



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

前立腺癌早期発見

2019年 第2版 — 2019年5月31日

NCCN.org

監訳：日本泌尿器科学会

作成：医療イノベーション推進センター

*Peter R. Carroll, MD, MPH/ Chair ①
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

*J. Kellogg Parsons, MD, MHS/ Vice-Chair † UC
San Diego Moores Cancer Center

Gerald Andriole, MD ①
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Robert R. Bahnson, MD ①
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Sigrid Carlsson, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Erik P. Castle, MD ①
Mayo Clinic Cancer Center

William J. Catalona, MD ①
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Douglas M. Dahl, MD ①
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

John W. Davis, MD ①
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Jonathan I. Epstein, MD ≠
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Ruth B. Etzioni, PhD &
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Thomas Farrington, BSEE ‡
Prostate Health Education Network

George P. Hemstreet, III, MD, PhD ①
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

David Jarrard, MD ①
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Adam S. Kibel, MD ①
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Simon Kim, MD, PhD ①
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

William Lowrance, MD, MPH ①
Huntsman Cancer Institute at
the University of Utah

Paul Maroni, MD ①
University of Colorado Cancer Center

James Mohler, MD ①
Roswell Park Cancer Institute

Todd M. Morgan, MD ①
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Kelvin A. Moses, MD, PhD ①
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Robert B. Nadler, MD ①
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern University

Michael Poch, MD ①
Moffitt Cancer Center

Chuck Scales, MD ①
Duke Cancer Institute

Terrence M. Shaneyfelt, MD, MPH †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Marc C. Smaldone, MD, MSHP ①
Fox Chase Cancer Center

*Geoffrey Sonn, MD ①
Stanford Cancer Center

Preston Sprenkle, MD ①
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Robert Wake, MD ①
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee Health Science
Center

Bertram Yuh, MD ①
City of Hope National Medical Center

NCCN
Deborah Freedman-Cass, PhD
Dorothy A. Shead, MS

& 疫学	§ 放射線療法/ 放射線腫瘍学
‡ 内科学	† 腫瘍外科学
† 腫瘍内科学	① 泌尿器科学
≠ 病理学	* 考察セクション 執筆委員会
‡ 患者擁護団体	

NCCN前立腺癌早期発見委員会メンバー

ガイドライン更新の要約

はじめに (PROSD-1)

ベースラインの評価、リスク評価および早期診断評価 (PROSD-2)

生検の適応 (PROSD-3)

生検結果に応じた対応 (PROSD-4)

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちらから](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)：
nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

[NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2019

NCCN 前立腺癌早期発見ガイドライン 2019 年第 1 版から 2019 年第 2 版への更新内容は以下の通りである：

考察

・アルゴリズムの変更を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN 前立腺癌早期発見ガイドライン 2018 年第 2 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

PROSD-1

・次の文が変更された：「前立腺癌早期発見委員会メンバーの大多数の意見では、[NCCN 前立腺癌ガイドライン](#)にも記載されている通り、現在、前立腺癌と診断された場合でも、経過観察が可能であり、かつ即時の治療よりも経過観察を勧めるべき男性の数が増加している。」

PROSD-2

- ・早期診断評価：「PSA>3ng/mL または直腸診で強い異常所見のいずれか」が「PSA>3ng/mL または直腸診で強い異常所見」に変更された。
- ・「年齢 45~75 歳」に脚注 b と脚注 c が追加された。
 - ▶ 脚注 b が変更された：「アフリカ系米国人男性は白人の米国人男性と比較して前立腺癌の発生率が高く、前立腺癌死亡率も高く、診断年齢が早い。これは症状発現前の前立腺癌の発生リスクの高さと、症状発現前の腫瘍が進展する可能性の高さに起因する。したがって、アフリカ系米国人に対しては、白人の米国人よりも数年早く 40 歳から PSA スクリーニングについての医療関係者との話し合いを開始しに関する共同意思決定 (shared decision-making) の開始を考慮し、2 年毎ではなく 1 年毎のスクリーニングを考慮することが妥当である。Tsodikov A, Gulati R, de Carvalho TM, et al. Is prostate cancer different in black men? Answers from 3 natural history models. *Cancer* 2017;123:2312-2319.」
 - ▶ 脚注 c が変更された：「癌感受性遺伝子の存在が既知または疑われる場合には、癌遺伝学の専門家への紹介が推奨される。BRCA1/2 の病原性変異保有者では 65 歳以前の前立腺癌のリスクが高く、BRCA2 の生殖細胞系変異を有する男性の前立腺癌はより早期に発症し、前立腺癌死亡と関連している可能性がより高い。前立腺癌スクリーニングに関する相談では、生殖細胞系変異に関する情報を用いるべきである。したがって、BRCA1/2 の生殖細胞系変異を有する男性に対しては、40 歳から PSA スクリーニングに関する共同意思決定 (shared decision-making) の開始を考慮し、2 年毎ではなく 1 年毎のスクリーニングを考慮することが妥当である。」
 - ▶ 脚注 e が変更された：「75 歳以上の集団では、徴候や症状が現れるまで放置すると重大なリスクとなる活動性の高い少数の癌を発見することを目的として、併存症がないかほとんどない健康状態が非常に良好な患者のみ (特に PSA 検査を受けたことがない場合) を対象とするべきである。」

▶ 脚注 g が変更された：「60 歳以上で PSA 値が 1.0ng/mL 未満の男性と 76 歳以上で PSA 値が 3.0ng/mL 未満の男性では、前立腺癌の転移や前立腺癌死亡のリスクは非常に低く、PSA 検査の中止を考慮するように勧めてもよい。このリスクが低いという事実は、後者の集団で特によく当てはまる。60 歳以上で血清 PSA 値が 1.0ng/mL 未満の男性では、前立腺癌の転移や前立腺癌死亡のリスクは非常に低い。75 歳時点での PSA カットオフ値 3.0ng/mL も予後不良となるリスクが低い。」

PROSD-3

- ・管理の選択肢として MRI による標的設定を併用した TRUS または経会陰的ガイド下生検が追加された。
- ・TRUS ガイド下生検のテキストボックスが削除された。
- ・グリソンスコアではなく International Society of Urological Pathology (ISUP) のグレードグループを採用するために脚注 j が変更された。
- ・脚注 j に次の参考文献が追加された：Kasivisvanathan V, Ranniko A, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767-1777.
- ・脚注 i が変更された：「検出の特異度を改善するバイオマーカーは、今のところ、血清 PSA 測定と併用する最初のスクリーニング検査として推奨必須とはされていない。しかしながら、前立腺生検を考慮する PSA の基準を満たしている状況でも、患者あるいは臨床医が生検実施前に high grade の癌が存在する確率をより明確にしておきたいと考える場合もあるであろう。FIT PSA 比<10%、PHI>35、EPI スコア>15.6 または 4Kscore (high grade 前立腺癌の存在を示唆する) は、生検を一度も受けていない患者や生検で陰性と判定された患者での再生検実施判断を行う上で参考になる可能性があり、PCA3 スコア>35 は生検で陰性と判定された患者で参考になる可能性がある。前述の血清バイオマーカーの予測因子としての価値については、MRI のそれとの相関が認められていない。したがって、そのような検査を至適な組合せで適用する方法は不明である。」
- ・脚注 m が新たに追加された：「MRI で陰性と判定されても癌の可能性は除外されない。mpMRI の結果が陰性であった男性で生検を避けるか否かを決定する場合はバイオマーカーおよび/または PSA density を考慮する。」
- ・脚注 n が新たに追加された：「MRI による標的設定は、MRI が利用可能で MRI の読影および標的設定の経験と専門知識を豊富に有する施設において考慮する

はじめに

当委員会は、前立腺癌は非常に幅の広い特性を有する疾患であり、前立腺癌と診断されたすべての男性が治療を受ける必要はないことを認識している。当委員会は、早期前立腺癌の発見率を最大限に高くした場合には、生物学的悪性度の低い（増殖が遅い）癌と悪性度の高い（増殖が早い）癌の両方とも発見数が増えると考えている。課題は、発見された癌の生物学的特性を正確に同定することにより、進行が緩徐な癌の即時の治療（過剰治療）を最小限にすることである。本ガイドラインでは、進行が緩徐な癌の発見を回避しつつ臨床的に重要な癌の同定を向上させるいくつか手法を重要事項としてとり上げる。活動性の高い癌を同定して適切に治療することにより、生活の質に対する有害な影響を抑えつつ、病状の悪化や死亡のリスクを有意に低減できるはずである。NCCN 前立腺癌早期発見ガイドラインでは、前立腺癌の治療は扱っていない。前立腺癌の治療に関する推奨については、[NCCN 前立腺癌ガイドライン](#)を参照のこと。これらのガイドラインを関連づけることが当委員会の意図である。具体的に言えば、精度の高い適切な治療に結びつかない早期発見戦略は害をもたらす可能性がある。

本ガイドラインは（早期発見の是非について適切なカウンセリングを受けた後で）早期発見プログラムへの参加を選択した男性を対象としている。前立腺癌早期発見委員会メンバーの大多数の意見では、[NCCN 前立腺癌ガイドライン](#)にも記載されている通り、現在、前立腺癌と診断された場合でも、経過観察が可能であり、かつ即時の治療よりも経過観察を勧めるべき男性の数が増加している。ガイドラインの中でスクリーニングの開始および終了時期、スクリーニングの実施頻度ならびに生検の実施時期に関しては、当委員会メンバーの大半が同意したものの、コンセンサスには至らなかった。本ガイドラインは常に進化し続けるものであり、当委員会は新たなエビデンスおよび専門家の意見に基づき変更を加え、それぞれの推奨に関してコンセンサスの評価を与えていく。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[ベースラインの評価
\(PROSD-2\)を参照](#)

ベースラインの評価

リスク評価

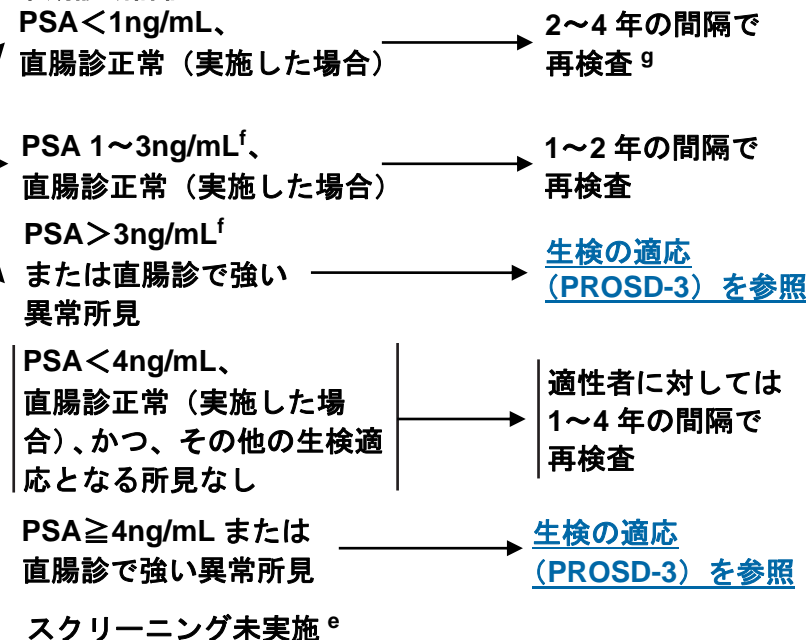
- 病歴と診察には以下を含める：
 - ▶ 癌の家族歴
 - ▶ 前立腺疾患の既往歴とスクリーニング歴（過去の前立腺特異抗原 [PSA] および/または PSA アイソフォーム、診察、生検など）
 - ▶ 人種^b
 - ▶ 既知の高リスク生殖細胞系列変異またはその家族歴^c
 - ▶ 薬物治療^a

前立腺スクリーニングのリスクおよび利益に関する話し合いを開始：
 • ベースラインの PSA 測定^d
 • ベースラインの直腸診を強く考慮^d

年齢 45~75 歳^{b,c}

年齢 > 75 歳の適性患者 (カテゴリー 2B)^e

早期診断評価



^a 5α還元酵素阻害薬（フィナステリドおよびデュタステリド）などの薬剤は PSA を約 50%低下させることが知られている。それらを使用している男性では PSA 値を補正すべきである。

^b アフリカ系米国人男性は白人の米国人男性と比較して前立腺癌の発生率が高く、前立腺癌死亡率も高く、診断年齢が早い。これは症状発現前の前立腺癌の発生リスクの高さと、症状発現前の腫瘍が進展する可能性の高さに起因する。したがって、アフリカ系米国人に対しては、40 歳から PSA スクリーニングに関する共同意思決定（shared decision-making）の開始を考慮し、2 年毎ではなく 1 年毎のスクリーニングを考慮することが妥当である。Tsodikov A, Gulati R, de Carvalho TM, et al. Is prostate cancer different in black men? Answers from 3 natural history models. Cancer 2017;123:2312-2319.

^c 癌感受性遺伝子の存在が既知または疑われる場合には、癌遺伝学の専門家への紹介が推奨される。BRCA1/2 の病原性変異保有者では 65 歳以前の前立腺癌のリスクが高く、BRCA2 の生殖細胞系列変異を有する男性の前立腺癌はより早期に発症し、前立腺癌死亡と関連している可能性がより高い。したがって、BRCA1/2 の生殖細胞系列変異を有する男性に対しては、40 歳から PSA スクリーニングに関する共同意思決定（shared decision-making）の開始を考慮し、2 年毎ではなく 1 年毎のスクリーニングを考慮することが妥当である。

^d 最良のエビデンスは、前立腺癌の早期発見への血清 PSA の使用を支持している。直腸診は単独の検査法としては用いるべきではないが、血清 PSA が高値となった男性では行うべきである。直腸診は血清 PSA が上昇せず「正常値」とどまる高リスク癌を同定できる可能性があるため、すべての患者でベースライン検査として考慮してもよい。直腸診で癌が非常に疑わしい場合は、生検の実施勧告を考慮する。Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, et al. Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm. J Urol 2017;197:363-368.

^e 76 歳以上の集団では、徴候や症状が現れるまで放置すると重大なリスクとなる活動性の高い少数の癌を発見することを目的として、併存症がないかほとんどない健康状態が非常に良好な患者のみ（特に PSA 検査を受けたことがない場合）を対象とするべきである。この集団で広範にスクリーニングを実施することは、過剰診断を大幅に増加させると考えられることから、推奨されない。

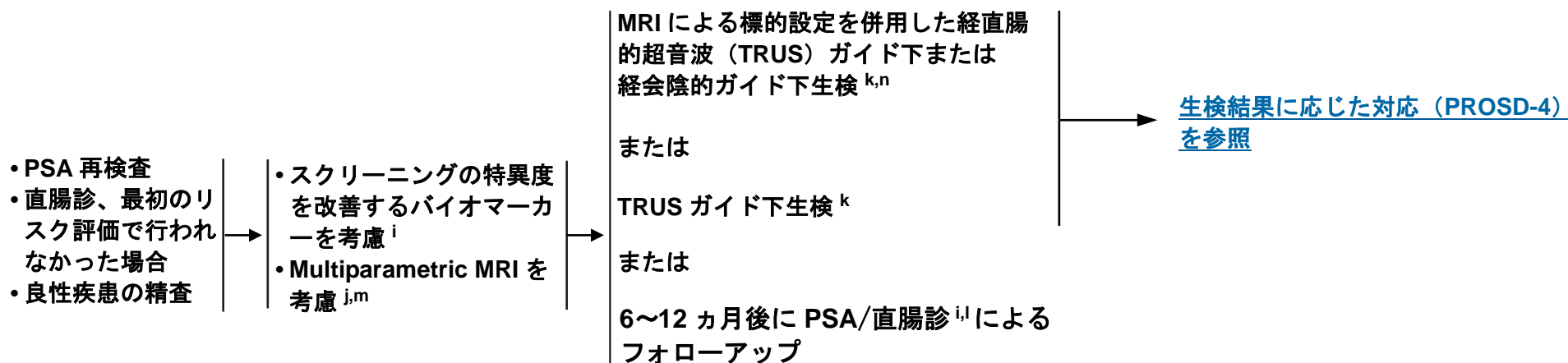
^f 40~49 歳の男性における PSA の中央値は 0.5~0.7ng/mL であり、75 パーセンタイルは 0.7~0.9ng/mL である。PSA 値が該当する年齢層の中央値を超える男性では、前立腺癌はもとより、活動性の高い前立腺癌のリスクが高くなる。中央値との差が大きくなるほど、そのリスクは高まる。

^g 60 歳以上で PSA 値が 1.0ng/mL 未満の男性と 76 歳以上で PSA 値が 3.0ng/mL 未満の男性では、前立腺癌の転移や前立腺癌死亡のリスクは非常に低く、PSA 検査の中止を考慮するように勧めてもよい。このリスクが低いという事実は、後者の集団で特によく当てはまる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。
 臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

生検の適応^h

管理



^h PSA 値は前立腺癌リスクと相関する。Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) では、PSA 値が 4.0ng/mL 以下で直腸診が正常であった男性のうち 15%が試験終了時の生検で前立腺癌と診断された。血清 PSA 値が 4~10ng/mL の男性では、約 30~35%で癌が発見される。総 PSA 値が 10ng/mL を超える場合の前立腺癌の発見率は 67%を超える。

ⁱ 検出の特異度を改善するバイオマーカーは、今のところ、血清 PSA 測定と併用する最初のスクリーニング検査として必須とはされていない。しかしながら、前立腺生検を考慮する PSA の基準を満たしている状況でも、患者あるいは臨床医が生検実施前に high grade の癌が存在する確率をより明確にしておきたいと考える場合もあるであろう。F/T PSA 比 < 10%、PHI > 35、EPI スコア > 15.6 または 4Kscore (high grade 前立腺癌の存在を示唆する) は、生検を一度も受けていない患者や生検で陰性と判定された患者での再生検実施判断を行う上で参考になる可能性があり、PCA3 スコア > 35 は生検で陰性と判定された患者で参考になる可能性がある。前述の血清バイオマーカーの予測因子としての価値については、MRI のそれとの相関が認められていない。したがって、そのような検査を至適な組合せで適用する方法は不明である。

^j 新たに得られたデータから、初回生検を受ける男性では MRI/超音波 fusion による狙撃生検を用いることで、臨床的に重要な高リスク癌 (グレードグループ ≥ 3) の検出が有意に増加し、低リスク癌 (グレードグループ 1 または体積が小さいグレードグループ 2) の検出が減少する可能性が示唆されている。Siddiqui M, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MRI/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA 2015;313:390-7. Ahmed H, El-Shater Bosaily A, Brown L, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet 2017;389:815-822. Kasivisvanathan V, Rannikko A, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. N Engl J Med 2018;378:1767-1777.

^k 直腸診で異常がみられた患者では、癌に関連する異常か否かを判断した上で生検または追加検査を考慮すべきである。

^l PSA の有意な高値が持続する患者には、生検を受けるよう勧めるべきである。

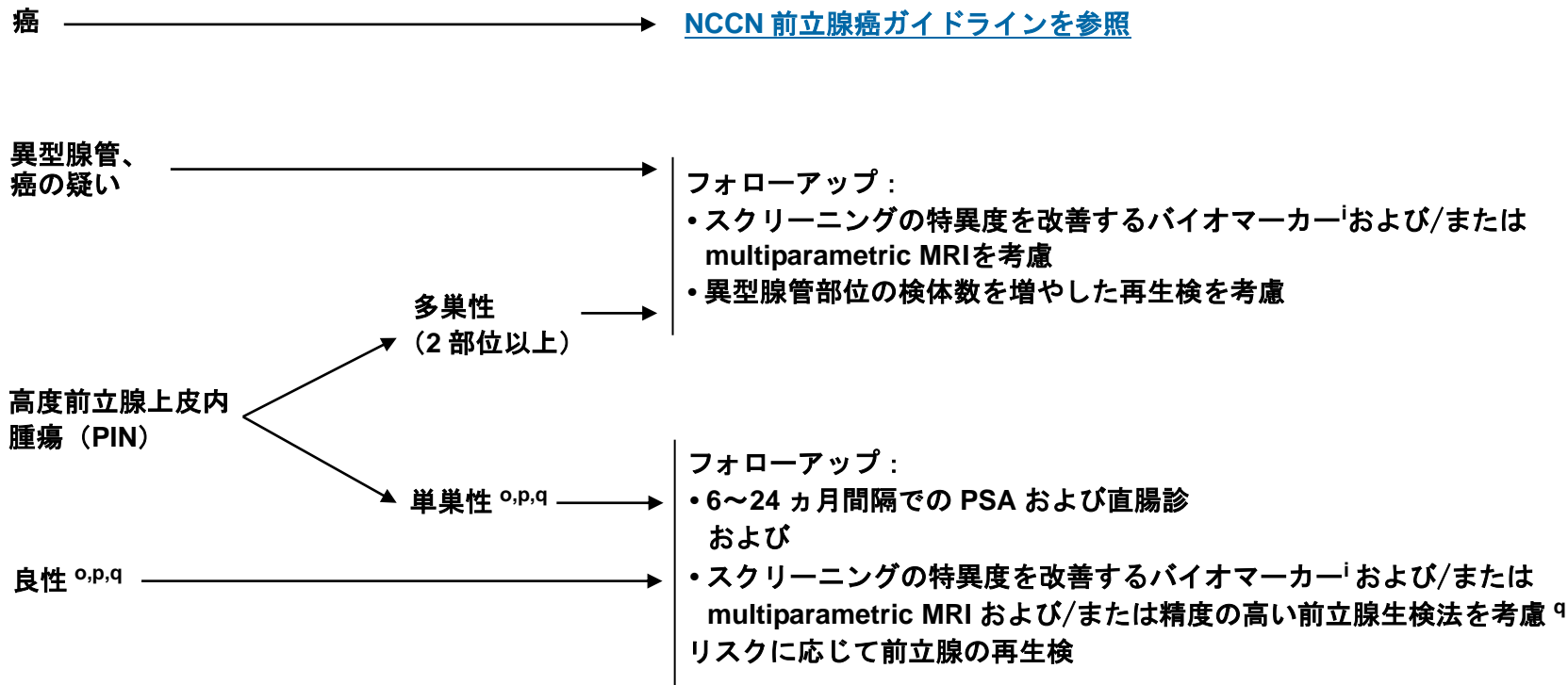
^m MRI で陰性と判定されても癌の可能性は除外されない。mpMRI の結果が陰性であった男性で生検を避けるか否かを決定する場合はバイオマーカーおよび/または PSA density を考慮する。

