

# Screening del tumore della prostata: raccomandazioni e razionale

Tradotto e adattato alla realtà italiana da: Screening for prostate cancer: recommendations and rationale (US Preventive Services Task Force), 2002

La presente relazione riassume le attuali raccomandazioni della US Preventive Services Task Force sullo screening del carcinoma della prostata e le prove scientifiche di supporto e aggiorna le raccomandazioni del 1996 contenute nella *Guide to clinical preventive services*, seconda edizione.<sup>1</sup> Le informazioni complete su cui è basato il presente rapporto, comprese le tabelle sulle prove e i riferimenti bibliografici, sono disponibili nell'articolo "Screening del tumore della prostata: sintesi delle prove"<sup>2</sup> e nella revisione sistematica delle prove<sup>3</sup> su questo argomento, reperibile sul sito web della Task Force ([www.preventiveservices.ahrq.gov](http://www.preventiveservices.ahrq.gov)). L'articolo e la relazione con le raccomandazioni sono anche disponibili in versione cartacea tramite l'Agency for Healthcare Research and Quality Publications Clearinghouse inviando un'e-mail a: [ahrqpubs@ahrq.gov](mailto:ahrqpubs@ahrq.gov). Questo rapporto è apparso per la prima volta in *Ann Intern Med* 2002;137:915-6.

## US Preventive Services Task Force – classificazione delle raccomandazioni

La Task Force classifica le proprie raccomandazioni sulla base di una scala a 5 livelli (A, B, C, D, I) che riflettono la forza della prova e la dimensione del beneficio netto (benefici meno rischi):

- A.** La Task Force raccomanda fortemente che i medici forniscano di routine lo screening ai pazienti idonei. La Task Force ha trovato prove di buona qualità che lo screening produca importanti miglioramenti nello stato di salute e conclude che i benefici superano i rischi.
- B.** La Task Force raccomanda che i medici forniscano di routine lo screening ai pazienti idonei. La Task Force ha trovato prove sufficienti che lo screening produca importanti miglioramenti nello stato di salute e conclude che i benefici superano i rischi.
- C.** La Task Force non è né a favore né contro lo screening. La Task Force ha trovato prove sufficienti che lo screening possa migliorare lo stato di salute ma conclude che il bilancio dei benefici e dei rischi è troppo esiguo per giustificare una raccomandazione generale.
- D.** La Task Force raccomanda che i medici non forniscano di routine lo screening ai pazienti asintomatici. La Task Force ha trovato prove sufficienti che lo screening sia inefficace o che i rischi superino i benefici.
- I.** La Task Force conclude che le prove sono insufficienti per esprimersi a favore o contro la fornitura di routine dello screening. Non ci sono prove che lo screening sia efficace, oppure sono di qualità scarsa o controverse e il bilancio dei benefici e rischi non può essere determinato.

## US Preventive Services Task Force – qualità delle prove

La Task Force classifica la qualità delle prove sulla base di una scala a 3 livelli (buono, sufficiente, scarso):

- Buono:** Le prove includono risultati coerenti ottenuti da studi ben disegnati e ben condotti su popolazioni rappresentative e che valutano direttamente gli effetti sulla salute.
- Sufficiente:** Le prove sono sufficienti per determinare gli effetti sulla salute, ma la forza delle prove è limitata da dimensioni del campione, qualità o consistenza dei singoli studi, dalla generalizzabilità alla pratica quotidiana o dalla natura indiretta delle prove sugli effetti per la salute.
- Scarso:** Le prove sono insufficienti per stabilire gli effetti sulla salute a causa delle dimensioni del campione, della scarsa potenza statistica degli studi, di difetti importanti nel disegno, nella conduzione o nelle prove o per la mancanza di informazioni sugli effetti per la salute.

## Sintesi delle raccomandazioni

Non ci sono prove sufficienti per una raccomandazione a favore o contro lo screening di routine del carcinoma della prostata mediante dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) o esplorazione rettale (**raccomandazione di livello I**).

