

Prevenção do cancro da próstata – que evidências existem?

EDMUNDO BRAGANÇA DE SÁ*

INTRODUÇÃO

Os princípios fundamentais que justificam ou não a realização do rastreio de uma determinada doença são:

- a importância da doença
- o conhecimento da sua história natural e designadamente dos seus precursores
- validade e aceitabilidade dos testes
- efectividade das actividades preventivas em termos de redução da morbimortalidade e da melhoria da qualidade de vida.

Neste trabalho revemos algumas das principais controvérsias que envolvem a prevenção do cancro da próstata, por forma a permitir que os clínicos integrem as evidências científicas com a sua própria experiência e com as características pessoais dos seus utentes e os ajudem numa tomada de decisão o mais esclarecida possível¹.

CONTROVÉRSIAS NA PREVENÇÃO DO CANCRO DA PRÓSTATA

Importância da doença

A importância de qualquer neoplasia, mede-se pela sua *frequência* (prevalência e incidência) e pela *severidade da doença* traduzida não apenas pela morbimortalidade, mortalidade e taxa de sobrevivência, mas também pelo estado fun-

cional e qualidade de vida que proporciona ao doente².

Em termos de frequência, a neoplasia da próstata é das neoplasias mais prevalentes no sexo masculino, e a sua *incidência aumenta com a idade*, particularmente após os 50 anos (Quadro I)³.

A *diferença na incidência racial* é também significativa: nos Estados Unidos verificou-se uma maior incidência de cancro da próstata nos indivíduos de raça negra e as menores taxas de incidência verificaram-se nos asiáticos e índios americanos⁴. A baixa incidência entre os chineses e japoneses parece estar relacionada com uma menor actividade da enzima 5-alfa-redutase que transforma a testosterona em di-hidrotestosterona; no entanto a migração dos chineses e japoneses para os Estados Unidos aumenta nas gerações seguintes a incidência de cancro da pró-

QUADRO I

PERCENTAGEM DE HOMENS QUE DESENVOLVEM CANCRO DA PRÓSTATA POR GRUPOS ETÁRIOS

Idade	% de Homens que desenvolvem cancro da próstata
0 - 39 anos	<0,0001
40 - 59 anos	1,83
60 - 79 anos	14,79
80 - morte	17,00

Fonte: Landis et al, 1999

Chefe de Serviço de Clínica Geral no Centro de Saúde de Serpa – Ext. de Vila Verde de Ficalho; Assistente Convidado do Departamento de Clínica Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

tata. Assim, para além da raça, a **exposição a determinados** alimentos (carne vermelha, excesso de gorduras) e contaminantes ambientais (como o cádmio) parecem ter um papel determinante na incidência da doença.

Para além da idade e da raça, a **história familiar de cancro prostático** também constitui um factor de risco; existem famílias em que a incidência é muito superior aos valores da população em geral. Os indivíduos com um parente em primeiro grau que seja portador de cancro da próstata têm um risco 2,2 vezes superior ao da população em geral. Alguns autores têm referido formas familiares de início mais precoce e mais agressivo⁵.

Nos últimos anos, a incidência de cancro da próstata tem aumentado cerca de 6% ao ano³, sobretudo nos países desenvolvidos, em parte devido à crescente prática de actividades de rastreio ou de detecção oportunística de casos⁶. A comprovar este efeito do rastreio, verificou-se que o aumento da incidência foi acompanhado de um significativo aumento de casos diagnosticados em fase de doença confinada ao órgão.

Em relação à morbilidade, sempre associada à progressão da doença, pode ser significativa, e incluir obstrução do tracto urinário, dores ósseas e outras sequelas da doença metastizada.

A taxa de sobrevivência aos cinco anos varia consoante o estadio do cancro (Quadro II)³.

O risco para os homens de morrerem por cancro da próstata é de cerca de 3%.

