intact et la kallikréine humaine 2 avec l'âge, les résultats du toucher rectal et le statut biopsique préalable afin de générer une estimation du risque d'héberger un cancer de score de Gleason ≥ 7 . Créé à l'origine en utilisant les données des études ERSPC et ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment)⁶⁷⁻⁶⁹, son utilité clinique par rapport à l'APS seul dans la détection d'un cancer de la prostate de haut grade a été étayée. Le test a été validé dans plusieurs études ultérieures évaluant les hommes ayant subi un dépistage, les hommes ne subissant pas de tests de dépistage et les hommes ayant eu un résultat négatif à une biopsie antérieure^{67,68,70-73} (aire sous la courbe [ASC] de 0,71–0,82). Le score 4K a également été validé dans une vaste étude prospective menée auprès de 1 012 hommes dans 26 centres différents aux États-Unis⁷⁴. Le score 4K a démontré une meilleure capacité de prédiction d'un cancer lié à un score de Gleason ≥ 7 par rapport au modèle modifié de calcul du risque de prévention du cancer de la prostate 2.0 (ASC 0,82 contre 0,74; $p < 0,0001$).

L'impact clinique potentiel du score 4K sur la prise de décision concernant la biopsie a également été évalué.

Le test a influencé une telle prise de décision chez 89 % des hommes et a réduit le taux de biopsies de 65 % chez 611 hommes qui ont été évalués par les urologues en milieu universitaires et communautaires⁷⁵. À l'origine créé pour être utilisé chez les hommes dont le taux d'APS était < 10 ng/mL, son utilisation a également été élargie et validée chez les hommes ayant un taux d'APS allant jusqu'à 25 ng/mL⁷⁶.

2. Indice de santé prostatique (ISP®)

L'indice de santé de la prostate (ISP) est un test offert sur le marché dérivé de la mesure de l'APS et de ses diverses formes (APS total, APS libre et APS [-2] pro) créé à l'origine pour évaluer le risque de porter un cancer lié à un score de Gleason de 7 ou plus chez les hommes dont le taux d'APS se situe entre 2 et 10 ng/mL⁷⁷. L'utilisation du test a d'abord été validée dans un essai prospectif multi-institutionnel évaluant 892 hommes pour la présence de cancer de la prostate de score de Gleason $\geq 4 + 3$, ce qui a révélé que l'ISP pourrait permettre une meilleure distinction des patients atteints ou non d'un cancer d'importance clinique par rapport à l'APS et au ratio APS libre/APS total (ASC de 0,72 contre 0,67)⁷⁸. Des études de validation subséquentes ont confirmé cette observation, montrant que l'ISP peut surpasser l'APS total et le pourcentage d'APS libre dans la prévision d'un cancer à haut risque, y compris chez les hommes n'ayant jamais subi de biopsie^{79,80}. De plus, dans une grande étude multicentrique prospective, l'ISP a considérablement amélioré le rendement des calculateurs de risque des études PCPT et ERSPC (voir ci-dessous) chez les hommes dont le taux d'APS était compris entre 2 et 10 ng/mL pour prédire le risque d'un cancer lié à un score de Gleason ≥ 7 ⁸¹. Une étude de cohorte multicentrique évaluant l'utilité clinique de l'ISP a révélé que cet outil réduisait les biopsies inutiles de 36 % et que seuls 2,5 % des cancers de haut grade n'étaient pas diagnostiqués⁸⁰.

Lors de la comparaison de l'ISP et du score 4K, les deux tests semblent montrer une capacité discriminatoire similaire dans la prédiction du cancer de la prostate à risque élevé chez les hommes ayant un taux d'APS compris entre 3 et 15 ng/mL (ASC : score 4K, 0,718 vs ISP, 0,711)⁸².

3. Score ACP3 (antigène anticancer de la prostate 3)

L'antigène anticancer de la prostate 3 (ACP3) est un gène d'ARN non codant qui n'est exprimé que dans la prostate et est surexprimé en présence de cancer de la prostate. Contrairement au score 4K et à l'ISP, qui sont fondés sur des mesures sériques, l'ACP3 est mesuré à partir d'un échantillon d'urine obtenu après toucher rectal.

Des études multiples évaluant l'ACP3 chez les hommes soumis à une biopsie répétée ont montré une précision diagnostique accrue pour la détection du cancer de la prostate par rapport à la mesure de l'APS seule⁸³⁻⁸⁶. Dans une vaste étude multicentrique et prospective menée auprès de 466 hommes ayant des antécédents de biopsie négative,

ceux avec un score inférieur à 25 étaient presque cinq fois plus susceptibles d'avoir une biopsie répétée négative par rapport à ceux ayant un score ≥ 25 ⁸⁶; cependant, le rôle de l'ACP3 chez les hommes sans antécédents de biopsie demeure incertain. Dans une étude prospective de validation menée par l'Institut national du cancer, le rendement de l'ACP3 a été évalué chez 859 hommes inscrits dans 11 centres⁸⁷. Chez les patients n'ayant pas subi de biopsie, on a noté un taux élevé de cancers non diagnostiqués de haut grade (13 %) en utilisant un score d'ACP3 < 20, contre 3 % dans les cas de biopsies répétées⁸⁷.

