

La divulgación por parte de los autores de posibles conflictos de intereses y las contribuciones del autor / personal aparecen al final del artículo.

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: GUÍA DE LA ASOCIACIÓN UROLÓGICA AMERICANA (AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, AUA)

H. Ballentine Carter, Peter C. Albertsen, Michael J. Barry, Ruth Etzioni, Stephen J. Freedland, Kirsten Lynn Greene, Lars Holmberg, Philip Kantoff, Badrinath R. Konety, Mohammad Hassan Murad, David F. Penson y Anthony L. Zietman

Propósito

Esta guía aborda la detección temprana del cáncer de próstata con el propósito de reducir la mortalidad por la citada condición, siendo los urólogos los usuarios hacia quienes está dirigida la presente guía. Este documento no hace una distinción entre la detección temprana del cáncer de próstata y el tamizaje (screening) en busca de dicha enfermedad. La detección temprana y el tamizaje implican – ambos – la detección de la enfermedad en un estadio temprano, presintomático, en donde un varón no tendría razones para buscar atención médica, una intervención denominada prevención secundaria. Este documento no enfoca la detección del cáncer de próstata en varones sintomáticos, en donde la presencia de síntomas implica que éstos podrían estar relacionados con un cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, dolor óseo de aparición reciente y/o síntomas neurológicos que afectan las extremidades inferiores, etc.).

Métodos

La AUA encargó a un grupo independiente para que conduzca una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura publicada sobre la detección y el tamizaje en busca del cáncer de próstata. El protocolo de la revisión sistemática fue desarrollado a priori por el panel de expertos. La estrategia para la búsqueda fue desarrollada y ejecutada por bibliotecarios especializados en referencias y por metodólogos; y se extendió en múltiples bases de datos. Esta búsqueda incluyó artículos en idioma inglés publicados entre los años 1995 y 2013. Este documento fue revisado posteriormente en los años 2015 y 2018, con literatura adicional que fue incorporada en el informe original. Estas publicaciones se utilizaron para sustentar los enunciados presentados en la guía como Estándares, Recomendaciones u Opciones. Cuando se halló evidencia suficiente, se asignó una calificación señalando a la fortaleza de la misma como A (alta), B (moderada) o C (baja).

ENUNCIADOS EN LA GUÍA

1. El Panel recomienda no realizar la medición del antígeno prostático específico (PSA, prostate specific antigen) como prueba de tamizaje en los varones menores de 40 años de edad. (Recomendación; Fortaleza de la Evidencia, Grado C)
 - En este grupo de edad existe una baja prevalencia de cáncer de próstata clínicamente detectable, no existe evidencia que demuestre un beneficio de realizar el tamizaje; y probablemente haya los mismos perjuicios por dicho tamizaje en comparación con los otros grupos de edad.

2. El Panel no recomienda hacer el tamizaje como rutina en los varones con edades entre 40 a 54 años y que se encuentren en un riesgo promedio. (Recomendación; Fortaleza de la Evidencia, Grado C)
 - Para los varones menores de 55 años de edad que se encuentren en un mayor riesgo, deberán individualizarse las decisiones referentes a la búsqueda/tamizaje del cáncer de próstata. Los sujetos en un mayor riesgo pueden incluir a los varones de raza afroamericana, así como a aquellos con historia familiar de adenocarcinomas metastásicos o letales (por ejemplo, cáncer de próstata, cánceres de mama masculino y femenino, cánceres de ovario y de páncreas) que abarquen a varias generaciones, afectando a múltiples parientes de primer grado, y que se hayan desarrollado a edades más tempranas.
3. Para los varones de 55 a 69 años de edad, el Panel reconoce que la decisión de someterse a un examen del PSA como prueba de tamizaje implica valorar los beneficios de reducir la frecuencia del cáncer de próstata metastásico y la prevención de la mortalidad por cáncer de próstata contra los perjuicios potenciales conocidos asociados con el tamizaje y el tratamiento. Por esta razón, el Panel recomienda encarecidamente que se haga una toma compartida de decisiones en el caso de los varones de 55 a 69 años que estén considerando hacerse una prueba de PSA como tamizaje; y que se proceda de acuerdo con los valores y preferencias de los sujetos. (Estándar; Fortaleza de la Evidencia, Grado B)
 - Parece obtenerse el máximo beneficio del tamizaje en los varones entre 55 a 69 años de edad.
 - Están disponibles múltiples abordajes posteriores a una prueba de medición del PSA (por ejemplo, biomarcadores en el suero y en la orina, estudios por imágenes, calculadoras del riesgo) para identificar a los varones que tienen una mayor probabilidad de padecer cáncer de próstata y/o de tener la enfermedad con un fenotipo agresivo. Puede considerarse el empleo de tales herramientas en un varón con niveles sospechosos del PSA, a fin de sustentar la decisión de tomar una biopsia de próstata.
4. Para reducir los riesgos de la búsqueda de casos, se puede preferir un intervalo para el tamizaje como rutina de dos años o más antes que una evaluación anual en aquellos varones que han participado en la toma de decisiones compartida y han decidido ser sometidos a dicha evaluación. En comparación con hacer un tamizaje anual, se espera que los intervalos de dos años para tales mediciones preserven la mayoría de los beneficios y reduzcan el sobrediagnóstico y los falsos positivos. (Opción; Fortaleza de la Evidencia, Grado C)
 - Adicionalmente, podrán individualizarse los intervalos para repetir las pruebas de tamizaje de acuerdo con el nivel inicial del PSA.
5. El Panel no recomienda hacer mediciones del PSA como tamizaje de rutina en los varones mayores de 70 años de edad o en cualquier varón con una expectativa de vida menor de 10 a 15 años. (Recomendación; Fortaleza de la Evidencia, Grado C)
 - Algunos varones mayores de 70 años de edad que se encuentren en un excelente estado de salud podrán beneficiarse de hacerse pruebas de tamizaje en busca de cáncer de próstata.

PROPÓSITO

Esta guía aborda la detección temprana del cáncer de próstata con el propósito de reducir la mortalidad por la citada condición, siendo los urólogos los usuarios hacia quienes está dirigida la presente guía. Este documento no hace una distinción entre la detección temprana del cáncer de próstata y el tamizaje (screening) en busca de dicha enfermedad. La detección temprana y el tamizaje implican – ambos – la detección de la enfermedad en un estadio temprano, presintomático, en donde un varón no tendría razones para buscar atención médica, una intervención denominada prevención secundaria.¹ En los Estados Unidos, la detección temprana del cáncer de próstata se realiza con un tamizaje con la medición de los niveles del antígeno prostático específico (PSA, prostate specific antigen), seguido por una biopsia de próstata para la confirmación del diagnóstico. Si bien se han evaluado en ensayos clínicos randomizados y controlados los beneficios del tamizaje para la detección de cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA, la literatura que sustenta la eficacia del examen de tacto rectal (DRE, digital rectal examination), la medición de los derivados y las isoformas del PSA (por ejemplo, PSA libre, -2proPSA, el índice de salud de la próstata, hK2, la velocidad del PSA o el tiempo de duplicación del PSA) y los nuevos marcadores y biomarcadores urinarios (por ejemplo, PCA3) para realizar el tamizaje con el objetivo de reducir la mortalidad por cáncer de próstata proporciona evidencia limitada como para extraer conclusiones. Si bien algunos resultados sugieren que el uso de estas herramientas secundarias para el tamizaje puede reducir las biopsias innecesarias (es decir, reducir los perjuicios) a la vez que se mantiene la capacidad para detectar el cáncer de próstata agresivo (es decir, mantener los beneficios del tamizaje con la medición del PSA), se necesita más investigación para confirmar ello. Sin embargo, la posibilidad de un estudio futuro de tamizaje a nivel de la población utilizando estos abordajes de tamizaje secundario es altamente improbable, por lo menos en un futuro cercano. En consecuencia, este documento se enfoca solo en la eficacia del tamizaje con la medición del PSA para la detección temprana del cáncer de próstata, con la intención específica de reducir la mortalidad por cáncer de próstata y no en las pruebas secundarias que se usan a menudo después del tamizaje para determinar la necesidad de realizar una biopsia de próstata o de repetir dicho procedimiento (por ejemplo, isoformas del PSA, PCA3, estudios por imágenes).

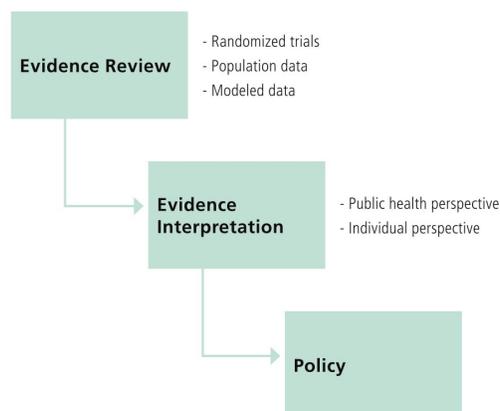
El marco de trabajo para guía sigue el correspondiente

a las recomendaciones del Instituto de Medicina (IOM, Institute of Medicine) para el desarrollo de guías, incluyendo una revisión sistemática de la evidencia por un panel multidisciplinario.² Si bien la evidencia que es evaluada por los paneles para elaborar la guía puede ser la misma, la ponderación de la evidencia y la perspectiva del Panel pueden ser muy diferentes (por ejemplo, un enfoque de salud pública frente a las perspectivas individuales), lo cual lleva a interpretaciones diferentes de la evidencia y a diversas implicaciones en las políticas (Figura 1). Es importante tener en cuenta que los enunciados de la guía enumerados en el presente documento están dirigidos hacia varones con un riesgo promedio, definidos como varones sin factores de riesgo, tales como una historia familiar de cáncer de próstata en múltiples generaciones y/o antecedentes familiares de aparición temprana de la enfermedad antes de los 55 años, o ser de raza afroamericana. Debido a que el perfil de riesgo-beneficio de hacer una búsqueda del cáncer de próstata basado en la medición del PSA es altamente dependiente de la edad, los enunciados de la guía incluidos en este documento se dirigen a cuatro pacientes índice; se eligieron estos rangos de edad para que correspondan a los rangos de edad evaluados en los estudios randomizados, así como en la información proveniente de los estudios poblacionales y de simulación.

Cuatro Pacientes Índice

1. Varones <40 años de edad
2. Varones de 40-54 años de edad
3. Varones de 55-69 años de edad
4. Varones de 70 años de edad y/o más

Figura 1: Influencia de la evidencia y su interpretación al crear las políticas



METODOLOGÍA

En una forma consistente con la metodología publicada para las guías de la AUA³, el proceso se inició conduciendo una revisión sistemática detallada. La AUA encargó a un grupo independiente que conduzca una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura publicada referente a la detección y la búsqueda (tamizaje) del cáncer de próstata. El protocolo de la revisión sistemática fue desarrollado *a priori* por el panel de expertos. La estrategia para la búsqueda fue desarrollada y ejecutada por bibliotecarios especializados en referencias y por metodólogos; y se extendió en múltiples bases de datos, incluyendo a los sistemas Ovid Medline In-Process y Otras Referencias no Indexadas (Other Non-Indexed Citations), Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Base de Datos Ovid Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews), Registro Central Ovid Cochrane de Estudios Controlados (Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials) y Scopus. Se utilizó un vocabulario controlado suplementado con palabras clave para realizar la búsqueda de los conceptos relevantes para cáncer de próstata, búsqueda (tamizaje) y detección. La búsqueda se centró en el examen de tacto rectal (DRE, digital rectal examination), biomarcadores en el suero (antígeno prostático específico [PSA, prostate specific antigen], isoformas del PSA, cinética del PSA, PSA libre, PSA formando complejos, proPSA, índice de la salud de la próstata, velocidad del PSA, tiempo de duplicación del PSA), biomarcadores en la orina (PCA3, TMPRSS2: fusión de ERG), estudios por imágenes (ultrasonido transrectal [TRUS, transrectal ultrasound], imágenes por resonancia magnética [MRI, magnetic resonance imaging], espectroscopía por resonancia magnética [MRS, magnetic resonance spectroscopy], fusión de MR-TRUS), genética (polimorfismos de nucleótidos únicos [SNPs, single nucleotide polymorphisms]), toma compartida de decisiones y biopsia de la próstata. El panel de expertos identificó manualmente referencias adicionales que cumplieron con los mismos criterios de búsqueda para suplementar la búsqueda electrónica.