A mortalidade por cancro da próstata não tem aumentado a par do que se verifica com a incidência e por exemplo nos Estados Unidos decresceu entre 1994 e 1997 a uma média de 4% ao ano; segundo alguns autores⁶ e de acordo com estudos observacionais, a redução da mortalidade por cancro da próstata para níveis inferiores aos que existiam antes da introdução do teste com PSA constituiria uma boa evidência da

eficácia dos testes de rastreio. No entanto, outros autores, também em estudos observacionais^{7,8}, não encontraram qualquer associação entre a intensidade do rastreio e a subsequente redução da mortalidade no cancro prostático, antes atribuindo alguma responsabilidade ao desenvolvimento de novas potencialidades na terapêutica da doença. Por exemplo, áreas geográficas que nos Estados Unidos têm as mais altas taxas de rastreio e de tratamento, não apresentam uma correspondente redução na taxa de mortalidade.

Também de país para país as diferenças de mortalidade não são tão significativas como as diferenças da incidência (Quadro III).

Para alguns autores, estas diferenças entre as taxas de incidência e de mortalidade evidenciam que muitos dos cancros assintomáticos detectados por rastreio, provavelmente nunca seriam causa de morte¹⁰.

Em Portugal, a taxa de mortalidade

QUADRO II

TAXA DE SOBREVIVÊNCIA CONSOANTE O ESTADIO DA DOENÇA

Estadio	Taxa de sobrevivência aos cinco anos
A. Não palpável	87%
B. Palpável, confinado ao órgão	81%
C. Penetração local extracapsular	64%
D. Metastizado	30%

QUADRO III

DIFERENÇAS DE MORTALIDADE POR CANCRO DA PRÓSTATA ENTRE OS EUA E A CHINA

País	Incidência por 100.000 habitantes	Mortalidade por 100.000 habitantes
E.U.A.	92,4	18,5
China	1,1	0,7

Fonte: Parker, et al, 1999⁹

QUADRO IV

EVOLUÇÃO DA MORTALIDADE POR CANCRO DA PRÓSTATA
EM PORTUGAL, ENTRE 1983 E 1997

tem vindo a crescer segundo estatísticas da Organização Mundial de Saúde; em 1999 a taxa de mortalidade padronizada pela idade para o cancro da próstata foi de 30,9 por 100.000 habitantes¹¹, colocando-o como segunda causa de morte por cancro, logo à frente do cancro do pulmão (Quadro IV).

História natural da doença

Um dos princípios fundamentais que justificam ou não a realização do rastreio de uma determinada doença, é o grau de conhecimento que se tem da sua história natural^{13,14}. Infelizmente, a história natural do cancro da próstata está rodeada de contornos desconhecidos, que condicionam a sua evolução, padrão de disseminação e prognóstico. Começando logo pela neoplasia prostática intra-epitelial é uma forma de displasia que se associa algumas vezes ao carcinoma prostático, sobretudo nos mais idosos, mas não se pode afirmar com certeza, que a sua evolução conduz inexoravelmente para a doença.

O adenocarcinoma prostático pode, segundo o esquema de Gleason, ser classificado em cinco tipos de diferen-

ciação (do mais diferenciado – grau 1, para o menos diferenciado – grau 5) e somando os números correspondentes aos dois padrões histológicos predominantes, permite calcular a probabilidade de progressão nos dez anos seguintes, se o cancro não for tratado. (Por exemplo, uma pontuação de 2 a 4, pode corresponder a uma neoplasia bem diferenciada cuja probabilidade de progressão nos 10 anos seguintes

é de 25%; em contrapartida, uma pontuação de 8 a 10, aponta para uma neoplasia indiferenciada ou pouco diferenciada, com uma elevada probabilidade (mais de 75%) de progressão nos 10 anos seguintes).

Apesar destes esquemas, é difícil identificar com toda a certeza quais são os cancros que têm uma evolução longa e benigna e que nunca irão causar sintomas ou afectar a qualidade de vida do utente, e quais são aqueles cuja evolução é dramática e fatal, e que podem surgir entre dois rastreios consecutivos.