Chez les hommes affichant un taux d'APS modérément élevé, le score 4K, l'ISP et l'ACP3 peuvent améliorer la prédiction du cancer de la prostate d'importance clinique et fournir des renseignements supplémentaires par rapport au taux d'APS seul; cependant, l'AUC reconnaît que ce sont des tests coûteux qui ne sont pas financés actuellement par le régime de santé au Canada. À l'heure actuelle, en fonction des données à notre disposition, l'AUC n'encourage pas l'utilisation généralisée de ces tests.

Calculateurs du risque de cancer de la prostate

Plusieurs nomogrammes du risque de cancer de la prostate ont été mis au point pour aider à déceler un cancer de la prostate ayant une portée clinique⁸⁸. Une étude systématique avec méta-analyse bien menée a examiné la précision diagnostique de multiples nomogrammes de risque de cancer de la prostate⁸⁸; cependant, la plupart des nomogrammes disponibles sont restés non testés ou mal validés. Dans les six nomogrammes avec une validation adéquate dans plusieurs populations d'étude, les propriétés discriminatoires pour la détection du cancer de la prostate étaient modérées (ASC de 0,66-0,79) et la plupart n'ont pas évalué l'étalement⁸⁸. En outre, la plupart des nomogrammes n'ont pas été validés de manière à permettre de prédire un cancer d'importance clinique.

À l'heure actuelle, les calculateurs de risque de cancer de la prostate les plus largement utilisés pour la prédiction d'un cancer cliniquement significatif comprennent le calculateur PCPT (PCPT-RC)^{89,90} et le calculateur ERSPC (ERSPC-RC)⁹¹. Le PCPT-RC utilise des facteurs cliniques, y compris l'âge, le taux d'APS, l'origine ethnique, les antécédents familiaux, les résultats du toucher rectal et les résultats de biopsies antérieures pour évaluer séparément le risque de cancer de la prostate à faible risque et à risque élevé (score de Gleason ≥ 7 à la biopsie). De son côté, l'ERSPC-RC utilise le taux d'APS, les résultats du toucher rectal, les résultats de biopsies antérieures, le volume de la prostate et les résultats de l'échographie transrectale afin de déterminer le risque de cancer de la prostate, peu importe le grade, et de cancer de la prostate d'importance clinique (stade PT > T2b et/ou score de Gleason ≥ 7 à la biopsie). De plus, il existe un calculateur de risque de cancer de la prostate qui a été élaboré à

partir de données provenant de Canadiens⁹². Ce calculateur utilise le taux d'APS, le ratio APS libre/APS total, l'âge, les symptômes mictionnels, l'origine ethnique, les antécédents familiaux et les résultats du toucher rectal pour évaluer le risque de cancer de la prostate et de cancer de la prostate à risque élevé (score de Gleason ≥ 7). Bien que tous ces calculateurs puissent être utilisés pour estimer le risque de cancer de la prostate cliniquement significatif avant de procéder à une biopsie de la prostate, ils ne présentent qu'une précision prédictive modérée, qui varie selon les différentes populations étudiées^{88,93-96}. Néanmoins, leur disponibilité en ligne, leur facilité d'utilisation et les résultats supérieurs par rapport à l'APS seul en font des outils d'appoint intéressants au moment de conseiller les patients qui envisagent une biopsie prostatique. **Ainsi, les calculateurs de risque de cancer de la prostate peuvent être utilisés pour estimer le risque de cancer de la prostate d'importance clinique chez les hommes présentant un taux élevé d'APS.**

Processus décisionnel entourant une biopsie de la prostate

La détermination du seuil pour effectuer une biopsie de la prostate devrait être un processus personnalisé. Bien que divers seuils d'APS individuels spécifiques de l'âge⁹⁷⁻⁹⁹ et de la race^{97,100} aient été proposés pour la prise de décision, aucun seuil d'APS unique ne peut être recommandé pour tous les hommes. De plus, la prise de décision concernant le recours à la biopsie ne doit pas reposer sur une seule mesure de l'APS. De nombreuses études ont documenté les variations et les fluctuations des taux d'APS au fil du temps^{101,102}. Dans une étude canadienne qui a évalué plus de 1 000 hommes ayant un taux élevé d'APS (> 4 ng/mL), il a été montré qu'en répétant les mesures de l'APS, 25 % de la cohorte avait une résolution à de faibles taux ne nécessitant pas d'examen plus approfondis¹⁰². Pour ces raisons, il est recommandé de répéter la mesure de l'APS et de confirmer le taux avant de procéder à la biopsie prostatique.