ⁿ MRI による標的設定は、MRI が利用可能で MRI の読影および標的設定の経験と専門知識を豊富に有する施設において考慮することができる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

生検結果に応じた対応



ⁱ 検出の特異度を改善するバイオマーカーは、今のところ、血清 PSA 測定と併用する最初のスクリーニング検査として必須とはされていない。しかしながら、前立腺生検を考慮する PSA の基準を満たしている状況でも、患者あるいは臨床医が生検実施前に high grade の癌が存在する確率をより明確にしておきたいと考える場合もあるであろう。F/T PSA 比 < 10%、PHI > 35、EPI スコア > 15.6 または 4Kscore (high grade 前立腺癌の存在を示唆する) は、生検を一度も受けていない患者や生検で陰性と判定された患者での再生検実施判断を行う上で参考になる可能性があり、PCA3 スコア > 35 は生検で陰性と判定された患者で参考になる可能性がある。前述の血清バイオマーカーの予測因子としての価値については、MRI のそれとの相関が認められていない。したがって、そのような検査を至適な組合せで適用する方法は不明である。

^o 前立腺生検で陰性となっても、その後の再生検で前立腺癌と診断される可能性が排除されないことはよく知られている。前立腺生検で陰性と判定された患者には、直腸診および PSA によるフォローアップを行うべきである。前立腺生検が陰性であってもリスクが比較的高いと考えられる患者については、F/T PSA 比、4Kscore、PHI、PCA3、ConfirmMDx など、生検後に特異度を高める検査を考慮すべきである ([PROSD-3](#) を参照)。

^p 特定の年齢における PSA カットオフ値で PSA 検査を中止できる。 ([考察を参照](#))。

^q 新たに得られたエビデンスから、multiparametric MRI や精度の高い前立腺生検 (MRI/超音波 fusion 生検、経会陰生検または飽和生検) の活用も有用となりうることが示唆されている。これらの手法は、過去の前立腺生検で見逃された癌の領域を同定するのに役立つことがあり、過去に生検で陰性と判定されたことがある男性では症例を選択した上で考慮すべきである。Multiparametric MRI の所見に基づいた狙撃生検では、高リスク癌の検出が最大になり、低リスク癌の検出が減少する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

はじめに	MS-2
概要	MS-2
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法	MS-2
早期診断検査の種類	MS-3
PSA 検査	MS-3
PSA 値に影響を及ぼす因子	MS-3
PSA 検査に関する議論	MS-5
直腸診	MS-5
住民ベースのスクリーニング研究	MS-6
ERSPC 試験	MS-6
PLCO 試験	MS-8
CAP 試験	MS-8
試験の限界	MS-9
検査に関する実際的な考慮事項	MS-9
検査の開始年齢	MS-9
検査の頻度	MS-10

検査の中止年齢	MS-11
高リスク集団におけるスクリーニング	MS-12
遺伝性症候群における前立腺癌リスク	MS-13
生検の適応	MS-14
生検前の精査	MS-14
リスク計算式	MS-15
MRI	MS-15
バイオマーカー検査：PSA 関連検査とその他の検査	MS-17
年齢階層別および人種別 PSA 基準範囲	MS-18
PSAV	MS-18
F/T PSA 比	MS-19
cPSA	MS-20
PSAD	MS-20
PCA3	MS-21
Prostate Health Index (PHI)	MS-21
4Kscore	MS-22
ConfirmMDx	MS-22
ExoDx Prostate (IntelliScore)	MS-22
追加のバイオマーカー検査	MS-23
Mi-Prostate Score	MS-23
SelectMDx	MS-24
生検の方法	MS-24
初回生検	MS-24
狙撃生検の手法	MS-24
再生検	MS-26
再生検における狙撃生検の手法	MS-26
飽和生検の手法	MS-27
生検のリスク	MS-27
NCCN の推奨	MS-28
一般的指針	MS-28
生検結果の解釈	MS-30
癌	MS-30
異型腺管、癌の疑い	MS-30
良性	MS-30
要約	MS-31
参考文献	MS-32

はじめに

前立腺癌は、治療を必要としないことのある活動性が低く増殖の遅い癌から、治療を必要とする活動性が高く増殖の速い癌まで、非常に幅の広い特性を有する疾患である。NCCN 前立腺癌早期発見ガイドラインは、効果的に治療することができ、未発見のまま放置されると患者の危険となる前立腺癌の検出率を最大限に高めるべく、スクリーニングおよび評価の戦略について推奨を提示したものである。

本ガイドラインは、不要な診断手順を最小限に減らし、進行が緩徐な癌の発見を限定することに重点を置いている。本ガイドラインは前立腺癌スクリーニングへの参加を選択した男性を対象として開発されたものである。当委員会は対象を選択せず、十分な情報を提供しないまま実施される住民ベースのスクリーニングを支持しない。当委員会は、健康な男性のみを対象とするスクリーニングを支持する。本ガイドラインを利用するすべての臨床医には、個々の臨床状況に応じて独自の医学的判断を行うとともに、本ガイドラインを利用する場合には、患者の意向を十分に取り入れることが期待される。

概要

前立腺癌は米国人男性に最も多く診断される癌であり、癌死因の第2位である。2019年には174,650人の男性が前立腺癌と診断され、31,620人が本疾患で死亡すると推定されている¹。また同期間には、米国ではほぼ2000万人の男性が前立腺癌の早期発見に関して重要な判断を迫られることになる。米国生まれの男性が生涯のうちでこの悪性腫瘍と診断される可能性は約9分の1であり、最終的に前立腺癌で死亡する可能性は約41分の1である²。1993年から2016年までの間に、米国における前立腺癌に

よる死亡率は、主に早期発見と治療法の改善により51%低下したが、同期間の最後の数年間は概ね一定であった^{1,3}。

当委員会は、十分な情報を提供した一定の年齢群の健康男性を対象とした、前立腺癌の早期発見を目的とする前立腺特異抗原（PSA）検査の継続的使用を支持する。当委員会のこの推奨は、PSAスクリーニングを受けた男性における前立腺癌特異的死亡率の低下が示された複数のランダム化試験から得られたレベル1のエビデンスに基づいている。しかしながら、進行が緩徐な癌を発見する過剰診断のリスクと、有益性のない治療によって合併症がもたらされる危険性がある過剰治療のリスクについても、当委員会の全委員が認識している。そのため、本ガイドラインでは、進行が緩徐な癌の発見を避けつつ臨床的に意義のある癌の同定を向上させるいくつかの手法を重要事項としてとり上げる。当委員会は、この前立腺癌早期発見ガイドラインについては、適切な候補者に対して active surveillance または経過観察を明示的に推奨している NCCN 前立腺癌ガイドライン (www.NCCN.org で入手可能) と併せて使用することを前提としている。

文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN 前立腺癌早期発見ガイドラインの本版の更新に先立ち、「(prostate cancer) AND (screening OR early detection)」を検索語とし、前立腺癌に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。本文書の公開前にアップデート検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した⁴。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第III相臨床試験、第IV相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、バリデーション研究、系統的レビューに限定した。

本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）のうち当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断したものや議論の対象としたものから収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN のウェブサイト (www.NCCN.org) に記載されている。

早期診断検査の種類

PSA 検査

PSA は前立腺上皮細胞によって分泌される糖蛋白であり、そのプロテアーゼ活性は凝固した精液を液状化し、精子運動性を活発にする。PSA は主に精漿中に局在するが、機序は不明であるが循環血液中に流入する。血清検査用の多くの PSA 抗体が世界中で市販されている。それらの測定方法には方法間格差がわずかにあるが、それらは適正に使用すれば比較が可能と考えるよい。しかしながら、異なる市販検査法で得られた PSA 測定値は、異なる標準物質を用いて調整されるため、直接の比較は不可能であり、互換性もない。PSA の異常高値が認められた場合、特にその値が閾値に近い場合には、再検査を行うべきである。ある研究では、初期の PSA 値が 4~10ng/mL であった男性の約 25% で再検査時の PSA 値が正常であったことが示された⁵。

PSA は癌特異的なマーカーではなく、PSA が高値を示す男性の大半では前立腺癌は認められない。前立腺癌のリスクは PSA 値の上昇とともに増加するが、それを下回れば前立腺癌リスクを除外できる PSA 値は存在しない。総 PSA (tPSA) 値が 10ng/mL を超えると、生検で検出可能な前立腺癌が存在する可能性が 67% を超える一方、PSA 値が 4~10ng/mL の場合にその後

の生検結果が陽性となる男性は約 18% のみである^{6,7}。さらに、PSA が低値の男性でも前立腺癌が存在する可能性がままある。Thompson らは、Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) の被験者 18,882 人のデータを用いて、PSA 値が 4.0ng/mL 以下で直腸診が正常な男性の 15% が前立腺癌（試験終了時の生検による診断）を有していたことを示した⁸。PCPT の研究者らは、様々なカットオフ値を設定したときの前立腺癌の検出における PSA 値の感度および特異度を明らかにした。3.1ng/mL としたとき、PSA の感度は約 32%、特異度は約 87% であった⁹。

これまでの報告をまとめると、PSA 検査単独でも適切に用いれば、診断までに 5~10 年のリードタイムが得られるが、このリードタイムは研究間、集団間、スクリーニングプロトコル間で変動する¹⁰。PSA 検査の導入以来、早期の限局癌が発見されることが増え、診断時点で転移がみられる例は減少している¹¹。

以下で詳細に考察するように、PSA 検査の特性には限界はあるものの、PSA 検査（ときに直腸診やその他の補助検査を併用する）による生存期間の延長効果が最近の住民を対象とした前立腺癌スクリーニング研究で実証されている。

PSA 値に影響を及ぼす因子

PSA 値は感染、直近の器具の使用、射精または外傷によって上昇することがある。しかしながら、PSA 高値で無症状の男性における経験論に基づく抗生物質使用は、検査性能の向上にほとんど価値がないようである¹²。

5α還元酵素阻害薬 (5-ARI) であるフィナステリドおよびデュタステリドは、前立腺肥大症による下部尿路症状の治療に広く用いられている。この種の薬剤は一般的に治療開始後 6~12 ヶ月以内に血清 PSA 値を約 50% 低下させるため、病歴聴取で 5-ARI の使用とその使用期間を注意深く聞き出すべきである¹³。しかし、その PSA 値低下効果には非常に大きな個人差がある。例えば、ある研究では 12 ヶ月間の治療後に期待された 40~60%

の PSA 値低下を示した男性はわずか 35%にすぎなかった一方、別の 30%の男性に 60%を超える低下がみられた¹⁴。したがって、PSA 測定値を 2 倍に補正するという広く用いられている方法は、結果的に癌検出の信頼性を低下させる可能性がある。

実際、5-ARI の使用中にもかかわらず有意な PSA 値の低下が得られない場合は、前立腺癌のリスクが高く、定期的な検査が必要である可能性がある。いくつかの臨床試験の結果から、5-ARI が PSA 検査の予測精度を高めることが示唆された¹⁵⁻¹⁷。5-ARI を使用している患者における追加検査の基準とする PSA 値の範囲は確立されていないが、PSA 値を 2 倍に補正する方法より、5-ARI による治療後の nadir 値から上昇を確認することの方が生検の適応としてより適切である可能性がある。

18,882 人の男性を対象とした PCPT では、フィナステリドが前立腺癌の発生率をプラセボとの比較で 25%減少させたことが示された¹⁸。16 年間の追跡期間を通して、21%のリスク低下が持続されていた¹⁹。この減少は low grade 腫瘍（グレードグループ 1）のみにほぼ限定されており、活動性の高い（グレードグループ ≥ 2 ）腫瘍の割合の増加がみられた。しかしながら、18 年間の追跡後には、対照群とフィナステリド群との間で前立腺癌診断症例の全生存率や生存率に有意差は認められなかった²⁰。さらに、中央値で 18.4 年間の追跡後には、フィナステリド群の方が前立腺癌による死亡数が少なかった²¹。この差は統計学的に有意ではなかったが、この結果から、high grade の前立腺癌の発見が増えることで前立腺癌死亡が増加するという以前の懸念には根拠はなかったことが示唆される。

Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) 試験では、デュタステリド群において PSA 検査で high grade 腫瘍がより多く発見された一方、前立腺癌全体の診断は対照群と比較して 23%減少した¹⁵。PCPT 試験と同様に、high grade の癌の発見数の差は死亡率の差にはつながらなかった²²。

CombAT 試験に関する報告でも、タムスロシン単剤と比較してデュタステリド+タムスロシン（別の前立腺肥大症治療薬）によって前立腺癌の発生率が 40%低下し、同時に PSA 検査異常を契機に実施された生検での陽性率が若干向上したことが示された¹⁷。PCPT および REDUCE 試験とは異なり、高悪性度（グレードグループ ≥ 2 ）腫瘍の診断は増加しなかった。

Stockholm PSA and Biopsy Register および Prescribed Drug Register に登録された男性 333,820 人のデータを用いた住民ベースの前向き研究において、5-ARI への曝露により前立腺癌全体およびグレードグループ 3 以下の前立腺癌のリスクが低下し、治療コースが長いほどリスクが大きく低下したことが明らかにされた²³。グレードグループ 4~5 の前立腺癌のリスクには、5-ARI による治療の影響はみられなかった。

全体的に見ると、これらの研究結果から、フィナステリドまたはデュタステリドの投与を受けている男性では PSA 検査による診断の特異度が高められる可能性があること示唆される。しかしながら、住民ベースのコホート研究で 80,000 例を超える前立腺癌患者の記録が解析された結果、診断前の 5-ARI の使用に、診断の遅れ、診断時点での病期の進行、前立腺癌特異的死亡率の上昇、全死亡率の上昇との関連が認められた²⁴。化学予防としてこれらの薬剤の服用を考慮すべきかどうかは、本ガイドラインで扱われる範囲を超えている。

真菌症の治療に広く使用されるケトコナゾールも、アンドロゲン合成経路を阻害することから、PSA 値を低下させる可能性がある。ホルモン療法で再発した前立腺癌患者の治療において、ケトコナゾールによる中等度の PSA 値の低下が観察されているため²⁵、病歴聴取では最近のケトコナゾールの使用の有無も明らかにすべきである。

前立腺癌スクリーニング外来を受診している男性 12,457 人を対象とした健康調査によると、20%を超える男性がハーブ系サプリメントを摂取していたが、下部尿路症状の治療に役立つ処方薬（フィナステリドなど）を服

用している男性は10%に過ぎなかったことが判明した²⁶。ノコギリヤシなどのハーブ系サプリメントのいくつかは、血清 PSA 値に影響を及ぼす植物エストロゲン化合物を含有している可能性がある。このようなハーブ系サプリメントの正確な組成および血清 PSA 値に対する特異的な影響についてはほとんどわかっていない。

PSA 検査に関する議論

前立腺癌の早期発見を試みるかどうかに関する決定は複雑である。いつ誰をどのような頻度で検査するかは、依然として大きな議論のあるテーマである²⁷⁻³²。過去10年間で前立腺癌の病期がより早期に移行したが、これには PSA スクリーニングが重要な役割を果たしている。1988年以降、診断時から転移を有する前立腺癌の罹患率は劇的に減少している^{33,34}。この傾向は前立腺癌死亡率の大きな減少に（明確とはいかないまでも）寄与している可能性が高い^{35,36}。

それでも、前立腺癌は米国における死亡および身体障害の主要な原因の一つであるが、早期発見の有益性は良く見積もっても中程度であり、早期発見はしばしば過剰診断に繋がると主張する者も多く、つまり、見逃されても、あるいは無治療でも患者にとって問題とならないであろう癌や、スクリーニングなしでは診断されなかったであろう癌を発見するとの主張である。これらの議論では、過剰診断は過剰治療、すなわち臨床的利益の得られる可能性が低い男性に積極的治療が行われる事態につながりうると主張される。しかしながら、前立腺癌診療における最近の動向の解析から、早期例に対する active surveillance の施行率が有意に上昇していることが示されており、過剰治療に関する当初の懸念は緩和されている³⁷。さらに、PSA 検査では偽陽性の結果が出ることも多く、これは患者の不安や不要な生検による費用の増加と合併症リスクにつながる可能性がある。

前立腺癌スクリーニングの有害性と有益性のバランスに関する認識に基づき、U.S. Preventive Services Task Force は、2012年にルーチンな PSA 検

査の実施に反対する勧告を示している³⁸。この勧告後、前立腺癌スクリーニングの減少に伴い、生検の施行率、限局性前立腺癌の診断、および根治的前立腺摘除術の施行率も減少した³⁹⁻⁴⁸。しかしながら、2012年の USPSTF の勧告が転移性前立腺癌の診断率に及ぼした影響は不明であり、増加が認められた研究もあれば、影響が認められなかったとする研究もある^{44,45,49,50}。

USPSTF は2018年にエビデンスの報告および系統的レビューの結果に基づき新しい勧告を公表した^{51,52}。そこでは、1) 70歳以上の男性では PSA に基づく前立腺癌スクリーニングを行わないこと、2) 55~69歳の男性では前立腺癌スクリーニングについて十分な情報に基づく意思決定を個別に行うことを勧告している。この比較的若年の男性群に対しては、臨床医が PSA に基づくスクリーニングの潜在的な不利益と利益について情報提供すべきである。USPSTF の勧告文には55歳未満の男性に対するガイダンスは記載されていない。

直腸診

最良のエビデンスは、前立腺癌の早期発見への血清 PSA の使用を支持している。それでも、血清 PSA のカットオフ値のみを用いると臨床的に重要な癌を見逃す可能性があることから、多くの専門家がスクリーニングへの直腸診の採用を推奨し続けている。PSA 検査で発見された前立腺癌症例は、直腸診のみで発見された症例よりも前立腺に限局していることが多いことが、複数の研究で一貫して示されている^{53,54}。現在、前立腺癌の81%が病理学的に前立腺に限局した状態で診断されている⁵⁵。

最近のスクリーニング試験では、直腸診はスクリーニングでの PSA との併用か⁵⁶、PSA 値の上昇がみられた患者に対する補助検査のいずれかとして用いられている^{57,58}。前立腺癌スクリーニングにおける直腸診の具体的な役割を明らかにするべく、Gosselaar ら⁵⁹は、血清 PSA 値が3ng/mL を超える患者を対象とした研究を実施して、直腸診で陽性であった患者では

前立腺癌が発見される可能性がより高かったことを示した。さらに、Thompsonら⁶⁰による多変量解析では、PCPTの対照群の5519人のうち、直腸診で異常がみられた男性では癌の検出率が約2.5倍高く、high grade腫瘍のリスクが2.7倍高かったことが示された。PLCO試験の解析では、PSA値が3ng/mL以上の男性においては、直腸診異常とグレードグループ2以上の前立腺癌が同定されることに関連が認められたが（10年時のリスク23.0%に対して直腸診で疑いなしと判定された男性の10年時のリスクは13.7%）、PSA値が2ng/mL未満の男性では関連が認められなかった（1.5% vs 0.7%）⁶¹。PSA値が2~3ng/mLの男性での10年時のリスクは、直腸診で疑いありとされた男性で6.5%であったのに対し、直腸診で疑いなしとされた男性では3.5%であった。

参加者がPSAと直腸診によるスクリーニングを受けたPLCO試験の二次解析では、直腸診で疑いありと判定された男性のうちPSAが高値であったのは15.4%に過ぎなかった⁶²。多変量解析の結果、直腸診で疑いありと判定されることに、臨床的に重要な前立腺癌（HR=2.21；95%CI 1.99-2.44； $P<0.001$ ）および前立腺癌による死亡（HR=2.54；95%CI 1.41-4.58； $P=0.002$ ）のリスク増加との関連が認められた。しかしながら、PSA値には臨床的に重要な前立腺癌（HR=5.48；95%CI 5.05-5.96； $P<0.001$ ）と前立腺癌特異的死亡率（HR=5.23；95%CI 3.08-8.88； $P<0.001$ ）の両方で、より大きなリスクとの関連が認められた。

6630人の男性を対象とした臨床試験において、前立腺癌の早期発見におけるPSAと直腸診の有効性が直接前向きに比較された⁶³。癌検出率は直腸診が3.2%、PSAが4.6%であり、直腸診+PSAは5.8%であった。陽性適中率（PPV）はPSAで32%、直腸診で21%であった。

全体として、PSAが正常値の男性では直腸診のPPVが不良となる（約4~21%）^{63,65}。したがって、直腸診での異常のみを生検の適応とすると、PSA低値の男性で不要な生検が多数施行され、臨床的に意義のない癌が多く発見されることになるであろう。実際に、2004~2007年に前立腺癌と診断されたSEERデータベースの男性166,104人の解析では、触知可能であるが

PSAでは検出されない（PSA値2.5ng/mL未満）前立腺癌でグレードグループが4以上であったのはわずか685人（0.4%）であった⁶⁶。

全体的にみると、他の方法では見逃されるであろう一部の進行癌が直腸診によって発見されるとしても、前立腺癌を検出する単独の検査法としての直腸診の価値は限定的と当委員会は考えている。したがって当委員会は、PSA検査を併用しない単独の検査法として直腸診を用いるべきではないと考える。むしろ当委員会は、リスクとベネフィットに関する話し合いを行って前立腺癌スクリーニングを試みることを決定した無症状の男性に対して血清PSA値との併用を強く考慮すべき補助検査として、直腸診を推奨する。直腸診で非常に疑わしい結果が得られた男性には、high gradeの癌が検出される可能性があるため、PSAの結果にかかわらず生検の実施勧告を考慮すべきである。さらに当委員会は、生検に関する決定の参考とするため、血清PSA値が異常を示すすべての男性で直腸診を行うべきと考える（下記の「生検前の精査」を参照）。

住民ベースのスクリーニング研究

PSA検査については多くの試験結果が提示されているが、その時事性とランダム化デザインから、2つの試験が最も重要である。

ERSPC 試験

ERSPC試験では、欧州7カ国で50~74歳の男性約182,000人が参加し、平均4年に1回の頻度でPSAスクリーニングを受ける群とPSAスクリーニングを受けない対照群にランダムに割り付けられ、スクリーニング群では直腸診または他の補助検査も実施された^{58,67}。あらかじめ定義されたコア群には55~69歳の男性162,388人が組み入れられた。前立腺癌による死亡を主要評価項目とした。中央値で11年間の追跡期間における前立腺癌の累積発生率は、スクリーニング群の7.4%に対し、対照群では5.1%であった。前立腺癌死亡はスクリーニング群で299例、対照群で462例であ