Prevenção primária

Alguns dos factores de risco bem estabelecidos para o cancro da próstata, já foram referidos acima: a idade (maiores de 50 anos), a raça (negra), e a história familiar (pai e irmãos com cancro da próstata em idade jovem). À face dos conhecimentos actuais, *não existem pois factores de risco modificáveis bem estabelecidos, que permitam delinear uma estratégia de prevenção primária para o cancro da próstata.*

Existem no entanto alguns estudos

não controlados e controversos que apontam para um risco acrescido em trabalhadores do campo, trabalhadores expostos a radiações nucleares, ao cádmio e à borracha e em homens vasectomizados.

Menos controversos embora também não estabelecidos, são os riscos da alimentação com excesso de carnes vermelhas e gorduras. Um estudo prospectivo e controlado iniciado em 2001 e cujos resultados só serão conhecidos em 2013 («SELECT»), foi desenhado para determinar o papel do selénio e da vitamina E na quimioprevenção do cancro da próstata¹⁵.

Validade dos testes de rastreio

Os testes de rastreio deverão ter uma validade aceitável, isto é, devem fornecer uma informação credível de quais são os indivíduos que têm a doença e quais são os que não a têm.

A validade de um teste é medida por dois índices (Quadro V).

- *Sensibilidade* – diz respeito à proporção de indivíduos que têm a doença, e cujo resultado no teste é positivo. Um teste com fraca sensibilidade perderá muitos casos de pessoas que de facto tinham a doença e produzirá uma larga proporção de falsos negativos.
- *Especificidade* – diz respeito à proporção de pessoas sem a doença, e cujo resultado no teste é negativo. Um teste com fraca especificidade, resultará no

alarme injustificado de muitas pessoas saudáveis (falsos positivos).

Os testes de rastreio que têm sido referidos para o cancro da próstata, são o toque rectal, o antígeno específico da próstata (PSA) e a ecografia prostática trans-rectal. Para todos eles, o teste de confirmação ou não do diagnóstico, é a biópsia prostática.

Convém saber desde já que a sensibilidade e a especificidade destes testes não podem ser determinadas com absoluta precisão, dado que a única forma de confirmar os falsos negativos ou os verdadeiros negativos seria por biópsia prostática o que, à partida, não se faz (isto é, não se biopsa um indivíduo cujo resultado do teste de rastreio é negativo); assim, muitos falsos negativos serão irreconhecíveis, dado que a doença não se manifestará clinicamente ao longo da sua vida. Apenas o valor preditivo positivo dos testes (isto é, a probabilidade de haver cancro quando o teste é positivo) poderá ser determinado com confiança, mas mesmo assim está sujeito a alguma incerteza, dado que a biópsia prostática tem ela própria uma sensibilidade limitada (alguns estudos apontam para uma sensibilidade de 81% com cerca de 19% de falsos negativos).

TOQUE RECTAL

O toque rectal é o teste de rastreio mais antigo que é utilizado para o cancro da

QUADRO V

SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS

Prevalência = População doente (VP+FN)	Testes Positivos	Testes Negativos	Sensibilidade (VP/VP+FN)
	Verdadeiros Positivos (VP)	Falsos Negativos (FN)	
População saudável (FP+VN)	Falsos Positivos (FP)	Verdadeiros Negativos (VN)	Especificidade (VN/FP+VN)
	Valor Preditivo Positivo VPP = VP/VP+FP	Valor Preditivo Negativo VPN = VN/FN+VN	

próstata. Embora fácil de realizar, tem sérias limitações como teste de rastreio, uma vez que apenas a próstata periférica pode ser palpada, escapando cerca de 35 a 40% dos tumores da próstata central e da zona de transição. Parece depender das aptidões do médico e existe alguma evidência que os urologistas têm mais capacidade que os médicos de família para a detecção do cancro da próstata por toque rectal¹⁴. Os cancros no estadio A (não palpáveis) não podem ser diagnosticados por este método.

A sensibilidade para o diagnóstico de cancro prostático assintomático varia entre 55-68%, mas alguns estudos apontam para valores tão baixos como 18%.

O toque rectal também tem uma especificidade limitada, com elevada proporção de falsos positivos, mas alguns estudos apontam para uma especificidade de 96%¹⁴. O valor preditivo positivo varia entre 6 e 33%.

