

غربالگری کانسر پروستات در افراد بالای ۴۰ سال با سابقه فامیلی مثبت

حمید شافی^۱
 عمادالدین موعودی^۲
 مهدی ابولفضلی^۳
 امین ضرغامی^۳
 مهدی محمد پور^۳
 علیرضا فیروزجائی^۴
 مریم رحیمی^۵

چکیده

سابقه و هدف: کانسر پروستات یکی از بیماری‌های شایع در مردان می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده نقش سابقه خانوادگی مثبت را به طور واضح در کانسر پروستات بیان می‌کنند. با کمک DRE و تعیین سطح سرمی PSA می‌توان کانسر پروستات را قبل از ایجاد علائم بالینی تشخیص داد که از این روش‌ها جهت بیماریابی کانسر پروستات استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف بیماریابی در فامیل درجه اول بیماران کانسر پروستات با سن بالای ۴۰ سال انجام می‌شود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی افراد فامیل درجه اول با سن بالای ۴۰ سال بیمارانی که تشخیص قطعی کانسر پروستات داشته‌اند به مدت یک سال از ۹۰-۱۳۸۹ در بیمارستان شهید بهشتی شهرستان بابل انجام شده است. در نهایت ۱۰۳ نفر وارد مطالعه شدند. جهت بیماریابی فعال کانسر پروستات، پس از اخذ رضایت آگاهانه اندازه‌گیری سطح PSA خون در آزمایشگاه و معاینه بالینی DRE انجام شد. در صورت اشکال در هر یک از دو مورد فوق از پروستات نمونه پاتولوژی گرفته شد. اطلاعات به دست آمده جمع‌آوری و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: محدوده سنی افراد مورد مطالعه ۸۰-۴۰ سال با میانگین سنی $51 \pm 8/88$ بوده است. با توجه به انجام غربالگری بر اساس DRE و PSA، در افراد مورد مطالعه، ۱۵ نفر (۱۴/۵ درصد) دچار اختلال بودند. که از این بین، ۶ نفر PSA غیر نرمال و ۶ نفر DRE غیر نرمال، و ۳ نفر در هر دو مورد اختلال داشتند. در مرحله دوم مطالعه که شامل بیوپسی از افراد دارای اختلال در تست غربالگری بود، ۸ نفر از این ۱۵ نفر از ادامه مطالعه باز ماندند و ۷ نفر باقی مانده تحت بیوپسی از غده پروستات قرار گرفتند. در نتایج حاصل از بیوپسی انجام شده، در ۳ نفر کانسر پروستات گزارش شده است. در نهایت نسبت بیماریابی کانسر پروستات در جمعیت مورد مطالعه (۶/۱-۹۵ CI: درصد) ۲/۹ درصد محاسبه گردید.

استنتاج: از آن جایی که سابقه خانوادگی مثبت قوی‌ترین عامل خطر برای کانسر پروستات است و با توجه به این که در مطالعه حاضر بروز کانسر پروستات در افراد با سابقه خانوادگی مثبت، بالا گزارش شده، انجام برنامه غربالگری کانسر پروستات با کمک PSA و DRE در این افراد پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: غربالگری، آنتی ژن اختصاصی پروستات، کانسر پروستات، سابقه خانوادگی

مقدمه

آن مواجهه است (۱). این بیماری در کشور آمریکا به عنوان شایع‌ترین تشخیص سرطان غیر پوستی و دومین عامل

کانسر پروستات یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین مشکلات پزشکی به شمار می‌رود که جمعیت مردان با

E-mail: Dr_hamidshafi@yahoo.com

مؤلف مسئول: حمید شافی - بابل: خیابان شهید سرگرد قاسمی، بیمارستان شهید بهشتی، دپارتمان اورولوژی

۱. مرکز تحقیقات باروری ناباروری فاطمه زهرا، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲. گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۴. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۵. دانشگاه علوم پزشکی بابل

تاریخ دریافت: ۹۱/۷/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۱/۱۰/۴ تاریخ تصویب: ۹۱/۱۰/۲۷