Los resultados de interés también fueron determinados *a priori* por el Panel e incluyeron a la incidencia del cáncer de próstata, la mortalidad, la calidad de vida, el desempeño diagnóstico de cada una de las pruebas y los perjuicios de las mismas (muerte prematura y complicaciones de las pruebas y de la biopsia). Se incluyó a los estudios de formulación de modelos cuando los estudios originales estuvieron limitados por el tiempo de seguimiento y los protocolos para la selección. El equipo encargado de la metodología

calificó independientemente la calidad metodológica de los estudios y proporcionó un juicio global de toda la evidencia sobre la base de su confianza en las estimaciones disponibles para los efectos.

El marco de trabajo para calificar la calidad de la evidencia es una adaptación y modificación³ del modelo GRADE (Gradación de las Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación [Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation]).⁴ En esta adaptación, la AUA califica la calidad de la evidencia como alta, moderada o baja (A, B o C). Se calificó la fortaleza de un enunciado de acuerdo con la metodología en la guía de la AUA, tal como se describe más adelante. Se determinó la confianza en las estimaciones de los efectos (calidad de la evidencia) sobre la base de la calidad, la imprecisión, la naturaleza de ser indirecto y la inconsistencia del estudio, así como por la probabilidad de sesgo en el reporte y en la publicación.⁵

El equipo a cargo de la metodología resumió los resultados con una descripción explícita de las características, la calidad metodológica, los principales hallazgos y la calidad de la evidencia (confianza en las estimaciones) en el estudio. El equipo de metodología asistió a las reuniones del panel y facilitó la incorporación de la evidencia en la guía.

Nomenclatura de la AUA: Relacionando el Tipo de Enunciado con la Fortaleza de la Evidencia. La nomenclatura de la AUA relaciona explícitamente el tipo de enunciado con la fortaleza de la evidencia y con la opinión del Panel con respecto al equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas (ver la Tabla 1).³ Los **estándares** son enunciados o directivas señalando que deberá tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no deberá tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) sobre la base de evidencia de Grado A o de Grado B. Las **recomendaciones** son enunciados o directivas señalando que deberá tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no deberá tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) sobre la base de evidencia de Grado C. Las **opciones** son enunciados que no son directivas; y que dejan que la decisión para tomar acción sea tomada por el médico y el paciente en forma individual debido a que el equilibrio entre los beneficios y los riesgos parece ser relativamente igual o no parece estar claro; las **opciones** podrán estar sustentadas por evidencia de los Grados A, B o C.³ Para algunos temas clínicos, puede existir poca o ninguna evidencia a partir de la cual puedan construirse enunciados basados en

evidencia. En tales instancias, el Panel podrá proporcionar orientación en la forma de *Principios Clínicos* u *Opiniones de Expertos*, alcanzándose el consenso utilizando una técnica de Delphi modificada si existieran diferencias de opiniones entre los integrantes del Panel.⁶ Un *Principio Clínico* es un enunciado acerca de un componente del manejo clínico que es ampliamente aceptado (acordado) por los urólogos o por otros especialistas, para el cual podrá o no podrá haber evidencia presente en la literatura médica. La *Opinión de Expertos* se refiere a un enunciado, acordado por consenso en el Panel, que está basado en el entrenamiento, la experiencia, el conocimiento y el juicio de sus integrantes; y para el cual no existe evidencia de sustento. En el caso de la presente guía, no se incluyó ese tipo de enunciados. Puede solicitarse el reporte completado de la evidencia a través de la AUA enviando un correo electrónico a la siguiente dirección: guidelines@auanet.org.

Tabla 1: Nomenclatura de la AUA para Relacionar los Enunciados con la Fortaleza de la Evidencia
Estándar: Es un enunciado que constituye una directiva, que señala que deberá tomarse una acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o no deberá tomarse tal acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) sobre la base de evidencia de los Grados A o B
Recomendación: Es un enunciado que constituye una directiva, que señala que deberá tomarse una acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o no deberá tomarse tal acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) sobre la base de evidencia de Grado C
Opción: Es un enunciado que no constituye una directiva; y que deja la decisión con respecto a una acción a tomarse al médico en forma individual y al paciente, debido a que el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas parece ser igual o parece ser incierto sobre la base de la evidencia de los Grados A, B o C
Principio Clínico: Es un enunciado acerca de un componente del manejo clínico que ha sido ampliamente acordado por los urólogos o por otros clínicos, para el cual puede o no podría haber evidencia en la literatura médica
Opinión de Expertos: Es un enunciado, al cual se arribó por consenso del Panel, que está basado en el entrenamiento clínico, la experiencia, el conocimiento y el juicio de sus miembros, para el cual no existe evidencia (de sustento)

Calidad de los Estudios Individuales y Determinación de la Fortaleza de la Evidencia.

La revisión sistemática del año 2013 incluyó a más de 300 estudios elegibles que enfocaron las preguntas de interés. En resumen, seis estudios randomizados bien conocidos se enfocaron en la pregunta referente al beneficio en la mortalidad del tamizaje (screening) en

busca del cáncer de próstata. Considerando las diversas limitaciones y los sesgos en la metodología, se obtuvo la estimación para el efecto de realizar el tamizaje (contra no hacer tamizaje) en la mortalidad específica por el cáncer de próstata del Estudio Randomizado Europeo de Tamizaje del Cáncer de Próstata (ERSPC, European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer).⁷ La calidad de la evidencia fue moderada para los beneficios y alta para los perjuicios en los varones de 55 a 69 años de edad (ver la discusión posterior acerca de los estudios controlados y randomizados [RCT, randomized controlled trials]). El seguimiento fue bastante limitado; y la calidad de la evidencia fue baja para los beneficios del tamizaje en los varones por fuera del rango de edad señalado, en los subgrupos de población con un riesgo mayor que el promedio para desarrollar la enfermedad y con protocolos para el tamizaje diferentes de los empleados en el trabajo ERSPC.

El Panel consideró que los estudios de modelado enfocaban estas situaciones. Un estudio de modelado considera a la progresión de la enfermedad como un proceso de estados clínicos o de pronóstico; y apunta a estimar las tasas de progresión a través de tales estados en ausencia de un tamizaje. Dadas las estimaciones de las tasas, pueden superponerse diferentes protocolos para el tamizaje y proyectarse sus compensaciones mediante simulación por computadora. Para validar los modelos, pueden tomarse en consideración los protocolos específicos para el tamizaje utilizados en los estudios publicados; y compararse los patrones de incidencia proyectados por el modelo contra lo observado en los estudios citados. El modelo primario considerado por el Panel⁸ ha sido validado con respecto a las tendencias de la incidencia del cáncer de próstata en la población de los Estados Unidos antes y después del advenimiento del tamizaje⁹ y contra los patrones del diagnóstico de cáncer de próstata en el estudio sobre cánceres de próstata, pulmón, colorrectal y de ovario (PLCO, Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian).¹⁰

Los estudios de modelado están siendo crecientemente utilizados para orientar las políticas de tamizaje. La Fuerza de Trabajo de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF, US Preventive Services Task Force) ha empleado previamente el modelado en el desarrollo de recomendaciones para hacer el tamizaje del cáncer de mama¹¹ y el cáncer colorrectal¹². En el año 2018, la USPSTF empleó estudios de modelado en el desarrollo de la más reciente recomendación de Grado C para el tamizaje del cáncer de próstata, sobre la base del tamizaje con la medición de los niveles del

PSA.¹³

La evidencia con respecto a los perjuicios y los efectos adversos del tamizaje fue de alta calidad y se obtuvieron estimaciones bastante sólidas de la incidencia de estas complicaciones a partir de estudios randomizados y no randomizados.

Hubo amplia evidencia disponible para sustentar el empleo de diversos procesos para la toma de decisiones compartida que aumentaron los puntajes de conocimiento de los varones, redujeron sus conflictos para las decisiones y promovieron una mayor participación en la toma de decisiones.

Desafortunadamente, la literatura que respalda la eficacia del examen de tacto rectal y los biomarcadores aparte del PSA para realizar el tamizaje en los varones con un riesgo promedio proporcionó evidencia mínima como para extraer conclusiones. En su mayor parte, esta evidencia tuvo una calidad de baja a moderada y fue más relevante para la detección del cáncer en los varones de mayor riesgo en comparación con el tamizaje real en una población de riesgo promedio. Los resultados de estas investigaciones a menudo fueron reportados como estimaciones de la precisión diagnóstica antes que como resultados importantes para los pacientes, tales como la mortalidad o la calidad de vida.

Limitaciones de la Literatura. El proceso de revisión sistemática y de la guía identificó claras brechas en la base de la evidencia disponible. Se requiere información para aclarar el balance de perjuicio/beneficio del tamizaje en los varones más jóvenes y mayores con respecto a los que han sido enrolados en los estudios randomizados disponibles. Aun para los grupos de edad enrolados, los resultados críticos, tales como el sobrediagnóstico y el número adicional que requiere ser tratado, no son estimados con facilidad sobre la base de los datos empíricos de los estudios. Se requiere información acerca del balance de perjuicio-beneficio en los varones con los diversos espectros de historia familiar de cáncer de próstata y en los varones con diversos orígenes étnicos y con otros factores de riesgo conocidos para desarrollar la enfermedad. Se requiere determinar los resultados de las más nuevas pruebas de tamizaje utilizadas en combinación con las mediciones de los niveles del PSA. Los varones que estén contemplando pasar por el tamizaje requerirán información referente a los resultados basados en un seguimiento que sobrepase el horizonte de 10 años actualmente disponibles en la literatura.

Extrapolar los resultados de una población a otra es algo que deberá hacerse con cautela, puesto que los beneficios del tamizaje dependen de la incidencia y de la mortalidad iniciales del cáncer sin el tamizaje, del protocolo específico para el tamizaje, de los criterios para referir al paciente a tomarse una biopsia y del cumplimiento con las recomendaciones para la biopsia. La mortalidad por el cáncer de próstata en la ausencia de un tamizaje es mayor en Holanda y Suecia en comparación con los Estados Unidos¹⁴; y estos han sido los dos únicos países de los siete que participaron en el trabajo ERSPC en donde se observó un beneficio en la mortalidad. En consecuencia, los beneficios del tamizaje sobre la base de la medición de los niveles del PSA observados en estos dos países no podrán ser generalizados para la población de los Estados Unidos. Más aun, el protocolo del tamizaje, los criterios para referir a un paciente para que se tome una biopsia y el cumplimiento con las recomendaciones para la biopsia difirieron considerablemente en los contextos de la población de los Estados Unidos y del estudio ERSPC.

La base de la evidencia disponible le permitió al Panel recomendar que se realice el tamizaje con una confianza limitada en el grupo de edad específico entre 55 a 69 años. Este rango de edades representa al grupo con la evidencia de máxima calidad para obtener beneficio. Sin embargo, el Panel reconoce el potencial para un perjuicio; y por esta razón recomienda una toma de decisiones compartida antes de formular las decisiones referentes al tamizaje.

Revisión de la Guía. La guía fue revisada primero en cuanto a su vigencia en el año 2015. Esta revisión de actualización utilizó fechas de búsqueda desde la publicación inicial de la guía hasta Marzo del 2015. Dicha búsqueda identificó 2,916 artículos, de los cuales 39 fueron incluidos para una revisión adicional después de una mirada inicial y tras la revisión de sus resúmenes. La revisión del año 2018 hizo la búsqueda desde el año 2015 hasta Noviembre del 2017. Esta búsqueda incluyó la revisión de las preguntas clave iniciales que se evaluaron para la guía, así como algunas preguntas clave adicionales relacionadas con los efectos de la medición de los niveles del PSA en la frecuencia de un diagnóstico de cáncer de próstata metastásico. Esta nueva pregunta clave utilizó la fecha inicial de búsqueda de las ocho preguntas clave originales (1995) hasta Noviembre del 2017. La búsqueda identificó 4,587 citas, de las cuales se encontró que 24 fueron relevantes y fueron incluidas en la revisión final de la actualización.

Proceso para la Selección del Panel y Revisión por Pares.

El Panel fue creado por el Área de Educación e Investigación de la Asociación Urológica Americana (AUA, American Urological Association Education and Research, Inc.). El Comité de Guías para la Práctica (PGC, Practice Guidelines Committee) de la AUA seleccionó al Presidente y al Vicepresidente del Panel; los cuales, a su vez, designaron un panel multidisciplinario con experticia en el tema de la guía. Todos los integrantes del panel estuvieron y permanecen sujetos a los criterios de revelación de conflictos de intereses de la AUA referentes a los miembros y directivos del Panel. Los integrantes del panel fueron predominantemente urólogos; y los usuarios hacia quienes está dirigida la presente guía son urólogos.