ECOGRAFIA PROSTÁTICA TRANS-RECTAL

Tem sido cada vez mais usada como teste de diagnóstico, dada a sua aceitabilidade limitada pelos utentes, custos e tempo de execução elevados e necessidade de treino por parte do técnico que executa. Tem uma sensibilidade elevada (97%) podendo detectar lesões tão pequenas como 5 mm, mas uma especificidade de 82%, com elevada proporção de falsos positivos. O seu valor preditivo positivo varia entre 5 e 31%.

ANTIGÉNIO ESPECÍFICO DA PRÓSTATA (PSA)

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais das glândulas prostáticas, cuja função é a de liquefazer o coágulo seminal durante a ejaculação. Em condições fisiológicas só uma pequena quantidade entra na circulação, podendo seu valor plasmático estar aumentado em situações em que haja um aumento do volume prostático (hipertrofia prostática benigna, carcinoma, prostatite) ou em situações em

que é forçado a entrar na circulação (cistoscopia, biópsia ou ressecção transuretral). O toque rectal não afecta significativamente a concentração plasmática do PSA.

Os níveis considerados normais de PSA foram convencionalmente estabelecidos entre 0 e 4 ng/ml, embora alguns autores defendam um valor de *cut-off* mais baixo (2,5ng/ml) como forma de melhorar a detecção do cancro confinado ao órgão¹⁶.

Porque a sensibilidade e a especificidade não podem ser determinados com precisão (diversos estudos apontam para uma grande variabilidade nos resultados), muita da avaliação do PSA como teste de rastreio está focada no seu valor preditivo positivo o qual tem variado desde 8 a 35% (o que quer dizer, que na melhor das hipóteses, pelo menos 65% dos homens com PSA positivo farão uma biópsia prostática desnecessária). A sensibilidade do PSA também varia com o tipo histológico do tumor, sendo maior nos tumores mais agressivos (mais indiferenciados) e nos tumores clinicamente importantes (>0,5 mm).

Para aumentar a validade do teste de rastreio com o PSA, alguns autores têm proposto técnicas alternativas:

- Densidade do PSA – Razão entre o PSA plasmático e o volume prostático determinado com ecografia trans-rectal; valores inferiores a 0,15 (PSA elevado/próstata grande) são a favor de HPB enquanto valores superiores a 0,15 (PSA elevado/próstata pequena) são a favor de cancro prostático.
- Velocidade do PSA – é o aumento do PSA plasmático por unidade de tempo; aumentos superiores a 0,75 ng/ml por ano, são a favor de cancro prostático.
- Razão entre PSA Livre/PSA Total – o PSA livre é menor no cancro da próstata; portanto PSA livre/PSA total > 0,15 é a favor de HPB, enquanto que PSA livre/PSA total <0,15 é a favor de cancro prostático.

**EFFECTIVIDADE DA DETECÇÃO PRECOCE
E DA TERAPÊUTICA**

São limitadas as evidências que indicam que a detecção e o tratamento precoces do cancro prostático tem melhores resultados em termos de morbimortalidade.

De facto, a sobrevivência é maior nos indivíduos com doença confinada ao órgão (estadio B) e o rastreio tem permitido um aumento dos diagnósticos neste estadio. Não se sabe até que ponto haverá um viés (*lead time bias*) no tempo de sobrevivência devido ao facto da doença ser conhecida mais cedo no tempo³.

Não se sabe também que influência têm ao certo as variantes de evolução lenta (cancros pequenos e bem diferenciados), no aumento do tempo de sobrevivência (*length bias*).

Um teste de rastreio positivo implica a realização do teste de diagnóstico, ou seja, da biópsia prostática, a qual tem risco de infecção em 0,3 a 5% dos doentes, risco de septicémia em 0,6% dos doentes, e risco de hemorragia em 0,1% dos doentes.

São essencialmente três as abordagens para tratamento do cancro prostático detectado no estadio A ou B (já que nos outros estadios o tratamento é frequentemente paliativo): a «vigilância armada», a prostatectomia radical e a radioterapia.