*Ci sono prove di buona qualità che il PSA possa individuare il carcinoma della prostata in uno stadio precoce ma prove controverse e non conclusive che la diagnosi precoce migliori gli esiti clinici. Lo screening è associato a importanti effetti avversi, fra cui frequenti falsi positivi, ansia, biopsie inutili e potenziali complicanze della terapia di alcuni tumori che non avrebbero mai minacciato la salute del paziente. Non ci sono prove sufficienti per stabilire se in una popolazione sottoposta a screening i benefici superino gli effetti avversi.*

## Considerazioni cliniche

**Il dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) e l'esplorazione rettale possono individuare il carcinoma della prostata in stadio precoce dal punto di vista istologico.** Prove recenti suggeriscono che la prostatectomia radicale possa ridurre la mortalità per carcinoma della prostata in soggetti il cui tumore è stato individuato perché sintomatico. Rimane invece incerto il bilancio fra benefici potenziali (riduzione di morbilità e mortalità per carcinoma della prostata) ed effetti avversi (falsi positivi, biopsie inutili e possibili complicanze) del trattamento precoce del tumore individuato dallo screening. Di conseguenza restano sconosciuti i benefici dello screening del carcinoma della prostata in stadio precoce. Gli studi in corso sullo screening e sul confronto fra trattamento e attesa vigile per i tumori individuati dallo screening possono aiutare a chiarire i benefici della diagnosi precoce.

**Nonostante l'assenza di prove certe sull'efficacia dello screening del cancro della prostata, alcuni medici potrebbero decidere di effettuarlo per altre ragioni.** Date le incertezze e le controversie sullo screening, i medici non dovrebbero prescrivere il test del PSA senza prima averne discusso con il paziente i benefici potenziali, ma incerti, e i possibili effetti avversi. I pazienti dovrebbero essere informati sulle prove discordanti e aiutati a considerare le proprie preferenze e il proprio profilo di rischio prima di decidere se sottoporsi al test.

**Se la diagnosi precoce migliorasse gli esiti clinici, la popolazione che più probabilmente trarrebbe beneficio dallo screening sarebbe quella degli uomini fra i 50 e i 70 anni a medio rischio e di quelli con più di 45 anni e rischio alto (soggetti di etnia afroamericana e soggetti che nell'anamnesi familiare hanno un caso di cancro della prostata in un parente di primo grado).<sup>2</sup>** I benefici possono essere inferiori nei soggetti di etnia asiatica, di etnia ispanica e in altri gruppi etnici che hanno un rischio inferiore di tumore della prostata. I soggetti anziani e i soggetti con malattie gravi, che hanno una aspettativa di vita inferiore ai 10 anni, verosimilmente non traggono benefici dallo screening.<sup>2</sup>

**Il test del PSA è più sensibile dell'esplorazione rettale nell'individuare il cancro della prostata.** Lo screening con il PSA con la soglia fissata convenzionalmente a 4,0 ng/ml individua gran parte delle neoplasie della prostata; tuttavia, una percentuale significativa (dal 10 al 20%) di carcinomi in fase precoce sfugge al solo test del PSA.<sup>3</sup> L'abbassamento di tale soglia permette di individuare un maggior numero di tumori a fronte però di un numero più alto di falsi positivi e di biopsie.

**Ripetendo il test ogni anno il rendimento dello screening in termini di diagnosi di tumore si riduce rapidamente.<sup>2</sup>** Se lo screening servisse a ridurre la mortalità, il dosaggio del PSA ogni 2 anni potrebbe produrre gli stessi effetti benefici dello screening annuale.

## Prove dalla letteratura

### Epidemiologia e clinica

Dopo il cancro del polmone, quello della prostata è la principale causa di morte per tumore nella popolazione maschile italiana. Nel 2002 si sono verificati in Italia 7.105 decessi per tumore della prostata e si stima che nel 2006 siano stati diagnosticati circa 46.400 nuovi casi di questa patologia.<sup>4</sup>

Più dell'80% dei casi di neoplasia prostatica sono diagnosticati in pazienti sopra i 65 anni e il 94% dei decessi avviene nello stesso gruppo di età.