った。対照群と比較したときのスクリーニング群の前立腺癌による死亡率比は0.79 (95%CI 0.68-0.91 ; $P=0.001$) であった。研究者らは、PSAに基づくスクリーニングプログラムによって前立腺癌死亡率が21%低下したと結論づけた。発表時点では、11年間で前立腺癌による死亡を1例予防するには1,055人がスクリーニングを受ける必要があり、37人が治療を受ける必要があると著者らは述べていた。しかしながら、ERSPC試験のデータをモデル化したHeijnsdijkら⁶⁸は、1例の前立腺癌による死亡を予防するための必要スクリーニング数を98例、必要治療数を5例と推定した。

ERSPC試験のスクリーニング群で診断された前立腺癌7408例と対照群で診断された6107例を13年間追跡した報告で、これらの結果が確認された⁶⁹。スクリーニング群の検診受診コンプライアンスで補正する前の前立腺癌による死亡率比は、13年時点で0.79 (95%CI 0.69-0.91) であった。スクリーニング群の検診不参加について調整した場合の前立腺癌による死亡率比は0.73 (95%CI 0.61-0.88) であった。著者らは、男性781人がスクリーニングを受けるか、前立腺癌を27例発見すれば、前立腺癌死亡を1例回避できるであろうと報告した。さらに、この13年間のデータに対する別の解析では、転移性の癌と診断された男性はスクリーニング群ではかなり少なかったことが判明した (罹患率比0.60 ; 95%CI 0.52-0.70)⁷⁰。より長期 (16年間) の追跡後には、前立腺癌死亡を1例回避するのに必要となるスクリーニング数および前立腺癌検出の例数は、それぞれ570例と18例まで減少した⁷¹。

ERSPC試験のロツテルダムセクションに関する解析でも明らかな癌死亡リスクの低下が確認され、前立腺癌特異的死亡率が32%低下したことが示された⁷²。同グループは、対照群のコンプライアンスとスクリーニング群の不参加を補正した場合、スクリーニングの導入により前立腺癌による死亡リスクを最大51%低減できることを明らかにした⁷³。

ERSPCの中で最大の試験であるFinnish Prostate Cancer Screening Trialでは、12年間の追跡後に前立腺癌特異的死亡率に統計学的に有意でない小幅な低下が報告された⁷⁴。

前立腺癌スクリーニングに関するイエテボリの住民ベースのランダム化試験は、ERSPC試験の計画前に独自の研究として開始されたが、その中の一部の患者はERSPCに組み込まれて報告された⁵⁷。50~64歳の男性20,000人が、2年毎にPSA検査を受けるスクリーニング群と検査を受けない対照群にランダムに割り付けられた。いまだPSA検査の受診年齢上限に達していない男性がいるため、この研究は現在も進行中である。スクリーニング群では、76%の男性が少なくとも1回の検査を受けた。開始時点では一般集団のPSA検査受診は非常に少なかったが (3%)、経時的に増加した。中央値14年間の追跡期間中に、スクリーニング群の1,138人と対照群の718人が前立腺癌と診断され、前立腺癌の累積発生率はスクリーニング群で12.7%、対照群で8.2%であった (HR=1.64 ; 95%CI 1.50-1.80 ; $P<0.0001$)。対照群と比較したときのスクリーニング群の前立腺癌による死亡率比は0.56 (95%CI 0.39-0.82 ; $P=0.002$) であった。全体で見ると、14年間で前立腺癌による死亡を1例予防するには、293人がスクリーニングを受ける必要があり、12人が診断を受ける必要があった。この研究によると、前立腺癌スクリーニングはスウェーデン人集団では許容されるものであり、前立腺癌死亡率は14年間でほぼ半減することが示された。さらに、すべての癌が直ちに治療されたわけではないにもかかわらず、原病特異生存期間に延長がみられたことに注目すべきである。この結果から、早期発見とリスクに基づく適切な治療選択により、すべての癌を一律に治療せずとも死亡率を低減できることが示唆される。

前立腺癌と診断されたスクリーニング群の1396例と対照群の962例を18年間追跡したイエテボリ試験の結果が最近報告された⁷⁵。前立腺癌特異的死亡数の減少は0.72 (95%CI 0.50-0.94) であった。死亡1例の低減に必要な検診介入例数は139例で、診断が必要な前立腺癌症例数は13例であった。

PLCO試験 (下記参照) とERSPC試験よりイエテボリ試験の結果が良好であったことについては、いくつかの理由が考えられる。第1に、初回スクリーニング時点で患者が比較的若年であったため、初回検診で発見され

た癌であっても治療不能の前立腺癌である可能性が低かったこと、第2に、試験開始時にはスウェーデンではPSA検査が普及していなかったため、対照群のコンタミネーションが少なかったこと、第3に、生検を推奨する閾値として採用されたPSA値が低かったこと、そして最後に、スクリーニングがERSPC試験よりも高頻度実施され、PLCO試験よりも長期間にわたり実施されたことである。しかしながら、半数以上の患者がERSPCの主要解析にも組み込まれたことから、イエテボリ試験の結果は真に独立した検証的試験の結果として解釈すべきではない。イエテボリ試験の解析では、スクリーニング中止後9年間で活動性の高い癌への進展と前立腺癌による死亡のリスクがスクリーニング群と対照群で同程度であったことが示された⁷⁶。

PLCO 試験

PLCO試験では、米国の10施設で55~74歳の76,685人の男性が年1回のスクリーニング（年1回のPSAを6年間および直腸診を4年間）と通常のケアにランダムに割り付けられた⁷⁷。13年間の追跡後における、対照群に対するスクリーニング群の発生率の比は1.12（95%CI 1.07-1.17）であった。スクリーニング群と対照群の間に疾患特異的死亡率の統計学的有意差は認められなかった（RR=1.09；95%CI 0.87-1.36）。15年間の追跡後でも結果は同様であった⁷⁸。

十分な症例数が設定されたにもかかわらず、対照群における事前のスクリーニングと年間40~52%にも上る高率のコンタミネーションにより（通常ケア群の男性の74%が少なくとも1回のスクリーニングを受けていた）、この報告の価値は損なわれた。コンタミネーションの多さは、他の研究でも確認されている^{79,80}。対照群でのスクリーニングPSA検査（直腸診）の推定平均回数が2.7回（1.1回）であったのに対し、スクリーニング群では5.0回（3.5回）であった。さらに、血清PSA値の上昇がみられた男性への生検実施率は欧州の試験と比べて低かった。したがって、PLCO試験は、実際には時期が定められたスクリーニングと「規定のない

不定期な」スクリーニングとの比較であったため、PSAによるスクリーニングに価値があるという仮説を真に検証するものではなかった。しかしながら、この試験により、年1回のスクリーニングは、それより頻度の低いスクリーニングと比較した場合、価値が限定的である可能性が示された⁸¹。

PLCOおよびERSPC試験の対照群でのスクリーニングと精密検査の増加を考慮に入れた最近の解析では、PSAスクリーニングによって前立腺癌死亡のリスクは両試験で同程度（PLCO試験では推定25~31%、ERSPC試験では推定27~32%）低下していたことが明らかにされた⁸²。

Crawfordら⁸³によって報告されたPLCO試験のサブセット解析では、スクリーニングに割り付けられた併存症がないかわずかな男性において、対照群と比べて前立腺癌特異的死亡リスクの44%の低下が認められ、死亡1例を予防するのに必要となるスクリーニングおよび治療を受ける被験者数は、それぞれ723人と5人であった。この有益性は重大な併存症を1つでも有する男性では認められなかった。以上の結果から、健康状態の良好な男性では、死亡につながる競合的要因がないために、スクリーニングがより有用となる可能性が示唆される。しかし、このような解析法は重大な方法論上の問題が生じやすいことを示唆する研究者もいる⁸⁴。

CAP 試験

Cluster Randomized Trial of PSA testing for Prostate Cancer（CAP試験）の結果が最近報告された⁸⁵。50~69歳の男性（n=419,582）が1回のPSA検査とスクリーニングなしのいずれかにランダムに割り付けられた。中央値で10年間の追跡後、介入群では549人が前立腺癌により死亡したのに対し、対照群では647人であった（P=0.50）。予想された通り、介入群では低リスク癌がより多く同定された。全死亡率に差は認められなかった。この試験にはいくつかの非常に重要な優れた点があったが、同時に限界もある。採用された検査が1回だけのPSA検査であり、精査では標準的な10コア生検が施行され、追跡期間の中央値は10年であり、介入（生検）の遵守率が

わずかに40%であった。検査が複数回行われ、遵守率がより高く、追跡期間が長ければ、また生検前に新たな技術（下記で考察する）が用いられれば、PSA検査の有益性はさらに高まる可能性がある。

試験の限界

前述のPLCO試験の限界に加えて、これらのランダム化比較試験（RCT）はさらに少なくとも3つの限界を共有している。第1に、高リスク群の男性におけるスクリーニングの潜在的有益性が検討されなかったことである。例えば、PLCO試験ではアフリカ系米国人の参加者は全体の5%未満であり、前立腺癌の家族歴が申告された参加者は7%に過ぎなかった⁵⁶。このため、リスクが高い男性の方がリスクの低い男性よりスクリーニングがより有益となるかどうかは不明である。第2に、これらの試験では参加者の多くが、今日の標準的な診断法である前立腺の多部位生検ではなく、6カ所生検を受けていたことである。ERSPCでは、初回のPSA検査時点で参加者が高齢であったこと（中央値60歳以上）、スクリーニングの頻度が低かったこと（大部分が4年毎）、おそらくは1990年代に欧州で利用できた治療法が現在のものと比べて劣っていたことから、有益性が過小評価された可能性がある。

前立腺癌死亡率の低下と治療の副作用との間でバランスを取る必要があり、スクリーニングで同定された前立腺癌の男性を一律に治療するのではなく、適切に選択した上で治療を行うことの重要性が強調される⁶⁸。

検査に関する実際的な考慮事項

検査の開始年齢

前立腺癌のスクリーニングを開始する理想的な年齢については議論がある。前立腺癌死亡率に対するスクリーニングの影響を検討した最近のランダム化試験では、主に55～69歳の男性に焦点が置かれている。ERSPC試験と

イエテボリ試験では、それぞれ55～69歳と50～64歳の男性における疾患特異的死亡率の低下が報告された。これらの結果は、50～55歳時点でのPSAのベースライン検査を支持しており、55歳での検査実施を支持する最も強力なエビデンスとなっている。50～54歳のスウェーデン人男性を対象としたPSA検査に関する最近の解析結果は、この比較的若年のコホートでのスクリーニングの実施を支持している⁸⁶。

これらのスクリーニング試験ではさらに若年の男性は対象とされなかったため、より若年でのベースライン検査はRCTで評価されていない。一方、観察研究のエビデンスから、40代と50代前半でのベースライン検査が将来のリスクの層別化に有益となる可能性が示唆されているが、その価値は限定的とする研究者もいる⁸⁷。Liljaら⁸⁸の研究では、2006年まで追跡調査が行われた33～50歳のスウェーデン人男性21,277人の血液検体を用いて検証が行われた。この研究では、前立腺癌の症例1,312例と前立腺癌のない対照3,728例において、50歳以前の1回のPSA検査で、0.72という信頼性の高い曲線下面積（AUC）（進行前立腺癌では0.75）をもって、最長30年後まで将来の前立腺癌発症リスクを予測できたと報告された。しかしながら、スクリーニングの開始を早めると、不必要な生検や前立腺癌の過剰診断というリスクを伴う可能性があることを認識すべきである⁸⁹。

別の報告により、年齢と長期的な転移リスクとの関連性が明らかにされた⁹⁰。この研究では、前立腺癌による死亡リスクと45～49歳および51～55歳時点でのベースラインPSA値との間に強い相関が認められた。この研究対象のコホート内でみられた死亡の44%はPSA値が上位10%の男性で生じており、55歳未満の男性を対象とするベースライン検査実施の強力な根拠となる可能性が示唆される。

Physicians' Health Studyにおける40～59歳の男性を対象としたコホート内症例対照研究では、ベースラインのPSA値によって後年の致死的な前立腺癌の発生が強く予測された⁹¹。例えば、PSA値が90パーセンタイルを

超える 55～59 歳の男性における致死的な前立腺癌のオッズ比 (OR) は、PSA 値が中央値以下の男性との比較で 6.9 (95%CI、2.5–19.1) であった。

以上の結果を総合すると、早期にベースライン検査を行って、その後はリスクに基づいて検査頻度を決定できることが示唆される。家族歴や人種からリスクが高いと考えられる男性に限定して早期の検査を支持する医師が多いが、ベースラインの血清 PSA 値はこれらの危険因子のどれよりも将来の発症リスクを強力に予測する因子である。

当委員会の大半のメンバーは、45 歳の時点で十分な情報を提供した上での検査を開始する方針が望ましいと考えている。PSA 値が 1.0ng/mL 以上の男性では 1～2 年間隔、1.0ng/mL 未満の男性では 2～4 年間隔での再検査が推奨される (下記の「検査の頻度」も参照)。この値は比較的若年 (50 歳未満) の男性集団での 75 パーセンタイルより高い数値である⁹²。40～49 歳と 50～59 歳の PSA 中央値は、それぞれ 0.7ng/mL と 0.9ng/mL である^{93,94}。

検査の頻度

現在のガイドラインと最近のスクリーニング試験では、前立腺癌スクリーニングの頻度に関して様々な戦略が採用されている。最大限の死亡率低下を得ながら過剰診断を最小限に抑える理想的なスクリーニング間隔は、いまだ明らかにされていない。

ERSPC 試験に参加した 2 施設を比較した最近の研究において、55～64 歳の男性における interval cancer (定期スクリーニング時以外の検診で発見される癌) の診断におけるスクリーニング間隔の影響が検討された⁹⁵。イエテボリ群では 4,202 人が 2 年毎のスクリーニングに、ロツテルダム群では 13,301 人が 4 年毎のスクリーニングにランダムに割り付けられ、最長 11～12 年の同程度の追跡が行われた。4 年毎のスクリーニングと比較して、2 年毎のスクリーニングでは進行前立腺癌 (生検時点で臨床病期 T3a 以上、N1 または M1 ; PSA > 20ng/mL ; 生検でのグレードグループ 5) の診断が

有意に (43%) 減少した。しかしながら、2 年毎のスクリーニングでは低リスク前立腺癌 (生検時点で臨床病期 T1c かつグリソンスコア 6 以下かつ PSA < 10ng/mL) の診断が 46% 増加した。

前立腺癌の発生率および死亡率のマイクロシミュレーションモデルを用いた別の研究では、PSA 値が平均の男性には 2 年毎、PSA 値が低い (10 歳単位の年齢別中央値を下回る) 男性にはより長いスクリーニング間隔 (5 年毎) を設定する戦略によって、前立腺癌死亡のリスクをスクリーニングなしの 2.86% から 2.27% まで低減できるとの推計が示された⁹⁶。さらに、生検実施のカットオフ値を 4.0ng/mL とした上での年 1 回のスクリーニングとの比較では、2 年間隔を採用することで、過剰診断率が低下し (1 年間隔での 3.3% に対して 2.4%)、生涯の総検査数が 59%、偽陽性のリスクが 50% 減少すると予測された。この 2 年間隔のモデルについては、スクリーニングの設定による癌発生率と死亡率の多様な変動の影響が分析され、安定した結果が得られた。

PSA 値が検査間隔に及ぼす影響を検討した研究はほとんどないが、PSA 値が非常に低い男性では安全に検査間隔を延長できるようである。ERSPC 試験のロツテルダムセクションでは、PSA 値が 1ng/mL 未満の男性は 4 年目と 8 年目の癌診断リスクが非常に低かった (0.23% および 0.49%)⁹⁷。別の研究では、比較的若年時の PSA 値が前立腺癌の発生または前立腺癌による死亡を強く予測することが示されている^{94,98}。例えば、1167 人の男性を対象としたスウェーデンの症例対照研究では、PSA 値が 1ng/mL 以下の 60 歳男性で 85 歳までに転移が起きるリスクはわずか 0.5% で、前立腺癌による死亡のリスクは 0.2% であった⁹⁸。

これらのデータを考慮して、当委員会は、PSA 値に基づいてスクリーニング間隔を個別化することが、スクリーニング回数を減らして過剰診断を抑制しつつ、生存期間の延長を最大化することにつながると結論づけた。当委員会は、45～75 歳の男性で PSA 値が 1ng/mL 未満の場合は 2～4 年毎、PSA 値が 1～3ng/mL の場合は 1～2 年毎の再検査を推奨する。当委員会は、

PSA が高めの比較的若年の男性（例えば、PSA が 0.9ng/mL の 45 歳男性）は 2 年以内にスクリーニングを受ければよく、PSA が低めの比較的高齢の男性は 4 年以内にスクリーニングを受ければよいと考えている。臨床的に総合的な判断をすべきである。

検査の中止年齢

スクリーニングの理想的な開始年齢の同定よりさらに難しいのは、PSA 値正常の男性でスクリーニングを中止する理想的な年齢の特定である。

当委員会では、PSA 検査は期待余命が 10 年以上の男性にのみ実施すべきであるという見解で一致している。しかしながら、比較的高齢の無症状の男性に対するルーチンの検査をどの時点で中止すべきかについては合意に至らなかった。さらに、期待余命の推定は life insurance table などのいくつかの情報源を用いることで精度の向上が可能である⁹⁹⁻¹⁰¹。臨床医による期待余命の推定は正確でない場合があり、多くの医師は年齢を重要視しすぎ、併存症を軽視しがちな傾向がある^{102,103}。

前述の RCT（ERSPC、PLCO、イエテポリ試験）では 70 歳までの男性でのみ検査の有益性が観察されたことから、数名の委員は 70 歳での検査中止を支持した。

しかしながら、他のデータからは 70 歳以降でもスクリーニングの有益性が示唆されている。根治的前立腺摘除術を受けた 4,561 人の男性を対象とした研究では、より若年の男性と比較して 70 歳以上の男性では癌の悪性度および病期が高く、生存率が低くなる可能性が高かった¹⁰⁴。さらに別の研究でも同様の知見が公表されている¹⁰⁵。

スクリーニングの適切な中止年齢の評価としては、前述のマイクロシミュレーションモデル⁹⁶での研究により、中止年齢を 74 歳から 69 歳に引き下げると、救命の確率が相対値で 27%減少するが、過剰診断の確率が約 50%低下すると予測された。後者の知見については、70 歳以上の男性の大部分が期待余命の低下につながる可能性が低い癌を有しているという事

実と、この集団でのスクリーニング実施が過剰診断率をかなり高めるであろうという予測を反映すると同時に、この年齢では早期の発見が有益となる比較的风险の高い症例が増加することも説明している。

このマイクロシミュレーションモデルでは、さらに年齢別の PSA 値に基づいて生検実施に関する PSA の閾値を引き上げつつ（すなわち、年齢とともに生検実施の閾値を引き上げる）74 歳までスクリーニングを実施した場合の影響が評価された。4.0ng/mL という一律のカットオフ値を採用した場合と比較して、このスクリーニングシステムは過剰診断率を 3 分の 1 低下させた一方、救命確率の低下はごくわずかのみにとどまった。

特定の年齢での tPSA から将来のリスクを予測できる可能性がある。Vickers ら⁹⁸は、60 歳時点のベースライン PSA 値と将来の前立腺癌死亡または転移のリスクとの関係を検討し、PSA 値が中央値（1ng/mL）未満の男性では臨床的に重要な前立腺癌を発症する可能性が低い（転移リスク 0.5%、前立腺癌死亡リスク 0.2%）ことを明らかにした。同様に、Baltimore Longitudinal Study of Aging（BLSA）に参加した 849 人の男性を対象とした研究では、PSA 値が 3.0ng/mL 未満の 75~80 歳の男性に前立腺癌による死亡例は認められなかった¹⁰⁶。さらに、前立腺癌による死亡または診断までの期間が PSA 値 3.0ng/mL 以上の男性より 3.0ng/mL 未満の男性の方が長かったことから、PSA 値が 3.0ng/mL 未満の 75 歳以上の男性では、残りの人生を通して前立腺癌で死亡したり、活動性の高い癌へ進展する可能性が低く、大半がスクリーニングを安全に中止できることが示唆される。

以上のように、高齢集団における過剰診断を減らせる可能性がある方策が数多く存在する。60 歳以上で PSA 値が 1.0ng/mL 未満の男性と 76 歳以上で PSA 値が 3.0ng/mL 未満の男性では、前立腺癌の転移や前立腺癌死亡のリスクは非常に低く、PSA 検査の中止を考慮するように勧めてもよい。76 歳以降のスクリーニングの継続は、徴候や症状が現れるまで放置すると重大なリスクとなる活動性の高い少数の癌を発見することを目的として、注

意を払った上で、併存症がないかほとんどない健康状態が非常に良好な患者のみ（特に PSA 検査を受けたことがない場合）を対象とするべきである（76歳以降のスクリーニングの継続はカテゴリー2B）。この集団で広範にスクリーニングを実施することは、過剰診断を大幅に増加させると考えられることから、推奨されない。PSAに基づく前立腺癌の早期発見の継続を自ら選択し（カテゴリー2B）、PSA値4ng/mL未満かつ直腸診正常（行った場合）で、他に生検の適応がない高齢者については、1~4年の間隔で再検査を受けることができるが、それでもごく一部の適性患者のみが対象となる。PSA値が4ng/mL以上であるか非常に疑わしい直腸診所見を認める男性には、本ガイドラインに記載された適応に従って、生検を考慮すべきである。

高リスク集団におけるスクリーニング

アフリカ系米国人男性と第一度近親者の1名が前立腺癌（特にその癌が若年時に発見された場合）患者である男性は、前立腺癌を発症するリスクが高い¹⁰⁷⁻¹¹⁴。実際に、第一度近親者に60歳未満で診断された前立腺癌患者が1名いる個人では、前立腺癌と診断される可能性が2.1~2.5倍高くなる^{110,111}。さらに、兄弟に活動性の高い前立腺癌の患者がいる男性では、活動性の高い前立腺癌のORが1.21（95%CI 1.04-1.39）となる¹¹⁵。スウェーデンで実施された地域住民を対象とした研究では、前立腺癌の発生リスクが家系内の患者数に応じて増加することが明らかにされた¹¹⁶。しかしながらデータからは、前立腺癌の家族歴を有する男性の方が活動性の高い前立腺癌が多いわけではなく、家族歴がある男性とない男性で癌特異的な転帰は同様であることが示唆されている^{113,117,118}。前立腺癌の家族歴がある男性は、家族歴のない男性よりスクリーニングや生検を受ける可能性が高いため、前立腺癌の危険因子としての家族歴の役割は過大評価されている可能性があることにも留意する必要がある¹¹⁹。WelchとBrawleyは、この現象を「精密検査に依存する（scrutiny-dependent）」癌における「自己達成的リスク因子（self-fulfilling risk factor）」と呼んでいる。¹²⁰