Estudos observacionais têm revelado que os homens com cancro prostático no estadio B (confinado ao órgão) tratados têm uma expectativa de vida normal, mas não se sabe se este resultado se deve ao tratamento, ou antes ao tipo histológico do tumor (*length bias*) ou ainda porque o tumor foi conhecido mais cedo (*lead time bias*). Vários estudos não controlados têm revelado taxas de sobrevivência de 87% aos dez anos para o tratamento conservador (com eventual hormonoterapia) do cancro da

próstata localizado, bem ou moderadamente diferenciado, e taxas de sobrevivência de 34% para os cancros localizados pouco diferenciados. O único estudo controlado no tratamento do cancro da próstata foi efectuado em 1970 e comparou a prostatectomia radical com a vigilância armada, não encontrando diferenças nas taxas de sobrevivência aos quinze anos. Novos estudos controlados no tratamento do cancro da próstata diagnosticado em fase precoce estão a decorrer nos Estados Unidos e na Europa, e os seus resultados só deverão ser conhecidos daqui a 10 ou 15 anos.

Em contrapartida, estão bem documentados os riscos e efeitos adversos de duas opções terapêuticas:

A prostatectomia radical pode ter uma mortalidade operatória entre 0,2 e 2%, com impotência em 20 a 85% dos doentes, incontinência urinária em 2 a 27% dos doentes, estenose uretral em 10 a 18% dos doentes e tromboembolismo em 10% dos doentes.

Também a radioterapia tem complicações que incluem a morte (0,2 a 0,5%), complicações gastrintestinais e urogenitais muito frequentes (até 76%), impotência (46-67%), estenose uretral (3-8%) e incontinência (1-2%).

RECOMENDAÇÕES

A *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* recomenda com a força **D** contra a inclusão no exame periódico de saúde, dos testes de rastreio de cancro da próstata, designadamente do PSA, do toque rectal e da ecografia prostática trans-rectal. A força da recomendação baseia-se em níveis de evidência que variam entre o I (Estudos controlados), o II-2 (estudos de coorte e caso-controle) e o III (opiniões de peritos).

A *Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)* recomenda com a força **D** contra a inclusão no exame

periódico de saúde dos testes de rastreio de cancro da próstata, designadamente PSA, e ecografia prostática trans-rectal.

Em relação ao toque rectal, a recomendação é da classe **C** porque, embora as suas capacidades de detecção do cancro da próstata sejam limitadas, não existe evidência suficiente para recomendar aos médicos que habitualmente o incluem no exame periódico de saúde que modifiquem este comportamento.

Mesmo para os homens de elevado risco (os descendentes de africanos e os com familiares de primeiro grau com cancro prostático diagnosticado numa idade jovem) não está claro que um cancro diagnosticado em fase precoce tenha um comportamento histologicamente diferente do encontrado nos homens com risco normal; portanto não existem evidências que sugiram que os esforços de detecção precoce tragam mais benefícios para os homens de alto risco do que para os de risco normal.

A *American Cancer Society (ACS)* refere que o PSA e o toque rectal devem ser oferecidos anualmente a todos os homens com idade superior a 50 anos e cuja expectativa de vida seja superior a pelo menos dez anos. Os homens com elevado risco para cancro da próstata deveriam iniciar o rastreio aos 45 anos.

Na sua revisão das recomendações em 2001, a *American Cancer Society* reconhecendo que é necessário contrabalançar os potenciais benefícios da detecção precoce com os seus riscos potenciais, recomenda que *seja dada uma oportunidade de informação e de rastreio aos homens assintomáticos com mais de 50 anos, sobre os benefícios e limitações dos testes, da detecção precoce e dos tratamentos disponíveis, permitindo-lhes uma participação activa e esclarecida na tomada de decisão sobre a realização do rastreio*. Considera também desadequado desencorajar ou não oferecer a possibilidade de rastreio aos homens que o solicitem.

CONCLUSÕES

1. Os médicos de família devem permanecer actualizados sobre as evidências que em cada momento surgem sobre a prevenção primária e secundária do cancro da próstata.