La décision de procéder à la biopsie de la prostate devrait tenir compte de plusieurs facteurs, y compris le taux d'APS, les résultats des tests complémentaires ou des calculateurs de risque, les affections concomitantes et les préférences des patients. En outre, un résultat suspect au toucher rectal peut justifier le recours potentiel à une biopsie de la prostate chez les hommes en bonne santé. Bien que l'utilité supplémentaire du toucher rectal en plus du taux d'APS soit controversée, le toucher rectal peut augmenter la détection d'un cancer d'importance clinique¹⁰³⁻¹⁰⁵ et les hommes soumis à un dépistage du cancer de la prostate devraient subir un toucher rectal à un intervalle de même longueur que la mesure de l'APS.

L'AUC reconnaît que la mise en œuvre d'un programme de dépistage réussi doit également tenir compte des variations individuelles dans les préférences des patients. **Les**

hommes soumis à un dépistage devraient participer à la prise de décision concernant la biopsie. La décision de procéder à la biopsie devrait être basée sur une discussion des données les plus solides permettant d'évaluer le risque de cancer de la prostate agressif (opinion d'expert).

Conclusion

Le dépistage en population a montré des avantages dans la réduction de la mortalité par cancer de la prostate; cependant, les décisions de procéder au dépistage devraient être fondées sur une prise de décision conjointe, en reconnaissant que chaque patient a une perspective différente en ce qui concerne les avantages et les risques potentiels du dépistage et du traitement du cancer de la prostate. Ces recommandations résument les meilleures données à notre disposition pour la réalisation du dépistage du cancer de la prostate dans un contexte canadien, en mettant l'accent sur la maximisation de la détection des cas agressifs et potentiellement mortels et en minimisant les risques et préjudices associés au recours inutile à la biopsie de la prostate et la découverte d'un cancer de la prostate sans importance clinique. Nous espérons que ces recommandations aideront à promouvoir les initiatives visant à améliorer la santé des Canadiens.

Competing interests: Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts personnel ou financier.

Cet article a été révisé par un comité de lecture.

Références

1. Canadian Cancer Statistics 2015. Canadian Cancer Society. 2015.
2. Abrams P, Khoury S. International Consultation on Urological Diseases: Evidence-based medicine overview of the main steps for developing and grading guideline recommendations. *NeuroUrol Urodyn* 2010;29:116-8. <https://doi.org/10.1002/nau.20845>
3. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ *et al*. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol* 2013;190:419-26. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.119>
4. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016; April 28, 2016. À l'adresse https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf. Consulté le 9 mai 2017.
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M *et al*. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71:618-29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
6. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD *et al*. Screening for prostate cancer: A guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals Int Med* 2013;158:761-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-10-201305210-00633>
7. United States Preventative Services Task Force. Draft recommendation statement on prostate cancer screening. À l'adresse <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1>. Consulté le 9 mai 2017.
8. Bell N, Connor Gorber S, Shane A *et al*. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *Can Med Assoc J* 2014;186:1225-34. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140703>
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd *et al*. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Eng J Med* 2009;360:1310-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810696>

10. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ *et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Eng J Med* 2009;360:1320-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>
11. Hugosson J, Carlsson S, Aus G *et al.* Mortality results from the Göteborg randomized, population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70146-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70146-7)
12. Kjellman A, Akre O, Norming U *et al.* 15-year followup of a population-based prostate cancer screening study. *J Urol* 2009;181:1615-21; discussion 21. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.115>
13. Labrie F, Candas B, Cusan L *et al.* Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year followup of the 1988 Quebec prospective, randomized, controlled trial. *Prostate* 2004;59:311-8. <https://doi.org/10.1002/pros.20017>
14. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J *et al.* Randomized prostate cancer screening trial: 20-year followup. *BMJ* 2011;342:d1539. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1539>
15. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K *et al.* Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median followup of 15 years. *Cancer* 2017;123:592-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.30474>
16. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ *et al.* Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of followup. *Lancet* 2014;384:2027-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60525-0)
17. Ansrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H *et al.* Opportunistic testing vs. organized prostate-specific antigen screening: Outcome after 18 years in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68:354-60. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2014.12.006>
18. Otto SJ, van der Crujisen IW, Liem MK *et al.* Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2003;105:394-9. <https://doi.org/10.1002/ijc.11074>
19. Lujan M, Paez A, Pascual C *et al.* Extent of prostate-specific antigen contamination in the Spanish section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2006;50:1234-40; discussion 9-40. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2006.04.015>
20. Turner EL, Metcalfe C, Donovan JL *et al.* Design and preliminary recruitment results of the Cluster randomized trial of PSA testing for Prostate cancer (CAP). *Br J Cancer* 2014;110:2829-36. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.242>
21. Bartsch G, Horninger W, Klocker H *et al.* Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58:417-24. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01264-X](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01264-X)
22. Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK *et al.* Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. *J Urol* 1999;161:529-33. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)61941-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)61941-4)
23. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C *et al.* Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: An ecological study. *Lancet Oncol* 2008;9:445-52. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70104-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70104-9)
24. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000;355:1788-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02269-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02269-8)
25. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A *et al.* Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 2008;19:175-81. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9083-8>
26. Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen-based prostate cancer screening strategies: Model estimates of potential benefits and harms. *Annals Int Med* 2013;158:145-53. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00003>
27. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A *et al.* Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Eng J Med* 2012;367:595-605. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201637>
28. Bhindi B, Mamdani M, Kulkarni GS *et al.* Impact of the U.S. Preventive Services Task Force recommendations against prostate-specific antigen screening on prostate biopsy and cancer detection rates. *J Urol* 2015;193:1519-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.096>
29. Barocas DA, Mallin K, Graves AJ *et al.* Effect of the USPSTF Grade D recommendation against screening for prostate cancer on incident prostate cancer diagnoses in the United States. *J Urol* 2015;194:1587-93. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.075>
30. Hoffman RM, Meisner AL, Arap W *et al.* Trends in United States prostate cancer incidence rates by age and stage, 1995–2012. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:259-63. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI15-0723>
31. Hu JC, Nguyen P, Mao J *et al.* Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:705-7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5465>
32. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M *et al.* Pathological and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510290050036>
33. Etzioni R, Penson DF, Legler JM *et al.* Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981-90. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.13.981>
34. Draisma G, Boer R, Otto SJ *et al.* Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-78. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.12.868>
35. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J *et al.* Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:1046-55. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2013.12.062>
36. Wever EM, Draisma G, Heijnsdijk EA *et al.* Prostate-specific antigen screening in the United States vs. in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:352-5. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp533>
37. Latini DM, Hart SL, Knight SJ *et al.* The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol* 2007;178:826-31. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.039>
38. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N *et al.* Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75:390-8. <https://doi.org/10.1002/pros.22925>
39. Preston MA, Batista JL, Wilson KM *et al.* Baseline prostate-specific antigen levels in midlife predict lethal prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2705-11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7527>
40. Gelfond J, Choate K, Ankerst DP *et al.* Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline prostate-specific antigen: Implications for reducing the burden of prostate-specific antigen screening. *J Urol* 2015;194:46-51. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.043>
41. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD *et al.* Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate-specific antigen at age 40–55 and long-term risk of metastasis: Case-control study. *BMJ* 2013;346:f2023. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2023>
42. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D *et al.* Influence of blood prostate-specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: Population-based cohort study. *BMJ* 2014;348:g2296. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2296>
43. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T *et al.* Prostate-specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: Case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4521>
44. Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D *et al.* Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med* 2014;12:26. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-26>
45. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA *et al.* 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Eng J Medicine* 2016;375:1415-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>
46. Sammon JD, Abdollah F, D'Amico A *et al.* Predicting life expectancy in men diagnosed with prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:756-65. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2015.03.020>
47. Haider MA, Yao X, Loblaw A *et al.* Evidence-based guideline recommendations on multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer: A Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J* 2017;11:E1-7. <https://doi.org/10.5489/caoaj.3968>
48. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC *et al.* Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
49. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ *et al.* Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480160073037>
50. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A *et al.* Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521-7. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji410>
51. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA *et al.* Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27:3591-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9794>
52. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF *et al.* Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1685>
53. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ *et al.* Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: Results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology* 2004;63:309-13; discussion 13-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.09.083>
54. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 MM or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: Role of prostate-specific antigen density. *J Urol* 2003;170:370-2. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000074747.72993.cb>
55. Radwan MH, Yan Y, Luly JR *et al.* Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure. *Urology* 2007;69:1121-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.01.087>
56. Lujan M, Paez A, Llanes L *et al.* Prostate-specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:146-9. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500509>

57. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR *et al*. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: Results of the prospective multicentre European trial. *Urology* 2002;60:4-9. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01896-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01896-4)
58. Augustin H, Graefen M, Palisaar J *et al*. Prognostic significance of visible lesions on transrectal ultrasound in impalpable prostate cancers: Implications for staging. *J Clin Oncol* 2003;21:2860-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.130>
59. Resnick MI, Smith JA Jr, Scardino PT *et al*. Transrectal prostate ultrasonography: Variability of interpretation. *J Urol* 1997;158:856-60. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64336-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64336-2)
60. Etzioni R, Falcon S, Gann PH *et al*. Prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: Do combination tests improve detection? *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2004;13:1640-5.
61. Bruzzese D, Mazzarella C, Ferro M *et al*. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with «gray» prostate-specific antigen levels at first biopsy: Systematic review and meta-analysis. *Transl Res* 2014;164:444-51. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.06.006>
62. Liang Y, Ankerst DP, Ketchum NS *et al*. Prospective evaluation of operating characteristics of prostate cancer detection biomarkers. *J Urol* 2011;185:104-10. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.08.088>
63. Lee R, Localio AR, Armstrong K *et al*. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology* 2006;67:762-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.10.052>
64. Partin AW, Brawer MK, Subong EN *et al*. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1:197-203. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500232>
65. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM *et al*. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective, multicentre clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7. <https://doi.org/10.1001/jama.279.19.1542>
66. Ankerst DP, Gelfond J, Goros M *et al*. Serial percent free prostate-specific antigen in combination with prostate-specific antigen for population-based early detection of prostate cancer. *J Urol* 2016;196:355-60. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.011>
67. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G *et al*. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: Data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;6:19. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-6-19>
68. Vickers A, Cronin A, Roobol M *et al*. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: An independent replication. *J Clin Oncol* 2010;28:2493-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1968>
69. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ *et al*. Predicting high-grade cancer at 10-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
70. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ *et al*. A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clinical Cancer Research* 2010;16:3232-9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0122>
71. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G *et al*. Impact of recent screening on predicting the outcome of prostate cancer biopsy in men with elevated prostate-specific antigen: Data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Gothenburg, Sweden. *Cancer* 2010;116:2612-20. <https://doi.org/10.1002/cncr.25010>
72. Benchikh A, Savage C, Cronin A *et al*. A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical workup: An independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. *BMC Cancer* 2010;10:635. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-635>
73. Gupta A, Roobol MJ, Savage CJ *et al*. A four-kallikrein panel for the prediction of repeat prostate biopsy: Data from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening in Rotterdam, Netherlands. *Br J Cancer* 2010;103:708-14. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605815>
74. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD *et al*. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:464-70. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2014.10.021>
75. Konety B, Zappala SM, Parekh DJ *et al*. The 4Kscore(R) test reduces prostate biopsy rates in community and academic urology practices. *Rev Urol* 2015;17:231-40.
76. Vickers A, Vertosick EA, Sjoberg DD *et al*. Properties of the 4-Kallikrein panel outside the diagnostic gray zone: Meta-analysis of patients with positive digital rectal examination or prostate-specific antigen 10 ng/ml and above. *J Urol* 2017;197:607-13. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.086>
77. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J *et al*. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57:921-7. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2010.02.003>
78. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG *et al*. A multicentre study of [-2]pro-prostate-specific antigen combined with prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0–10.0 ng/ml prostate-specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>
79. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL *et al*. The Prostate Health Index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2015;193:1163-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.121>
80. de la Calle C, Patil D, Wei JT *et al*. Multicentre evaluation of the Prostate Health Index to detect aggressive prostate cancer in biopsy-naïve men. *J Urol* 2015;194:65-72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>
81. Loeb S, Shin SS, Broyles DL *et al*. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. *BJU Int* 2017;12:61-8. <https://doi.org/10.1111/bju.13676>
82. Nordstrom T, Vickers A, Assel M *et al*. Comparison between the four-kallikrein panel and Prostate Health Index for predicting prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:139-46. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2014.08.010>
83. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ *et al*. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: Validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol* 2010;184:1947-52. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.098>
84. Aufrich M, Bjartell A, Chun FK *et al*. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-54. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2011.08.003>
85. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S *et al*. Comparative effectiveness review: Prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol* 2013;190:389-98. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.005>
86. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J *et al*. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: A prospective, multicentre clinical study. *J Urol* 2013;190:64-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.018>
87. Wei JT, Feng Z, Partin AW *et al*. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014;32:4066-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8505>
88. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P *et al*. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Annals Oncol* 2015;26:848-64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu525>
89. Ankerst DP, Hoefler J, Bock S *et al*. Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs. high-grade prostate cancer. *Urology* 2014;83:1362-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.02.035>
90. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C *et al*. Assessing prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529-34. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj131>
91. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R *et al*. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:79-85. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2009.08.025>
92. Nam RK, Toi A, Klotz LH *et al*. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3582-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6450>
93. Poyet C, Nieboer D, Bhandi B *et al*. Prostate cancer risk prediction using the novel versions of the European Randomized Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) and Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) risk calculators: Independent validation and comparison in a contemporary European cohort. *BJU Int* 2016;117:401-8. <https://doi.org/10.1111/bju.13314>
94. Trottier G, Roobol MJ, Lawrentschuk N *et al*. Comparison of risk calculators from the Prostate Cancer Prevention Trial and the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer in a contemporary Canadian cohort. *BJU Int* 2011;108:E237-44. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10207.x>
95. Foley RW, Maweni RM, Gorman L *et al*. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: A multi-institutional study. *BJU Int* 2016;118:706-13. <https://doi.org/10.1111/bju.13437>
96. Nam RK, Kattan MW, Chin JL *et al*. Prospective multi-institutional study evaluating the performance of prostate cancer risk calculators. *J Clin Oncol* 2011;29:2959-64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6371>
97. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG *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. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510070082041>
98. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE *et al*. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996;48:234-9. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(96\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00091-X)
99. 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. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35910-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35910-4)
100. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF *et al*. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304-10. <https://doi.org/10.1056/NEJM199608013350502>
101. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT *et al*. Variation of serum prostate-specific antigen levels: An evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003;289:2695-700. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2695>
102. Lavallee LT, Binette A, Wituk K *et al*. Reducing the harm of prostate cancer screening: Repeated prostate-specific antigen testing. *Mayo Clinic Proc* 2016;91:17-22. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.030>