La AUA condujo un proceso detallado de revisión por pares. El borrador del documento de la guía fue distribuido a 52 revisores pares, de los cuales 25 respondieron enviando sus comentarios. El Panel revisó y conversó acerca de todos los comentarios enviados; y revisó el borrador tantas veces fue necesario. Una vez finalizada, la guía fue enviada al PGC para su aprobación. Luego fue enviada al Cuerpo de Directores de la AUA para su aprobación final. Los fondos para el Panel fueron proporcionados por la AUA. Los miembros del Panel no recibieron ninguna remuneración por su trabajo.

Base para la Evidencia**Estudios Randomizados y Controlados (RCT, randomized controlled trials)****Características de los estudios**

Estudios. Los meta-análisis previos^{15,16} y el Panel de la AUA dedicado a la búsqueda en la literatura identificaron seis estudios: Stockholm, Norrköping, Quebec, ERSPC (Estudio Randomizado Europeo para el Tamizaje del Cáncer de Próstata [European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer]), Goteborg y PLCO (Estudio para el tamizaje del Cáncer de Próstata, Pulmón, Colorrectal y de Ovario [Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial]). Los tres primeros estudios proporcionaron evidencia limitada, puesto que, entre otros problemas en el diseño, el estudio Stockholm realizó el tamizaje con solamente una prueba y tuvo un punto de corte alto para los niveles del PSA y determinar ir a una biopsia; los estudios Stockholm, Norrköping y Quebec no tuvieron un ocultamiento los grupos de tratamiento asignados; y el estudio Quebec no reportó de acuerdo con la intención de someterse al tamizaje. El estudio

Goteborg es parte del ERSPC, pero fue diseñado e iniciado en forma independiente; y fue reportado por separado del ERSPC. Un sesenta por ciento de los participantes fueron incluidos en el trabajo ERSPC.^{17, 18}

Grupos de edad. Los estudios incluyeron a varones entre 45 a 80 años de edad, pero solamente el estudio Quebec reporta acerca de los varones menores de 50 años y por encima de los 74 años de edad. La evidencia de los estudios con poco sesgo proviene solamente del trabajo PLCO para varones entre 55 a 74 años¹⁹; y solamente del estudio Goteborg para los varones entre 50 a 55 años.¹⁷ El reporte principal del estudio ERSPC¹⁸ se centra en los varones entre 55 a 69 años de edad. En consecuencia, el grueso de la evidencia es para los varones entre 55 a 69 años de edad incluidos en los estudios ERSPC, Goteborg y PLCO.¹⁷⁻¹⁹ Ninguno de los estudios posee el poder para realizar el análisis de acuerdo con el origen étnico.

Algoritmos para el tamizaje. Los estudios con un menor riesgo para tener sesgo utilizaron algoritmos diferentes para efectuar el tamizaje, variando entre la medición anual de los niveles del PSA y el examen de tacto rectal, con un umbral de 4.0 ng/mL en el valor del PSA para tomar una biopsia (estudio PLCO), hasta un rango de algoritmos en el estudio ERSPC, con un umbral tan elevado como 10.0 ng/mL en una sede y un intervalo de cuatro años (en seis de siete sedes), a un intervalo de dos años con un umbral de 3.0 ng/mL en Goteborg.

Contaminación/Sesgo. Los estudios ERSPC y PLCO han reportado la magnitud de la contaminación en detalle.^{20,21} Ésta fue de 20-25% en el estudio ERSPC,^{18,20} y alcanzó 77% con una medición de los niveles del PSA después de cinco años en el estudio PLCO²¹, con una elevada exposición al tamizaje con la medición de los niveles del PSA y el examen de tacto rectal que también se hicieron en el momento de la inclusión en el estudio (previo al tamizaje). Ello probablemente contribuyó con el número de defunciones menor que lo esperado en ambos grupos en el estudio. Del mismo modo, en el trabajo PLCO hubo falta de adherencia con las biopsias para el diagnóstico.²¹ Hubo un sesgo potencial para el tratamiento en el estudio ERSPC; en comparación con los varones en el grupo control, los varones en el grupo sometido al tamizaje tuvieron una mayor probabilidad de ser tratados en un centro universitario y tuvieron una mayor probabilidad de recibir un tratamiento agresivo para los cánceres localizados.⁷ Sin embargo, las diferencias en los tratamientos recibidos no fueron significativas después de hacer los ajustes para las

diferencias en el estadio de la enfermedad y en otras características clínicas/de los pacientes en los grupos de tamizaje y de tratamiento.²²

Resultados

Mortalidad. Ninguno de los estudios estuvo diseñado para estimar si el tamizaje con la medición de los niveles del PSA influye en la mortalidad global. Los meta-análisis de los estudios^{15,16} no muestran ninguna reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por el cáncer de próstata (las razones de riesgo [RR, risk ratios] variaron entre 0.88 y 0.95). Las estimaciones no son impactadas por la inclusión o exclusión de estudios con un elevado riesgo para tener sesgo (Stockholm, Norrköping, Quebec) o en cómo se maneja el estudio Goteborg en relación con el trabajo ERSPC. Los resultados de los estudios ERSPC y PLCO difieren: los estudios muestran valores de la RR para la mortalidad por el cáncer de próstata (con intervalos de confianza al 95%) de 0.79 (0.68-0.91) y 1.09 (0.87-1.36), respectivamente, con una estimación correspondiente en el estudio de Goteborg que fue 0.56 (0.39-0.82). Se redujo la magnitud del efecto en el estudio PLCO por la contaminación previa al tamizaje y por la falta de adherencia con las biopsias para el diagnóstico.¹⁰ El perfil de la evidencia para la mortalidad puede encontrarse en la Tabla 2.

Números requeridos para realizar el tamizaje y para hacer el diagnóstico. En la publicación inicial de esta guía, los números requeridos de personas a invitar para que se sometían al tamizaje y el número adicional requerido para diagnosticar a fin de evitar un fallecimiento por cáncer de próstata en los estudios ERSPC (11 años de seguimiento) y Goteborg (14 años de seguimiento) son los siguientes: 1,055 a ser invitados para el tamizaje y 37 para diagnosticar, 293 a ser invitados para el tamizaje y 12 para diagnosticar, respectivamente. Sin embargo, estas estimaciones son extremadamente sensibles a la duración del seguimiento y tienen la probabilidad de ser mucho más bajas en el largo plazo; por ejemplo, se ha estimado que el número adicional para diagnosticar es menor de 10 en el largo plazo.^{23,24} Ahora, el seguimiento a largo plazo muestra que los beneficios se acumulan con el tiempo, proporcionándose los detalles adicionales en la discusión de los enunciados de la guía.

Incidencia del cáncer y del sobrediagnóstico. La ocurrencia de cáncer de próstata ha sido mayor en el grupo que fue invitado a pasar por el tamizaje en los estudios que estimaron la incidencia (Norrköping, ERSPC, Goteborg, PLCO: estimación consolidada del RR= 1.46), pero con heterogeneidad entre los estudios.¹⁵ Los valores del RR alcanzaron un máximo en

Tabla 2. Perfil de la evidencia para los resultados de la mortalidad

Resultado	Fuente y Contexto*	Riesgo Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la Evidencia
Mortalidad específica por el cáncer de próstata	1 RCT (ERSPC) ¹⁸ 162,243 varones <u>55-69 años de edad</u> , PSA cada cuatro años	0.80 (0.65-0.98) [‡]	1 defunción menos por cada 1,000 varones que pasaron por el tamizaje	Moderada
	1 RCT (PLCO) ¹⁹ 76,693 varones <u>55-74 años de edad</u> , Tamizaje anual con PSA durante 6 años y DRE anualmente durante cuatro años	1.14 (0.76, 1.70)	De 1 defunción menos a 1 defunción más por cada 1,000 varones que pasaron por el tamizaje	Baja*

*La calidad de la evidencia acerca de la mortalidad específica por el cáncer de próstata derivada del estudio PLCO es baja debido a las limitaciones metodológicas relacionadas con el grado de contaminación en el grupo control. En consecuencia, el estudio PLCO no proporciona una comparación directa de hacer contra no hacer el tamizaje (screening). Las tasas del tamizaje en el grupo control aumentaron de un 40% en el primer año a 52% en el sexto año para la prueba de medición de los niveles del PSA y fluctuaron entre 41% a 46% para el DRE.

[‡]Después de un seguimiento con una mediana de 11 años en el grupo central de edades, hubo una reducción de 21% en el riesgo relativo (RR, 0.79; 0.68 a 0.91); y fue 29% después de hacer el ajuste para la contaminación y el incumplimiento. La reducción del riesgo absoluto fue 1.07/ 1,000 sujetos sometidos al tamizaje.

RCT: Estudio randomizado y controlado (randomized controlled trial); ERSPC: Estudio Randomizado Europeo de Tamizaje del Cáncer de Próstata (European Randomized Study of screening for Prostate Cancer); PLCO: estudio sobre cánceres de próstata, pulmón, colorrectal y de ovario (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian); PSA: antígeno prostático específico (prostate specific antigen); DRE: examen de tacto rectal (digital rectal examination)

los estudios ERSPC y Goteborg. El modelado muestra un rango de estimaciones de los márgenes de tiempo; y las estimaciones del sobrediagnóstico correspondientes a la incidencia en los Estados Unidos se encuentran entre 23% y 42%,²⁵ pero son tan altas como 66% en los resultados de la sección de Rotterdam en el estudio ERSPC y aumentan con la edad.²⁶ Se define al sobrediagnóstico en este documento como la detección de un cáncer de próstata que habría permanecido no detectado durante la vida, en ausencia de un tamizaje.

Otros resultados. No se han reportado los efectos colaterales del tamizaje aparte de un sobrediagnóstico en una forma que permita hacer estimaciones sumarias en los meta-análisis. Las complicaciones fatales de las biopsias son muy raras,²⁷ pero el valor predictivo positivo después de un valor elevado del PSA es bajo, habiéndose reportado que es menor de 30%^{15,16}; y las complicaciones que requieren hospitalización dentro de un lapso de 30 días después de la biopsia ocurren en aproximadamente un 4% de los casos, de los cuales tres de cada cuatro son por infecciones.^{28,29} Los reportes hasta ahora señalan bajos niveles de ansiedad después del tamizaje,^{27,30,31} pero los estudios que evalúan los efectos a largo plazo de la prostatectomía radical señalan que los efectos colaterales del tratamiento radical son prevalentes y duraderos.³² El perfil de la evidencia para los resultados con un daño adicional puede encontrarse en la Tabla 3.

Resultados en la Población

Vale la pena señalar que la introducción del tamizaje en busca del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del antígeno prostático específicos (PSA, prostate specific antigen) fue seguida por reducciones dramáticas en la mortalidad por la enfermedad en mención. Por ejemplo, en los Estados Unidos después de la introducción del tamizaje masivo con la medición de los niveles del PSA a fines de la década de los 80, sobrevino un incremento de ~70% en la incidencia del cáncer de próstata.³⁵ A pesar de una mortalidad por cáncer de próstata que se estuvo elevando en forma constante a lo largo de las décadas de los 70 y 80, a varios años después de la introducción del tamizaje con la medición de los niveles del PSA, las tasas de mortalidad comenzaron a declinar. Para el año 2008, las tasas de mortalidad habían caído en cerca de un 40% en relación con sus valores más elevados de principios de la década de los 90. Para el año 2018, se estima que 164,000 varones serían diagnosticados de cáncer de próstata; y cerca de 30,000 morirían a causa de la enfermedad.³⁶

Por fuera de los Estados Unidos, se han observado patrones similares. En un análisis de las tasas de incidencia y de mortalidad por cáncer de próstata en todo el mundo, Center et al.³⁷ observaron que las tasas de incidencia se han estado elevando en una forma constante durante los últimos 10 años. Sin embargo, a lo largo de este mismo periodo de tiempo, las tasas de mortalidad por cáncer de próstata se han venido reduciendo.