Il grado di differenziazione del tumore sembra essere un indicatore prognostico migliore dello stadio di malattia. Negli studi sulle neoplasie della prostata non trattate i tumori ben differenziati hanno tassi di metastatizzazione bassi e una mortalità bassa nell'arco di 10 anni. I tassi di progressione e la mortalità sono alti invece nei carcinomi scarsamente differenziati.<sup>3,5,6</sup>

### Accuratezza e affidabilità dei test di screening

L'esplorazione rettale e il PSA sono i 2 test oggi usati per lo screening del carcinoma della prostata. E' difficile determinare le caratteristiche dei test di screening per il cancro della prostata, perché i medici non concordano su quali siano i tumori "cl clinicamente importanti" e quindi quale sia l'obiettivo appropriato per la diagnosi precoce. L'agobiopsia, spesso usata negli studi di screening come standard di riferimento, può non rilevare tumori che di fatto sono presenti. Per contro può individuare accidentalmente tumori che non sono in rapporto con i risultati anomali dello screening. Specialmente in soggetti anziani asintomatici lo screening con PSA e

l'esplorazione rettale possono identificare tumori che sembrano clinicamente significativi sulla base delle dimensioni e del grado, ma che nell'arco della vita del paziente non sarebbero arrivati a dare sintomi.

L'esplorazione rettale ha di per sé alcuni limiti: la ghiandola può essere esaminata solo nelle sue porzioni posteriore e laterali, inoltre differenti esaminatori sono spesso in disaccordo sulla normalità o meno del risultato. Una revisione degli studi sullo screening suggerisce che l'esplorazione rettale da sola individui meno del 60% dei carcinomi della prostata.<sup>3</sup> L'aggiunta dell'esplorazione rettale al PSA sembra aumentare il rendimento dello screening: in un ampio studio su volontari, la combinazione ha individuato il 26% in più di carcinomi rispetto al solo PSA<sup>7</sup> a fronte però di un aumento dei falsi positivi.

La sensibilità e la specificità dello screening con il PSA dipendono dalla soglia usata per definire un risultato anormale. Se si usa un limite di riferimento di 4,0 ng/ml, lo screening ha una sensibilità stimata che varia dal 63 all'83% per tumori "clinicamente significativi" secondo criteri anatomopatologici.<sup>3</sup> In uno studio retrospettivo su tumori diagnosticati clinicamente prima della diffusione dello screening, nel 91% dei pazienti a cui è stata diagnosticata una neoplasia "aggressiva" nei 2 anni successivi al test di screening i livelli di PSA erano superiori a 4,0 ng/ml.<sup>8</sup> Con questo limite di riferimento la specificità è stata stimata intorno al 90% al primo screening ma si riduce rapidamente con l'aumentare dell'età e la presenza di ipertrofia prostatica benigna.<sup>3,9</sup> Uno studio riporta una specificità del 98% in soggetti fra i 50 e i 59 anni di età ma solo dell'81% in soggetti fra i 70 e i 79 anni di età.<sup>10</sup> In soggetti con ipertrofia prostatica benigna sono riportati livelli di specificità anche inferiori.<sup>3</sup> Altre condizioni patologiche, come la prostatite, possono aumentare il livello del PSA.<sup>3</sup>

Per migliorare la specificità del test (cioè per diminuire i falsi positivi) sono state sviluppate alcune varianti del test del PSA. Queste comprendono la densità del PSA (il rapporto cioè tra dosaggio del PSA e volume della prostata misurato con l'ecografia transrettale), la velocità del PSA (la velocità di crescita nel tempo del PSA), gli intervalli di riferimento corretti per età e per etnia e la percentuale di PSA libero (la proporzione di PSA totale che non è legato a proteine sieriche).<sup>3</sup> Tuttavia non ci sono prove sufficienti che queste varianti nella pratica migliorino l'accuratezza dello screening.

Il rendimento dello screening varia con l'età della popolazione in base agli screening precedenti e ai diversi protocolli. Negli studi di popolazione su uomini fra i 45 e gli 80 anni d'età per lo più non sottoposti prima a screening dal 7 al 13% ha un PSA  $\geq 4,0$  ng/ml e dal 10 al 30% di questi alla biopsia ha la conferma di un tumore.<sup>3</sup> Globalmente, lo screening iniziale individua il tumore nello 0,2-2% degli uomini fra i 50 e i 59 anni e nel 3-7% di quelli fra i 70 e i 79 anni.<sup>3</sup> Il rendimento si riduce in modo sostanziale con gli screening annuali successivi, specialmente fra i soggetti che hanno bassi valori di PSA allo screening iniziale.<sup>2</sup>