103. Okotie OT, Roehl KA, Han M *et al.* Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007;70:1117-20. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.019>

104. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE *et al.* Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate-specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)61785-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)61785-3)

105. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S *et al.* Screening for prostate cancer at low PSA range: The impact of digital rectal examination on tumour incidence and tumour characteristics. *Prostate* 2007;67:154-61. <https://doi.org/10.1002/pros.20501>

Correspondence: Dr Ricardo A. Rendon, Université Dalhousie et Centre des sciences de la santé Queen Elizabeth II, Halifax, N.-É., Canada; rrendon@dal.ca

Annexe 1. Clés de recherche liées à la mesure de l'antigène prostatique spécifique

- Termes (en anglais) : (prostate ET (cancer OU carcinoma OU tumor OU tumour OU malignan*)) ET (PSA OU «Prostate-specific antigen») ET (Screening OU Detection OU diagnosis)
- Filtres (en anglais) : Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial
- Filtre : Depuis 2016
- Date de la recherche : 2 février 2017
- Bases de données : PubMed et MEDLINE sans les filtres de PubMed

Tableau supplémentaire 1. Lignes directrices sur le dépistage du cancer de la prostate publiées par d'autres organismes

Association (année)	Âge (années)	Dépistage recommandé (oui/non)	Autres détails tirés des recommandations	Fréquence
United States Preventative Services Task Force (Énoncé de recommandation) ^a (2017) ⁷	55-69 ans	Oui ^b	<ul style="list-style-type: none"> - Les cliniciens doivent informer les hommes des avantages et des risques potentiels du dépistage du cancer de la prostate fondé sur la mesure de l'APS - La décision de subir un dépistage du cancer de la prostate doit se prendre au cas par cas - Les données actuelles n'appuient pas de recommandations distinctes et précises sur le dépistage fondé sur la mesure de l'APS dans les populations à risque élevé^c 	NR
	≥70 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> - La USPSTF met en garde contre la mesure de l'APS comme méthode de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes de 70 ans et plus. - Les données tirées des essais cliniques avec répartition aléatoire confirment l'absence d'avantage lié à la mortalité du dépistage du cancer de la prostate fondé sur la mesure de l'APS chez les hommes de 70 ans et plus. 	NR
European Association of Urology (2016) ⁵	>50 ans			<ul style="list-style-type: none"> - Offrir un suivi adapté au niveau de risque en fonction du niveau initial d'APS.
	>45 ans si risque élevé ^{c,d}	Oui ^b	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas faire subir une mesure de l'APS sans d'abord aviser les hommes des risques et avantages potentiels. - Offrir une stratégie personnalisée et ajustée en fonction du niveau de risque pour le dépistage précoce à un homme bien informé ayant un bon indice fonctionnel et une espérance de vie d'au moins 10 à 15 ans. - Déterminer l'âge auquel le dépistage précoce du cancer de la prostate devrait être arrêté en fonction de l'espérance de vie et de l'indice fonctionnel. 	<ul style="list-style-type: none"> - Intervalles de suivi de 2 ans pour les patients qui courent un risque dès le départ^d. - Reporter le suivi à 8 ans chez les patients qui ne courent aucun risque.
	<15 ans d'espérance de vie	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Les données tirées de la répartition aléatoire indiquent que les hommes dont l'espérance de vie est < 15 ans sont peu susceptibles de bénéficier du dépistage précoce. 	s.o.