2. No momento actual, pode ser desadequado e eticamente reprovável desencorajar ou não oferecer a possibilidade de rastreio aos homens que o solicitem, bem como pedir um teste de rastreio do cancro da próstata sem uma informação prévia correcta, isenta e actualizada. Todos os homens devem ter a oportunidade de serem informados sobre as evidências mais actuais dos benefícios e dos riscos da detecção precoce e dos tratamentos disponíveis. Só dessa forma poderão participar numa tomada de decisão informada sobre se querem ou não ser sujeitos a um teste para detecção precoce do cancro da próstata.

3. Para esclarecer alguns dos contornos obscuros relacionados com o rastreio do cancro da próstata, torna-se necessário:

- Realizar estudos controlados sobre a efectividade da detecção precoce e dos tratamentos disponíveis (tais estudos já se estão a iniciar na Europa e nos EU).
- Investigar quais dos cancros diagnosticados precocemente têm uma evolução clinicamente significativa resultando numa importante morbidade e mortalidade.
- Avaliar cuidadosamente as características do teste com o PSA, designadamente as suas técnicas alternativas (densidade, velocidade ou relação PSA Livre/PSA Total)

Informação aos utentes sobre o rastreio de cancro da próstata com PSA

Antes de efectuar uma análise ao PSA, deverá saber responder às seguintes questões:

1. Qual é a importância do cancro da próstata para mim? (qual a probabilidade de morrer de cancro da próstata em comparação com qualquer outra causa de morte?)

2. Dado que não tenho sintomas, existe alguma evidência que se fizer o teste de rastreio irei aumentar a minha esperança de vida ou melhorar a minha qualidade de vida, do que se não fizer o teste?

3. Se eu fizer o teste, quais serão as consequências imediatas para mim de um resultado fora do normal (isto é, PSA maior que 4 ng/ml)?

4. Se o resultado do teste for considerado dentro do normal, terei eu menos probabilidades de morrer de cancro da próstata que alguém que tenha o resultado fora do normal ou nem sequer tenha sido testado?

5. O que recomendam os peritos? O que é que o meu próprio médico pensa do assunto?

A sua decisão sobre se deve ou não fazer o «teste do PSA» deverá basear-se 1) na sua situação pessoal 2) na percepção dos riscos e benefícios da realização do teste.

Apesar de alguns desacordos sobre as recomendações da realização do teste do PSA, todos os médicos e peritos concordam que deve ser totalmente informado sobre os possíveis benefícios e riscos conhecidos antes de decidir realizar esse teste.

Considere discutir este assunto com o seu Médico de Família.

(Adaptado de Health Promotion and Disease Prevention in Clinical Practice²)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. A competência clínica na era da medicina baseada na evidência e na autonomia do doente. EBM Edição Portuguesa 2002; 6: 82-4.

2. Steven Woolf, Steven Jonas, Robert S.L. Health promotion and disease prevention in clinical practice. Baltimore: Williams & Wilkins;

1996.

3. Guide to Clinical Preventive Services – Report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2ª e 3ª edições. International Medical Publishing, Inc. 2002.

4. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999; 49:8-31.

5. Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. JAMA 1997; 278:1251-5.

6. Smith RA, Eschenbach AC, Wender R, Byers T, Rothenberger D, Levin B, et al. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancer. CA Cancer J Clin 2001; 51:38-44.

7. Coldman AJ, Phillips N, Pickles TA. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. CMAJ 2003; 168:31-5.

8. Wilt T. Uncertainty in prostate cancer care. JAMA 2000; 283:3258-60.

9. Parker DM, Pisani PP, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33-64.

10. Outcalt DC. Twenty common problems in preventive health care. USA: McGraw-Hill; 2000.

11. Divisão de Epidemiologia, Direcção Geral da Saúde. Risco de Morrer em Portugal 1999. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2001. p.199.

12. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. BMC Cancer 2002;2:37.

13. MCGovern DP, Valori RM, Summerskill WM, Levi M. Key topics in evidence-based medicine. UK: BIOS Scientific Publishers Limited; 2001.

14. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Canadian Government Publishing; 1994.

15. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Coltman C, et al. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial. Urol Oncol 2003; 21:59-65.

16. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. Urology 2002;60: 469-73.