Il 70% circa dei tumori individuati con lo screening iniziale è limitato all'organo; questa percentuale aumenta con gli screening annuali successivi.<sup>3,7</sup> Fra il 5 e il 10% dei tumori identificati dallo screening sono scarsamente differenziati. La proporzione di tumori ben differenziati varia da uno studio all'altro, ma la maggior parte delle neoplasie sono moderatamente differenziate. E' incerto fino a che punto la diagnosi precoce di questo tipo di tumore porti a un miglioramento degli esiti clinici. Il rendimento dello screening in termini di neoplasie diagnosticate si riduce rapidamente con la ripetizione annuale del test.<sup>3,11</sup>

## Efficacia della diagnosi precoce

Uno studio randomizzato e 3 studi caso-controllo analizzano l'effetto dello screening sulla mortalità per carcinoma della prostata. Lo studio randomizzato con PSA ed esplorazione rettale dimostra un beneficio dello screening ma va interpretato con cautela a causa del basso livello di accettazione dello screening nel gruppo di intervento (23%) e a causa dei difetti metodologici nell'analisi.<sup>11</sup> D'altra parte se si analizzano i dati secondo il principio dell'intenzione al trattamento non emerge alcuna differenza nel numero di decessi per carcinoma della prostata fra il gruppo randomizzato per lo screening e quello di controllo.<sup>3</sup>

Tre studi caso-controllo sull'esplorazione rettale come screening riportano risultati eterogenei.<sup>12,13,14</sup> Sia negli Stati Uniti sia in Europa sono comunque in corso studi randomizzati sullo screening con PSA.

I dati sono insufficienti anche per determinare se e quanto il trattamento dei tumori individuati con lo screening migliori gli esiti clinici. La prostatectomia radicale e la radioterapia sono i trattamenti usati più spesso per il carcinoma della prostata localizzato, ma per il momento sono stati completati pochi studi randomizzati di buona qualità per determinare se, nel cancro della

prostata limitato all'organo, questi trattamenti riducano la mortalità o siano più efficaci dell'attesa vigile (rimandare il trattamento finché la malattia divenga sintomatica o sia in chiara progressione).

Un recente studio randomizzato di vaste dimensioni e di buona qualità metodologica<sup>15</sup> riporta che la prostatectomia, confrontata con l'attesa vigile, riduce significativamente la probabilità di morire per carcinoma della prostata (4,6% vs 8,9%) e di sviluppare metastasi a distanza (13,4% vs 27,3%) dopo 8 anni; in soggetti con tumore diagnosticato clinicamente e limitato all'organo, ben differenziato o moderatamente differenziato, la riduzione della mortalità globale è inferiore e non raggiunge la significatività statistica (20% vs 28%). Nonostante sia importante, questo studio non stabilisce con precisione l'eventuale beneficio dello screening per diversi motivi: i tumori individuati dallo screening (solo il 5% dei casi in questo studio) possono avere un decorso meno aggressivo dei tumori individuati clinicamente; inoltre l'intervallo fra il trattamento e il beneficio (5 anni in questo studio) sarebbe probabilmente ancora più lungo a causa del tempo guadagnato grazie allo screening (cioè lo screening con il PSA può individuare tumori con un anticipo di 4 o più anni rispetto a una eventuale diagnosi clinica). Infine, questo studio non può pronunciarsi su quanto sarebbero migliorati gli esiti clinici se il trattamento fosse cominciato prima, come conseguenza dello screening. Uno studio simile, in corso negli Stati Uniti, dove la maggior parte dei casi di cancro della prostata sono diagnosticati grazie allo screening può fornire informazioni più significative sul beneficio della diagnosi precoce tramite lo screening. Negli studi osservazionali gli esiti clinici per i tumori scarsamente differenziati sono peggiori e l'effetto potenziale di un trattamento aggressivo è maggiore.<sup>3</sup> In assenza di dati migliori su quali siano i trattamenti efficaci e per quali tumori, non è possibile stabilire se l'aumento delle diagnosi di carcinoma della prostata grazie allo screening ne riduca morbilità e mortalità.