مرگ ناشی از سرطان به شمار می‌رود (۲). فاکتورهایی مثل سن، نژاد و سابقه خانوادگی به عنوان عوامل خطر شناخته می‌شوند و خطر ابتلاء را دو چندان می‌کنند (۳). نشان داده شده است که میزان خطر با سطح نسبت فامیلی و سن تظاهر بیماری تغییر می‌کند (۴). شایع‌ترین ریسک فاکتور، سن می‌باشد به طوری که ۷۰ درصد بیماران تشخیص داده شده بالای ۶۵ سال سن داشته‌اند. سن شروع بیماری در بیماران با میزان خطر ایجاد کانسر در افراد رابطه دارد، به طوری که هر چه سن شروع بیماری در افراد بیمار کمتر باشد احتمال درگیری در افراد فامیل بیشتر است (۵). همچنین بالاتر بودن ریسک کانسر پروستات در فامیل درجه اول مبتلایان به کانسر نسبت به افراد عادی جامعه به اثبات رسیده است (۴، ۵). با کمک DRE و تعیین سطح سرمی PSA می‌توان کانسر پروستات را قبل از ایجاد علائم بالینی تشخیص داد که از این روش‌ها جهت بیماریابی کانسر پروستات استفاده می‌شود؛ ولی تشخیص قطعی کانسر پروستات با کمک بیوپسی گذاشته می‌شود (۶، ۷). با توجه به این که تا کنون مطالعه‌ای در رابطه به غربالگری این بیماری در افراد با سابقه مثبت فامیلی گزارش نشده است و از آن‌جا که این غربالگری برای افراد بالای ۴۰ سال با سابقه فامیلی مثبت به طور روتین انجام نمی‌شود از این رو بر آن شدیم تا مطالعه‌ای پیرامون برجسته کردن لزوم توجه به این مسئله طراحی کنیم، لذا این مطالعه با هدف بیماریابی در فامیل درجه اول با سن بالای ۴۰ سال بیماران کانسر پروستات در شهر بابل انجام گردیده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مقطعی بر روی افراد فامیل درجه اول با سن بالای ۴۰ سال بیمارانی که تشخیص قطعی کانسر پروستات داشته‌اند (پدر، پسر و برادر) در سال ۹۰-۱۳۸۹ انجام گردید. روش اجرای طرح مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل قرار گرفته بود. در طول مدت مطالعه ۱۰۳ نفر - که به روش

نمونه‌گیری آسان انتخاب شده‌اند جهت بیماریابی فعال کانسر پروستات وارد مطالعه شدند. این افراد طی تماس تلفنی با بیمار شناخته شده کانسر پروستات و بیان اهداف پژوهش توسط مجری طرح، با دعوت از فامیل درجه اول ایشان (پدر، پسر، برادر) وارد مطالعه می‌شدند. اگر تعداد فامیل درجه یک از یک خانواده بیش از یک نفر می‌بود، تمامی افراد خانواده به طور یکنواخت انتخاب شدند. پس از اخذ رضایت آگاهانه از تمامی افراد مورد مطالعه، اندازه‌گیری سطح PSA خون در آزمایشگاه و معاینه بالینی DRE در درمانگاه انجام شد. تمامی معاینات DRE توسط یک متخصص اورولوژی انجام گردید تا از تورش جلوگیری شود. سطح سرمی PSA با روش کمی ایمنو کمی لومینسانس اندازه‌گیری شد. بر اساس Cut-Off Point، سطح مثبت اندازه‌گیری PSA، بیشتر مساوی ۴ng/ml تعیین گردید. در صورت اشکال در هر یک از دو مورد فوق از پروستات نمونه پاتولوژی گرفته شد. همه افراد با PSA بالای ۴ کاندید بیوپسی می‌شدند مگر افراد بالای ۷۰ سال و پروستات بزرگ‌تر از ۷۰ گرم در معاینه بالینی و سونوگرافی، که پس از دو هفته مجدداً چک می‌شدند که اگر همچنان بالا بود کاندید بیوپسی می‌شدند. سپس در پایان اطلاعات آماری پس از جمع‌آوری با استفاده از نسخه ۱۸ نرم افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری مجذور کای مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل کمی و کیفی قرار گرفت.