アフリカ系米国人男性では、白人男性と比較して、前立腺癌の発生率が64%高く、前立腺癌死亡率が2.3倍高い^{107,121}。さらに、剖検データからは、アフリカ系米国人男性では白人男性と比較して前立腺癌が活動性の高い癌により若年時から形態が変化することが示されている¹²¹。さらに、アフリカ系米国人男性では前立腺癌がより若年で発症することもデータから示唆されている。2010年のSEERデータの解析では、非ヒスパニックアフリカ系米国人男性は非ヒスパニック白人男性より平均値で1.2年早く前立腺癌と診断されることが判明したが¹²²、それ以前のSEER解析では、アフリカ系米国人男性では診断年齢が白人男性より平均3歳低いという結果が示されていた¹²³。英国で実施された住民ベースの後ろ向きコホート研究では、アフリカ系の男性は白人男性より平均値で5.1年早く診断されていたことが判明した¹²⁴。別の研究では、45歳未満で前立腺癌と診断されるリスクがアフリカ系米国人男性では白人男性より約2倍高いと推定された¹²³。最後に、モデル化研究により、アフリカ系の米国人男性は白人の米国人男性と比べて臨床症状を伴わない病変の発生率が高いとみられ、転移を起こすリスクも高いことが示唆されている¹²⁵。

さらに、Veterans Affairs (VA) Health Care System データベースの41,250人の男性を対象とした最近の研究では、4年以内の前立腺癌の診断を予測する至適なPSAの閾値がアフリカ系米国人男性では白人男性より低かった（1.9ng/mL vs 2.5ng/mL）ことが示された¹²⁶。前向き研究であるSouthern Community Cohort Studyでは、40~64歳でPSA値が90パーセントイルを超えるアフリカ系米国人男性では、PSA値が中央値より低い集団と比較して、活動性の高い前立腺癌のリスクが大幅に高いことが明らかにされた¹²⁷。

この人種差に寄与する因子としては、遺伝学的危険因子、環境曝露ならびに患者および医師の行動に関する相違、癌の早期発見やフォローアップケアなど質の高い医療へのアクセスが乏しいこと、診断の遅れ、不十分な治療などがある¹²⁸⁻¹³²。

前立腺癌スクリーニングは白人男性で最もよく研究されており、多様な集団や高リスク集団でのスクリーニングに関するデータは得られていない。PLCO 試験では、全参加者のうちアフリカ系米国人は約 4.4%で、家族歴を有していた参加者は 6.9%であったが、サブセット解析は行われなかった⁵⁶。ERSPC 試験でも人種や家族歴に関する情報は報告されなかった⁵⁸。

結論として、アフリカ系米国人男性と前立腺癌の家族歴を有する男性は高リスク群として認識すべきである。しかしながら当委員会は、これらの集団における最良の前立腺癌スクリーニング戦略を確実に判断するには現在のデータでは不十分と考えており、また、ベースライン PSA 値が家族歴の有無や人種よりも強力な予測因子であると認識している¹³³。全体として当委員会は、アフリカ系米国人男性と *BRCA1/2* の生殖細胞系列変異を有する男性では、40 歳の時点で PSA スクリーニングに関する共同意思決定 (shared decision-making) を開始することを考慮し、また比較的頻度の低いスクリーニングではなく年 1 回のスクリーニングを考慮することが妥当であると考えている。最近の情報から、社会経済的地位の低い集団を含む高リスク群のスクリーニングが有益であることが示唆されている^{134,135}。

遺伝性症候群における前立腺癌リスク

最近のデータでは、前立腺癌患者は 16 の DNA 修復遺伝子 [*BRCA2* (5%)、*ATM* (2%)、*CHEK2* (2%)、*BRCA1* (1%)、*RAD51D* (0.4%)、*PALB2* (0.4%)、*ATR* (0.3%) と *NBN*、*PMS2*、*GEN1*、*MSH2*、*MSH6*、*RAD51C*、*MRE11A*、*BRIP1*、*FAM175A*] のうちの 1 つに生殖細胞系列変異を有している可能性があることが示唆されている¹³⁶。これらの遺伝性症候群を有する男性では前立腺癌のリスクが高くなる。例えば、リンチ症候群 (*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* または *EPCAM* の生殖細胞系列変異) の男性では、前立腺癌のリスクが 2~5.8 倍高い¹³⁷⁻¹⁴²。しかしながら、これらの男性における前立腺癌の発症年齢と活動性は一般に孤発例と変わらないようである^{138,141}。現時点で NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」 (www.NCCN.org で入手

可能) には、リンチ症候群の男性を対象とした具体的な前立腺癌スクリーニングの推奨は記載していない。

HOXB13 遺伝子の G84E 変異の保有者も前立腺癌リスクが有意に高いが、早期発症の家族性疾患を有する可能性の方が高い^{143,144}。*HOXB13* 変異はスカンジナビア人家系でより頻度が高い。

BRCA1 および *BRCA2* の生殖細胞系列変異 (遺伝性乳癌/卵巣癌症候群と関連する) は一般集団の約 0.2~0.3%に生じ、特定の人種/民族群で高頻度に認められる^{145,146}。これらの変異について、前立腺癌リスクの増加との関連が多くの研究で報告されている¹⁴⁷⁻¹⁵⁶。特に *BRCA2* 変異には前立腺癌リスクの 2~6 倍の増加との関連が報告されているが、*BRCA1* 変異と前立腺癌リスクとの関連性はあまり一貫していない^{148,150,151,156-158}。さらに、*BRCA* の生殖細胞系列変異を保有する男性の前立腺癌は、非保有者の前立腺癌と比べて発症が早く、活動性が高く、生存期間が有意に短い¹⁵⁹⁻¹⁶⁴。致死的な前立腺癌の症例では、*BRCA1/2* および *ATM* の変異保有者の 60% が家族歴はないとされる¹⁶¹。

BRCA1/2 の生殖細胞系列変異を有する 40~69 歳の男性と対照群として *BRCA1/2* は野生型ながら変異保有者を近親者にもつ男性を登録した IMPACT 試験について、1 回目のスクリーニングの結果が最近報告された¹⁶⁵。PSA 値が 3.0ng/mL を超える男性における前立腺癌の検出率と癌の検出に関する生検の PPV について、保有者と対照の間に差が認められないことは明らかであったが、PSA 値が 3.0ng/mL を超える *BRCA2* 変異保有者では intermediate/high grade の癌の検出に関する生検の PPV に有意差が認められた (2.4% vs 0.7%; $P=0.04$)。この試験における以降のスクリーニングの結果から、高リスク集団における最良のスクリーニング戦略の構築に役立つ情報が得られる可能性がある。

最新の NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」 (www.NCCN.org で入手可能) では、*BRCA2* の生殖細胞系

列変異を有する男性では45歳で前立腺癌スクリーニングを開始し、BRCA1の生殖細胞系列変異を有する男性でも同様に考えるよう推奨されている。NCCN前立腺癌早期発見委員会としては、PSAスクリーニングおよび生検の推奨に関してBRCA1/2の生殖細胞系列変異を有する男性に対し変異のない男性と異なる推奨を示すには、現時点で十分なデータが得られていないと考えている。NCCN前立腺癌早期発見委員会は、癌リスク増加との関連が知られている個人または家族性の生殖細胞系列変異について調査することを推奨する。癌感受性遺伝子の存在が既知または疑われる場合には、癌遺伝学の専門家への紹介が推奨される。

さらに、NCCNガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」およびNCCNガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」(www.NCCN.orgで入手可能)で確立されている遺伝学的なリスク評価基準を満たす患者は、必要に応じて遺伝カウンセリング/検査に紹介すべきである。現在では、浸透率の高い主要な前立腺癌リスク遺伝子(BRCA1、BRCA2、ATM、MLH1、MSH2、MSH6、HOXB13、CHEK2、NBN、PALB2、RAD51D、TP53)の大半を評価できる市販の検査パネルが利用可能である。前立腺癌スクリーニングに関する相談では、高リスクの生殖細胞系列変異の状態に関する情報を用いるべきであるが、患者はこのような変異に関連する前立腺癌リスクの増大を認識していない場合もある。

生検の適応

前述のRCTでは、生検実施の基準としてPSA値を採用していた。生検実施に関するPSAのカットオフ値には、施設間および試験間で若干の経時的変動が認められた。血清PSA値で2.5ng/mLを採用するケースが多いが、これらの試験では3.0ng/mLという値が支持されており、これにより過剰診断のリスクはより確実に抑えることができたと考えられる。75歳を過ぎてからもPSAスクリーニングを継続することを選択した患者では、基

準値をより高い4ng/mLに設定することが推奨される。しかし当委員会の中には、生検実施の決定に参考となる因子が他にも多数(例えば、年齢、人種、家族歴、PSA kinetics)存在することに留意して、生検適応の決定を前述のPSAの閾値に限定することを推奨しないメンバーもいる。

当委員会は、PSA値が低い男性では直腸診所見単独を生検の絶対的適応とするべきではないと考えている。PSA値が低い男性における直腸診のPPVは低い(上記の「直腸診」を参照)^{65,166}。しかしながら、PSA値が正常の男性では、非常に疑わしい直腸診所見は、PSA値にかかわらずhigh gradeの癌を示している可能性があり、したがって生検を考慮してもよい。臨床的に総合的な判断をすべきである。

生検前の精査

当委員会は、PSA値が3ng/mLを超えるすべての男性には、良性疾患の精査、PSAの再検査および直腸診(最初リスク評価で行われなかった場合)を行うとともに、経直腸的超音波(TRUS)ガイド下生検に進むか否かを決定するための情報を提供することを推奨する。このPSA高値という状況での直腸診の異常所見は予測因子としての価値が高く⁵⁹、当委員会はこのような所見では生検を強く推奨する。生検に関する意思決定における画像検査およびバイオマーカー検査の役割については、以下で詳細に考察する。バイオマーカーの予測因子としての価値については、multiparametric MRIのそれとの相関が認められていない。したがって、そのような検査を至適な組合せで適用する方法は不明である。

TRUSガイド下生検を受けない男性には、6~12ヵ月後にPSAおよび直腸診によるフォローアップを行うべきである。PSAの有意な高値が持続する患者には、生検を受けるよう勧めるべきである。

リスク計算式

複数の因子から個人の前立腺癌リスクを推定する手法として、前立腺癌のリスク計算式が考案されている。広く用いられているものは、Sunnybrook、ERSPC および PCPT に基づくリスク計算式である^{60,167-173}。これらのオンラインツールは、年齢、家族歴、人種、直腸診、PSA など（これらに限定されるわけではない）の臨床変数を組み合わせて、生検で発見可能な前立腺癌のリスクと生検で発見可能な high grade の前立腺癌のリスクを推定する。このような情報により、より多くの情報に基づいた意思決定が可能となりうる¹⁷⁴。しかしながら、このような計算式は RCT では評価されておらず、前立腺癌死亡率の低下と関連するリスクのカットオフ値がいくらかは依然不明である。このような計算式には、リスクが高い男性の同定とともに、生検が不要と考えられる男性の特定にも同等の価値を有している。現時点で当委員会は、生検の適応を判断する上でリスク計算式を単独で用いることを推奨しない。臨床判断と患者の意向を考慮に入れる必要がある。

MRI

生検を施行する患者の選択と生検中の穿刺部位の誘導の両方を目的とする生検前の multiparametric MRI の利用に対して、かなり大きな関心が寄せられている¹⁷⁵⁻¹⁸¹。生検実施の判断に際して MRI を利用する目標は、生検を受ける男性の数を減らすこと、進行が緩徐な癌の発見（ひいては過剰診断および過剰治療のリスク）を減らすこと、狙撃生検による臨床的に重要な癌の発見を向上させることなどがある。

MRI については、臨床的に重要な前立腺癌の検出感度で TRUS ガイド下生検より優れていることが示されている。多施設共同のペアコホート研究（paired-cohort study）である PROMIS 試験では、生検未施行で 15ng/mL 未満の PSA 高値の男性 576 人が multiparametric MRI に続いて TRUS 生検とテンプレートによる経会陰的ランダム生検を受けた¹⁸²。臨床的に重要な癌（グレードグループ 3 以上またはテンプレートによるランダム生検で癌を含むコアの最大径が 6mm 以上）は 40% の患者で検出された。臨床的に

重要な前立腺癌（カットオフ値として 6mm 以上を採用したことが疑問視される可能性もある）の検出において、MRI の感度（93%；95%CI 88%–96%）は TRUS ガイド下生検（48%；95%CI 42%–55%； $P < 0.0001$ ）より高かったが、特異度は低かった（MRI は 41%；95%CI 36%–46% vs TRUS ガイド下生検は 96%；94%–98%； $P < 0.0001$ ）。MRI 正常を生検適応のスクリーニングに用いていれば、27% の男性が生検を回避できたと考えられる。本研究の対象となった患者は MRI ガイド下狙撃生検を受けなかったため、この研究は MRI ガイド下生検の有用性について直接的なエビデンスを提示するものではないということに注意が必要である。

PRECISION 試験において、生検前に MRI を行ってから MRI ガイド下生検を施行するアプローチが従来の TRUS ガイド下生検と直接比較された¹⁸³。PRECISION 試験は 11 カ国 25 施設で実施されたランダム化非劣性試験である。計 500 人の男性が MRI（±狙撃生検）と 10~12 コアの TRUS ガイド下生検にランダムに割り付けられた。MRI 群では、28% の被験者が MRI での正常所見（Prostate Imaging Reporting and Data System [PI-RADS] < 3）に基づき生検を回避した。臨床的に重要な前立腺癌は MRI 群では 38%、標準的生検群では 26% の被験者で検出された。MRI 群では低リスク疾患の診断を受けた患者が 13% 少なかった。PRECISION 試験は主に前立腺 MRI の経験豊富な欧州の施設で実施されたため、その知見の一部については依然として一般化可能性が証明されていない。生検前の MRI によって生検での陰性判定と進行の緩徐な癌の検出が減少するという知見は、多くの研究において初回生検と再生検の両条件で実証されている¹⁸⁴⁻¹⁸⁸。しかしながら、それら以外の研究からのエビデンスは、生検未施行の男性において MRI ガイド下生検により臨床的に重要な前立腺癌の検出率が改善するかどうかに関して一貫していない^{179,189,190}。

MRI-FIRST 研究は、フランスの 16 施設で実施された、診断法を比較する多施設共同前向き研究である¹⁹⁰。251 人の男性がそれぞれ生検前 MRI、系統的な生検および狙撃生検（MRI で異常を認めた場合）を受けた。53 人（21%）が MRI 所見正常（Likert 尺度で 1~2 点）であった。そのうち 5

人（11%）に系統的生検で臨床的に重要な前立腺癌が認められた。全体での臨床的に重要な癌（グレードグループ2以上）の検出頻度は、系統的な生検で29.9%（95%CI、24.3–36.0）、狙撃生検で32.3%（95%CI、26.5–38.4）、狙撃生検と系統的な生検の併用で37%であった。狙撃生検と系統的な生検の間で有意差は認められなかった（ $P=0.38$ ）。臨床的に重要な前立腺癌は、系統的な生検を省略すれば5.2%の男性で、狙撃生検を省略すれば7.6%の男性で見逃されていた。このように、MRI-FIRST研究により、生検未施行の男性に対しMRIガイド下狙撃生検を追加することで臨床的に重要な前立腺癌の検出率が改善するが、臨床的に重要な前立腺癌の検出率を最大限に高めるには狙撃生検と系統的な生検を併用する必要があることが実証された。この研究では、プロトコルで狙撃生検について複数の方法（cognitive および fusion）が許容されており、MRIの読影は各施設で行われた。さらに、すべての施設が前立腺MRIと狙撃生検の経験を豊富に有していたこと、全被験者の36%が2施設で登録されていたこと、ならびにMRIの読影における読影者間の一致率について言及されていないことから、一般化可能性に疑問が残る。

同様の多施設共同の前向き有効性比較研究では、オランダの4施設で生検未施行の患者626例が登録された¹⁹¹。すべての患者が生検前MRIとその後の系統的な生検を受けた。MRIで異常が認められた患者は、さらにMRIガイド下in-bore生検も受けた。すべてのMRI像について、前立腺MRIを専門とする非常に経験豊富な放射線科医2名が中央判定を行った。全体のうち49%のMRI像が正常（PI-RADS 1~2）と判定され、判定不能（PI-RADS 3）とされたのはわずか6%であった。臨床的に重要な癌（グレードグループ2以上）は併用アプローチを用いた群では30%で、MRI狙撃生検アプローチを用いた群では25%で、系統的な生検を用いた群では23%で検出された。狙撃生検と系統的な生検の間で臨床的に重要な前立腺癌の検出率に差は認められなかった（差は2%；95%CI -1–5）。PRECISION試験およびMRI-FIRST研究と同様に、臨床的に意義のない癌の検出率は狙撃生検アプローチを用いた群の方が低かった（差、11%；95%CI 7–14）。MRIの結果がPI-RADS 1~2であった患者で生検を施行しない場合、系統的な生検で検出され

る臨床的に重要な前立腺癌を有する男性が見逃される割合はわずか4%であった。MRIで異常を認めた男性317人のうち、21人（7%）が系統的な生検でのみ検出される癌を有していた。この研究については、全男性を対象とする系統的な生検と比べて、臨床的に重要な前立腺癌に対して同等の検出率を維持しながら、MRIの正常所見に基づき生検を回避できた男性の割合が高い（49%）という点に注目すべきである。MRI-FIRST研究や複数の後ろ向き研究と同様に、系統的な生検を省略することで見逃される臨床的に重要な前立腺癌の割合は比較的小さいことが、この研究でも示された。この研究ではMRIの撮影および読影が専門家によって行われ、狙撃生検も専門家によって行われたベストケースのシナリオであることは著者らも認めている。放射線科医と泌尿器科医に対する大規模な研修なしでは、この結果を広く一般化することはできないが、生検の実施を減らし、臨床的に重要な前立腺癌の検出率を最大限に高め、進行の緩徐な癌の過剰診断を減らすという目標を達成する上で、MRIガイド下狙撃生検のアプローチは大きな可能性を秘めている。

上述の研究と同様に、系統的な生検にMRIガイド下狙撃生検を追加することで臨床的に重要な前立腺癌の検出率が系統的な生検単独の場合と比べて改善することが、複数の後ろ向き研究で示されている。MRIとfusion生検を受けた男性1042人を対象とした前向き研究では、825人がMRIで異常所見を検出され、狙撃生検および系統的な生検を受けた¹⁹²。系統的な生検と狙撃生検の併用によって臨床的に重要な前立腺癌が検出された患者数（289人）は、狙撃生検単独（229人）および系統的な生検単独（199人）より多かった。

生検未施行でPSA高値の男性223人を対象とした前向き研究では、参加者全員がmultiparametric MRIに加えて標準のTRUSガイド下生検を受けた¹⁷⁷。疑わしいまたは境界病変（PI-RADS 3~5）を有する参加者は、続いてMRIガイド下生検を受けた。TRUSガイド下生検により、低リスクに分類された47例を含めて、142例中126例（88.7%）で癌が検出された。MRIガイド下生検ではさらに16例で中/高リスクの前立腺癌が同定され、

TRUS ガイド下生検で低リスクと診断された 13 例において中/高リスク癌が発見された。PI-RADS 1/2 の男性で生検を施行しなければ、生検を必要とする男性の数が 36%減少し、低リスク前立腺癌の同定が 87%減少する一方、15 例の中/高リスク癌（研究対象集団の 6.7%）が見逃されると考えられる。

PSA 高値または直腸診異常所見を有し multiparametric MRI で病変が描出された男性 1003 人に MRI/US fusion 生検と標準の生検の両方が行われた前向きコホート研究において、Siddiqui らは、狙撃生検の実施により高リスク（グレードグループ ≥ 3 ）癌の検出が増加し、低リスク（グレードグループ 1 または体積が小さくグレードグループ 2）癌の検出が減少したとの結果を示した¹⁹³。

Cochrane Collaboration による 2019 年の系統的レビューでは、グレードグループ 2 以上の前立腺癌の検出においてテンプレートガイド下生検を MRI 単独、MRI ガイド下狙撃生検、MRI±MRI ガイド下狙撃生検および/または系統的生検と比較した 18 の横断研究が同定された¹⁹⁴。著者らは、MRI±MRI ガイド下狙撃生検は系統的生検と比較して、臨床的に重要な癌の検出数が多くなるのに対し、臨床的に重要でない癌の検出数は少なくなると結論づけた。

American College of Radiology の PI-RADS は、狙撃生検の際の MRI の利用など、前立腺癌対策における高画質 MRI について推奨を示している¹⁹⁵。さらに、European Society of Urogenital Radiology により、癌の検出や狙撃生検などのための至適な前立腺 multiparametric MRI に関するガイドラインが策定された¹⁹⁶。前立腺癌の診断を目的とする MRI に関する発表済みのエビデンスは、その大多数が症例数の多い経験豊富な施設から得られたものである。それらの知見の一般化可能性はまだ明らかにされていない。全体として当委員会は、前立腺 MRI の読影にはかなりの読影者間変動があることを示したエビデンスを踏まえて、高画質 MRI と至適な読影のために放射線学の専門知識が必要であることを強調する。

現時点で当委員会は、生検に関する意思決定を行う上での情報収集の手段として、また癌が存在する可能性がある前立腺の領域を同定するのに役立つ目的で、TRUS ガイド下生検の前に multiparametric MRI を考慮すべきであると考えている。しかしながら当委員会は、偽陰性の可能性があることから、依然として TRUS ガイド下生検に進む判断を考慮すべきであり、特に PSA density (PSAD) などのバイオマーカーから癌のリスクが高いと判断される患者には強く考慮すべきであると警告している¹⁹⁷。

当委員会は、MRI が利用可能で MRI の読影および標的設定の経験と専門知識を豊富に有する施設では、初回生検の場合に標準の TRUS ガイド下 12 カ所生検の代わりに MRI ガイド下狙撃生検を考慮することが可能と考えている（下記の「狙撃生検の手法」を参照）。しかしながら当委員会は、MRI で同定された標的の外に臨床的に重要な癌が存在する可能性があること、MRI の読影を行う放射線科医の間でかなりの読影者間変動がみられること^{198,199}、上述の試験による知見の一般化可能性について更なる情報が必要とされていること、ならびに米国における生検前 MRI の費用対効果が示されていないことについて警告する。当委員会は、過去に生検で陰性と判定された男性では multiparametric MRI が過去の生検で見逃された癌の領域を同定するのに役立つ場合があるため、この状況では multiparametric MRI を考慮すべきと考えている（下記の「再生検」も参照）²⁰⁰。MRI 正常の陰性適中率 (NPV) にはばらつきがあるため、PSA 高値かつ MRI 所見正常の男性では、生検を施行しないと判断する前に、他のバイオマーカー（下記で考察する）や PSAD を組み合わせてもよい。