Es de ayuda comparar y contrastar a dos poblaciones diferentes que tuvieron modalidades muy diferentes para realizar el tamizaje o la búsqueda del cáncer de próstata: los Estados Unidos y el Reino Unido.³⁸ En los Estados Unidos, el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA se difundió a fines de la década de los 80 y a principios de los 90. En contraste, el tamizaje con la medición de los niveles del PSA se hacía con muy baja frecuencia en el Reino Unido y hasta la fecha se efectúa en menos de un 10% de la población.³⁹ Las tasas de mortalidad por cáncer de próstata en los EE.UU. comenzaron a declinar a principios de la década de los 90; y para el año 2009 habían caído en más de un 40% desde su valor máximo a principios de los 90.⁴⁰ El valor máximo de la incidencia en los EE.UU. estuvo seguido por una caída en la mortalidad (36%) que se inició varios años más tarde. Si bien las tasas de mortalidad también declinaron en el Reino Unido, esta reducción fue mucho más modesta (solamente 12%). Por cierto, desde el año 1994 las tasas de mortalidad por cáncer de próstata han declinado cuatro veces más rápidamente en los EE.UU.: en comparación con el Reino Unido.⁴¹ Sin embargo, otros estudios ecológicos realizados al interior de los EE.UU. no han podido sustentar la relación entre el tamizaje con la medición de los niveles del PSA y las reducciones en la mortalidad por cáncer de próstata;⁴² y las diferencias entre el Reino Unido y los EE.UU. pueden en parte deberse a un tratamiento más agresivo después del diagnóstico en los EE.UU. en comparación con el Reino Unido; así como a las diferencias en la atribución de la causa de muerte.³⁸

Estudios de Modelado

Se utilizan los estudios de modelado para suplementar la información observada referente a los desenlaces del cáncer al completar el proceso latente de la progresión de la enfermedad sobre la base de la información observada referente a la incidencia de la enfermedad de acuerdo con el tamizaje. En virtud del hecho que los modelos se enfocan en el proceso latente de progresión de la enfermedad, pueden proporcionar información acerca de los aspectos no observables del proceso. En

Tabla 3. Resultados de los Perjuicios

Evento Adverso	Estimación	Definición (fuente de la información)	Calidad de la evidencia que sustenta la asociación*
Pruebas falsas positivas	75.9%	Proporción de varones con niveles del PSA >3.0 ng/mL y sin cáncer en una biopsia subsecuente (ERSPC) ¹⁸	Moderada a alta
	12%	Riesgo acumulativo para tener por lo menos 1 resultado falso positivo en la prueba (PSA > 4.0 µg/L) después de 3 rondas de análisis cada cuatro años (sede en Finlandia, ERSPC) ¹⁸	
	13%	Riesgo acumulativo para tener por lo menos 1 resultado falso positivo en la prueba (PSA > 4.0 µg/L) después de 4 rondas de pruebas anuales (PLCO) ¹⁹	
	5.5%	Riesgo para ser sometido a por lo menos 1 biopsia debido a un resultado falso positivo en la prueba (PLCO) ¹⁹	
Sobrediagnóstico	66%	Casos sobrediagnosticados como una fracción de los casos detectados en el tamizaje (ERSPC [Rotterdam], edades: 55-67 años, intervalo de cuatro años para el tamizaje) ³³	Moderada
	23-42%	Casos sobrediagnosticados como una fracción de los casos detectados en el tamizaje (SEER-9, 1987-2000) ²⁶	
Margen de tiempo	5.4-6.9 años	Tiempo promedio en el cual el tamizaje mejora el diagnóstico en los casos que habrían sido diagnosticados durante sus vidas en ausencia de un tamizaje (screening) (SEER-9, 1987-2000) ²⁶	Moderada
Menores (hematuria/hemospermia)	20-50%	20-50% (biopsia en sextante por primera vez, sede de Holanda, ERSPC) ¹⁸ 24-45% (ERSPC, Rotterdam) ²⁸	Alta
Composición de las complicaciones médicas (infección, sangrado, dificultades urinarias)	68/10,000	PLCO ³⁴	Alta
Fiebre después de la biopsia	3.5-4.2%	3.5% (ERSPC) ¹⁸ 4.2% (ERSPC, Rotterdam) ²⁸	Alta
Hospitalización después de la biopsia	4%	Loeb et al. y Nam et al. ^{28,29}	Alta

ERSPC: Estudio Randomizado Europeo de Tamizaje del Cáncer de Próstata (European Randomized Study of screening for Prostate Cancer); PLCO: estudio sobre cánceres de próstata, pulmón, colorrectal y de ovario (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian); PSA: antígeno prostático específico (prostate specific antigen)

En el grupo de edad central, se realizaron 136,689 pruebas de tamizaje (screening) (promedio, 2.27 por sujeto). De estas pruebas, un 16.6% fueron positivas; y un 85.9% de los varones que tuvieron resultados positivos en las pruebas fueron sometidos a una biopsia de próstata.

*La calidad de la evidencia significa cuánta confianza tenemos en la estimación cuantitativa reportada. No califica la calidad metodológica del (de los) estudio(s), aunque esto último es un factor que afecta la confianza en la estimación.

consecuencia, por ejemplo, los modelos han proporcionado estimaciones del momento en el cual el tamizaje mejora el diagnóstico del cáncer de próstata y de la frecuencia del sobrediagnóstico asociado con el tamizaje realizando las mediciones de los niveles del PSA.^{26,43} También se han utilizado los modelos para cuantificar el papel del tamizaje con la medición de los niveles del PSA a fin de explicar las caídas a nivel poblacional de la mortalidad por el cáncer de próstata⁴⁴; en consecuencia, proporcionando evidencia indirecta acerca del beneficio del tamizaje que es complementaria a lo obtenido en los estudios randomizados. Finalmente, se ha empleado a los modelos para evaluar la vasta gama de políticas potenciales basadas en el tamizaje con la medición de los niveles del PSA, apuntando a identificar aquellas que tienen una mayor probabilidad de preservar el beneficio a la vez que reducen los resultados adversos y los costos.⁸

En primer lugar, se han utilizado los modelos de la historia natural y la progresión del cáncer de próstata para estimar el margen de tiempo, el cual corresponde al tiempo en el cual el tamizaje se anticipa al diagnóstico. Este margen de tiempo no es directamente observable debido a que una vez que un caso ha sido detectado con el tamizaje, se desconoce el momento en el cual el paciente se habría presentado con manifestaciones clínicas. Sin embargo, puede deducirse la distribución del margen de tiempo, de la información referente a la incidencia de la enfermedad antes y después de la adopción del tamizaje empleando modelos apropiados. Se han utilizado tres modelos²⁶ para estimar el margen de tiempo promedio correspondiente a las tendencias de la incidencia en los Estados Unidos, sobre la base de la información del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results)⁴⁰ desde el año 1985 hasta el 2000. Las estimaciones promedio del margen de tiempo fluctúan entre 5.4 a 6.9 años a lo largo de los modelos. También se han empleado los mismos modelos para estimar la frecuencia del sobrediagnóstico en los varones de 50 a 84 años de edad durante este mismo intervalo calendario.

Las estimaciones de la fracción de casos detectados con el tamizaje y que corresponden a un sobrediagnóstico fluctúan de un 23% a un 42%. La estimación de 23% es la misma que el valor obtenido en un estudio aparte⁴³ que utilizó un modelo muy diferente, pero la misma información de la incidencia del registro SEER para estimar la frecuencia del sobrediagnóstico en los Estados Unidos. La estimación de 42% está basada en

un modelo⁴⁵ derivado inicialmente del uso de información de la sección de Rotterdam del Estudio Randomizado Europeo de Tamizaje del Cáncer de Próstata (ERSPC, European Randomized Study of screening for Prostate Cancer). En dicha investigación, la frecuencia del sobrediagnóstico en los casos detectados en el tamizaje fue 50%, pero la probabilidad de que un caso detectado en el tamizaje haya sido sobrediagnosticado puede variar de menos de un 5% a más del 75%, dependiendo de la edad en el momento del diagnóstico, de los niveles del PSA y del grado hallado en la biopsia de la próstata.⁴⁶

El segundo uso de los modelos ha sido para interpretar las tendencias en la mortalidad por el cáncer de próstata de acuerdo con el tamizaje. Las tasas de mortalidad por el cáncer de próstata en los Estados Unidos comenzaron a declinar a principios de los 90; y para el año 2009 habían caído en más de un 40% desde su valor máximo (pico) a principios de los 90.⁴⁰ Como el tamizaje con la medición de los niveles del PSA se diseminó hacia la práctica en la población antes que hayan madurado los resultados referentes a la eficacia del tamizaje, estas tendencias progresivas en las tasas de mortalidad proporcionaron un experimento natural para determinar el beneficio del tamizaje con la medición de los niveles del PSA. Sin embargo, ha sido difícil desligar los efectos del tamizaje de los efectos de los cambios en el tratamiento primario que han ocurrido desde mediados de la década de los 80. Estos cambios primariamente han incluido el mayor uso de la prostatectomía radical para la enfermedad clínicamente localizada, la capacidad de administrar dosis de radiación más elevadas a la próstata y el advenimiento de las terapias hormonales neoadyuvantes y adyuvantes.

El tercer uso de los modelos ha sido como herramientas para análisis de decisiones,⁴⁷⁻⁵⁰ apuntando a determinar los beneficios relativos y los perjuicios de las políticas para el tamizaje que compiten entre sí, con el fin de facilitar la toma de decisiones por parte de quienes diseñan las políticas y de los médicos acerca de cómo emplear la prueba de medición de los niveles del PSA de la mejor manera en la práctica. El desarrollo de estos modelos para el análisis de las decisiones se inició aun cuando ya habían comenzado los dos estudios a gran escala dedicados al tamizaje en los Estados Unidos y en Europa. En ausencia de resultados observados concernientes a la eficacia de la medición de los niveles del PSA en el tamizaje, los modelos típicamente se basaron en los mecanismos factibles para un beneficio con el tamizaje, más comúnmente con una versión de la suposición de cambios de etapas. Un artículo reciente

encontró que esta suposición produjo beneficios consistentes con lo observado en el estudio ERSPC.⁵⁰ Los modelos por lo general han producido hallazgos consistentes indicando que realizar el tamizaje dejando un año es similar al tamizaje anual, a la vez que se reducen los costos, los resultados falsos positivos en las pruebas y el sobrediagnóstico. Hacer el tamizaje en los varones entre los 40 y los 50 años de edad proporciona pequeños incrementos en las vidas salvadas, con un costo pequeño en términos del sobrediagnóstico, pero con grandes números de pruebas que se requieren. Realizar el tamizaje en los varones mayores de 70 años da como resultado una elevada frecuencia de sobrediagnóstico y un sobretratamiento potencial, pero ello puede mitigarse mediante criterios más conservadores en cuanto a referir al paciente para que se tome una biopsia, con un tamizaje menos frecuente de los varones cuyos niveles del PSA sean bajos, o refiriendo a aquellos casos de bajo riesgo para una vigilancia activa.¹⁰

En conclusión, los estudios de modelado han producido las siguientes inferencias que son particularmente pertinentes para el desarrollo de una política de tamizaje. En primer lugar, el tamizaje con la medición de los niveles del PSA produce beneficios en la sobrevida que han contribuido, en cierta magnitud, con la caída dramática y sostenida en las tasas de mortalidad por el cáncer de próstata en este país. En segundo término, el tamizaje con la medición de los niveles del PSA anticipa el diagnóstico del cáncer de próstata en cinco a seis años en promedio. Aproximadamente uno de cada cuatro casos detectados en el tamizaje refleja un sobrediagnóstico. Es probable que las estrategias en donde se hace el tamizaje con una frecuencia menor de una vez al año; y con una frecuencia aún menor para los varones con niveles bajos del PSA, sean de valor en reducir los costos y los perjuicios, a la vez de preservar la mayor parte del beneficio potencial del tamizaje sobre la base de la medición de los niveles del PSA.

Interpretación de la Evidencia

La interpretación de la evidencia por el Panel de la guía de la AUA difiere de aquella que se hace desde una perspectiva de la salud pública. El Panel de la guía de la AUA interpretó la evidencia desde la perspectiva del individuo con énfasis en la información (tanto sobre el beneficio como sobre el daño) que requeriría un varón asintomático para tomar una decisión informada referente al tamizaje del cáncer de próstata. El Panel evaluó a la mejor evidencia proveniente de los estudios randomizados referentes al tamizaje, pero no asumió que todos los estudios hayan tenido igual relevancia.

Por ejemplo, los estudios randomizados PLCO y ERSPC finalmente enfocaron diferentes preguntas (ver la sección dedicada a los estudios randomizados y controlados) en el tamizaje contra no hacer tamizaje o un tamizaje muy superficial en el trabajo ERSPC en comparación con un tamizaje anual contra el manejo usual en el estudio PLCO. Para el momento en que se inició el estudio PLCO, el manejo usual era hacer el tamizaje de manera oportunista en los Estados Unidos; y era, en promedio, dejando un año. Más aun, el Panel utilizó información proveniente de la población como evidencia de sustento para un efecto benéfico del tamizaje; y empleó estudios de modelado para cerrar las brechas en el conocimiento. Se percibió que este uso del modelado fue importante, dado el corto horizonte de tiempo de una década que fue proporcionado por los resultados actuales de los estudios randomizados y por la carencia de resultados referentes a los beneficios de realizar el tamizaje por fuera del rango de edad de 55 a 69 años. La evidencia revisada por el Panel muestra claramente que la práctica habitual del tamizaje en busca del cáncer de próstata en los varones asintomáticos con comorbilidades que limitan la expectativa de vida, así como el tratamiento de virtualmente todos los varones después del diagnóstico – aun aquellos que tienen características no agresivas y una expectativa de vida limitada – da como resultado un daño substancial. En consecuencia, el Panel se centró tanto en la toma compartida de decisiones a la luz de la incertidumbre⁵¹ como en los abordajes para la detección precoz del cáncer de próstata que pueda reducir los daños a la vez que mantener los beneficios.