Sono stati esaminati anche molti dati provenienti da studi descrittivi, compresi la tendenza della mortalità per cancro della prostata dopo l'introduzione dello screening con il PSA e i confronti dei tassi di mortalità per carcinoma della prostata in diverse comunità, con e senza l'introduzione dello screening.<sup>2</sup> Negli Stati Uniti il tasso di mortalità per carcinoma della prostata è diminuito a partire dal 1991.<sup>5</sup> Tuttavia gli studi descrittivi disponibili non hanno fornito prove sufficienti che la diminuzione della mortalità per cancro della prostata sia attribuibile allo screening; differenze nel trattamento dei tumori prostatici, fattori di rischio sottostanti e la classificazione dei decessi sono tutti elementi che possono introdurre errori sistematici nei confronti di tipo descrittivo.

## **Effetti avversi dello screening**

Le prove sugli effetti avversi dello screening in sé sono insufficienti. Lo screening si associa probabilmente a un aumento dell'ansia, ma non sono noti il numero di soggetti interessati e l'entità dell'incremento. Alcune procedure di screening provocano un disagio transitorio. Meno del 10% dei soggetti riferisce un'interferenza con le attività quotidiane a seguito della biopsia e meno dell'1% ha complicanze più gravi, comprese le infezioni.<sup>3</sup>

Lo screening può nuocere se porta a effettuare un trattamento che provoca effetti collaterali senza migliorare gli esiti clinici, specie per i tumori che hanno una bassa probabilità di progressione. La disfunzione erettile, l'incontinenza urinaria e la disfunzione intestinale sono effetti avversi riconosciuti e relativamente comuni del trattamento chirurgico, di quello radiante e della deprivazione androgenica, ma ci sono differenze nella risposta dei diversi soggetti.<sup>2,16</sup> In uno studio recente i pazienti sottoposti a prostatectomia hanno più probabilità rispetto ai pazienti sottoposti ad attesa vigile di avere una disfunzione erettile (80% vs 45%) e un'incontinenza urinaria (49% vs 21%), ma entrambi i gruppi hanno esiti simili riguardo alla qualità della vita e al benessere fisico e psicologico.<sup>17</sup>

## **Costo e rapporto costo-efficacia**

Date le incertezze riguardo all'efficacia e al bilancio fra benefici ed effetti avversi dello screening, è impossibile determinarne il rapporto costo-efficacia. Se si fanno supposizioni favorevoli riguardo all'efficacia dello screening, lo screening con il PSA potrebbe essere efficiente dal punto di vista economico nei maschi tra i 50 e i 69 anni.<sup>2</sup> Se si suppone che l'efficacia del trattamento precoce sia inferiore, gli effetti avversi possono invece superare i benefici e lo screening con il PSA non avrebbe un rapporto costo-efficacia vantaggioso. I modelli attuali mostrano che è improbabile che i soggetti di età superiore ai 70-75 anni traggano un beneficio sostanziale dallo screening, a causa della loro aspettativa di vita più breve e del più alto tasso di

falsi positivi.<sup>2</sup> Non è noto il rapporto costo-efficacia dei diversi intervalli di screening o delle varianti del test del PSA.

## Raccomandazioni di altre istituzioni

La maggior parte delle più importanti organizzazioni mediche statunitensi raccomanda che i medici valutino i benefici potenziali e i possibili effetti avversi dello screening con PSA insieme ai pazienti, che considerino le preferenze del paziente e che valutino di volta in volta la decisione di effettuare lo screening. In genere concordano sul fatto che i candidati più appropriati allo screening sono i soggetti oltre i 50 anni di età o quelli più giovani con un rischio aumentato di carcinoma della prostata e che è improbabile un beneficio dello screening per i soggetti con una aspettativa di vita inferiore ai 10 anni.

Fra queste organizzazioni sono comprese l'American Academy of Family Physicians, l'American Cancer Society, l'American College of Physicians, l'American Society of Internal Medicine, l'American Medical Association e l'American Urologic Association.<sup>18-22</sup> Nessuna di queste organizzazioni approva lo screening universale o di massa per alcun gruppo di pazienti. Nel 1994, la Canadian Task Force on Preventive Health Care si è espressa contro l'uso di routine del PSA o dell'ecografia prostatica transrettale come parte del bilancio periodico di salute;<sup>23</sup> pur riconoscendo i limiti dell'esplorazione rettale, ha concluso che non ci sono prove sufficienti per raccomandare di non impiegarla nei soggetti fra i 50 e i 70 anni.