バイオマーカー検査：PSA 関連検査とその他の検査

前立腺癌早期発見プログラムについて最初の推奨が提唱された際には、血清 tPSA のみが PSA を基軸にした唯一の検査であった。現在では、癌診断の特異度を改善し、それにより不要な生検が実施される可能性を低減する PSA 関連検査やその他の検査項目が存在する。

患者が生検の基準を満たした場合、患者と医師はときに生検に進む前に癌の可能性と生検に伴うリスクをより明確にしておきたいと考えることがままある（以下の「生検のリスク」を参照）。多くの higher-grade 癌（グレードグループ ≥ 2 ）を見逃すことなく、より正確に生検対象者を選択し、不要な生検を減少させ、癌検出の特異度を増加させることを目標として、いくつかのバイオマーカー検査が開発されている。それらの検査は PSA 値が 3~10ng/mL の男性で特に有用となる可能性がある。ほとんどの場合、それらの検査は過去に生検で陰性と判定された患者で再生検を考慮することが適切かどうかを判断するために使用されている。

当委員会は、独立した患者コホートを用いて実施され、査読がなされた多施設研究で妥当性が確認されているものに限定して、バイオマーカー検査を考慮することを推奨する。具体的には、PSA 値が 3ng/mL を超える生検未施行の患者では遊離型 PSA/総 PSA 比（F/T PSA 比）、Prostate Health Index (PHI)、4Kscore®、EPI などが挙げられる。F/T PSA 比、PHI、4Kscore、EPI、PCA3 および ConfirmMDx は、過去に生検で陰性と判定されたことがあり、かつリスクがより高いと考えられる患者で検査の実施を考慮してよい。バイオマーカー検査の結果は複雑になる可能性があり、その解釈には注意が必要である。専門医への紹介を考慮すべきである。それらの患者では multiparametric MRI も考慮されることに注目しておくべきである。

これらの検査（初回生検または再生検で単独または併用で使用された）が欧州で直接比較されたが、症例数が少なく、結果は一様でなかった²⁰¹⁻²¹²。したがって当委員会は、現時点で特別に優先して推奨できるバイオマーカー検査はないと考えている。さらに、バイオマーカー検査は単独または multiparametric MRI/精度の高い生検法に加えて実施することができる^{213,214}。バイオマーカー検査と画像検査の至適な順序は不明であり、各患者で複数の検査結果を（特に互いに矛盾する場合に）どう解釈すべきかは明確になっていない。これらの検査を行った場合は、生検に進むかどうかを

決定するための医師と患者の話し合いにその結果を利用すべきである。具体的な検査については以下で考察する。

年齢階層別および人種別 PSA 基準範囲

年齢階層別 PSA 基準範囲は、生検実施の PSA カットオフ値を引き下げることで若年男性での癌の検出率を増加（すなわち感度を上昇）させ、PSA カットオフ値を引き上げることで高齢男性での不要な生検を減少（すなわち特異度を改善）させる方法として、Oesterling ら²¹⁵によって導入された²¹⁵⁻²¹⁷。このような年齢階層別範囲については、いくつかのグループが研究を行っているが、確定的な結果は得られていない。また人種別の基準範囲も別のグループによって提唱されている²¹⁸。しかしながら、前立腺癌の早期発見においてこれらの年齢階層別および人種別の PSA カットオフ値が果たす正確な役割はいまだ不明である。当委員会は、これらの範囲のルーチンの採用については何の推奨も示していない。

PSAV

経時的な PSA の変化率は一般的に PSA 年間増加度（PSAV）と呼ばれており、最低でも 18 ヶ月間にわたり 3 回以上測定された別個の PSA 値によって決定される。Carter ら²¹⁹は、PSAV が前立腺癌と診断されなかった男性より最終的に前立腺癌と診断された男性でより大きくなることを初めて示し、スクリーニングツールとしての使用を提唱した。BLSA 試験に登録された 980 人の男性を対象としたその後の試験では、癌の診断を受ける前（一般的に PSA < 4ng/mL の状態）の 10~15 年間の PSAV に最長 25 年後までの疾患特異的生存率との関連が認められたこと、すなわち PSAV が 0.35ng/mL/年を超える男性では、0.35ng/mL/年以下の男性と比較して前立腺癌死亡の相対リスクが高かった（RR=4.7；95%CI 1.3-16.5；P=0.02）ことから、Carter らは PSAV を前立腺癌死亡のリスクと明確に関連づけた²²⁰。これらのデータは、致死的な症例の同定に PSAV が有用となる可能性があることを裏づけるものである。しかしながら、この研究で観察された

前立腺癌死亡は少数（20例）のみであり、最終的な結論を下すことはできない。

これ以外の前立腺癌患者を対象とした2つの試験^{221,222}では、癌診断前1年間のPSAVが高値（2ng/mL/年以上）であった場合に前立腺癌死亡リスクが上昇していたが、これらの研究で採用されたPSAVのカットオフ値は、Carterらが提唱している値よりもかなり高いものであった。

しかしながら、Vickersら²²³による最近の発表で、PSA低値での腫瘍発見におけるPSAVの役割について異議が唱えられた。この研究では、PCPTの対照群で何らかの理由により生検を受けた男性5,519人を対象として解析が行われ、0.35ng/mL/年を閾値とするPSAVの導入によって癌の検出率が改善されるか検討された。その結果得られた主な知見は、PSAVはPSA高値または直腸診陽性の癌診断予測精度を有意に向上させず、生検が推奨される男性の数がかなり増加するであろうというものであった。しかしながら、これらの知見はPCPTで対象とされた集団（55歳以上、96%が米国の白人、17%に前立腺癌の家族歴があり、登録時点のPSA値は3以下）と同様の男性にのみ適用すべきである⁶⁰。最近の報告では、PSA低値例でPSAVを使用するスクリーニング戦略は、過剰診断や偽陽性の検査結果が生じる可能性が高いため、結果的に死を免れた男性の増加分よりも害の方が大きくなる可能性が高かったことが示唆されている⁹⁶。

IMPACT試験の被験者1634人を対象としたPSAVに関する最近の解析では、PSA>3.0ng/mLの男性において、PSAVによる生検結果の予測精度はPSA値単独より良好ではなかったことが明らかにされた²²⁴。しかしながら、初回生検で陰性となった後に2回目の生検を受ける男性を対象とした研究では、PSAVはすべての前立腺癌のほか、intermediate gradeおよびhigh gradeの前立腺癌に対する独立した予測因子であった²²⁵。

当委員会では、PSA値が低い（2.0ng/mL未満）場合に生検を考慮する基準としてのPSAV単独の価値について見解の不一致がある。死に至る可能

性のある腫瘍を同定できる可能性を秘めていることから、PSAV（PSAV \geq 0.35ng/mL/年）はPSA値の低い男性に生検を実施するかどうかを決定する際に考慮すべき唯一の判断基準であるとの見解に大半の委員が同意している。また当委員会は、生検の考慮を促すべきPSAVの閾値についても見解が一致しないが、PSAが低値の場合、PSAVの高値は（生検を必須とする所見ではないものの）意思決定の参考にはすべきとの見解で一致している。年齢、併存症、人種、家族歴など、その他の因子も考慮すべきである。

当委員会は以下の注意点にも留意したい：まず予測因子としてのPSAVの価値はPSA値によって影響を受ける可能性があり^{60,221,226}、PSA値が非常に高い（10ng/mL超）患者ではPSAVは有用でない²²⁷。またPSAVの測定値は、PSA値が急激に上昇する前立腺炎に影響を受ける可能性がある²²⁸。さらに、使用する測定キットの違いによる検査室間での測定値の変動や個人間の生物学的なばらつきにより、測定値に変動が生じる可能性がある。以上より、PSA検査での異常値は再検査により確認すべきである。

F/T PSA 比

tPSAに対する比として表される非結合型または遊離型PSA（fPSA）は、臨床的に有用なPSAの分子形態であり、前立腺癌の早期発見、病期分類、モニタリングを改善させる可能性がある。PSAの分子形態のうちいくつかは血中を循環することがわかっている。大半の男性では、血中PSAの大部分（60～90%）は内因性プロテアーゼ阻害物質と共有結合している。免疫反応性PSAの大部分はプロテアーゼ阻害物質の α 1アンチキモトリプシンと結合する。その他の免疫反応性PSA-プロテアーゼ阻害物質結合体では、 α 1アンチトリプシンおよびプロテアーゼC阻害物質などと結合するが、血清中濃度は低くその臨床的意義は解明されていない。さらに、大部分のPSAは α 2マクログロブリン（AMG）と結合している。残念ながら、このPSA-AMG結合体はAMGによりPSAの抗原エピトープ部分が覆い隠されるため従来の測定法では測定することができない。

前立腺癌早期発見に PSA の分子形態の使用を検討している臨床研究のほとんどが、血中に見出される遊離型または非結合型 PSA の総 PSA に対する割合 (F/T PSA 比) に焦点を当てている。多数の研究により、F/T PSA 比は前立腺癌ではない男性と比較し前立腺癌患者で有意に低いことが示されている。

FDA は直腸診が正常で PSA 値が 4~10ng/mL (一般的に二次検査が実施される PSA 値) の男性の前立腺癌早期発見に F/T PSA 比を用いることを承認した。この測定法の臨床的有用性を明らかにした多施設研究では、F/T PSA 比のカットオフ値を 25% にすることで前立腺癌の 95% を検出し、不要な前立腺生検の 20% を回避したことが示された²²⁹。

FDA の承認以来、米国では F/T PSA 比が臨床で広範に検査されるようになり、特に直腸診は正常であるが tPSA が「診断上のグレーゾーン」であったために過去に前立腺生検を受けたことがある患者に用いられている。

cPSA

PSA は遊離型と数種類の結合型として存在する。現在、 $\alpha 1$ アンチキモトリプシンとの結合型は直接測定することができる。よって実際の測定では、tPSA 値は fPSA と $\alpha 1$ アンチキモトリプシン結合型 (cPSA) を合わせたものとなる。したがって閾値は同等ではない: cPSA 値 2.2ng/mL および 3.4ng/mL は、それぞれ tPSA 値 2.5ng/mL および 4.0ng/mL に相当する。男性 831 人 (このうち 313 人が前立腺癌患者) を対象とした多施設試験の結果では、感度を 80~95% の範囲とした場合の特異度は、cPSA の方が tPSA と比べて高くなった²³⁰。cPSA の (総 PSA に対する) 割合および F/T PSA 比を比較した研究結果では、同等であった。

したがって、tPSA に対する cPSA の比は、F/T PSA 比に匹敵する情報を提供するはずである²³¹。また、その他の研究では、ある総 PSA の範囲内において、cPSA の使用により特異度が改善することも示された²³²⁻²³⁴。50 歳以上の男性の前立腺癌検出の補助検査として直腸診との併用した cPSA

の使用が認可されている。しかしながら、cPSA は日常臨床診療で普及していないため、このアルゴリズムには組み込んでいない。

PSAD

PSAD は TRUS で前立腺体積を測定する必要がある、PSA 値 (ng/mL) を前立腺体積 (cm³) で除したものである。

PSAD は前立腺肥大症と前立腺癌を鑑別する手段の一つであり、PSAD が低いほど、前立腺肥大症の確率が高くなる^{235,236}。したがって PSAD は、前立腺癌はないが、前立腺体積の大きさゆえに PSA が高値となっている男性を同定できる可能性がある。初期の研究では PSAD のカットオフ値として 0.15ng/mL/cm³ が推奨され、男性の約 50% が不要な生検を回避できるという結果であった。しかしながら、その後実施された一部の研究では、カットオフ値 0.15 では感度が不十分であると報告されている²³⁷。

さらに最近の研究では、分子に cPSA²³⁸ または fPSA²³⁹ を用いるか、分母を移行域の体積に変更することによって PSAD の成績向上を試みている²⁴⁰。これらの方法論の臨床的有用性は依然として明らかではない。

PSAD は前立腺癌の有無および活動性と相関することも示されており、好ましくない病理所見や治療後の生化学的進行を予測できる可能性がある^{241,242}。

PSA および前立腺体積の両方の測定精度不足が妨げとなり、PSAD の臨床使用は広まっていない。さらに、研究によると、早期発見アルゴリズムを用いれば F/T PSA 比でも PSAD と同等の結果が得られることが示されている²⁴³。

当委員会は、陰性の生検結果が出た場合には、その PSA 値の上昇の原因を考える場合、PSAD で説明できるかもしれないとの認識をもっているが、PSAD 単独では他の検査を上回る付加利益がほとんどなく、超音波検査を

必要とするため、PSAD をベースラインの測定項目として早期発見ガイドラインに組み込んでいない。それでも当委員会では、PSAD は臨床応用はあまりされていないものの、患者評価に用いることを考慮してもよく、特に事前に超音波で前立腺体積を測定したことがある患者を評価する際にはより考慮される可能性があるという見解で一致している。

PCA3

PCA3 は、前立腺癌で過剰発現がみられる、前立腺組織に特異的な非コード RNA である。現在の測定法では、直腸診後に採取した尿検体で PCA3 の過剰発現を定量化する。PCA3 は、再生検を受けるべき患者を特定する上で最も有用となると示唆されている²⁴⁴⁻²⁴⁷。例えば、過去に前立腺生検で陰性と判定されたことのある男性 466 人を対象とした前向き多施設共同臨床研究では、PCA3 スコアのカットオフ値を 25 にした場合、感度は 78%、特異度は 57%、NPV は 90%、PPV は 34%であった²⁴⁴。スコアが 25 以上の男性は、25 未満の男性と比較して、再生検で陽性になる可能性が 4.6 倍高かった。

前立腺癌診断を目的に前立腺生検が予定された 11 施設の男性 859 人を対象とした PCA3 尿検査に関する NCI Early Detection Research Network (EDRN) のバリデーション研究の結果が報告された²⁴⁸。主要評価項目の結果は、初回生検の PPV が 80% (95%CI 72%–86%)、再生検での NPV が 88% (95%CI 81%–93%) と報告された。データに基づくと、再生検で PCA3 を用いると生検件数が約半数減少する一方、PCA3 スコアが低い男性の 3% で high grade の前立腺癌が見逃される可能性がある。対照的に、PCA3 スコアが低い生検未施行の男性での high grade 癌のリスクは 13% である。したがって当委員会は、初回生検で本検査を用いることは適切ではないと考える。

FDA は、過去に前立腺生検で陰性と判定された 50 歳以上の男性において再生検が必要か否かを他の因子とともに決定する際の参考検査として、PCA3 の測定を承認している。この検査は、過去の生検で陰性判定を受け

た男性で再生検を避ける方法として Molecular Diagnostic Services Program (MolDX) で推奨されており、したがって、この状況では CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) による補償の対象となる。

Prostate Health Index (PHI)

PHI は tPSA、fPSA、proPSA 検査を組み合わせたものである²⁴⁹⁻²⁵¹。多施設共同試験において、血清 PSA 濃度が 2~10ng/mL の男性における癌の検出で F/T PSA 比の感度を約 2 倍に高めたと報告されている²⁵²。さらに、PHI は癌の悪性度と相関しており、high grade の癌 (グレードグループ ≥ 2) を low grade の癌または生検陰性と区別する上での AUC は 0.72 であった。別の前向きコホート研究では、high grade の前立腺癌 (グレードグループ ≥ 2) を検出する上での AUC は 0.815 と算出された²⁵³。この研究で PHI スコアの至適なカットオフ値は 24 と決定され、その場合には生検の 36% を回避でき、high grade 癌の約 2.5% が見逃される。他の研究も、PHI が活動性の高い前立腺癌を予測することができ、潜在的な臨床的有用性を持つことを示している^{213,254-256}。

PHI は、血清 PSA 値が 4~10ng/mL の男性を対象として、2012 年に FDA による承認を受けた。4 カ所の大規模な泌尿器専門施設で実施された臨床的有用性を検討する研究では、同じ医師たちによる既存対照との比較で、PHI の使用が実際に施行された生検回数の減少と関連していたことが示された (36.4% vs 60.3%; $P < 0.0001$)²⁵⁷。本研究の対象となった患者は直腸診所見が正常で、PSA 値は 4~10ng/mL であった。医師調査の結果から、PHI の結果は 73% の症例で生検に関する意思決定に影響を与えたことが示された。ただし、この研究の著者らは見逃された high grade 癌の数を報告しておらず、その割合について 30% という高率に上る可能性があるという推計もある²⁵⁸。

4Kscore

4Kscore 検査は、fPSA、tPSA、ヒトカリクレイン 2 (hK2) および intact PSA を測定する別の組合せ検査であり、年齢、直腸診所見および過去の生検施行状況も考慮する^{259,260}。この検査は生検における high grade 癌 (グレードグループ ≥ 2) の検出率の推計に利用する。1012 人の患者を対象とした米国の前向き多施設共同試験では、4Kscore の結果は high grade 癌の判別能が高い (AUC が 0.82) ことが示された²⁶¹。この研究では、生検の閾値をリスク 15%以上とすると 591 例 (58%) の生検が回避でき、183 例の high grade 腫瘍が検出され、48 例 (参加者 1012 人の 4.7%) の high grade 腫瘍が見逃された。6129 人の男性を対象に 4Kscore を検討した別の前向き研究でも、AUC が 0.82 (95%CI 0.80–0.84) であった²⁶²。High grade 癌のリスク 6%を生検実施判断のカットオフ値とすると、1000 人中 428 人が生検を回避でき、high grade 癌 133 例のうち 119 例が検出され、14 例が見逃された。臨床的有用性研究を検討した多施設共同研究では、4Kscore 検査の採用により前立腺生検が 65%減少したことが判明した²⁶³。さらに、4Kscore のリスク分類とグリソンスコアの間に相関性が認められた ($P < 0.01$)。12 の臨床バリデーション研究 (11,134 例) を対象としたメタアナリシスでは、グレードグループ 2 以上の前立腺癌の区別に関する統合された AUC は 0.81 と算出された (固定効果の 95%CI、0.80–0.83)。

当委員会のコンセンサスは、生検前の患者と過去に生検で陰性と判定されたが臨床的に重要な前立腺癌のリスクが高いと考えられる患者では、この検査を考慮してもよいというものである。ただし、4Kscore は至適なカットオフ値が確立されていないことを患者と泌尿器科医が理解しておくことが重要である。4Kscore 検査を実施する場合は、患者と泌尿器科医は結果について話し合い、生検に進むかどうかを決定すべきである。

ConfirmMDx

ConfirmMDx は、組織ベースの複合的なエピジェネティック検査であり、前立腺の再生検を考慮している男性の層別化を改善することを目的として

いる。コア生検の組織検体において、*GSTP1*、*APC* および *RASSF1* のプロモーター領域の過剰メチル化を評価する。1 つの CLIA 認定検査機関で実施されるこの試験は、FDA の承認を受けていない。

欧州の MATLOC 研究では、生検陰性で 30 ヶ月以内に再生検を受けた男性 498 人の保存組織を用いて、この検査が盲検下で検討された²⁶⁴。NPV は 90% (95%CI 87%–93%) であった。多変量解析で、ConfirmMDx は予後予測に有用と判定された (OR=3.17; 95%CI 1.81–5.53)。米国で実施された同様のバリデーション研究では、生検陰性で 24 ヶ月以内に再生検を受けた男性 350 人の保存組織が使用された²⁶⁵。NPV は 88% (95%CI 85%–91%) であり、多変量解析ではやはり予後予測に有用である (OR=2.69; 95%CI 1.60–4.51) ことが判明した。

当委員会は、再生検で前立腺癌と診断されるリスクが高い個人をこの検査で同定できる可能性があることから、再生検を検討している男性に対する選択肢として ConfirmMDx を考慮できると考えている。この検査は、不必要な前立腺再生検を減らすことを目的として MoIDX により限定的な補償範囲で承認されている。

ExoDx Prostate (IntelliScore)

ExoDx Prostate (IntelliScore) は、EPI と呼ばれ、尿中の *PCA3* および *ERG* (V-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog) RNA を利用して尿検体で 3 つの遺伝子のエクソソーム発現を評価するものであり、*SPDEF* (SAM pointed domain-containing ETS transcription factor) に対して標準化されている。このようなマーカーの背景はいくつかの研究で裏付けられているが、エクソソーム検出に応用したという点はユニークである²⁶⁶。この遺伝子パネルは、初回生検時にグレードグループ 2 以上の前立腺癌をグレードグループ 1 の病変や良性病変と区別しようとするものである。この検査法の使用が企図される集団には、生検未施行かつ PSA 値 2~10ng/mL の 50 歳以上の患者が含まれている。McKiernan らによる最近の研究では、この検査についての AUC の推定値はトレーニングコホート (0.74) とバリ

デーショコホート (0.71) で同程度となり、この検査を標準診療で用いる変数に追加した場合にのみ有意な改善が認められた²⁶⁷。トレーニングコホートからのカットオフ値をバリデーショコホートにおける生検実施の閾値として適用することで、生検の必要性が27% (138/519) 減少した一方、グレードグループ2以上の癌が8% (12/148) 見逃された。研究者らはこの検査法を、PSAスクリーニングと併用するリスク層別化のための二次または追加検査 (reflex test) として提案している。McKiernanの研究では、アルゴリズムの妥当性が255人の患者で構成されるテスト群で検証された後、519人の拡大スクリーニングバリデーショコホートにおいて検証された。除外理由の大半は、尿量>49mL、検査失敗、意図された集団以外での適用であった。

2つ目の独立したバリデーショ研究は、PSA値が2~10ng/mLの生検未施行患者503人を対象としてEPIと生検の結果を比較した2段階の適応型臨床的有用性研究である²⁶⁸。この研究の第1段階では、EPIによってグレードグループ2以上の癌を予測する上でのAUCは0.70であった。妥当性が確認されたカットオフ値15.6を用いた場合、この検査のNPVは89%となり、生検施行の総数が20%減少し、グレードグループ2以上の癌が7%見逃される。この試験の第2段階の結果はまだ報告されていない。