Una diferencia mayor en la interpretación de la evidencia es si los estudios ERSPC y PLCO debieran o no ser considerados como igualmente relevantes con respecto a los beneficios del tamizaje. Los trabajos citados evaluaron dos hipótesis diferentes tal como se ha señalado líneas arriba; hacer tamizaje contra no hacerlo o efectuar un tamizaje muy superficial en el estudio ERSPC y un tamizaje organizado contra hacerlo en forma oportunista en el estudio PLCO. Esta última interpretación del estudio PLCO concuerda con los enunciados señalados en las publicaciones del estudio PLCO.^{19,21} Un efecto modesto del tamizaje midiendo los niveles del PSA contra no hacerlo implica que se necesita un estudio en una escala substancialmente mayor comparado con el trabajo PLCO para evaluar significativamente hacer el tamizaje con una mayor frecuencia en comparación con hacerlo menos frecuentemente. En consecuencia, el estudio PLCO no tuvo el poder como para enfocar la pregunta referente a realizar un tamizaje en forma organizada con respecto a una forma oportunista. El Panel interpreta la evidencia obtenida en forma randomizada para indicar

que el estudio ERSPC refleja el efecto del tamizaje con la medición de los niveles del PSA en una situación con poco tamizaje de base.

El grueso de la información proviene de realizar el tamizaje en varones entre 55 a 69 años de edad. La evidencia de efectuar el tamizaje en los varones menores de 50 años o mayores de 69 años de edad es muy escasa; adicionalmente, no existe evidencia referente a los beneficios de realizar el tamizaje en varones con un diferente origen étnico. No existen resultados de comparaciones directas acerca del efecto de la duración de los intervalos entre las acciones de tamizaje. La principal evidencia proviene del intervalo de cuatro años en el estudio ERSPC y el intervalo de dos años en el estudio de Goteborg, pero estos resultados realmente no son comparables. Existe evidencia substancial de un sobrediagnóstico del cáncer de próstata después de hacer el tamizaje con la medición de los niveles del PSA, pero es probable que ello haya sido sobreestimando por los estudios. Si el sobrediagnóstico también es seguido por un tratamiento activo, tanto la carga psicológica de un diagnóstico de cáncer como el riesgo de ocurrencia de efectos colaterales serios que comprometen la calidad de vida también suceden en un grupo de varones que no obtienen ningún beneficio. Un dilema adicional es que los abordajes conservadores en el manejo, tales como la vigilancia activa solo han sido esporádicamente evaluados en estudios randomizados para establecer protocolos de tratamiento y/o la seguridad.

Beneficios del tamizaje con la medición de los niveles del PSA

Los beneficios del tamizaje con la medición de los niveles del PSA ameritan una consideración cuidadosa a la vez que se desarrolla un abordaje para hacer el tamizaje del cáncer de próstata. También es importante enfatizar que los beneficios (o la falta de los mismos) del tamizaje del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA no serían representativos del tamizaje del cáncer de próstata en general. Si bien existen varias pruebas potenciales que podrían aplicarse en el tamizaje del cáncer de próstata, casi toda la información actualmente disponible es referente al empleo de la medición de los niveles del PSA con o sin un examen de tacto rectal. Como prueba primaria de tamizaje, no existe evidencia de que el examen de tacto rectal sea beneficioso, pero dicho examen en los varones referidos por un valor elevado del PSA puede ser una prueba secundaria útil.

Casi todos los estudios randomizados que han evaluado

al tamizaje del cáncer de próstata en base a la medición de los niveles del PSA han demostrado beneficio en términos de un estadio más precoz y un menor grado del cáncer en el momento del diagnóstico.⁵²⁻⁵⁴ Diversos estudios también han revelado una reducción significativa en las tasas de mortalidad específica por cáncer de próstata atribuible al tamizaje para dicha condición basado en la medición de los niveles del PSA.^{7,34,55-56} Por lo menos dos de los estudios más antiguos han sido criticados por problemas metodológicos y no se les considera como contundentes.^{55,56} Los estudios ERSPC y PLCO sobre el tamizaje del cáncer son más recientes y han sido aceptados como investigaciones que han sido mejor conducidas; aunque enfocando preguntas diferentes, tal como se ha indicado en otras referencias (ver la sección Interpretación de la Evidencia). Estos trabajos han sido el foco de muchos de los análisis y las interpretaciones. En el estudio ERSPC, el cual hasta la fecha incluye a la cohorte randomizada más grande, con más de 182,000 varones, la mortalidad específica por el cáncer de próstata fue significativamente menor en los varones que pasaron por el tamizaje en comparación con los que no fueron sometidos al tamizaje.⁷ La diferencia en las tasas de mortalidad entre los varones que pasaron por el tamizaje y los que no pasaron también aumentó con el tiempo y cuando se consideró el cumplimiento.¹⁸ Sin embargo, en el estudio PLCO, el cual fue conducido en los Estados Unidos y enroló a más de 76,000 varones, no hubo una diferencia significativa en la mortalidad específica por el cáncer de próstata o en la mortalidad global entre los varones que pasaron por el tamizaje y los que no tuvieron dicha evaluación.^{19,34} Han aparecido críticas bien documentadas del estudio PLCO, principalmente relacionadas con las elevadas tasas de asistencia al tamizaje en el grupo control (3 de cada 4 varones pasaron al menos por una prueba), así como con respecto al nivel de tamizaje del PSA antes de ser enrolados en el estudio (hasta un 40%).²¹ Estos factores podrían haber llevado al resultado nulo del estudio aun en la presencia de un beneficio en el tamizaje.¹⁰ Las frecuencias de las biopsias en los varones con valores anormales del PSA al inicio o en el tamizaje posterior también fueron más bajas en el estudio PLCO, en 64% y 50%, respectivamente.⁵⁷ Ello puede ser comparable con la tasa de cumplimiento con las biopsias cercana a 86% en el estudio ERSPC.⁷

La mortalidad específica por el cáncer de próstata fue el criterio de valoración primario en los estudios ERSPC y PLCO. Sin embargo, no se pueden ignorar los beneficios de una detección más precoz con el tamizaje en cuanto a reducir el riesgo de ocurrencia de enfermedad

metastásica.⁵⁴ La incidencia de la enfermedad metastásica en la presentación ha declinado en aproximadamente tres cuartas partes en los Estados Unidos desde el advenimiento del tamizaje con la medición de los niveles del PSA. Más aun, en los resultados del estudio ERSPC, el riesgo acumulativo de enfermedad metastásica en un periodo de 9 a 11 años de seguimiento fue 31% a 33% menor en el grupo que pasó por el tamizaje en comparación con el grupo control.^{7,18} El grupo de Goteborg en el estudio demostró una reducción de 56% en el riesgo de ocurrencia de enfermedad metastásica.¹⁷ La mayor parte de la reducción en la enfermedad metastásica se observó en los cánceres detectados en el momento del diagnóstico en el grupo que pasó por el tamizaje y no después del diagnóstico. Esta reducción es más pronunciada con un seguimiento más prolongado.

Una fuente de información aparte de los estudios randomizados y controlados es la información a nivel de la población. Si bien este tipo de información es considerado como de un menor nivel de evidencia, ello no significa que carezca de mérito. Por cierto, sus fortalezas clave incluyen los grandes tamaños de muestra y el uso de información "del mundo real" en oposición a la de "un mundo idealizado" que ocurre dentro del contexto de un estudio clínico.

Desde el advenimiento del tamizaje con la medición de los niveles del PSA, la incidencia de los pacientes que se presentan con un cáncer de próstata avanzado ha declinado notablemente; y las tasas de mortalidad por cáncer de próstata, tal como se han reportado en la Base de Datos Nacional del Cáncer (National Cancer Database) han declinado a razón de 1% por año desde 1990.⁵⁸ Otros resultados indican caídas similares en la mortalidad relacionada con el cáncer de próstata en los Estados Unidos. El grado en el cual ello sea atribuible al tamizaje en base a la medición de los niveles del PSA es altamente controversial, aun cuando esté temporalmente ligado con la introducción del tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA.

Tal como se ha descrito previamente, adicionalmente a observar una declinación en la mortalidad, también existe un incremento en la incidencia de la enfermedad. Ello podría reflejar o mejores prácticas en el tamizaje o una mayor prevalencia de los verdaderos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata en la población (por ejemplo, cambio de los hábitos dietarios, tasas crecientes de obesidad, toxinas ambientales), o el advenimiento de protocolos de biopsia ampliados que toman muestras dos veces o más del número de núcleos en que se tomaban muestras a principios o a

mediados de la década de los 90. Dada la paradoja de una creciente incidencia y una caída en la mortalidad, es altamente improbable que la creciente prevalencia de un factor que realmente aumente el riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata pueda explicar tales hallazgos.

Reconocemos que la información a nivel de la población no puede establecer la causalidad. Habiendo dicho ello, existe información ecológica que proporciona incidencia de sustento señalando que la introducción del tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA es seguida por lo general por una caída en las frecuencias de la enfermedad avanzada; y, en algunos casos, por una caída en la mortalidad por el cáncer de próstata. No está claro el grado en el cual la caída en la mortalidad es atribuible al tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA; y finalmente, no puede conocerse ello a partir de una observación empírica. Se han utilizado estudios de modelado para ligar las caídas en la mortalidad con los cambios en el tamizaje y el tratamiento del cáncer de próstata. Concluyeron que el tratamiento primario explica hasta una tercera parte de la caída en la mortalidad, dejando que los dos tercios restantes sean explicados por otros factores, primariamente el PSA.⁴⁴ Se han conducido estudios de modelado similares para dividir las caídas en la mortalidad por el cáncer de mama en aquellas que plausiblemente se deben al tamizaje con la mamografía y en aquellas por los avances en la quimioterapia adyuvante.^{59,60}

Los beneficios de hacer un tamizaje en busca del cáncer de próstata pueden extenderse más allá de mejorar la sobrevida; y podrían abarcar desde limitar la morbilidad de la enfermedad que surge por la obstrucción del tracto de salida de la vejiga, hematuria, dolor óseo, etc. También se necesitará considerar los beneficios del tamizaje desde el punto de vista del paciente varón. Los criterios de valoración relevantes considerados en los estudios clínicos y las ventajas en la sobrevida o la ausencia de tales ventajas no podrán ser valorizadas en una forma similar por todos los pacientes.⁶¹ Tampoco se ha definido el horizonte de tiempo óptimo para detectar un beneficio del tamizaje del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA. Los resultados del estudio ERSPC sugieren que los beneficios del tamizaje aumentan con el tiempo.^{17, 18} Los horizontes de tiempo que son importantes para los varones individuales obviamente habrán de variar de acuerdo con la edad. Un varón más joven tendrá un mayor horizonte de tiempo y podrá tener una mayor probabilidad de sufrir los perjuicios potenciales del tamizaje, apuntando a ganar los beneficios potenciales; sin embargo, también

tendrá que vivir bajo el riesgo de sufrir perjuicios, si ocurrieran, durante un periodo más prolongado. Este intercambio puede no ser igualmente atractivo para un varón de mayor edad con un horizonte de tiempo más corto. La información actualmente disponible no nos permite extrapolar en una forma empírica a más allá de 10 a 14 años, lo cual hace difícil predecir los resultados más allá de este marco de tiempo. Estas investigaciones continuarán acumulando información referente al seguimiento, lo cual podrá indicar un mayor beneficio con el tiempo.