یافته‌ها

مطالعه حاضر بر روی ۱۰۳ نفر از مردان با سابقه فامیلی مثبت کانسر پروستات انجام شده است. محدوده سنی افراد مورد مطالعه ۸۰-۴۰ سال با میانگین سنی $51 \pm 8/88$ بوده است به طوری که در محدوده سنی کمتر از ۶۰ سال ۸۳/۳ درصد و بزرگ‌تر از ۶۰ سال ۱۶/۷ درصد قرار داشتند. از لحاظ نوع نسبت فامیلی ۲۹ نفر (۲۸/۲ درصد)، برادر و ۷۴ نفر (۷۱/۸ درصد)، پسر بوده‌اند. PSA اندازه‌گیری شده در میان افراد مورد

پاتولوژی آن‌ها کانسر گزارش شد، از نظر Grading کانسر پروستات، ۲ نفر (۶۶/۶ درصد)، GS=۶ و ۱ نفر (۳۳/۳ درصد) GS=۷ داشتند. بنابراین با توجه به نتایج بیوپسی حاصل از غربالگری از میان جمعیت مورد مطالعه، نسبت بیماریابی در جمعیت مورد مطالعه برای کانسر پروستات (۶/۱-۰ CI: ۹۵ درصد) ۲/۹ درصد و BPH (۴/۵-۰ CI: ۹۵ درصد) ۱/۹ درصد بوده است. اطلاعات مربوط به افراد غربالگری شده به تفصیل در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول شماره ۲: ویژگی‌های افراد غربالگری شده

شماره فرد	سن	نسبت فامیلی	PSA	DRE	پاتولوژی
۱	۸۰	برادر	۲۴.۷	ندول راست	BPH
۲	۵۴	برادر	۴.۵	نرمال	BPH
۳	۴۹	پسر	۵.۸	نرمال	No cancer
۴	۷۰	برادر	۱.۲	ندول چپ	Missing
۵	۵۰	برادر	۱.۹	ندول راست	No cancer
۶	۴۵	پسر	۱.۵	ندول چپ	Missing
۷	۵۵	پسر	۱۸.۵	نرمال	P Ca
۸	۴۷	پسر	۴.۱	نرمال	Missing
۹	۵۸	پسر	۲.۱	ندول چپ	Missing
۱۰	۷۳	برادر	۳.۶	ندول راست	Missing
۱۱	۵۵	برادر	۷.۳	ندول راست	Missing
۱۲	۵۲	برادر	۰.۶	ندول چپ	Missing
۱۳	۷۵	برادر	۸.۵	نرمال	P Ca
۱۴	۵۴	پسر	۴.۳	نرمال	Missing
۱۵	۶۱	برادر	۳۰.۰	ندول راست	P Ca

بحث

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، میزان PSA در ۹۱/۳ درصد افراد مورد بررسی نرمال و ۸/۷ درصد غیر نرمال بوده است در حالی که در مطالعه ۳ ساله‌ای که در بین ۲۵۷۸ نفر جهت غربالگری کانسر پروستات در تگزاس انجام شد، با توجه به PSA اندازه‌گیری شده، ۷۵ درصد افراد مورد مطالعه نرمال و ۲۵ درصد غیر نرمال بوده است (۸). که علت این اختلاف می‌تواند به دلیل اندازه بالای نمونه، طول مدت Follow up و شیوع بیشتر کانسر پروستات در امریکا باشد.