当委員会は、EPIを初回生検または再生検を検討している男性に対する選択肢として考慮できると考えている。

追加のバイオマーカー検査

PSAスクリーニングの補助として、グレードグループ2以上の前立腺癌の検出率を改善できる可能性のある検査の選択肢が急速に増えてきている。以下では、そのような検査のいくつかについて考察する。ただし、独立した別の文献でモデル/アルゴリズムの妥当性を検証したものがないこと、他のスクリーニング対象集団における挙動が不明確であること、ならびにこれらの検査の付加的価値や費用対効果が明確ではないことを踏まえると、

当委員会としては、現時点でこれらの検査のルーチンの使用を推奨することはできない。さらに、これらのアプローチにおける誤りの潜在的原因として、1回の前立腺生検で陰性判定を受けた患者では25%もの頻度で未検出の癌が存在するという事実が挙げられる。その他の重要かつ未対処の課題として、生検時にグレードグループ1と判定された患者で手術標本の病理学的評価時に悪性度が上方修正される、upgradingというよく知られた問題もある (32~49%)。見逃された前立腺癌が最終的に発見されたかどうかを判断するには、そのコホートを長期間追跡する必要がある。さらに、前述の他の検査法の代替 (またはより望ましいと考えられる検査) としてこれらの検査法が承認されるには、他の男性コホートでの妥当性の検証が必要である。

Mi-Prostate Score

Mi-Prostate Score (MiPS) 検査は、血清総PSA値と直腸診実施後のPCA3およびTMPRESS2:ERG融合遺伝子の尿中発現量を測定するものである²⁶⁹。ERG遺伝子の再構成は前立腺癌の約半数で認められる²⁷⁰。TMPRSS2とERGの融合は特に高頻度でみられ、前立腺癌発生の早期の事象とみられる²⁷¹。前立腺癌におけるPCA3の役割については先に考察している。初期の研究では、これら2つのマーカーを併用することで生検時の前立腺癌の予測精度が改善することが示唆された²⁷²。

MiPSのバリデーショ研究では、生検の予定がある男性1244人 (80%は前立腺生検の施行歴なし) がバリデーショコホートに登録された²⁶⁹。あらゆる癌の予測におけるAUCは、PSA単独では0.585であったのに対し、MiPSでは0.751であった。グレードグループ2以上の癌の予測におけるMiPSとPSA単独のAUCは、それぞれ0.772と0.651であった。

この検査法に関する多施設共同の前向きバリデーショ研究では、開発コホートに516人、バリデーショコホートに561人が登録された²⁷³。バリデーショコホートでは、本検査法の採用により、グレードグループ2以上の癌の検出に対する特異度が17%から33%に改善し、感度は93%で

あった。著者らの計算では、生検に関する意思決定にこの検査法を用いることで、不必要な生検の42%を回避できた可能性があるとしてされている。

先に考察した理由（「追加のバイオマーカー検査」参照）に基づき、当委員会は現時点では MiPS を研究段階の方法と考えているが、追加情報が入り次第、そのレビューを行う予定である。

SelectMDx

SelectMDx は、直腸診後の尿検体を使用する遺伝子発現検査であり、内部基準とする *KLK3* との比較で *DLX1* および *HOXC6* の発現量を測定する。*DLX1* と *HOXC6* には前立腺癌の進行の速さとの関連が報告されている^{274,275}。他の検査法と同様に、SelectMDx も生検前に臨床的に重要な前立腺癌を有する男性を同定する精度を改善し、それにより不必要な生検の件数を削減するべく設計されている。

この検査は、2つの前向き多施設共同研究に参加した患者519人で構成される初回トレーニング群で開発され、続いて両試験の患者386人で構成される別の群において妥当性が検証された²⁷⁶。グレードグループ2以上の前立腺癌の予測について、*DLX1* と *HOXC6* のみの発現量を用いた場合の AUC は 0.76、感度は 91%、特異度は 36%、NPV は 94%、PPV は 27%であった。複合モデルで遺伝子発現を PSA 値、PSAD、直腸診所見、過去の前立腺生検での陰性判定、年齢および家族歴と併用した場合、全体の AUC はトレーニング群で 0.90、バリデーション群で 0.86 (95%CI, 0.80–0.92) であった。ある後ろ向き観察研究では、長期にわたる前立腺癌の臨床的な疑いを理由として、あるいは生検での陽性判定後の局所的な病期診断のために multiparametric MRI を受けた患者172人を対象として、SelectMDx の結果と multiparametric MRI の結果が比較された²⁷⁷。Multiparametric MRI の結果を予測する上での SelectMDx の AUC は 0.83 であったのに対し、PSA および PCA2 の AUC はそれぞれ 0.66 と 0.65 であった。

先に考察した理由（「追加のバイオマーカー検査」参照）に基づき、当委員会は現時点では SelectMDx を研究段階の方法と考えているが、追加情報が入り次第、そのレビューを行う予定である。

生検の方法

初回生検

TRUS ガイド下の系統的な前立腺生検を単独で、もしくは生検前 MRI でみられた病変の標的設定を併用して施行する方法が、推奨される前立腺生検の方法である。系統的な経直腸的生検を施行する場合、当委員会は、少なくとも12カ所の多部位コア生検（辺縁部の内側および外側6カ所と異常部位を狙撃）の施行を推奨する。この多部位生検の方法に関しては妥当性の検証が済み、6カ所生検法と比較して癌の検出率を向上させる^{278,279}。前立腺前方部への生検はルーチン生検での実施は支持されていない。しかし、PSA が持続的に上昇している場合には、多部位生検のプロトコルに移行域の生検を追加することを考慮してもよい。

TRUS ガイド下生検は経会陰アプローチでも施行できる²⁸⁰。PROMIS 試験では、経会陰的テンプレート生検を用いることで、経直腸的生検と比較して臨床的に重要な癌の検出率が改善することが実証された¹⁸²。経会陰的生検は敗血症のリスクが低い可能性があり、局所麻酔下での有用性も報告されている。ただし、経会陰的テンプレート生検を広範囲に行えば、尿閉など他の合併症の発生率が上昇する可能性がある。比較的限局した経会陰的生検と従来の経直腸的生検を比較した確定的な研究は実施されていない。当委員会は両アプローチとも妥当な選択肢であると考えている。

狙撃生検の手法

生検部位を決定し誘導するための新規の画像検査法（特に MRI）の利用（上記の「MRI」を参照）について、最近関心が高まってきている²⁸¹。

狙撃生検の手法としては、認識または視覚による標的設定（US ガイド下、MRI に基づく）、TRUS-MRI fusion プラットフォーム（保存されている MRI をリアルタイムの超音波画像を融合する）、磁気共鳴（MR）ガイド下 in-bore 生検（患者がスキャナーに入っている間にインターベンショナル ラジオロジー 専門医が施行する）などがある²⁸¹⁻²⁸³。新たに得られたデータから、multiparametric MRI の所見に基づく狙撃生検により、臨床的に重要な高リスク癌（グレードグループ ≥ 3 ）の検出が増加し、低リスク癌（グレードグループ 1）の検出が減少する可能性が示唆されている。狙撃生検の手法間で臨床的に重要な前立腺癌の検出率は同程度であることを示唆したデータもある²⁸⁴。

初回生検における MRI ガイド下狙撃生検を評価した 3 つの臨床試験（PRECISION、4M および MRI-FIRST）のエビデンスについては、前述の通りである。さらに、生検未施行で PSA 高値の男性 223 人を対象とした前向き研究では、参加者全員が multiparametric MRI に加えて標準の TRUS ガイド下生検を受けた¹⁷⁷。疑わしい病変または境界病変（PI-RADS ≥ 3 ）を有する参加者は、続いて MRI ガイド下生検を受けた。TRUS ガイド下生検により、低リスクに分類された 47 人を含めて、142 例中 126 例（88.7%）で癌が検出された。MRI ガイド下生検ではさらに 16 例で中/高リスクの前立腺癌が同定され、TRUS ガイド下生検で低リスクと診断された 13 例において中/高リスク癌が発見された。このように、疑わしいまたは境界病変に対して標準の生検に加えて multiparametric MRI と狙撃生検を施行することにより、さらに研究集団の 13% で臨床的に重要な癌の同定が可能になった。

ある単一施設試験では、生検未施行の男性 130 人が TRUS ガイド下ランダム生検のみを受ける対照群と生検前の multiparametric MRI に加えて TRUS ガイド下ランダム生検および cognitive MRI/TRUS fusion 生検を受ける群にランダムに割り付けられた¹⁷⁹。前立腺癌（64% vs 57% ; $P=0.5$ ）と臨床的に重要な癌（55% vs 45% ; $P=0.8$ ）の検出率は両群で同程度であった。別のランダム化試験では、前立腺癌の疑いがある生検未施行の患者 212 人

が生検前 multiparametric MRI 群と標準的生検群に割り付けられた¹⁸⁹。Multiparametric MRI 群の被験者は、疑わしい病変が認められた場合に fusion 生検を受けた。それ以外の場合は標準的な生検を受けた。Multiparametric MRI 群では、臨床的に重要な前立腺癌がより多く検出された（43.9% vs 18.1% ; $P<0.001$ ）。

別の単一施設研究では、MRI で疑わしい部位のある生検未施行の男性 452 人が系統的な生検と fusion 生検の両方を受けた²⁸⁵。系統的な生検の方が多くの癌（49.2% vs 43.5% ; $P=0.006$ ）が同定されたが、系統的な生検で検出されたが狙撃生検では検出されなかった癌 41 例は 82.9% がグレードグループ 1 であった。さらに、狙撃生検の方がグレードグループ 2 以上の癌がより多く同定された（88.6% vs 77.3% ; $P=0.037$ ）。別の同様の研究でも同様の結果が示された²⁸⁶。

単一施設の大規模前向きコホート研究では、PSA 高値または直腸診異常で multiparametric MRI で病変が描出された男性 1003 人が MRI/US fusion 生検と標準の生検を受けた¹⁹³。この研究では 196 人が生検未施行であったが、そのサブグループの結果はコホート全体と同様であった。コホート全体のうち 170 人で根治的前立腺摘除術で病理検査結果が得られ、8 人（4.7%）では狙撃生検で癌陰性または低リスク癌と判定されて見逃されたと考えられる中または高リスクの癌が、44 人（26%）では標準の生検で癌陰性または低リスク癌と判定されて見逃されたと考えられる中または高リスクの癌が確認された。狙撃生検と標準の生検での intermediate または high grade 癌の検出感度はそれぞれ 77% と 53% であったが、2 つのアプローチの特異度はそれぞれ 68% と 66% で同程度であった。両方の生検法を組み合わせると、感度は 85% に上昇したが、特異度は 49% に低下した。狙撃生検の臨床転帰への影響は依然不明である。

前述のように、PROMIS 試験と Kasivisvanathan らが報告した試験の結果から、PSA 高値の患者における MRI と MRI ガイド下狙撃生検の使用によ

り、TRUS ガイド下生検と比べて臨床的に重要な癌の検出率が改善され、生検実施率を低減できることが示された^{182,183}。

全体として当委員会は、初回生検時の MRI および MRI ガイド下狙撃生検の施行に関するデータは説得力を増してきており、標準の US ガイド下生検に追加する形でこれらを考慮できると考えている。しかしながら、狙撃生検と系統的な生検による検体採取の両方を用いた研究では、臨床的に重要な癌の検出率は決まって併用アプローチの方が高くなる²⁸⁷。現在のところ当委員会は、MRI ガイド下狙撃生検が可能な状況について引き続き併用法を推奨している。

再生検

生検で陰性となっても、その後の再生検で前立腺癌と診断される可能性は排除されない。生検で陰性と判定された後も臨床的に癌の疑いが残る場合は、飽和生検および/または multiparametric MRI とその結果に基づく適切な手法での狙撃生検を考慮することができる。さらに、このような状況では再生検の決定のための情報を得る目的でバイオマーカー検査も考慮することができる（上記の「バイオマーカー検査：PSA 関連検査とその他の検査」を参照）。

再生検における狙撃生検の手法

1 回または複数回の TRUS ガイド下生検で陰性と判定されたが高リスクと考えられる男性（例えば、PSA の高値または上昇が持続している男性）では、臨床的に重要な前立腺癌の検出が改善されることを示したいくつかの研究結果に基づき、MRI と組み合わせた狙撃生検を考慮することができる^{175,288-294}。過去の生検で陰性と判定された男性における fusion 生検による癌の検出率は 34%~51% と報告されている^{175,289-291}。狙撃生検に MRI ガイダンスを用いた研究でも、過去の生検で陰性と判定された男性において同程度の癌検出率（41~56%）が報告されている²⁹²⁻²⁹⁴。

低リスク腫瘍をより多く検出する系統的な再生検との比較で、狙撃生検では過去の生検で陰性と判定された男性における臨床的に重要な癌の検出率が向上する可能性がある。例えば、ある後ろ向きコホート研究では、過去の生検で陰性と判定された PSA 高値の男性 105 人が、multiparametric MRI に続いてその結果に関係なく系統的な標準の 12 カ所生検または MR-US fusion 生検を受けた²⁹⁰。36 人（34%）で前立腺癌が検出された。この研究では、狙撃生検で検出された癌 23 例のうち 21 例（91%）が重要な癌（グレードグループ 2 または平均コア長 ≥ 4 mm）であったのに対し、標準の生検では 28 例のうち 15 例（54%）が重要な癌であった。狙撃生検で見逃された臨床的に重要な癌は 2 例であったが、標準の生検では 5 例であった。

別の前向き研究では、前立腺癌を疑わせる所見がみられた患者 347 人が組み入れられ、その多くが過去に生検で陰性と判定されていた¹⁷⁵。全員が multiparametric MRI を受け、異常所見が認められれば MRI-TRUS fusion 生検に進んだ。その結果、狙撃生検による検出率の向上が確認され、狙撃生検では系統的な生検より有意に多くの癌が検出された（30% vs 8.2%）。MRI で疑わしい病変が認められなかった男性の約 12% で中リスクの腫瘍が診断された。この研究では、過去の生検で陰性と判定された男性での癌検出率は 51% であった。

また前向き研究において、583 人の患者（56% は過去に生検陰性）が multiparametric MRI を受けた²⁹⁵。全員が系統的な 12 カ所生検を受け、MRI で病変が認められた男性はさらに fusion ガイド下生検も受けた。多変量解析の結果、MRI で癌を疑うスコアが高かった場合には、グレードグループ 2 以上の癌が検出される可能性が 3.3 倍（95%CI 2.2-5.1； $P < 0.0001$ ）高くなることが明らかにされた。

16 の研究を対象とした最近のメタアナリシス（1926 人）でも、MRI ガイド下狙撃生検により、過去の生検で陰性と判定された男性における臨床的

に重要な前立腺癌の検出率が標準の TRUS ガイド下生検と比べて改善したことが示された²⁹⁶。

全体として当委員会は、狙撃生検は過去の生検で見逃された癌の領域を同定するのに役立つことがあり、過去に生検で陰性と判定され、癌の懸念が続いている患者では強く考慮すべきであると考えている²⁰⁰。これらは、患者と医師の話し合いの参考として、バイオマーカー検査（前述）の前または後に考慮することができる。

飽和生検の手法

飽和生検では、標準の 12 カ所生検より前立腺癌の検出を改善するため、前立腺全体にわたり数 mm 間隔で系統的に生検コアを採取する。飽和生検は経直腸または経会陰アプローチで施行でき、後者は画像ガイド下のことが多い（上記の「再生検のための狙撃生検の手法」を参照）。両アプローチの癌検出率は同程度である²⁹⁷。実際に、両アプローチが直接比較された研究では、再生検での癌検出率が同程度であったことが判明した（経直腸 31.4% vs 経会陰 25.7% ; $P=0.3$ ）²⁹⁸。経会陰アプローチは感染リスクがより低く、前立腺から満遍なく組織を採取することが可能なため、経直腸アプローチよりも患者に受け入れやすい²⁹⁹。実際に最近の諸研究から、経会陰アプローチで生検を受けた男性では敗血症の発生率が 0 または 0 に近いことが報告された³⁰⁰⁻³⁰²。経会陰アプローチが経直腸アプローチよりも有益となりうるもう 1 つの点は、より正確な病期診断が可能ということである³⁰³。ただし、経会陰アプローチではより高率に尿閉が発生する可能性がある²⁹⁹。経直腸アプローチの生検は診察室で施行できる。

経会陰的テンプレートガイドによるランダム生検の研究では、過去に生検で陰性と判定された回数が 1 回、2 回、3 回以上の男性における検出率がそれぞれ 55.5%、41.7%、34.4% であったことが判明した³⁰⁴。他のグループも、過去の生検で陰性と判定された男性における飽和生検で同程度の検出率を報告している^{302,305,306}。

ある前向き非ランダム化研究では、過去に生検で陰性と判定された回数が 1 回の男性において、経直腸アプローチの飽和生検により多部位生検法（12~14 カ所）と比較して有意に多くの癌が検出されたことが明らかにされた（32.7% vs 24.9% ; $P=0.0075$ ）³⁰⁷。臨床的に重要ではない癌の検出については、両群間に有意差は認められなかった（40.1% vs 32.6% ; $P=0.2$ ）。

この新たに得られたエビデンスに基づき、当委員会は、過去の生検で陰性と判定された非常に高リスクの男性には戦略として飽和生検を考慮してもよいと考える。しかしながら、前述のように、MRI やバイオマーカーを用いる代替戦略（上記で考察している）によって生検の施行を完全に回避できる可能性がある。

生検のリスク

合併症（特に薬剤耐性大腸菌感染症）のリスクについて懸念が高まりつつあることから、PSA 検査の議論では生検を繰り返す問題に関心が集まっている³⁰⁸。考えられる感染性の合併症としては、尿路感染症（UTI）、精巣上体炎、精巣炎、前立腺炎、敗血症などが挙げられる。その他の合併症としては、直腸出血、血尿、血管迷走神経反射、発熱、血精液症、排尿困難などが挙げられる^{309,310}。

17,472 人の男性を対象とした SEER データベースの解析では、前立腺生検により 30 日間の入院のリスクが 2.7 倍に増加することが示された³¹¹。この研究ではさらに、前立腺生検後の感染性合併症の発生率が近年有意に増加しているのに対し、それ以外の合併症の発生率は比較的安定していることも報告された。これらの結果は、生検を受けた 75,190 人の男性を対象としたカナダの研究で得られた結果と類似しており、この研究では入院率が 1996 年の 1.0% から 2005 年には 4.1% に増加していた³¹²。全入院の約 70% は感染に関連するものであった。しかしながら、PLCO 試験の最近の

解析では、生検による合併症の頻度は低く、生検と死亡リスクの間に関連はないという結果が観察された³¹³。

TRUSガイド下生検での感染予防としては、フルオロキノロン系薬剤（特にシプロフロキサシン）が広く使用されている。近年の研究では、生検後に発生する感染症の約半数がフルオロキノロン系薬剤に対する耐性を示し、その多くが他の抗生物質に対しても耐性を示すことが報告されている^{314,315}。こうした薬剤耐性には、予防目的でのフルオロキノロン系薬剤の投与歴との関連性が指摘されている^{316,317}。この種の薬剤に対するFDAの表示情報には、活動・動作障害（disabling）のほか、永続的となりうる腱、筋、関節、末梢神経系、中枢神経系の副作用、大動脈の破裂または解離のリスク、重篤な低血糖、精神的な副作用について、追加の警告が盛り込まれている³¹⁸⁻³²⁰。American Urological Associationは、経直腸的前立腺生検に併用する場合のフルオロキノロン系薬剤への曝露は24時間を超えないように制限することを推奨している³²¹。これらの感染症はセファロスポリン系薬剤には反応するものの、更なる耐性菌発生の予防策が求められている。一つの戦略は、生検に関してより厳格な基準を策定することである。提唱されている他の戦略としては、経会陰前立腺生検、生検前の直腸内容物の培養による抗生物質の選択的予防投与、高リスク患者における2剤の抗生物質により選択的に強化した予防投与などがある³²²。

前立腺生検を受けた人のうち手技中に何らかの不快感を報告した者の割合は、最大で90%であった³²³。リドカインゲルの塗布と神経ブロック注射は、どちらも安全で不快感の軽減に有効であることが示されている^{324,325}。リドカインの塗布はプローブ挿入中の疼痛軽減に有効であったが、前立腺周囲への注射は生検自体に伴う疼痛を軽減した。ある小規模臨床試験の結果からは、リドカイン坐剤と前立腺周囲神経ブロックの併用が、いずれか単独よりも前立腺生検中の疼痛軽減に有効であることが示唆されている³²⁶。別の小規模試験では、リドカインと骨盤神経叢ブロックの併用が前立腺生検に伴う疼痛の軽減には最も有効であることが明らかにされた³²⁷。

このような軽い麻酔法は、一般的に一連の生検手技の許容可能性を高め、テンプレートを用いた拡大生検および飽和生検で特に有用であり、すべての患者で考慮すべきである³²⁸。肛門狭窄がある男性、局所麻酔下での生検に確実に耐えられない男性、前立腺周囲への注射による神経ブロックでは効果が不十分な患者などでは、深鎮静や全身麻酔の方がより適している場合がある。

NCCNの推奨

一般的指針

前立腺癌の早期発見プログラムに参加するという決定は患者および医師の両者にとっていくつかの考慮すべき点があり簡単ではない。前立腺癌の早期発見を考慮する際には、患者の年齢、期待余命、家族歴、人種、遺伝性変異の存在、過去に受けた早期発見検査の結果など、重要な因子を評価する必要がある（上記の「高リスク集団におけるスクリーニング」を参照）。最も重要な点は、患者および医師は前立腺癌の早期発見および治療に関連するリスクおよび利益を理解する必要があることである。NCCNガイドラインを使用する前に、いくつかの早期発見に関する本質的な概略を明確に理解しておくべきである：

- この早期発見ガイドラインは、医師による正確な病歴聴取と徹底した診察に代わるものではない。
- 早期発見プログラムを推奨または計画する際には、患者の全般的な健康状態、併存症、期待余命および意向が最も重要となる。
- 家族歴、遺伝性変異の有無および人種（すなわちアフリカ系米国人男性）といった前立腺癌の危険因子は、早期発見プログラムの開始について決定する際に検討すべきである（上記の「高リスク集団におけるスクリーニング」を参照）。