Se ha combinado a los modelos de los cambios en el tratamiento primario en la población con proyecciones del impacto del tratamiento en la sobrevida específica de la enfermedad sobre la base de los estudios publicados y los estudios comparativos sobre la efectividad. Los resultados indican que menos de la mitad de la caída en la mortalidad específica por la enfermedad puede ser explicada solamente por los cambios en el tratamiento.⁵⁶ Si bien ello no prueba que el tamizaje sea eficaz, es altamente sugerente que el tamizaje haya jugado algún papel en la caída de la mortalidad. Un estudio de modelado previo³⁴ tradujo la caída en la incidencia de la enfermedad en estadios avanzados en las muertes evitadas cada año hasta 1999; y concluyó que una fracción substancial de la caída en las defunciones podía ser atribuida a las variaciones en los estadios de la enfermedad con el tamizaje, seguido por un tratamiento más precoz. Este hallazgo es consistente con los de otro estudio que modeló el impacto del tamizaje en la población en la mortalidad específica de la enfermedad en los Estados Unidos bajo una suposición similar, específicamente, indicando que los casos que habrían sido diagnosticados de enfermedad en un estadio avanzado en ausencia de un tamizaje pero que fueron detectados en un estadio más precoz con el tamizaje reciben un beneficio correspondiente en la sobrevida específica para la enfermedad.¹⁸

En resumen, un abordaje para el tamizaje del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA deberá tener en cuenta las controversias que rodean a la información disponible; y el hecho de que a lo largo de una década los beneficios son modestos en términos de las muertes por cáncer de próstata que se evitaron; 1 defunción por cada 1,000 varones sometidos a tamizaje en el estudio ERSPC.⁷ Sin embargo, el beneficio relativo (reducción de 20% en las muertes específicas por la enfermedad) podría ser muy significativo a nivel de la población. Podrían extenderse los beneficios potenciales del tamizaje más allá de la sobrevida como criterio de valoración primario; y ello

dependerá del horizonte de tiempo relevante para un individuo. Más aun, desvincular el tamizaje de un tratamiento automático tendrá un impacto significativo en la relación entre el riesgo y el beneficio.

Perjuicios/Daños

El tamizaje en sí del cáncer de próstata está asociado con una serie de perjuicios potenciales, tanto psicológicos como físicos. La biopsia transrectal o transperineal de la próstata posee riesgos de hematuria, hematoquezia, hematospermia, disuria y retención, dolor e infección.⁶² La hematuria y la hematospermia son los efectos colaterales más frecuentemente observados, con una amplia variación en las tasas observadas. La hematospermia después de la biopsia ocurre en un 10% a un 70% de los pacientes, mientras que se observa hematuria en un 14% a un 50% de las veces.^{62,63} Si bien el riesgo de hospitalización debido a las complicaciones de sangrado permanece bajo, las complicaciones infecciosas están creciendo uniformemente a lo largo del tiempo, posiblemente debido a la resistencia a las fluoroquinolonas.^{64,65} Se ha estimado que el riesgo de hospitalización a 30 días después de una biopsia por cualquier causa es aproximadamente 4%, de los cuales tres de cada cuatro son por infecciones.^{28, 29} El empleo de coprocultivos de rutina y de una profilaxis con antibióticos de acuerdo con la sensibilidad puede ser un abordaje para reducir las tasas de infección.^{66,67}

La Asociación Urológica Americana ha publicado un documento técnico para proporcionar cierta orientación acerca de la profilaxis en cercanías del procedimiento.⁶⁸ Se utilizó a los daños inherentes al proceso de la biopsia como justificación para la recomendación de la Fuerza de Trabajo de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos (United States Preventive Services Task Force) en contra del tamizaje del cáncer de próstata. Como las biopsias de próstata también son una parte importante de algunos programas de vigilancia activa, entender estos riesgos y comunicarlos a los pacientes no solamente es básico para que se otorgue un consentimiento informado para pasar por el tamizaje del cáncer de próstata, sino también para la consideración de las opciones para el tratamiento.

Una vez que se le diagnostica un cáncer de próstata, el varón tiene que enfrentar el riesgo del sobretratamiento de la enfermedad indolente, debido a la suposición de que el diagnóstico de una malignidad necesariamente dará como resultado el tratamiento de dicha condición. Las estimaciones del sobrediagnóstico varían ampliamente, desde menos de un 5% a más de

75%,^{26,33} dependiendo de la población evaluada, con márgenes de tiempo entre 5 a 15 años.²⁶ En general, las estimaciones de los sobrediagnósticos no son extrapolables a lo largo de diferentes contextos geográficos, debido a que dependen no solamente del protocolo para el tamizaje y la biopsia, así como del cumplimiento con la referencia para la biopsia de acuerdo con el tamizaje, sino también en los patrones de la práctica y en la incidencia de la enfermedad en ausencia de un tamizaje. Nuestras mejores estimaciones^{18,43} para la fracción de casos detectados en el tamizaje y sobrediagnosticados en los Estados Unidos en la década de los 90 es aproximadamente uno de cada cuatro, pero la probabilidad de un sobrediagnóstico es altamente dependiente de la edad. Los análisis posteriores que tomaron en cuenta las inasistencias y la contaminación han reducido estas cifras a valores más cercanos a lo observado con el tamizaje para el cáncer de mama y el cáncer de colon,⁶⁹⁻⁷¹ pero el riesgo de un sobretratamiento sigue siendo una preocupación válida debido al impacto del tratamiento en la calidad de vida.⁴⁹ Si bien la mortalidad específica por el cáncer de próstata y la necesidad de cuidados paliativos relacionados disminuye con el tamizaje, la calidad de vida puede ser afectada como consecuencia, debido al deterioro duradero en las funciones urinaria, intestinal y sexual.⁷² En consecuencia, las preferencias personales deberán jugar un papel de gran magnitud en la decisión para realizar el tamizaje y en el manejo del cáncer de próstata si se diagnosticara esta condición.^{49,73,74}

Por último, deberá considerarse y tomarse en cuenta como un daño potencial el impacto psicológico del tamizaje en busca del cáncer de próstata. Existe malestar considerable involucrado en el proceso de toma de decisiones, en la biopsia y en decidir las opciones para el tratamiento. Conjuntamente con la tensión debido al tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA y las biopsias innecesarias, el diagnóstico del cáncer de próstata puede generar estrés psicológico severo, con un estudio que ha demostrado una mayor frecuencia de suicidios y de eventos cardiovasculares en varones recién diagnosticados.⁷⁵ Aun cuando los varones elijan una vigilancia activa antes que una terapia curativa, la ansiedad podrá continuar y desencadenar una intervención en los varones que nunca habrían requerido tratamiento durante sus vidas;⁷⁶ aunque parece ser que la ansiedad se mantiene en niveles bajos en la mayoría de los varones que se encuentran bajo vigilancia en un corto plazo. Todos estos perjuicios potenciales deberán ser cuidadosamente conversados con los varones antes de embarcarse en un programa

de tamizaje y en cada paso del mismo – sea que se haya decidido tomar una prueba en sangre para medir los niveles del PSA o someterse a una biopsia – deberá darse al varón la información y la opción de retirarse sobre la base de su calidad de vida individual y de sus metas en cuanto a la longevidad.

Implicaciones en la Política

Cuando las intervenciones médicas tienen posibles riesgos y beneficios, entonces el beneficio neto esperado de la intervención para un individuo dependerá de cómo el varón (en el contexto del PSA) valore los posibles resultados. Para un varón, los beneficios podrán superar a los riesgos; pero, para otro, aun con las mismas probabilidades para los resultados, los riesgos podrán superar a los beneficios. En estas situaciones con poco margen de diferencia, puede utilizarse un abordaje de toma compartida de decisiones para hacer la mejor elección posible acerca de la intervención a nivel individual.

Toma de compartida de decisiones. La toma de decisiones compartida entre los médicos y los varones es una estrategia para el mejor manejo de la salud cuando existe más de una opción médicamente razonable. Cada opción posee patrones diferentes de resultados; y se requiere considerar los valores que un varón le otorga a estos resultados con el fin de arribar a una decisión óptima. Se dice que tales decisiones son “sensibles a las preferencias”.⁷⁷ Las características de un proceso de toma compartida de decisiones incluye el compromiso, como mínimo, del médico y del paciente en dicho proceso (aunque cualquiera de las partes puede invitar a un tercero), compartir la información en una manera bilateral, participación conjunta en el proceso de toma de decisiones y luego alcanzar un acuerdo acerca de una estrategia de manejo a implementar.⁷⁸ Los pacientes deberán estar en capacidad de invitar a otras personas, tales como sus parejas, amistades o miembros de la familia para participar en el proceso; sin embargo, no deberá asumirse simplemente que el paciente varón desea que cualquier otra persona participe. Compartir la información de una manera bilateral involucra que el médico le ayude al paciente a entender sus opciones y los riesgos y beneficios de cada una, en tanto que el paciente le ayuda al médico a entender lo que le interesa en el contexto de la decisión. Desde la perspectiva del médico, entender los valores y preferencias del paciente varón pueden visualizarse como una tarea en el proceso del diagnóstico,⁷⁹ siendo tan importantes como el diagnóstico de la enfermedad en un varón que presenta síntomas. La toma

compartida de decisiones contrasta con un estilo más paternalista de toma de decisiones, en donde los médicos les dicen a los paciente lo que deberán hacer, a menudo sobre la base de sus propios valores y preferencias. Diversos autores han propuesto pasos para la toma compartida de decisiones en el contexto de la consulta.^{80,81}

Puede facilitarse una toma compartida de decisiones con las ayudas para las decisiones en los pacientes (PDA, patient decision aids). Diversos grupos dedicados a las guías han recomendado un proceso de toma compartida de decisiones para ayudar a los varones individuales a decidir si van a someterse o no a una medición de los niveles del PSA para el tamizaje del cáncer de próstata.^{82,83} De acuerdo con la Colaboración Internacional de Estándares de Ayudas para las Decisiones en los Pacientes (International Patient Decision Aids Standards Collaboration), las PDA "están diseñadas para ayudar a las personas a participar en la toma de decisiones acerca sus opciones para su manejo en salud. Proporcionan información acerca de las opciones y ayudan a los pacientes a aclarar y comunicar el valor personal que relacionan con las diferentes características de las opciones."⁸⁴ Las ayudas para las decisiones en los pacientes no constituyen en sí una toma compartida de decisiones; antes bien, son herramientas para hacer que la toma compartida de decisiones sea práctica en el atareado mundo de la práctica médica.

La más reciente revisión sistemática de estudios randomizados o PDAs realizada por la Colaboración Cochrane en cuanto a las condiciones sensible de preferencia identificó a 86 estudios publicados hasta el año 2009, los cuales involucraron a más de 20,000 participantes y enfocaron 35 decisiones diferentes.⁸² Un meta-análisis de los estudios en mención demostró que el empleo de ayudas para las decisiones en comparación con el manejo usual dio como resultado un mayor conocimiento por parte de los pacientes, percepciones más precisas acerca del riesgo (cuando las ayudas para las decisiones incluyeron probabilidades), decisiones más consistentes con los valores (cuando se incluyó una aclaración explícita acerca de los valores), menos conflictos con las decisiones en relación con sentirse desinformado y sin claridad acerca de los valores personales, menos personas que tomaron una actitud pasiva en la toma de decisiones; y menos personas que se mantuvieron indecisas. En consecuencia, existe evidencia contundente que indica que un proceso de toma compartida de decisiones facilitado por las PDA mejora la calidad de las decisiones médicas sensibles a las

preferencias.⁸⁵

En la revisión de Cochrane, 11 estudios que se enfocaron en el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA encontraron una reducción significativa de un 15% en el tamizaje con el PSA en los varones expuestos a una ayuda para las decisiones en referencia al PSA en comparación con el manejo usual.⁸² Sin embargo, estas investigaciones utilizaron ayudas para las decisiones que fueron elaboradas antes que aparezca la evidencia de dos estudios a gran escala sobre el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA. Se requiere más información acerca de cómo los varones decidirán acerca del tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA cuando se les presente la evidencia más reciente, pero, más probablemente, algunos varones plenamente informados desearán pasar por el tamizaje, mientras que otros no.

La revisión sistemática de la AUA resumió la evidencia que sustenta la toma de decisiones. La evidencia de alta calidad indicó que la toma compartida de decisiones mejoró los puntajes de conocimientos en los varones, redujo los conflictos en referencia a las decisiones y promovió un mayor compromiso en la toma de decisiones. Se consideró que la evidencia comparativa acerca del mejor método para hacer la toma compartida de decisiones fue de baja calidad.

Los elementos de información que fueron presentados a los varones a lo largo de los estudios resumidos referentes a la toma de decisiones incluyeron a los siguientes:

Más comúnmente descritos

1. Supuesto beneficio del tamizaje en la mortalidad, en términos absolutos
2. Descripción de las opciones después de haberse detectado niveles anormales del PSA
3. La probabilidad de obtener resultados falsos positivos y falsos negativos
4. Descripción de las pruebas posteriores requeridas para el seguimiento de los resultados anormales en el tamizaje
5. Perjuicios del tamizaje (procedimientos adicionales, hospitalización, sepsis)

Menos comúnmente descritos

1. Información acerca de la anatomía y función

de la glándula prostática

2. Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata
3. Opciones de tratamiento para el cáncer de próstata temprano y tardío
4. Complicaciones de las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata temprano y tardío

El Panel concluyó que no deberá realizarse el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA en ausencia de una toma compartida de decisiones. En consecuencia, no recomendamos hacer un tamizaje organizado en los contextos en donde la toma compartida de decisiones no sea parte de la práctica de rutina (por ejemplo, campañas de salud, promociones de sistemas de salud, organizaciones en la comunidad).