## Linee guida italiane

In Italia non esistono indicazioni ufficiali sullo screening della prostata da parte del Ministero della salute. Nel maggio 2003, 21 società scientifiche italiane hanno sottoscritto un documento<sup>24</sup> di consenso con le seguenti raccomandazioni:

- non esistono prove scientifiche a sostegno dell'esecuzione dello screening con PSA in soggetti asintomatici, sia a livello di popolazione (invito attivo di residenti selezionati in base all'età), sia spontaneo (raccomandazione alla popolazione di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA);
- il dosaggio del PSA resta un valido presidio, in occasione di una visita medica, per la diagnosi differenziale del carcinoma della prostata se c'è un sospetto clinico anche minimo di tale patologia;
- il dosaggio del PSA in soggetti asintomatici può essere prescritto in occasione di una visita, a giudizio del medico, in base agli elementi clinici a sua conoscenza e previa informazione del paziente sui pro e contro della determinazione del marcatore in assenza di un sospetto diagnostico o di fattori di rischio.

In confronto alle raccomandazioni dell'US Task Force le raccomandazioni italiane escludono esplicitamente l'attivazione di programmi di screening (invito attivo) della popolazione.

Per quanto riguarda il rapporto individuale fra medico e paziente le indicazioni italiane non differiscono nella sostanza da quelle della US Task Force e della maggior parte delle organizzazioni mediche dei paesi anglosassoni.

## Bibliografia

1. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd ed. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
2. Harris RP, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:917-29.
3. Harris RP, Lohr KN, Beck R, Fink K, Godley P, Bunton A. *Screening for Prostate Cancer*. Systematic Evidence Review No. 16 (Prepared by the Research Triangle Institute—University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0011). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2001. (Available on the AHRQ Web site at: [www.ahrq.gov/clinic/serfiles.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/serfiles.htm)).
4. AIRT Working Group I. Tumori in Italia, rapporto 2006: incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e Prevenzione* 2006; suppl. 2.
5. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998*, National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2001. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1973\\_1999/](http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/)
6. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Public-Use Data (1973-1998). Available at: <http://seer.cancer.gov>. Accessed March 01, 2002.

7. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.
8. Gann P, Hennekens C, Stampfer M. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273:289-94.
9. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996;77:150-9.
10. Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Guess HA, et al. Predictive properties of serum-prostate-specific antigen testing in a community-based setting. *Arch Intern Med* 1996;156:2462-8.
11. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.
12. Friedman G, Hiatt R, Quesenberry C, Selby J. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet* 1991;337:1526-9.
13. Richert-Boe KE, Humphrey LL, Glass AG, Weiss NS. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a case-control study. *J Med Screen* 1998;5:99-103.
14. Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Katusic SK, et al. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a population-based case-control study. *Urology* 1998;52:173-9.
15. Holmberg L et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:781-9.
16. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. Quality of life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995;273:129-35.
17. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347:790-6.
18. Periodic Health Examinations: Summary of AAFP Policy and Recommendations & Age Charts. Available at: [www.aafp.org/exam](http://www.aafp.org/exam). Accessed March 01, 2002.
19. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: Update 2001—testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001 Jan-Feb;51(1):38-75. Accessed at [www.cancer.org](http://www.cancer.org) on 25 October, 2002.
20. American College of Physicians. Clinical guideline part III: screening for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1997;126:480-4.
21. American Medical Association. Report 9 of the Council on Scientific Affairs (A-00). Screening and Early Detection of Prostate Cancer. June 2001. Available at: [www.ama-assn.org/ama/pub/article/2036-2928.html](http://www.ama-assn.org/ama/pub/article/2036-2928.html). Accessed March 01, 2001.
22. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). *Oncology* (Huntingt). 2000 Feb;14(2):267-72. Accessed at [www.auanet.org](http://www.auanet.org) on October 25, 2002.
23. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Ottawa (Canada): Health Canada; 1994. Available at: [www.ctfphc.org/index.html](http://www.ctfphc.org/index.html). Accessed March 01, 2002.
24. Boccardo F, Ciatto S, Martorana G. Conferenza nazionale italiana di consenso sullo screening per il carcinoma prostatico. Documento finale. *Epidemiologia e Prevenzione* 2003; 27:331-2.