- 早期の前立腺癌に特徴的な症状はない。進行癌の場合は、尿路通過障害、前立腺出血、血精液症、骨痛などの症状が出現する事がある。早期発見プログラムへの参加を希望する男性の大半は、前立腺癌による症状はないが、良性前立腺腫大により軽度から重度の下部尿路症状を有していることがある。早期発見に関連するリスクおよび利益について話し合う際には、この2つの疾患の区別について、注意を払って患者に説明すべきである。
- 早期発見を考慮する場合は、直腸診、PSA、PSA 関連検査、前立腺生検など、患者の検査歴を評価すべきである。
- アルゴリズム内で概要を示したように、医師と検査プログラムへの参加を検討している個人との間で、検査の利点と欠点について徹底的な議論を交わすべきである。患者に対して、スクリーニングの目的は活動性の高い癌を発見することであること、スクリーニングではしばしば低リスクの癌が発見されること、ならびに、そのような低リスクの癌は治療が必要とならない場合があるが、慎重なモニタリングによる active surveillance で管理可能であることを知らせるべきである。意思決定支援ツールが利用できる^{329,330}。
- 当委員会は、本ガイドラインを NCCN 前立腺癌ガイドライン (www.NCCN.orgで入手可能) と関連づける必要があるとの見解で一致している。
- 当委員会は、ベースラインの PSA 検査は、RCT の結果に基づく 45~75 歳の健康な男性を対象として、十分な情報提供を行った上で実施するよう推奨する。ベースライン検査は直腸診によって補完してもよい。PSA の高値は再検査により確認すべきである。
- 当委員会は、血清 PSA 値が 1ng/mL 未満の 45~75 歳の男性については、検査頻度を 2~4 年間隔とすることを推奨する。PSA 値が 1~3ng/mL の男性には、検査は 1~2 年の間隔で実施すべきである。
- 当委員会は、生検は血清 PSA 値が繰り返し 3.0ng/mL 以上となった 45~75 歳の男性で考慮するよう推奨する。ただし、当委員会の大多数のメンバーは、生検実施の判断は PSA のカットオフ値のみを基準とするのではなく、年齢、家族歴、PSA kinetics、人種、健康状態、患者の意向などの他の重要な臨床変数も組み込むべきであるという見解で一致している。
- 当委員会は、75 歳以降ではごく健康な患者でのみ PSA 検査を考慮すること (カテゴリー 2B)、ならびに生検の適応は注意深く評価することを推奨している。当委員会は、年齢および併存症の状態から判断して前立腺癌の診断が有益となる可能性の低い男性には PSA 検査の実施を推奨しないという見解で一致している。
- 当委員会は、血清 PSA 値が 3ng/mL を超える患者がより高い特異度を望む場合には、F/T PSA 比、4Kscore、PHI など生検の特異度を改善するバイオマーカー検査を生検前に行うことを考慮できると推奨している。これらの検査、ConfirmMDx、PCA3 を実施することは、初回生検で良性と判定された後に再生検を考慮している男性での選択肢になる。Multiparametric MRI には両方の状況で同様の価値がある可能性がある。
- 当委員会は、MRI が利用可能で MRI の読影および標的設定の経験と専門知識を豊富に有する施設では、TRUS ガイド下または経会陰ガイド下生検に追加する形で MRI による標的設定を考慮することを推奨する。

生検結果の解釈

癌

生検によって前立腺癌と診断された患者は、NCCN 前立腺癌ガイドライン (www.NCCN.org で入手可能) に従って対応すべきである。前立腺生検で癌と診断された男性については、当委員会は、特別な状況（初回生検で判明したものより活動性の高い癌の存在が疑われ、それ以外の点では治療ガイドラインに概要が示された active surveillance の適応がある場合など）を除いて、ルーチンの再生検を推奨しない。

高度前立腺上皮内腫瘍

生検を受ける患者の約 10% で、高度前立腺上皮内腫瘍 (HGPIN) が発見される³³¹。細胞学的には、HGPIN の核の特徴は悪性腫瘍のそれに類似しているが、腺房上の基底層の存在によって癌と区別されている。

多部位生検法の導入により、初回生検で HGPIN が検出された患者の再生検で癌が発見される頻度は劇的に低下した。6 カ所生検が行われていた時代に報告された再生検での癌の陽性率は約 50% であったのに対し、多部位生検法を採用した現代の症例集積研究での陽性率は約 10~20% で、ときにより高い値が報告されることもある³³²⁻³³⁴。

興味深いことに、このような患者における再生検での癌の陽性率には、年齢、家族歴、PSA などの他の危険因子に基づいて再生検を受ける患者と比較してわずかな差があるようである。さらに、発見される癌の大半は low grade である³³⁵。初回生検が多部位生検であった場合は、活動性の高い癌の発生リスクが比較的高い患者のみに再生検を行うべきである³³⁶。多巢性の HGPIN が認められた患者については、癌を疑わせる異型腺管が認められた男性と同様にフォローアップを行うことが推奨される（以下を参照）³³⁷。単巢性の HGPIN がみられた男性には、良性と判定された男性と同様にフォローアップを行うべきである（以下を参照）。

異型腺管、癌の疑い

基底細胞層が存在する HGPIN とは異なり、異型腺管は小型で単一細胞層の腺房がその特徴である。異型腺管は、独立した病理学的診断である HGPIN とは異なり、1) アーチファクトによって歪められた正常な前立腺組織という可能性と、2) 前立腺癌の組織学的診断基準を満たさない前立腺癌という可能性のどちらかを反映したものである。生検標本に存在する腺が極めて少ないため、明確な癌の診断を確立することはできない。

多部位生検法が広く普及した現代においても、初回生検で異型腺管が発見された患者の再生検において癌が発見される頻度は 50% 以上と極めて高く、癌が最もよく発見される領域は、前立腺のうち初回生検で異型腺管が認められた部分である^{338,339}。

したがって当委員会は、これらの患者では、異型腺管部位の検体数を増やした再生検を考慮するよう推奨している。このような患者では、スクリーニングの特異度を改善するバイオマーカー検査（前述の「バイオマーカー検査：PSA 関連検査とその他の検査」を参照）およびまたは multiparametric MRI の活用も考慮することができるが、このような患者において生検で完全に陰性と判定された患者と同程度の（またはより大きな）ベネフィットがこれらのアプローチから得られるか否かは不明である。

良性

生検結果が癌陰性の場合については、当委員会は、6~24 ヶ月毎に PSA 検査と直腸診を繰り返し行い、その結果に応じて再生検を考慮する方針を推奨している。初回生検の結果が良性であった患者における前立腺癌特異的死亡の 20 年累積リスクは低く、PSA 値に応じて増加する (PSA ≤ 10ng/mL で 0.7% ; PSA 10~20ng/mL で 3.6% ; PSA > 20ng/mL で 17.6%)³⁴⁰。生検陰性にもかかわらずリスクが高いと考えられる患者で再生検の実施を決定するための情報を得る目的で、スクリーニングの特異度を改善するバイオマーカー検査（前述の「バイオマーカー検査：PSA 関連

検査とその他の検査」を参照)を考慮してもよい。上記で詳細に考察したように、そのような患者の評価では、multiparametric MRI と狙撃生検または他の精度の高い生検法も考慮することができる。

要約

1990年代初頭以来、スクリーニングプログラムや癌診断の特異度を維持（不必要な生検を回避）しつつ感度を向上させるべく、tPSA に由来する多くのマーカーの導入が試みられてきた。本 NCCN ガイドラインでは、このような新技術を前立腺癌の早期発見のために個人および担当医が合理的に使用するための 1 つの方策を推奨している。本 NCCN ガイドラインは、前立腺癌の集団検診プログラムを採用することについて議論することを目的とするものではない。むしろ、このようなプログラムに参加することを選択した患者において、科学的証拠に基づく系統だった方法で、早期発見の取り組みについて実践的な手段を提供するよう意図されている。診断のついた患者を治療するかどうかは、本ガイドラインの範囲を超えている（www.NCCN.org で入手可能な NCCN 前立腺癌ガイドラインを参照）。

NCCN 前立腺癌早期発見ガイドラインでは、上記のような検査の是非とその実施時期について、妥当性が確認された最近の知見を取り入れていく。当委員会は、新しい検査法について臨床的有用性の再検討を毎年行い、本ガイドラインを適宜修正していく。さらに、本ガイドラインの今後の更新では、現在臨床研究が進められている新たな血清マーカーを組み込む可能性がある。

このアルゴリズムを更新するに当たり NCCN と当ガイドライン委員会が設定した目標は、男性および臨床医が前立腺癌の早期発見プログラムの選択と前立腺生検の必要性に関する意思決定を行う上での一助となることである。本ガイドラインを使用するすべての臨床医は、前立腺生検に対する患者ニーズを見極め、個々の臨床状況に応じ、自ら医学的判断を行うこと

が期待される。本ガイドラインは前立腺癌領域の研究発展とともに進化し続けていく。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.
2. Lifetime Risk of Developing or Dying From Cancer. American Cancer Society; Available at: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>. Accessed May 10, 2019.
3. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. Cancer 2018;124:2801-2814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29786851>.
4. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed May 10, 2019.
5. Lavalley LT, Binette A, Witiuk K, et al. Reducing the harm of prostate cancer screening: repeated prostate-specific antigen testing. Mayo Clin Proc 2016;91:17-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688045>.
6. 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 multicenter clinical trial. JAMA 1998;279:1542-1547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991;324:1156-1161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707140>.
8. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350:2239-2246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>.
9. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. JAMA 2005;294:66-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998892>.
10. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. J Natl Cancer Inst 2009;101:374-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276453>.
11. Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. Eur Urol 2007;51:659-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934392>.
12. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. BJU international 2013;112:925-929. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890317>.
13. D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2007;8:21-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196507>.
14. Brawer MK, Lin DW, Williford WO, et al. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study #359. Prostate 1999;39:234-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344212>.
15. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010;362:1192-1202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>.
16. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. BJU Int 2012;109:1162-1169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699645>.

17. Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, et al. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. *Eur Urol* 2011;59:244-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093145>.
18. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>.
19. Unger JM, Hershman DL, Till C, et al. Using medicare claims to examine long-term prostate cancer risk of finasteride in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1208-1215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29534197>.
20. Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med* 2013;369:603-610. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944298>.
21. Goodman PJ, Tangen CM, Darke AK, et al. Long-term effects of finasteride on prostate cancer mortality. *N Engl J Med* 2019;380:393-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673548>.
22. Pinsky PF, Black A, Grubb R, et al. Projecting prostate cancer mortality in the PCPT and REDUCE chemoprevention trials. *Cancer* 2013;119:593-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893105>.
23. Wallerstedt A, Strom P, Gronberg H, et al. Risk of prostate cancer in men treated with 5alpha-reductase inhibitors-A large population-based prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1216-1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29548030>.
24. Sarkar RR, Parsons JK, Bryant AK, et al. Association of treatment with 5alpha-reductase inhibitors with time to diagnosis and mortality in prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31058923>.
25. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604>.
26. Barqawi A, Gamito E, O'Donnell C, Crawford ED. Herbal and vitamin supplement use in a prostate cancer screening population. *Urology* 2004;63:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972473>.
27. Carlsson S, Leapman M, Carroll P, et al. Who and when should we screen for prostate cancer? Interviews with key opinion leaders. *BMC Med* 2015;13:288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612204>.
28. McDonald ML, Parsons JK. The case for tailored prostate cancer screening: an NCCN perspective. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:1576-1583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656524>.
29. Wilt TJ, Dahm P. PSA screening for prostate cancer: why saying no is a high-value health care choice. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:1566-1574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656523>.
30. Penson DF, Resnick MJ. Let's not throw the baby out with the bathwater in prostate cancer screening. *J Clin Oncol* 2016;34:3489-3491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432920>.
31. Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS. Prostate cancer screening - a perspective on the current state of the evidence. *N Engl J Med* 2017;376:1285-1289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355509>.
32. Shoag JE, Schlegel PN, Hu JC. Prostate-specific antigen screening: time to change the dominant forces on the pendulum. *J Clin Oncol* 2016;34:3499-3501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432925>.
33. Clegg LX, Li FP, Hankey BF, et al. Cancer survival among US whites and minorities: a SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Program population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1985-1993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230422>.

34. Paquette EL, Sun L, Paquette LR, et al. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology* 2002;60:756-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429290>.
35. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, et al. The prostate cancer conundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer* 2012;118:5955-5963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22605665>.
36. Chou R, LeFevre ML. Prostate cancer screening--the evidence, the recommendations, and the clinical implications. *JAMA* 2011;306:2721-2722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203543>.
37. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990-2013. *JAMA* 2015;314:80-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26151271>.
38. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801674>.
39. 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;194:1587-1593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087383>.
40. Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National prostate cancer screening rates after the 2012 US Preventive Services Task Force recommendation discouraging prostate-specific antigen-based screening. *J Clin Oncol* 2015;33:2416-2423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056181>.
41. Etzioni R, Gulati R. Recent trends in PSA testing and prostate cancer incidence: A look at context. *JAMA Oncol* 2016;2:955-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27010657>.
42. Fedewa SA, Ward EM, Brawley O, Jemal A. Recent patterns of prostate-specific antigen testing for prostate cancer screening in the United States. *JAMA Intern Med* 2017;177:1040-1042. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437537>.
43. Halpern JA, Shoag JE, Artis AS, et al. National trends in prostate biopsy and radical prostatectomy volumes following the US Preventive Services Task Force guidelines against prostate-specific antigen screening. *JAMA Surg* 2017;152:192-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27806151>.
44. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA* 2015;314:2054-2061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575061>.
45. Houston KA, King J, Li J, Jemal A. Trends in prostate cancer incidence rates and prevalence of prostate-specific antigen screening by socioeconomic status and regions in the US, 2004-2013. *J Urol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965781>.
46. Maurice MJ, Kim SP, Abouassaly R. Current status of prostate cancer diagnosis and management in the United States. *JAMA Oncol* 2016;2:1505-1507. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356204>.
47. Sammon JD, Abdollah F, Choueiri TK, et al. Prostate-specific antigen screening after 2012 US Preventive Services Task Force recommendations. *JAMA* 2015;314:2077-2079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575066>.
48. Zavaski ME, Meyer CP, Sammon JD, et al. Differences in prostate-specific antigen testing among urologists and primary care physicians following the 2012 USPSTF recommendations. *JAMA Intern Med* 2016;176:546-547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857148>.
49. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013).

Prostate Cancer Prostatic Dis 2016;19:395-397. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431496>.

50. Hu JC, Nguyen P, Mao J, et al. Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. JAMA Oncol 2017;3:705-707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033446>.

51. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2018;319:1901-1913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801017>.

52. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018;319:1914-1931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801018>.

53. 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;151:1283-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>.

54. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA 1993;270:948-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688438>.

55. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. J Natl Cancer Inst Monogr 2012;2012:152-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271766>.

56. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360:1310-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>.

57. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010;11:725-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>.

58. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320-1328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>.

59. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2008;54:581-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423977>.

60. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:529-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622122>.

61. Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, et al. Utility of digital rectal examination (DRE) as an adjunct to prostate specific antigen (PSA) in the detection of clinically significant prostate cancer. J Urol 2018;199:947-953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061540>.

62. Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, et al. Prognostic significance of digital rectal examination and prostate specific antigen in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening arm. J Urol 2017;197:363-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569432>.

63. 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 2017;197:S200-S207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28012755>.

64. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. J Urol 1994;152:1506-1509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523707>.

65. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1817-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839522>.
66. Hattangadi JA, Chen MH, D'Amico AV. Early detection of high-grade prostate cancer using digital rectal examination (DRE) in men with a prostate-specific antigen level of <2.5 ng/mL and the risk of death. *BJU international* 2012;110:1636-1641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22757982>.
67. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417251>.
68. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367:595-605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894572>.
69. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027-2035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108889>.
70. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, et al. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: New insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:885-890. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791513>.
71. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, et al. A 16-yr follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30824296>.
72. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013;64:530-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759326>.
73. Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ, et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;65:329-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954085>.
74. Kilpelainen TP, Tammela TL, Malila N, et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:719-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23479454>.
75. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68:354-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556937>.
76. Grenabo Bergdahl A, Holmberg E, Moss S, Hugosson J. Incidence of prostate cancer after termination of screening in a population-based randomised screening trial. *Eur Urol* 2013;64:703-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721957>.
77. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228146>.
78. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017;123:592-599. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27911486>.
79. Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, et al. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clin Trials* 2010;7:303-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571134>.

80. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016;374:1795-1796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144870>.

81. Andriole GL. Update of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:53-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531777>.

82. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med* 2017;167:449-455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869989>.

83. Crawford ED, Grubb R, 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2011;29:355-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041707>.

84. Bach PB, Vickers AJ. Do the data support the comorbidity hypothesis for the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial results? *J Clin Oncol* 2011;29:e387. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/29/13/e387.short>.

85. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:883-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509864>.

86. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, et al. Screening for prostate cancer starting at age 50-54 years. A population-based cohort study. *Eur Urol* 2017;71:46-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084245>.

87. Howard K, Barratt A, Mann GJ, Patel MI. A model of prostate-specific antigen screening outcomes for low- to high-risk men: information to support informed choices. *Arch Intern Med* 2009;169:1603-1610. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786680>.

88. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011;117:1210-1219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960520>.

89. Weight CJ, Narayan VM, Smith D, et al. The effects of population-based prostate-specific antigen screening beginning at age 40. *Urology* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28842211>.

90. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596126>.

91. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, et al. Baseline prostate-specific antigen levels in midlife predict lethal prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2705-2711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298404>.

92. Capitanio U, Perrotte P, Zini L, et al. Population-based analysis of normal Total PSA and percentage of free/Total PSA values: results from screening cohort. *Urology* 2009;73:1323-1327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376563>.

93. Chun FK, Hutterer GC, Perrotte P, et al. Distribution of prostate specific antigen (PSA) and percentage free PSA in a contemporary screening cohort with no evidence of prostate cancer. *BJU Int* 2007;100:37-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488305>.

94. Ulmert D, Cronin AM, Bjork T, et al. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: a case-control study. *BMC Med* 2008;6:6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279502>.

95. van Leeuwen PJ, Roobol MJ, Kranse R, et al. Towards an optimal interval for prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012;61:171-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840117>.

96. 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. *Ann Intern Med* 2013;158:145-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23381039>.
97. Roobol MJ, Roobol DW, Schroder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005;65:343-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050>.
98. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843935>.
99. Social Security Administration. Period Life Table. 2016. Available at: <https://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>. Accessed May 10, 2019.
100. Howard DH. Life expectancy and the value of early detection. *J Health Econ* 2005;24:891-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129128>.
101. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:801-808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478903>.
102. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L, et al. Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity. *Cancer* 2011;117:2058-2066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523717>.
103. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L, et al. Comorbidity and competing risks for mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2011;117:4642-4650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21480201>.
104. Sun L, Caire AA, Robertson CN, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009;182:2242-2248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758616>.
105. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;29:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135285>.
106. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly--when to stop? *J Urol* 2009;181:1606-1614; discussion 1613-1604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246059>.
107. SEER Stat Fact Sheets: Prostate Cancer. 2015. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. Accessed May 10, 2019.
108. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002;168:906-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187189>.
109. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:3367-3371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565627>.
110. Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate* 2008;68:1582-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646000>.
111. Grill S, Fallah M, Leach RJ, et al. Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator. *J Urol* 2015;193:460-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242395>.
112. Mahal BA, Chen YW, Muralidhar V, et al. Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann Oncol* 2017;28:1098-1104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453693>.
113. Randazzo M, Muller A, Carlsson S, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-

specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int* 2016;117:576-583.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332304>.

114. Shenoy D, Packianathan S, Chen AM, Vijayakumar S. Do African-American men need separate prostate cancer screening guidelines? *BMC Urol* 2016;16:19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165293>.

115. Jansson F, Drevin L, Frisell T, et al. Concordance of non-low-risk disease among pairs of brothers with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1847-1852.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29652556>.

116. Bratt O, Drevin L, Akre O, et al. Family history and probability of postate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400876>.

117. Plonis J, Nakazawa-Miklasevica M, Malevskis A, et al. Survival rates of familial and sporadic prostate cancer patients. *Exp Oncol* 2015;37:154-155.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112946>.

118. Raheem OA, Cohen SA, Parsons JK, et al. A family history of lethal prostate cancer and risk of aggressive prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Sci Rep* 2015;5:10544. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112134>.

119. Tangen CM, Goodman PJ, Till C, et al. Biases in recommendations for and acceptance of prostate biopsy significantly affect assessment of prostate cancer risk factors: Results from two large randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2016;34:4338-4344. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998216>.

120. Welch HG, Brawley OW. Scrutiny-dependent cancer and self-fulfilling risk factors. *Ann Intern Med* 2018;168:143-144. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29297002>.

121. Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol* 2010;183:1792-1796. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299055>.

122. Robbins HA, Engels EA, Pfeiffer RM, Shiels MS. Age at cancer diagnosis for blacks compared with whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638255>.

123. Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev* 2007;31:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303347>.

124. Metcalfe C, Evans S, Ibrahim F, et al. Pathways to diagnosis for Black men and White men found to have prostate cancer: the PROCESS cohort study. *Br J Cancer* 2008;99:1040-1045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797456>.

125. Tsodikov A, Gulati R, de Carvalho TM, et al. Is prostate cancer different in black men? Answers from 3 natural history models. *Cancer* 2017;123:2312-2319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436011>.

126. Sutton SS, Crawford ED, Moul JW, et al. Determining optimal prostate-specific antigen thresholds to identify an increased 4-year risk of prostate cancer development: an analysis within the Veterans Affairs Health Care System. *World J Urol* 2016;34:1107-1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753559>.

127. Preston MA, Gerke T, Carlsson SV, et al. Baseline prostate-specific antigen level in midlife and aggressive prostate cancer in black men. *Eur Urol* 2019;75:399-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237027>.

128. Barocas DA, Grubb R, 3rd, Black A, et al. Association between race and follow-up diagnostic care after a positive prostate cancer screening test in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer*

121. Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol* 2010;183:1792-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299055>.

122. Robbins HA, Engels EA, Pfeiffer RM, Shiels MS. Age at cancer diagnosis for blacks compared with whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638255>.

123. Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev* 2007;31:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303347>.

124. Metcalfe C, Evans S, Ibrahim F, et al. Pathways to diagnosis for Black men and White men found to have prostate cancer: the PROCESS cohort study. *Br J Cancer* 2008;99:1040-1045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797456>.

125. Tsodikov A, Gulati R, de Carvalho TM, et al. Is prostate cancer different in black men? Answers from 3 natural history models. *Cancer* 2017;123:2312-2319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436011>.

126. Sutton SS, Crawford ED, Moul JW, et al. Determining optimal prostate-specific antigen thresholds to identify an increased 4-year risk of prostate cancer development: an analysis within the Veterans Affairs Health Care System. *World J Urol* 2016;34:1107-1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753559>.