Lo que un varón requiere saber antes de tomar una decisión acerca de hacerse una prueba. Los varones que estén considerando hacerse una prueba de tamizaje en busca de un cáncer de próstata deberán ser conscientes de diversos hechos que pueden influir en su decisión acerca de si someterse a una prueba de PSA o no. En primer lugar, deberán ser conscientes de que su riesgo de morir a causa del cáncer de próstata es alrededor de un 3% a lo largo de una vida, en promedio. Si bien muchos varones pueden ser diagnosticados de cáncer de próstata, solamente una minoría habrá de progresar a enfermedad avanzada; y aun menos tendrán un cáncer de próstata fatal. Desde el año 1977 hasta el 2005, el riesgo durante la vida de ser diagnosticado de cáncer de próstata se elevó 2.3 veces, de 7.3% a 17%. Durante este mismo periodo de tiempo, el riesgo durante la vida de morir a causa de esta enfermedad disminuyó en un 20%, de 3% a 2.4%.⁸⁶ Los varones deberán tomar en cuenta la amenaza que representa el cáncer de próstata; y ponderar ello contra otras condiciones potencialmente letales.

En segundo término, ninguna prueba para realizar el tamizaje es perfecta. Algunas pruebas, tales como el examen de tacto rectal, no son muy sensibles; y pasarán por alto muchos cánceres de próstata precoces. Otras pruebas, tales como la medición de los niveles del PSA pueden generar un número significativo de resultados falsos positivos debido a la baja especificidad. Se determina en parte el desempeño de una prueba para el tamizaje por el punto de corte utilizado. Este es el valor que separa los resultados positivos de los negativos; y, en consecuencia, predice

si un cáncer está presente o ausente. Para el PSA, un punto de corte de 4.0 ng/mL ha sido el umbral histórico.⁸⁷ Cuando se utilizan puntos de corte más bajos, tales como 2.5–4.0 ng/mL, aproximadamente un 80% de las mediciones del PSA producirán resultados falsos positivos.⁷ Las estimaciones del estudio ERSPC (empleando un punto de corte en 3.0 ng/mL) sugieren que el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA predecirá correctamente la presencia de cáncer de próstata en alrededor de una de cada cuatro biopsias.⁷

Tercero, los valores del PSA pueden estar elevados por muchas razones. A menudo ocurre una variación fisiológica normal; y tanto como un 20% de los valores elevados retornarán al rango normal dentro de un año.⁸⁸ Los niveles séricos del PSA también varían con la edad, la raza, el índice de masa corporal y el volumen de la próstata. Pueden incrementarse como resultado de hipertrofia prostática benigna, prostatitis; y por cualquier manipulación de la próstata, tal como un masaje o una biopsia prostática. Finasteride y otros inhibidores de la 5 α reductasa pueden reducir los valores del PSA en aproximadamente un 50%.⁸⁹

En cuarto lugar, las biopsias de la próstata y los tratamientos dirigidos hacia el cáncer de próstata localizado conllevan riesgos. Por cada 1,000 varones evaluados, aproximadamente 100 a 120 tendrán un valor de PSA elevado.⁹⁰ La mayoría de estos varones serán sometidos a una biopsia de la próstata; y aproximadamente una tercera parte experimentará algún tipo de síntomas leves a severos, incluyendo a los siguientes: dolor, fiebre, sangrado, infección, o problemas para miccionar. Aproximadamente un 4% serán hospitalizados dentro de un plazo de 30 días después de la biopsia.^{28, 29} Entre los varones que son diagnosticados de cáncer de próstata, aproximadamente un 90% serán sometidos a tratamiento,⁹¹ aunque las tasas de sobretratamiento pueden disminuir con una mayor aceptación de una vigilancia activa en los Estados Unidos. Los varones tratados experimentarán uno de tres resultados: 1) un cáncer recurrente que progresará a pesar de su tratamiento, 2) no hay evidencia de recurrencia de la enfermedad, pero no hay un beneficio con el tratamiento sea porque su cáncer nunca estuvo destinado a progresar; y 3) no hay evidencia de recurrencia de la enfermedad debido a que su cáncer fue curado. Mientras que solamente algunos varones se benefician del tratamiento, todos los que son tratados se exponen a las complicaciones del tratamiento. Por cada 1,000 varones que pasan por el tamizaje, 2 desarrollarán eventos cardiovasculares serios, uno desarrollará trombosis venosa profunda o embolismo

pulmonar, 29 desarrollarán disfunción eréctil, 18 desarrollarán incontinencia y menos del 1% fallecerán por el tratamiento.⁹⁰ Se recuerda al lector que estas son estimaciones para los varones que deciden someterse al tamizaje, no de varones que deciden someterse a un tratamiento después de haberse hecho el diagnóstico.

Desafortunadamente, no se dispone de información que proporcione estimaciones que se amplíen a un rango de 15 a 25 años. Los resultados de estudios randomizados nos permiten estimar cuántos varones podrían beneficiarse del tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA a lo largo de un horizonte de tiempo de alrededor de 10 años. Las estimaciones del estudio ERSPC sugieren que aproximadamente 60 de cada 1,000 varones entre los 55 a 69 años de edad desarrollarán evidencia clínica de cáncer de próstata dentro de 10 a 14 años si deciden NO pasar por el tamizaje; mientras que aproximadamente 96 de cada 1,000 varones serán diagnosticados de cáncer de próstata si eligieran pasar por el tamizaje.⁹⁰ De los 1,000 varones que eligen NO pasar por el tamizaje, 5 morirán a causa de su enfermedad dentro de 10 a 14 años. De los 1,000 varones que elijan pasar por el tamizaje, 4 fallecerán por su enfermedad dentro de 10 a 14 años. Ello equivale a 1 vida salvada por el tamizaje por cada 1,000 varones que pasaron por el tamizaje; sin embargo, los modelos han proyectado que a lo largo de la vida de un varón, el número de vidas salvadas por el tamizaje podría ser tan elevado como 6 por cada 1,000 varones que pasan por el tamizaje.^{25, 92}

Mejorando la relación entre perjuicio y beneficio

Hacer el tamizaje en busca de un cáncer en individuos asintomáticos, incluyendo al cáncer de próstata, involucra un intercambio entre el perjuicio y el beneficio. A lo largo de una década, los beneficios absolutos del tamizaje en busca de un cáncer de próstata son modestos para los varones entre 55 a 69 años de edad; y los perjuicios son substanciales.⁹⁰ A lo largo de un horizonte de toda una vida aumentan los beneficios, pero también los perjuicios. Puede mejorarse la relación de perjuicio y beneficio tomando en cuenta la edad y el estado de salud del individuo,⁹³ así como las preferencias personales del varón. Adicionalmente, pueden utilizarse los resultados iniciales de la medición de los niveles del PSA a fin de orientar sobre estrategias alternativas para el tamizaje que hagan dichas pruebas con una frecuencia menor a cada año; y el empleo de criterios más conservadores (por ejemplo, umbrales más elevados en los niveles del

PSA) para referir a los varones de edad avanzada a que se hagan una biopsia, puede llevar a reducciones en los resultados falsos positivos y sobrediagnósticos.⁸ El Panel estimula el uso de herramientas que tomen en cuenta la edad y el estado de salud para hacer la estimación de la expectativa de vida en los varones de mayor edad.⁹³

Población Meta

La evidencia más contundente del beneficio con el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata está en el grupo de edad de 55 a 69 años,¹⁸ puesto que este es el grupo evaluado en los estudios randomizados. En consecuencia, apuntar hacia los varones de 55 a 69 años de edad, después de una conversación acerca del riesgo y el beneficio, representa un abordaje para el tamizaje que está basado en la mejor evidencia.

Para los varones menores de 40 años de edad, el Panel no recomienda hacer el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA. La baja prevalencia de la enfermedad en los varones menores de 40 años de edad significa que aun en el mejor escenario de beneficio por el tamizaje en este grupo de edad, es probable que sea muy pequeño un creciente número de vidas salvadas por el tamizaje en este grupo de edad.

Los varones de 40 a 54 años de edad a menudo pasan por un tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA. Sin embargo, en comparación con iniciar el tamizaje a los 50 años, se estimó que comenzar con el tamizaje a los 40 años daría como resultado la prevención de menos de 1 muerte por cáncer de próstata por cada 1,000 varones.⁹⁴ Dado que el 99% de las defunciones por cáncer de próstata ocurren por encima de los 54 años de edad, el Panel considera que no deberá ser una rutina hacer el tamizaje en los varones de riesgo promedio menores de 55 años de edad. Para los varones menores de 55 años de edad y en un mayor riesgo (por ejemplo, historia familiar positiva, raza afroamericana), deberán individualizarse las decisiones acerca del tamizaje en busca de un cáncer de próstata, sobre la base de las preferencias personales y en una conversación informada acerca de la incertidumbre del beneficio y los daños asociados al tamizaje. Se recuerda al lector que la probabilidad de ocurrencia de cáncer de próstata en un individuo con una historia familiar de la enfermedad aumenta directamente con el número de familiares de primer grado afectados; y es mayor si la enfermedad ocurrió en múltiples generaciones y/o si fue diagnosticada en una edad temprana (por debajo de 55 años de edad) en

comparación con un diagnóstico en una sola generación en una edad más avanzada.⁹⁵

Los varones mayores de 70 años de edad tienen una elevada prevalencia del cáncer de próstata, pero también tienen un mayor riesgo de padecer otras enfermedades y de tener un sobrediagnóstico en comparación con los varones más jóvenes.⁹⁶ En el estudio randomizado ERSPC dedicado al tamizaje, no hubo indicación de una reducción en la mortalidad en los varones de 70 años de edad o más;¹⁸ sin embargo, el estudio no tuvo el poder para detectar un beneficio en este grupo de edad. Adicionalmente, existe evidencia contundente de un beneficio por la falta de tratamiento en este grupo de edad, especialmente en aquellos con una expectativa de vida por debajo de 10-15 años.^{97, 98} En consecuencia, dada la falta de evidencia directa de un beneficio de hacer el tamizaje más allá de los 70 años de edad; y especialmente más allá de los 74 años de edad, el Panel no respalda realizar tamizajes de rutina en este grupo de edad.

Algunos varones con cánceres de próstata agresivos y de alto riesgo, con una expectativa de vida menor de una década, podrán beneficiarse del diagnóstico y tratamiento de su enfermedad.⁹⁸ En consecuencia, la meta deberá ser identificar a aquellos varones a la vez que se evita el sobrediagnóstico asociado y el sobretratamiento de aquellos con enfermedad de menor riesgo que se encuentra con un tamizaje oportunista.

Diversos abordajes, incluyendo umbrales más elevados en los niveles del PSA para que se recomiende tomar biopsias de próstata en los varones de edad avanzada y discontinuar las mediciones de los niveles del PSA en los varones de edad avanzada con niveles más bajos de dicho componente, podría ayudar a alcanzar la meta de reducir el sobrediagnóstico. En el estudio PIVOT, en donde la edad promedio en el momento del enrolamiento fue 67 años,⁹⁸ aquellos que tuvieron niveles del PSA por encima de 10 ng/mL alcanzaron una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas tras una década después de la cirugía en comparación con solamente observación; la cirugía no proporcionó una reducción en la mortalidad en aquellos con un nivel de PSA en 10 ng/mL o menos. En un estudio observacional realizado en varones que tuvieron un nivel de PSA por debajo de 3 ng/mL entre los 70 a 75 años de edad, la probabilidad de morir a causa de cáncer de próstata durante sus años restantes de vida fue similar a la probabilidad durante la vida de morir por cáncer de próstata en la población general (1% a 3%); y continuó declinando con la edad. Para

aquellos varones con un nivel de PSA en 3.0 ng/mL o más, su probabilidad durante la vida de morir a causa del cáncer de próstata fue aproximadamente 7%; y continuó aumentando con la edad.⁹⁹ En consecuencia, el Panel recomienda diversas consideraciones para los varones de edad avanzada que eligen ser evaluados más allá de los 70 años de edad, las cuales puedan mejorar la relación de perjuicio y beneficio. En primer lugar, aumentar el umbral para someterse a una biopsia de próstata (por ejemplo, a 10 ng/mL), sobre la base de la evidencia que señala que estos varones tienen el máximo que ganar por el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata a lo largo de una década.⁹⁸ En segundo término, discontinuar el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA en los varones de edad avanzada, de 70 a 75 años, que tengan niveles del PSA por debajo de 3 ng/mL.⁹⁹

Frecuencia de las Pruebas

Existe evidencia que sugiere que no es probable que el tamizaje anual produzca beneficios crecientes y significativos al compararse contra un intervalo de dos años entre las pruebas de tamizaje. El estudio PLCO comparó al tamizaje anual contra el tamizaje oportunista en la población de los Estados Unidos, lo cual correspondió a hacer el tamizaje en promedio cada dos años.²¹ Las tasas de mortalidad por el cáncer de próstata fueron similares en los dos grupos a lo largo de 13 años de seguimiento.