Tableau supplémentaire 1 (suite). Lignes directrices sur le dépistage du cancer de la prostate publiées par d'autres organismes

Association (année)	Âge (années)	Dépistage recommandé (oui/non)	Autres détails tirés des recommandations	Fréquence
National Comprehensive Cancer Network (2016) ⁴	45–75 ans	Oui ^b	<ul style="list-style-type: none"> – L'évaluation au départ devrait inclure les antécédents médicaux et un examen physique, dont les antécédents familiaux, les médicaments, les antécédents de maladie prostatique et de tests de dépistage^e, la race^f et les antécédents familiaux de mutations aux gènes BRCA1/2. – L'évaluation du risque doit inclure une discussion des risques et avantages du dépistage du cancer de la prostate, le taux initial d'APSG et la prise en compte des résultats du toucher rectal initial^g. 	<ul style="list-style-type: none"> – Si le taux d'APS < 1 ng/mL et que le toucher rectal est normal (le cas échéant), répéter les tests à des intervalles de 2 à 4 ans^h. – Si le taux d'APS est de 1-3 ng/mLⁱ et que le toucher rectal est normal (le cas échéant), répéter les tests à des intervalles de 1 à 2 ans. – Si le taux d'APS est > 3 ng/mLⁱ ou que le toucher rectal donne des résultats très suspects, revoir les indications pour une biopsie. – Si le taux d'APS est < 3 ng/mL et que le toucher rectal est normal (le cas échéant), et en l'absence de toute autre indication pour une biopsie, répéter les tests à des intervalles de 1 à 4 ans.
	>75 ans	Oui ^j		
Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (2014) ⁸	<55 ans	Non	<p>Selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La faible incidence de cancer de la prostate et de mortalité liée au cancer de la prostate – Le manque de données étayant un avantage du dépistage dans ce groupe d'âge. – Les données sur les risques 	NR
	55–69 ans	Non	<p>Cette recommandation accorde :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une valeur relativement faible à une réduction potentielle incertaine et de faible ampleur – une valeur relativement faible à la mortalité liée au cancer de la prostate – une valeur relativement plus élevée au risque d'un faux résultat positif, de biopsies inutiles, de surdiagnostic de cancer de la prostate, et de préjudices associés à un traitement non nécessaire <p>Par conséquent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les risques et avantages de la mesure de l'APS et ses conséquences potentielles doivent être discutés avec chaque patient à la lumière de ses préférences. – Les hommes qui accordent une grande valeur à une petite réduction potentielle de mortalité et qui s'inquiètent moins des conséquences néfastes pourront choisir de subir le test de dépistage. 	NR
	≥70 ans	Non	<p>Cette recommandation reflète :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une espérance de vie plus courte – Un manque de données confirmant l'avantage du dépistage dans ce groupe d'âge – Des données étayant les risques et préjudices 	NR

Tableau supplémentaire 1 (suite). Lignes directrices sur le dépistage du cancer de la prostate publiées par d'autres organismes

Association (année)	Âge (années)	Dépistage recommandé (oui/non)	Autres détails tirés des recommandations	Fréquence
American Urological Association (2013) ³	<40 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Faible prévalence de cancer de la prostate cliniquement décelable - Aucune donnée ne corrobore un avantage du dépistage - Il est fort probable que les risques liés au dépistage soient les mêmes qu'avec les autres groupes d'âge 	NR
	40-54 ans	Oui ^b	<ul style="list-style-type: none"> - Le groupe d'experts ne recommande pas le dépistage systématique chez les hommes courant un risque modéré dans ce groupe d'âge. - Les décisions concernant le dépistage du cancer de la prostate doivent être prises au cas par cas pour les hommes de moins de 55 ans courant un risque élevé^c 	- Pour ceux qui choisissent de se prêter aux tests de dépistage, un intervalle de 2 ans ou plus peut être préféré à un dépistage annuel afin de préserver la majorité des avantages et de réduire les cas de surdiagnostic et de faux résultats positifs.
	55-69 ans	Oui ^b	<ul style="list-style-type: none"> - Un processus décisionnel conjoint, en pesant bien les avantages et les risques, est fortement recommandé dans le cas des hommes qui envisagent la mesure de l'APS; on recommande ensuite de procéder en fonction des valeurs et préférences de chaque patient. - Le plus grand avantage du dépistage semble être chez les hommes de 55 à 69 ans. 	
	≥70 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Le groupe d'experts ne recommande pas le dépistage systématique par mesure de l'APS chez les hommes de ≥ 70 ans ou tout homme dont l'espérance de vie est inférieure à 10-15 ans. - Certains hommes de ≥70 ans en excellente santé pourraient bénéficier d'un dépistage du cancer de la prostate. 	NR
American College of Physicians (2013) ⁶	<50 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> - L'ACP recommande de ne pas procéder au dépistage du cancer de la prostate par mesure de l'APS chez les hommes de ce groupe d'âge courant un risque modéré. 	- Il n'existe pas à l'heure actuelle de données claires pour orienter la décision concernant la périodicité ou la fréquence de l'évaluation du risque de cancer de la prostate ou la discussion au sujet des avantages et risques et préjudices.
	50-69 ans	Oui ^b	<ul style="list-style-type: none"> - L'ACP recommande que les cliniciens : - Informent les hommes au sujet des avantages potentiels limités et des risques substantiels du dépistage - Fonder la décision de procéder au dépistage sur le risque de cancer de la prostate, sur une discussion sur les avantages et les risques du dépistage, sur l'état de santé général et l'espérance de vie du patient, et sur les préférences de ce dernier. - Ne pas procéder au dépistage à l'aide de la mesure de l'APS chez les hommes qui n'ont pas exprimé clairement le souhait de subir un tel dépistage. 	
	≥70 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> - L'ACP recommande de ne pas procéder au dépistage du cancer de la prostate par mesure de l'APS chez les hommes de plus de 69 ans, ou ceux dont l'espérance de vie est inférieure à 10 à 15 ans. 	