در مطالعه Salami و همکاران در بوستون در میان افرادی که بیوپسی پروستات انجام دادند، محدوده PSA

مطالعه در محدوده ۰/۱ ng/ml تا ۳۰۰ ng/ml و با میانگین سطح سرمی $1/9 \pm 3/15$ ng/ml اندازه‌گیری شد به طوری که ۹ نفر (۸/۷ درصد) PSA غیر نرمال و ۹۴ نفر (۹۱/۳ درصد) PSA نرمال داشته‌اند. نتایج حاصل از DRE، در ۹ نفر (۸/۷ درصد) غیر طبیعی و در ۹۴ نفر (۹۱/۳ درصد)، طبیعی بوده است. از میان این ۹ نفری که DRE غیر طبیعی داشتند، از نظر محل ندول پروستات در ۴ نفر (۴۴/۵ درصد) در سمت چپ و در ۵ نفر (۵۵/۵ درصد) در سمت راست بوده است. نتایج حاصل از تست مجذور کای نشان داد که اختلاف وضعیت PSA با نوع نسبت فامیلی از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است ($p=0/056$). در حالی که نتیجه DRE با نوع نسبت خانوادگی اختلاف معنی‌دار دارد ($p=0/01$). با توجه به انجام غربالگری بر اساس PSA و DRE، در افراد مورد مطالعه، ۱۵ نفر (۱۴/۵ درصد) دچار اختلال بودند. از بین این ۱۵ نفر، ۶ نفر PSA غیر نرمال و ۶ نفر DRE غیر نرمال، و ۳ نفر هم PSA و هم DRE غیر نرمال داشته‌اند. در میان این ۱۵ نفر، ۴ نفر (۲۶/۶ درصد) ۵۰ سال و کمتر سن داشته‌اند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: متغیرها بر اساس نوع نسبت فامیلی

متغیرها	نوع نسبت فامیلی	
	برادر	پسر
PSA	نرمال (۸۲/۸)	۹۴/۶۷۰
	غیر نرمال (۱۷/۲)	۵/۴
DRE	نرمال (۷۵/۹)	۹۷/۳۷۲
	غیر نرمال (۲۴/۱)	۲/۷
تشخیص	بدون کانسر (۹۳/۱)	۹۸/۶۷۳
	کانسر (۶/۹)	۱/۴
کل	(۱۰۰)۲۹	(۱۰۰)۷۴

در مرحله دوم مطالعه که شامل بیوپسی از افراد دارای اختلال در تست غربالگری بوده است، ۸ نفر (۵۳/۳ درصد) از این ۱۵ نفر از ادامه مطالعه باز ماندند و ۷ نفر (۴۶/۶ درصد) باقی مانده تحت بیوپسی از غده پروستات قرار گرفتند. در نتایج حاصل از بیوپسی انجام شده، ۲ نفر بیوپسی منفی، ۲ نفر BPH و ۳ نفر کانسر پروستات گزارش شده است. از میان افرادی که

بین $1/8-22/30$ ng/ml بوده است (۹). در مطالعه ما این محدوده بین $1/9-300$ ng/ml بوده است. البته در مطالعه ما با حذف یک مورد $PSA=300$ محدود PSA تقریباً مشابه می شود.

در مطالعه Karavitakis و همکاران در میان بیماران مبتلا به کانسر پروستات میانگین $PSA=12/78$ و میانگین سنی $61/71$ سال بوده است (۱۰). در مطالعه ما میانگین PSA در میان موارد تشخیص داده شده ng/ml $13/5$ و میانگین سنی $66/63$ سال می باشد. در مطالعه دیگری که به طور تصادفی در جمعیتی که برای معاینات روتین پزشکی مراجعه می کردند نشان داده شد میزان PSA در سن بالای ۶۵ سال و زیر آن تفاوت معنی داری نداشته است (۱۱). سابقه خانوادگی مثبت قوی ترین ریسک فاکتور برای کانسر پروستات است. در مطالعه ما از ۳ بیمار مبتلا به کانسر پروستات، ۲ بیمار $(66/6)$ درصد زیر ۶۵ سال بودند. در مطالعه Abele و همکاران، کانسر پروستات با سابقه فامیلی مثبت در سنین زیر ۶۵ سال درصد بیشتری را نسبت به کانسر پروستات بدون سابقه فامیلی مثبت اختصاص داده است (۱۲). این خود می تواند نشان دهنده شیوع زودرس کانسر پروستات در مردان با سابقه فامیلی مثبت باشد.