127. Preston MA, Gerke T, Carlsson SV, et al. Baseline prostate-specific antigen level in midlife and aggressive prostate cancer in black men. *Eur Urol* 2019;75:399-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237027>.

128. Barocas DA, Grubb R, 3rd, Black A, et al. Association between race and follow-up diagnostic care after a positive prostate cancer screening test in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer*

2013;119:2223-2229. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559420>.

129. Han Y, Rand KA, Hazelett DJ, et al. Prostate cancer susceptibility in men of African ancestry at 8q24. J Natl Cancer Inst 2016;108. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823525>.

130. Mahal BA, Aizer AA, Ziehr DR, et al. Trends in disparate treatment of African American men with localized prostate cancer across National Comprehensive Cancer Network risk groups. Urology 2014;84:386-392.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24975710>.

131. Yamoah K, Johnson MH, Choeumg V, et al. Novel biomarker signature that may predict aggressive disease in African American men with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:2789-2796. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195723>.

132. Zhang H, Messing EM, Travis LB, et al. Age and racial differences among PSA-detected (AJCC stage T1cN0M0) prostate cancer in the U.S.: a population-based study of 70,345 men. Front Oncol 2013;3:312. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24392353>.

133. Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative value of race, family history and prostate specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening. J Urol 2014;192:724-728. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641912>.

134. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, et al. Eighteen-year follow-up of the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial: Effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. Scand J Urol 2018;52:27-37. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254399>.

135. Gulati R, Cheng HH, Lange PH, et al. Screening men at increased risk for prostate cancer diagnosis: Model estimates of benefits and harms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26:222-227. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742670>.

136. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27433846>.

137. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. J Clin Oncol 2012;30:4409-4415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091106>.

138. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. Genet Med 2014;16:553-557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434690>.

139. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. J Clin Oncol 2013;31:1713-1718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530095>.

140. Rosty C, Walsh MD, Lindor NM, et al. High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. Fam Cancer 2014;13:573-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25117503>.

141. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:437-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24425144>.

142. Win AK, Lindor NM, Young JP, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. J Natl Cancer Inst 2012;104:1363-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933731>.

143. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J Med 2012;366:141-149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236224>.

144. Xu J, Lange EM, Lu L, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics

(ICPCG). Hum Genet 2013;132:5-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23064873>.

145. Nelson HD, Fu R, Goddard K, et al. U.S. Preventive Services Task Force evidence syntheses, formerly systematic evidence reviews. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.

146. John EM, Miron A, Gong G, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. JAMA 2007;298:2869-2876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18159056>.

147. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. J Natl Cancer Inst 1999;91:1310-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433620>.

148. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. Clin Cancer Res 2009;15:1112-1120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188187>.

149. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343:692-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7907678>.

150. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res 2010;16:2115-2121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215531>.

151. Kirchoff T, Kauff ND, Mitra N, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res 2004;10:2918-2921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131025>.

152. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer 2012;106:1697-1701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516946>.

153. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J Clin Oncol 2004;22:735-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966099>.

154. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1358-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237281>.

155. Tulinius H, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, et al. The effect of a single BRCA2 mutation on cancer in Iceland. J Med Genet 2002;39:457-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114473>.

156. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42:711-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007>.

157. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. Cancer 2015;121:269-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224030>.

158. Moran A, O'Hara C, Khan S, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. Fam Cancer 2012;11:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187320>.

159. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol 2013;31:1748-1757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569316>.

160. Mitra A, Fisher C, Foster CS, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. Br J Cancer 2008;98:502-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182994>.

161. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. Eur Urol 2017;71:740-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27989354>.

162. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008;99:371-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577985>.

163. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1002-1010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733824>.

164. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:929-935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565157>.

165. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014;66:489-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484606>.

166. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, et al. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer--validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001;57:83-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164149>.

167. 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;83:1362-1367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862395>.

168. Foley RW, Maweni RM, Gorman L, et al. European Randomised 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;118:706-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26833820>.

169. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis.

Ann Oncol 2015;26:848-864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403590>.

170. Nam RK, Kattan MW, Chin JL, et al. Prospective multi-institutional study evaluating the performance of prostate cancer risk calculators. *J Clin Oncol* 2011;29:2959-2964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690464>.

171. Nam RK, Toi A, Klotz LH, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3582-3588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704405>.

172. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733959>.

173. Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM, et al. Prediction of high-grade prostate cancer following multiparametric magnetic resonance imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer risk calculators. *Eur Urol* 2019;75:310-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30082150>.

174. Glass AS, Cary KC, Cooperberg MR. Risk-based prostate cancer screening: who and how? *Curr Urol Rep* 2013;14:192-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532499>.

175. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1380-1386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608676>.

176. Lamb BW, Tan WS, Rehman A, et al. Is prebiopsy MRI good enough to avoid prostate biopsy? A cohort study over a 1-year period. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:512-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231912>.

177. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;66:22-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666839>.

178. Serrao EM, Barrett T, Wadhwa K, et al. Investigating the ability of multiparametric MRI to exclude significant prostate cancer prior to transperineal biopsy. *Can Urol Assoc J* 2015;9:E853-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26788234>.

179. Tonttila PP, Lantto J, Paakko E, et al. Prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in biopsy-naive men with suspected prostate cancer based on elevated prostate-specific antigen values: results from a randomized prospective blinded controlled trial. *Eur Urol* 2016;69:419-425. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153>.

180. Weaver JK, Kim EH, Vetter JM, et al. Presence of magnetic resonance imaging suspicious lesion predicts Gleason 7 or greater prostate cancer in biopsy-naive patients. *Urology* 2016;88:119-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545849>.

181. Wysock JS, Mendhiratta N, Zattoni F, et al. Predictive value of negative 3T multiparametric prostate MRI on 12 core biopsy results. *BJU Int* 2016;118:515-520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800439>.

182. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815-822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110982>.

183. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29552975>.

184. Boesen L, Norgaard N, Logager V, Thomsen HS. Clinical outcome following low suspicion multiparametric prostate magnetic resonance imaging or

benign magnetic resonance imaging guided biopsy to detect prostate cancer. *J Urol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28235549>.

185. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naive men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29024425>.

186. Lu AJ, Syed JS, Nguyen KA, et al. Negative multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate predicts absence of clinically significant prostate cancer on 12-core template prostate biopsy. *Urology* 2017;105:118-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28322902>.

187. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, et al. The PICTURE study: diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. *Br J Cancer* 2017;116:1159-1165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350785>.

188. van Leeuwen PJ, Hayen A, Thompson JE, et al. A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. *BJU Int* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207981>.

189. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, et al. Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsy-naive patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72:282-288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27574821>.

190. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20:100-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470502>.

191. van der Leest M, Cornel E, Israel B, et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in

biopsy-naive men with elevated prostate-specific antigen: A large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2019;75:570-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30477981>.

192. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016;122:884-892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749141>.

193. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>.

194. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD012663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31022301>.

195. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69:16-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26427566>.

196. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322308>.

197. Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology* 2017;152877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053402>.

198. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, et al. Interobserver reproducibility of the PI-RADS version 2 lexicon: A multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology* 2016;280:793-804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035179>.

199. Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, et al. Prostate magnetic resonance imaging interpretation varies substantially across radiologists. *Eur Urol Focus* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226826>.

200. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016;196:1613-1618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27320841>.

201. Auprich M, Augustin H, Budaus L, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2012;109:1627-1635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939492>.

202. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤65 years. *BJU Int* 2016;117:72-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818705>.

203. 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;164:444-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035153>.

204. De Luca S, Passera R, Bollito E, et al. Comparison of prostate cancer gene 3 score, prostate health index and percentage free prostate-specific antigen for differentiating histological inflammation from prostate cancer and other non-neoplastic alterations of the prostate at initial biopsy. *Anticancer Res* 2014;34:7159-7165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503144>.

205. De Luca S, Passera R, Fiori C, et al. Prostate health index and prostate cancer gene 3 score but not percent-free Prostate Specific Antigen have a predictive role in differentiating histological prostatitis from PCa and other nonneoplastic lesions (BPH and HG-PIN) at repeat biopsy. *Urol Oncol* 2015;33:424 e417-423. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26162485>.

206. Ferro M, Bruzzese D, Perdona S, et al. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml. *PLoS One* 2013;8:e67687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861782>.

207. 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;68:139-146. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151013>.

208. Perdona S, Bruzzese D, Ferro M, et al. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate* 2013;73:227-235. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22821756>.

209. Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, et al. The roles of multiparametric magnetic resonance imaging, PCA3 and prostate health index-which is the best predictor of prostate cancer after a negative biopsy? *J Urol* 2014;192:60-66.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518780>.

210. Russo GI, Regis F, Castelli T, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of Prostate Health Index and 4-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:429-439 e421. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28111174>.

211. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J Urol* 2013;190:496-501. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466239>.

212. Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol* 2014;66:1109-1115. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168616>.

213. Gnanapragasam VJ, Burling K, George A, et al. The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep* 2016;6:35364. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27748407>.

214. Punnen S, Nahar B, Soodana-Prakash N, et al. Optimizing patient's selection for prostate biopsy: A single institution experience with multi-parametric MRI and the 4Kscore test for the detection of aggressive prostate cancer. *PLoS One* 2018;13:e0201384. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30092002>.

215. 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;270:860-864. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688054>.

216. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8663870>.

217. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995;154:1090-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543605>.

218. Moul JW. Targeted screening for prostate cancer in African-American men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3:248-255. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497072>.

219. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*

1992;267:2215-2220. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942>.

220. 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;98:1521-1527. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077354>.

221. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004;351:125-135. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247353>.

222. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA 2005;294:440-447. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046650>.

223. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, et al. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. J Natl Cancer Inst 2011;103:462-469. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21350221>.

224. Mikropoulos C, Selkirk CGH, Saya S, et al. Prostate-specific antigen velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. Br J Cancer 2018;118:266-276. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29301143>.

225. Elshafei A, Li YH, Hatem A, et al. The utility of PSA velocity in prediction of prostate cancer and high grade cancer after an initially negative prostate biopsy. Prostate 2013;73:1796-1802. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038200>.

226. Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH, Schroder FH. Is prostate-specific antigen velocity selective for clinically significant prostate cancer in screening? European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam).

Eur Urol 2009;55:385-392. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353529>.

227. Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, et al. Can prostate specific antigen velocity thresholds decrease insignificant prostate cancer detection? J Urol 2010;183:112-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913814>.

228. Eggener SE, Yossepowitch O, Roehl KA, et al. Relationship of prostate-specific antigen velocity to histologic findings in a prostate cancer screening program. Urology 2008;71:1016-1019. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358515>.

229. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496895>.

230. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. J Urol 2003;170:1787-1791. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532777>.

231. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. J Urol 2002;167:2017-2023; discussion 2023-2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956430>.

232. Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ, et al. Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter. Urology 2002;60:31-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12384160>.

233. Okihara K, Fritsche HA, Ayala A, et al. Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml. J Urol 2001;165:1930-1936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371884>.

234. Babaian RJ, Naya Y, Cheli C, Fritsche HA. The detection and potential economic value of complexed prostate specific antigen as a first line test. J Urol 2006;175:897-901; discussion 901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469574>.

235. Veneziano S, Pavlica P, Querze R, et al. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 1990;18:112-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699766>.

236. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992;147:815-816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371554>.

237. 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;4:146-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497032>.

238. Sozen S, Eskicorapci S, Kupeli B, et al. Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in men with total PSA between 2.5 and 20 ng/ml: results of a prospective multicenter study. Eur Urol 2005;47:302-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716190>.

239. Veneziano S, Pavlica P, Compagnone G, Martorana G. Usefulness of the (F/T)/PSA density ratio to detect prostate cancer. Urol Int 2005;74:13-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711102>.

240. Aksoy Y, Oral A, Aksoy H, et al. PSA density and PSA transition zone density in the diagnosis of prostate cancer in PSA gray zone cases. Ann Clin Lab Sci 2003;33:320-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12956448>.

241. 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;170:370-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853777>.

242. Radwan MH, Yan Y, Luly JR, et al. Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure. Urology 2007;69:1121-1127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572199>.

243. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology 2000;56:255-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925089>.

244. 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 multicenter clinical study. J Urol 2013;190:64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23416644>.

245. 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;190:389-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545099>.

246. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. Eur Urol 2011;60:1045-1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871709>.

247. Aubin SM, Reid J, Samo 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;184:1947-1952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850153>.

248. Wei JT, Feng Z, Partin AW, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? J Clin Oncol 2014;32:4066-4072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385735>.

249. Filella X, Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2013;51:729-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154423>.

250. Lazzeri M, Haese A, Abrate A, et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheuS project. BJU Int 2013;112:313-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826841>.

251. Loeb S. Prostate cancer: Prostate Health Index--improving screening in men with family history. Nat Rev Urol 2013;10:497-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938945>.

252. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter 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 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol 2011;185:1650-1655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419439>.

253. de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter evaluation of the Prostate Health Index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men. J Urol 2015;194:65-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636659>.

254. Loeb S, Shin SS, Broyles DL, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. BJU Int 2017;120:61-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743489>.

255. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. BJU Int 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058757>.

256. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, et al. Use of the Prostate Health Index for detection of prostate cancer: results from a large academic practice. Prostate

Cancer Prostatic Dis 2017;20:228-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117387>.

257. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. Prostate Cancer Prostatic Dis 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158509>.

258. Ehdaie B, Carlsson S. Reply to 'Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting'. Prostate Cancer Prostatic Dis 2018;21:446-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29858593>.

259. 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;28:2493-2498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421547>.

260. Vickers AJ, Gupta A, Savage CJ, et al. A panel of kallikrein marker predicts prostate cancer in a large, population-based cohort followed for 15 years without screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:255-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148123>.

261. 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;68:464-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454615>.

262. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863334>.

263. 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;17:231-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839521>.

264. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. J Urol 2013;189:1110-1116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999998>.
265. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. J Urol 2014;192:1081-1087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747657>.
266. Chevli KK, Duff M, Walter P, et al. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. J Urol 2014;191:1743-1748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333241>.
267. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. JAMA Oncol 2016;2:882-889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032035>.
268. McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, et al. A prospective adaptive utility trial to validate performance of a novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer in patients with prostate-specific antigen 2-10ng/ml at initial biopsy. Eur Urol 2018;74:731-738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237023>.
269. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. Eur Urol 2016;70:45-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985884>.
270. Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer. J Clin Oncol 2011;29:3659-3668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859993>.
271. Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, et al. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. Am J Surg Pathol 2007;31:882-888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17527075>.
272. Young A, Palanisamy N, Siddiqui J, et al. Correlation of urine TMPRSS2:ERG and PCA3 to ERG+ and total prostate cancer burden. Am J Clin Pathol 2012;138:685-696. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23086769>.
273. Sanda MG, Feng Z, Howard DH, et al. Association between combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA urinary testing and detection of aggressive prostate cancer. JAMA Oncol 2017;3:1085-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520829>.
274. Leyten GH, Hessels D, Smit FP, et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. Clin Cancer Res 2015;21:3061-3070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25788493>.
275. Rizzardi AE, Rosener NK, Koopmeiners JS, et al. Evaluation of protein biomarkers of prostate cancer aggressiveness. BMC Cancer 2014;14:244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708576>.
276. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. Eur Urol 2016;70:740-748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108162>.
277. Hendriks RJ, van der Leest MMG, Dijkstra S, et al. A urinary biomarker-based risk score correlates with multiparametric MRI for prostate cancer detection. Prostate 2017;77:1401-1407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28853167>.
278. Presti JC, Jr., O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. J Urol 2003;169:125-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478119>.

279. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 2013;63:214-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021971>.

280. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Barret E, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate. *Int J Urol* 2015;22:146-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25421717>.

281. Robertson NL, Emberton M, Moore CM. MRI-targeted prostate biopsy: a review of technique and results. *Nature reviews. Urology* 2013;10:589-597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061532>.

282. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: MRI/TRUS fusion-guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;191:1749-1754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333515>.

283. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579051>.

284. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. The FUTURE trial: A multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2019;75:582-590. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522912>.

285. Mendhiratta N, Rosenkrantz AB, Meng X, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted prostate biopsy in a consecutive cohort of men with no previous biopsy: reduction of over detection through improved risk stratification. *J Urol* 2015;194:1601-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100327>.

286. Meng X, Rosenkrantz AB, Mendhiratta N, et al. Relationship between prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging (MRI), biopsy indication,

and MRI-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy outcomes. *Eur Urol* 2016;69:512-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112001>.

287. Ploussard G, Borgmann H, Briganti A, et al. Positive pre-biopsy MRI: are systematic biopsies still useful in addition to targeted biopsies? *World J Urol* 2019;37:243-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29967944>.

288. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62:902-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325447>.

289. Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 2012;62:986-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819387>.

290. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65:809-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523537>.

291. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol* 2012;188:2152-2157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083875>.

292. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol* 2012;30:213-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512807>.

293. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting

prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. Clin Cancer Res 2010;16:1875-1883. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>.

294. Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, et al. MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. Eur Urol 2006;50:738-748; discussion 748-739. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16630688>.

295. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Turkbey B, et al. Utility of multiparametric magnetic resonance imaging suspicion levels for detecting prostate cancer. J Urol 2013;190:1721-1727. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727310>.

296. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2015;68:438-450. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>.

297. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, et al. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. PLoS One 2013;8:e57480. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460864>.

298. Abdollah F, Novara G, Briganti A, et al. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? Urology 2011;77:921-925. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131034>.

299. Acher P, Doodeniya M. Prostate biopsy: will transperineal replace transrectal? BJU Int 2013;112:533-534. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924418>.

300. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? BJU Int 2014;114:384-388. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612341>.

301. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. Urology 2013;81:1142-1146. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726443>.

302. Vyas L, Acher P, Challacombe B, et al. Indications, results and safety profile of transperineal sector biopsies of the prostate: a single centre experience of 634 cases. BJU Int 2013;114:32-37. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053629>.

303. Murphy DG, Weerakoon M, Grummet J. Is zero sepsis alone enough to justify transperineal prostate biopsy? BJU Int 2014;114:3-4. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964181>.

304. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. Prostate Cancer Prostatic Dis 2010;13:71-77. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786982>.

305. Merrick GS, Gutman S, Andreini H, et al. Prostate cancer distribution in patients diagnosed by transperineal template-guided saturation biopsy. Eur Urol 2007;52:715-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17337114>.

306. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol 2006;50:498-505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303>.

307. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, et al. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. J Urol 2011;186:850-854. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788047>.

308. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, et al. An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol* 2017;198:329-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363690>.
309. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001;166:856-860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490233>.
310. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876-892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356>.
311. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011;186:1830-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944136>.
312. Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010;183:963-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089283>.
313. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. *BJU Int* 2014;113:254-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053621>.
314. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol* 2008;179:952-955; discussion 955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207185>.
315. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology* 2011;77:1035-1041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420152>.
316. Akduman B, Akduman D, Tokgoz H, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urology* 2011;78:250-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705048>.
317. Mosharafa AA, Torky MH, El Said WM, Meshref A. Rising incidence of acute prostatitis following prostate biopsy: fluoroquinolone resistance and exposure is a significant risk factor. *Urology* 2011;78:511-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782225>.
318. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. Accessed May 8, 2019.
319. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. 2018. Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side?utm_campaign=New%20FDA%20Drug%20Safety%20Communication%20for%20fluoroquinolone%20antibiotics-%20Drug%20Information%20Update&utm_medium=email&utm_source=Eloqua. Accessed May 8, 2019.
320. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>. Accessed May 8, 2019.
321. Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis. American Urological Association; 2012. Available at: <https://www.auanet.org/guidelines/antimicrobial-prophylaxis-best-practice-statement>. Accessed May 28, 2019.
322. Liss MA, Chang A, Santos R, et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal

ultrasound guided prostate needle biopsy. J Urol 2011;185:1283-1288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334021>.

323. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. Br J Urol 1993;71:460-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8499991>.

324. Stirling BN, Shockley KF, Carothers GG, Maatman TJ. Comparison of local anesthesia techniques during transrectal ultrasound-guided biopsies. Urology 2002;60:89-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100930>.

325. Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. Urology 2007;69:520-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382157>.

326. Lunacek A, Mrstik C, Simon J, et al. Combination of lidocaine suppository and periprostatic nerve block during transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. Int J Urol 2014;21:1126-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974854>.

327. Jindal T, Mukherjee S, Sinha RK, et al. Transrectal ultrasonography (TRUS)-guided pelvic plexus block to reduce pain during prostate biopsy: a randomised controlled trial. BJU Int 2015;115:892-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046032>.

328. Leibovici D, Zisman A, Siegel YI, et al. Local anesthesia for prostate biopsy by periprostatic lidocaine injection: a double-blind placebo controlled study. J Urol 2002;167:563-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792919>.

329. Schröder FH, Roobol MJ. PSA screening decision-making aid for patients, general practitioners and urologists: Societe Internationale D'Urologie; 2014. Available at: http://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/society/psa_testing_brochure.pdf.

330. Testing for Prostate Cancer. American Cancer Society; 2015. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/booklets-flyers/testing-for-prostate-cancer-handout.pdf>. Accessed May 10, 2019.

331. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. Histopathology 2012;60:4-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212075>.

332. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. J Urol 2006;175:121-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406886>.

333. O'Dowd G J, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. Urology 2000;55:553-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736500>.

334. Taneja SS, Morton R, Barnette G, et al. Prostate cancer diagnosis among men with isolated high-grade intraepithelial neoplasia enrolled onto a 3-year prospective phase III clinical trial of oral toremifene. J Clin Oncol 2013;31:523-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295793>.

335. Thompson IM, Jr., Leach R. Prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia: true, true, and unrelated? J Clin Oncol 2013;31:515-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295801>.

336. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, et al. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. J Urol 2002;168:1415-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352407>.

337. Merrimen JL, Jones G, Srigley JR. Is high grade prostatic intraepithelial neoplasia still a risk factor for adenocarcinoma in the era of extended biopsy sampling? Pathology 2010;42:325-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438403>.



338. Chan TY, Epstein JI. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. Urology 1999;53:351-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933053>.

339. Mian BM, Naya Y, Okihara K, et al. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. Urology 2002;60:836-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429311>.

340. Klemann N, Roder MA, Helgstrand JT, et al. Risk of prostate cancer diagnosis and mortality in men with a benign initial transrectal ultrasound-guided biopsy set: a population-based study. Lancet Oncol 2017;18:221-229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28094199>.