^aL'énoncé de recommandation préliminaire pouvait être commenté par le public jusqu'au 8 mai 2017; l'énoncé final est en cours de rédaction; ^bAu cas par cas après discussion des risques et avantages; ^cHommes afro-américains et/ou ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate; ^dHommes sans évaluation préalable de l'APS et un taux d'APS de > 1 ng/mL à l'âge de 40 ans ou > 2 ng/mL à 60 ans; ^eIncluant une mesure antérieure de l'APS et/ou isoformes, examens et biopsies; ^fLes hommes afro-américains présentent une incidence plus élevée de cancer de la prostate et une mortalité plus élevée par cancer de la prostate, et le diagnostic est posé à un âge plus jeune en comparaison avec les Américains de race blanche; cela dit, les effets d'un dépistage plus tôt ou plus intensif sur les résultats liés au cancer et sur les risques liés au dépistage chez les hommes afro-américains restent à élucider. Même s'ils peuvent avoir besoin d'un niveau plus élevé de vigilance et de considérations différentes au moment d'analyser les résultats des tests de dépistage, les données actuelles n'appuient pas la formulation de recommandations distinctes pour les hommes afro-américains; ^gLes données les plus solides appuient le recours à une mesure de l'APS sérique pour le dépistage précoce du cancer de la prostate. Le toucher rectal ne doit pas servir de test unique, mais doit être effectué chez les patients ayant un taux élevé d'APS. Le toucher rectal peut être envisagé comme test de base chez tous les patients étant donné qu'il peut permettre de repérer les cas de cancer de grade élevé associés à des valeurs d'APS sérique « normales ». Songer à orienter le patient pour une biopsie si les résultats du toucher rectal sont très suspects. Les médicaments comme les inhibiteurs de la 5 α -réductase (finastéride et dutastéride) réduisent l'APS d'environ 50 %, et les valeurs de l'APS chez ces hommes doivent donc être corrigées en conséquence; ^hLes hommes âgés de ≥ 60 ans affichant un taux sérique d'APS < 1,0 ng/mL courent un risque très faible de présenter des métastases ou de mourir des suites d'un cancer de la prostate et pourraient ne pas bénéficier de la tenue d'autres tests. Un seuil d'APS de 3,0 ng/mL à l'âge de 75 ans est aussi lié à un faible risque d'issue médiocre; ⁱLes valeurs médianes d'APS rapportées chez les hommes de 40 à 49 ans vont de 0,5 à 0,7 ng/mL, et les valeurs au 75^e centile vont de 0,7 à 0,9 ng/mL. Par conséquent, la valeur d'APS de 1,0 ng/mL correspond aux valeurs élevées d'APS. Les hommes affichant un APS au-dessus de la médiane pour leur groupe d'âge courent un risque plus élevé de cancer de la prostate et de la forme agressive de la maladie. Plus la valeur est au-delà de la médiane, plus le risque est élevé; ^jLe dépistage au-delà de 75 ans doit être fait avec prudence et seulement chez les hommes en très bonne santé ne présentant que peu ou pas d'affections concomitantes, car une grande proportion pourrait être atteint d'un cancer qui est peu susceptible de réduire leur espérance de vie, et le dépistage dans cette population augmenterait considérablement les taux de surdépistage; cela dit, un nombre significatif sur le plan clinique d'hommes de ce groupe d'âge pourraient présenter un cancer à risque élevé et posant un risque significatif s'il n'est pas décelé avant l'apparition de signes ou symptômes. On pourrait envisager d'augmenter le seuil d'APS pour le recours à une biopsie dans ce groupe d'âge (soit > 4 ng/mL). Très peu d'hommes de plus de 75 ans bénéficient d'une mesure de l'APS. ACP : American College of Physicians; BRCA1/2 : gène de probabilité d'apparition d'un cancer du sein, type 1/2; s.o. : sans objet; NR : non rapporté; APS : antigène prostatique spécifique.