در مطالعه Vickers و همکاران میزان PSA نرمال ۸۸ درصد و PSA غیر نرمال ۱۲ درصد بوده است. این مطالعه در میان ۵۵۱۹ نفر انجام شد که ۱۷ درصد آن ها سابقه خانوادگی مثبت کانسر پروستات را داشتند (۱۳). همچنین در مطالعه مشابه در کره که در جمعیت مبتلا به کانسر پروستات انجام گرفت، در $11/5$ درصد از جمعیت مورد مطالعه سابقه خانوادگی مثبت کانسر پروستات وجود داشت. از این تعداد میانگین سنی $64/6 \pm 4/8$ سال و میانگین PSA $6/3 \pm 4/9$ ng/ml بوده است. کانسر پروستات در افراد با سابقه خانوادگی مثبت در سنین پایین تر روی داده است. بروز این نوع کانسر در این مطالعه کمتر از میزان آن در مردان غربی می باشد (۱۴).

در مطالعه Ankerst و همکاران در نتایج DRE، ۸۰ درصد افراد نرمال و ۲۰ درصد غیر نرمال بوده اند (۸). نتایج حاصل از DRE در مطالعه حاضر در $91/3$ درصد نرمال و در $8/7$ درصد غیر نرمال بوده است که مشابه یافته های Vickers و همکارانش DRE طبیعی ۹۰ درصد و DRE غیر طبیعی ۱۰ درصد بوده است. این مطالعه در جمعیت ۵۵۱۹ نفری و در مدت ۷ سال انجام شد (۱۳).

در مطالعه Kowalik و همکاران که در میان ۲۱ نفر مبتلا به کانسر پروستات انجام شد، DRE غیر نرمال ۳۳ درصد بوده است (۱۵)؛ اما در مطالعه ما این میزان ۳۳/۳ درصد می باشد.

در مطالعه ای که توسط Karavitakis و همکارانش انجام شد در میان افراد مبتلا به کانسر پروستات، پاتولوژی $GS \leq 6$ ، ۶۰ درصد، $GS=7$ ، ۳۸ درصد و $GS \geq 8$ ، ۲ درصد بوده است (۱۰). در مطالعه حاضر پاتولوژی $GS \leq 6$ ، $66/6$ درصد و $GS=7$ ، $33/3$ درصد و $GS \geq 8$ صفر بوده است. در مطالعه مشابه دیگر در جواب پاتولوژی کانسر پروستات $GS=6$ ، $35/29$ درصد بوده که بیشترین میزان را به خود اختصاص داده است. $GS=7$ ، $34/39$ درصد، $GS=8$ ، $16/74$ درصد، $GS=9$ ، 29 درصد و $GS=10$ ، ۱ درصد بوده است (۱۶). در مطالعه ای که توسط Russo و همکارانش انجام شد، نشان داد که با افزایش سن میزان مورتالیتی در بیماران مبتلا به کانسر پروستات با پاتولوژی $GS=6$ ، افزایش پیدا می کند اما در پاتولوژی $GS=8-10$ به این صورت نمی باشد (۱۷).

با توجه به اندازه نمونه مورد بررسی و عدم وجود گروه شاهد، تحلیلی در رابطه با اثر نوع نسبت فامیلی در ریسک ابتلاء به کانسر انجام نپذیرفت؛ اما در یک مرور سیستماتیک مبتنی بر ۲۴ مطالعه انجام شده است، نسبت خطر بر اساس نوع نسبت فامیلی محاسبه شده است به طوری که برای فرد دارای پدر مبتلا $RR=2/12$ و برای برادر مبتلا $RR=2/87$ بوده است که این بالاتر بودن نسبت خطر معنی دار بوده است (۴). در مرور سیستماتیک

و از مطالعه خارج شدند که نشان دهنده عدم توجه و لزوم فرهنگ سازی در این زمینه را می طلبد. با توجه به محدودیت هایی که در مطالعه ما وجود داشته است، پیشنهاد می شود که مطالعاتی مشابه مطالعه حاضر در محدوده جغرافیایی وسیع تر و در مدت زمان طولانی تر با تعداد نمونه بیشتر و با گروه شاهد انجام شود تا نتایج مطالعه از ارزش و توان بالاتری برخوردار باشد.

سپاسگزاری

با سپاس از معاونت محترم تحقیقات و فناوری در تأمین هزینه طرح راهگشا بودند و همچنین همکارانمان در مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی بابل که نقش بسزایی در دستیابی به این نتایج ایفاء کردند.

References

1. Drudge-Coates L, Turner B. Prostate cancer overview. Part 1: non-metastatic disease. Br J Nurs. 2012 May 10-23; 21(9): S23-8. PMID: 22690411
2. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. World J Urol. 2012 Apr; 30(2): 195-200. PMID:22476558
3. Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME. Role of hormonal and other factors in human prostate cancer. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008 Mar; 11(3-4): 242-59. PMID: 18368555
4. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2003 Dec 10; 107(5): 797-803. PMID:14566830
5. Eeles RA, Durocher F, Edwards S, Teare D, Badzioch M, Hamoudi R, et al. Linkage analysis of chromosome 1q markers in 136 prostate cancer families. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group U.K. Familial Prostate Cancer Study Collaborators. Am J Hum Genet. 1998 Mar; 62(3): 653-8. PMID:9497242
6. Smeenge M, de la Rosette JJ, Wijkstra H. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. Curr Opin Urol. 2012 Jul; 22(4): 297-302. PMID: 22595778
7. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2005 Sep; 48(3): 386-99; discussion 98-9. PMID: 12780833
8. Ankerst DP, Miyamoto R, Nair PV, Pollock BH, Thompson IM, Parekh DJ. Yearly

-
- prostate specific antigen and digital rectal examination fluctuations in a screened population. *J Urol.* 2009 May; 181(5): 2071-5; discussion 6. PMID: 19286205
9. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2011 May 19. PMID:21600800
10. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Anatomically versus biologically unifocal prostate cancer: a pathological evaluation in the context of focal therapy. *Ther Adv Urol.* 2012 Aug; 4(4): 155-60. PMID: 22852025
11. Lafata JE, Alexander G, Wunderlich T, Oja-Tebbe N. PS1-07: PSA Test Use in Primary Care. *Clin Med Res.* 2012 Aug; 10(3): 145-6. PMID:22904385
12. Ale A, Vjaters E, Irmejs A, Trofimovics G, Miklasevics E, Gardovskis J. Epidemiologic, clinical, and molecular characteristics of hereditary prostate cancer in Latvia. *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(10): 579-85. PMID:22186123
13. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An Empirical Evaluation of Guidelines on Prostate-specific Antigen Velocity in Prostate Cancer Detection. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 103(6): 462-69. PMID: 21350221
14. Lee SH, Park KK, Chung MS, Chung BH. Clinical features of familial or hereditary prostate cancer in Korean men: a pilot study. *Korean J Urol.* 2011 Jan; 52(1): 9-12. PMID: 21344024
15. Kowalik CG, Gerling GJ, Lee AJ, Carson WC, Harper J, Moskaluk CA, et al. Construct validity in a high-fidelity prostate exam simulator. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 Mar; 15(1): 63-9. PMID:21860409
16. Anderson-Jackson L, McGrowder DA, Alexander-Lindo R. Prostate specific antigen and Gleason score in men with prostate cancer at a private diagnostic radiology centre in Western Jamaica. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(4): 1453-6. PMID: 22799347
17. Russo AL, Chen MH, Aizer AA, Hattangadi JA, D'Amico AV. Advancing age within established Gleason score categories and the risk of prostate cancer-specific mortality (PCSM). *BJU Int.* 2012 Oct; 110(7): 973-9. PMID:22954029
18. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003 Jun; 91(9): 789-94. PMID:12780833