Estudios de modelado han proyectado que intervalos de dos años en el tamizaje preservarán la mayoría de los beneficios y reducirán los perjuicios del tamizaje (esto es, los resultados falsos positivos en las pruebas y el sobrediagnóstico)⁸ en comparación con realizar el tamizaje todos los años.

Pueden individualizarse los intervalos para repetir el tamizaje a través de un nivel inicial del PSA que sea predictor del riesgo para la detección del cáncer de próstata y del riesgo de desarrollo de un cáncer de próstata agresivo.¹⁰⁰ Una serie de estudios sugiere que es improbable que intervalos de dos a cuatro años en el tamizaje pasen por alto un cáncer de próstata curable.¹⁰¹⁻¹⁰³ Por ejemplo, en un estudio sobre tamizaje basado en la población (Goteborg) con siete años de seguimiento y un umbral del PSA para ir a una biopsia en 3 ng/mL, solamente 3 cánceres (tasa de detección: 0.07%) fueron detectados dentro de un lapso de 3 años en pacientes con niveles iniciales del PSA por debajo de 1.5 ng/mL. Adicionalmente, en un estudio realizado en varones de 60 años de edad cuyos sueros fueron guardados y luego fueron evaluados en

cuanto a los niveles del PSA, hubo un riesgo de 0.5% para desarrollar enfermedad metastásica y un riesgo de 0.2% para morir a causa de cáncer de próstata a 25 años después de un nivel inicial del PSA en 1.0 ng/mL.¹⁰¹

Sobre la base de esta información, el Panel considera que no deberá realizarse un tamizaje anual basado en la medición de los niveles del PSA en aquellos que elijan pasar por el tamizaje, que intervalos de dos años para la medición de los niveles del PSA son un abordaje razonable; y que será improbable pasar por alto un cáncer de próstata curable en la mayoría de los varones; y que para los varones mayores de 60 años con niveles del PSA por debajo de 1.0 ng/mL, podría considerarse intervalos más prolongados para realizar el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA (por ejemplo, de cuatro años). Se recuerda al lector que para los varones con niveles del PSA por debajo de 3 ng/mL entre los 70 a 75 años de edad, podría discontinuarse con seguridad el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA si un varón de esta edad aun estuviera pasando por el tamizaje.¹⁰⁰

Valores Umbral para la Biopsia

No existe un nivel de PSA por debajo del cual pueda informarse a un varón que no existe el cáncer de próstata. Antes bien, el riesgo para desarrollar cáncer de próstata, así como el de enfermedad de alto grado, es continuo conforme se incrementan los valores del PSA.¹⁰⁴

En el grupo de intervención (los sujetos que pasaron por el tamizaje) en el estudio randomizado ERSPC de tamizaje, un valor umbral del PSA en 3 ng/mL estuvo asociado con una reducción en la mortalidad por cáncer de próstata para los varones de 55 a 69 años de edad en comparación con el grupo control (no pasaron por el tamizaje).¹⁸ Sin embargo, el Panel considera que el urólogo deberá tomar en cuenta los factores que llevan a niveles elevados del PSA, incluyendo el volumen de la próstata, la edad y la inflamación, antes que utilizar un nivel absoluto apuntando a determinar la necesidad de realizar una biopsia de próstata – teniendo en mente que la medición de los niveles del PSA no es una prueba dicotómica, sino más bien una prueba que indica el riesgo para desarrollar un cáncer dañino a lo largo de un periodo continuo de tiempo. El Panel considera que postergar y/o evitar una biopsia de próstata 1) en un varón con una próstata de gran tamaño, 2) en un varón de edad avanzada, especialmente si se encuentra en un estado de salud menos que excelente; y 3) en el contexto de una

sospecha de inflamación de la próstata, sería aceptable aun con niveles del PSA excediendo 3-4 ng/mL. No pudimos encontrar evidencia que sustente el uso de antibióticos para reducir los niveles del PSA en varones de otro modo asintomáticos; y esta práctica podría llevar a un mayor riesgo de ocurrencia de sepsis después de la biopsia.

Adicionalmente, para aquellos varones mayores de 70 años de edad y especialmente por encima de los 74 años, en donde no existe una evidencia directa de un beneficio del tamizaje, si se decidiera ir por esta modalidad, un valor umbral más elevado del PSA podría reducir los daños de hacer el tamizaje al someter a una biopsia solamente a los varones que tienen una mayor probabilidad de albergar un fenotipo letal y beneficiarse al máximo del tratamiento.⁹⁶

Se ha invertido mucho esfuerzo en el descubrimiento de métodos para mejorar la capacidad del PSA para predecir la presencia de cáncer de próstata. En este punto, el empleo del examen de tacto rectal, los derivados del PSA (densidad del PSA y sus rangos de referencia específicos para la edad), la cinética del PSA (velocidad y tiempo de duplicación), las formas moleculares del PSA (porcentaje de PSA libre y proPSA), nuevos marcadores urinarios (PCA3) y los estudios por imágenes de la próstata deberán ser considerados como pruebas secundarias (no como pruebas primarias para el tamizaje), con una utilidad potencial para determinar la necesidad de realizar una biopsia de próstata, pero con un beneficio no demostrado como pruebas primarias para el tamizaje. El Panel reconoce que pueden utilizarse estas pruebas como adjuntos para sustentar las decisiones acerca de la necesidad de tomar una biopsia de próstata – o una biopsia repetida – después de haber realizado el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA, pero enfatiza la falta de evidencia de que estas pruebas hayan de mejorar la relación entre perjuicios y beneficios. Adicionalmente, no se ha demostrado que las calculadoras de riesgo que incluyen múltiples variables (adicionalmente al PSA) como una ayuda para predecir el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata mejoren la relación entre perjuicios y beneficios; y su valor para predecir la presencia de cáncer en una biopsia no necesariamente se puede generalizar hacia una población que difiere de aquella con la cual se desarrolló la herramienta.

Consecuencias Posteriores de las Pruebas

Tal como se ha señalado previamente, el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA puede

llevar a daño psicológico y a complicaciones relacionadas con la biopsia. Sin embargo, el daño máximo asociado con el tamizaje del cáncer de próstata es la detección de cánceres que de otro modo hubieran permanecido sin detectar sin el tamizaje (sobrediagnóstico), el tratamiento subsecuente de estos cánceres (sobretreatment) y los efectos colaterales asociados por un tratamiento que no mejora la supervivencia. Para que el tamizaje sea una intervención aceptable para la población, deberán reducirse estos daños. En consecuencia, el Panel desincentiva el empleo del tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en los varones de edad avanzada, particularmente en aquellos que tienen comorbilidades asociadas que limitan la expectativa de vida a un rango de 10 a 15 años o menos, para quienes es improbable que el diagnóstico y el tratamiento mejoren la evolución en la salud.^{97,98}

Enunciados/Discusión

Edad <40 años

- 1. El Panel no recomienda realizar el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA en los varones menores de 40 años de edad. (Recomendación; Fortaleza de la Evidencia, Grado C)**

Discusión. La prevalencia del cáncer de próstata en los varones menores de 40 años de edad es extremadamente baja. Los estudios basados en la población revelan que la prevalencia del cáncer de próstata en los varones menores de 40 años de edad se encuentra en alrededor de 0.1%, con cifras tan bajas como de 700 casos que fueron reportados al registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results) entre los años 2001 y 2007.¹⁰⁵ Estudios previos realizados en autopsias han sido capaces de identificar casos clínicamente no detectados de cáncer de próstata en varones tan jóvenes como de 20 años de edad, pero la prevalencia ha sido baja, aun en estas investigaciones retrospectivas realizadas en cohortes pequeñas de varones.¹⁰⁶ Estudios de los Estados Unidos revelan mayores tasas de prevalencia de cáncer no diagnosticado en la autopsia, en 2% a 29% aun en varones menores de 40 años de edad, particularmente afro-americanos, en comparación con estudios de Europa y Asia.¹⁰⁶ La prevalencia en los varones europeos en sus veintes es <5%, en tanto que se eleva a un rango de 5% a 10% en los varones en sus treinta.¹⁰⁷ Aun en los varones menores de 40 años de

edad en quienes se encuentra un cáncer de próstata en la autopsia, la enfermedad tiende a ser de bajo volumen y de un grado bajo en la escala de Gleason.

Ninguno de los estudios randomizados prospectivos que evaluó los beneficios del tamizaje del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA incluyó a varones menores de 40 años de edad. En consecuencia, no se dispone de información disponible que estime el beneficio del tamizaje del cáncer de próstata en esta población. Sin embargo, los perjuicios que pueden ocurrir con el tamizaje, los cuales incluyen los efectos colaterales de las biopsias para el diagnóstico y, tal vez, por el tratamiento subsecuente, ciertamente se aplicarán a los varones en este grupo de edad que sean sujetos para el tamizaje. En consecuencia, debido a la prevalencia relativamente baja de un cáncer de próstata clínicamente detectable en los varones menores de 40 años de edad, más la ausencia de cualquier evidencia que demuestre los beneficios del tamizaje y los perjuicios conocidos, no se recomienda hacer el tamizaje en los varones menores de 40 años de edad.

40 a 54 años de edad

- 2. El Panel no recomienda hacer el tamizaje como rutina en los varones entre 40 a 54 años de edad que se encuentren en un riesgo promedio. (Recomendación; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)**

Discusión. El Panel recomienda que no se favorezca hacer el tamizaje como práctica de rutina en los varones de 40 a 54 años de edad que no se encuentren en un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad, sobre la base de su historia familiar y su raza, por ejemplo. No existe evidencia de gran calidad que sustente esta práctica en la población general. Específicamente, los dos estudios clínicos randomizados a gran escala (PLCO³⁴ y ERSPC⁷) no incluyeron a varones menores de 55 años de edad; y, en consecuencia, no reportaron tal decisión. Si bien existe cierta evidencia de menor calidad (calificación de la calidad = c) señalando que una reducción absoluta en la mortalidad por el cáncer de próstata puede estar asociada con un tamizaje de mayor amplitud en la población, incluyendo a varones en sus cuarentas y con un riesgo promedio, el beneficio es relativamente pequeño. Howard et al.⁹⁴ observaron que un tamizaje anual basado en la medición de los niveles del PSA en varones en sus cuarentas está asociado con una tasa de mortalidad a 10 años específica para el cáncer de

próstata en 0.037 defunciones/1,000 varones, en comparación con 0.041 defunciones/1,000 varones si no se realizaba ningún tamizaje. Si bien la evidencia del beneficio de hacer el tamizaje en los varones de 40 a 55 años de edad indica que la magnitud del efecto es marginal en el mejor de los casos, por lo menos en términos de la mortalidad específica por el cáncer de próstata, el peso y la calidad de la evidencia que demuestra los perjuicios por el tamizaje siguen siendo altos. Efectivamente, el Panel concluyó que los perjuicios por el tamizaje en esta población fueron por lo menos iguales a los beneficios, si no mayores; y, hasta este extremo, recomienda que el tamizaje no deberá ser la práctica de rutina.

Al formular esta recomendación, el Panel reconoce que puede haber otros beneficios asociados con el tamizaje que o no consideramos o que no han sido demostrados por la literatura actual. Efectivamente, reconocemos que “la ausencia de evidencia no constituye evidencia de ausencia”; y, como tal, no estamos señalando explícitamente que debiera desincentivarse el tamizaje en este grupo de varones. La literatura en esta área es bastante dinámica; y los estudios futuros podrán documentar beneficios adicionales en esta población más joven. Por ejemplo, Lilja et al.¹⁰⁸ han documentado en un estudio a gran escala realizado en 21,277 varones de Malmo, Suecia, que una sola medición de los niveles del PSA tomada entre los 33 a los 50 años de edad es altamente predictiva de un diagnóstico subsecuente de cáncer de próstata y de un estadio avanzado en el diagnóstico. Adicionalmente, Carlsson et al.¹⁰⁹ observaron que en un estudio prospectivo de cohortes realizado en varones en quienes se inició el tamizaje a los 50-54 años de edad (3,479 pasaron por el tamizaje, 4,060 no pasaron por el tamizaje), los varones que pasaron por el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA tuvieron un riesgo 2.56 veces mayor de tener un diagnóstico de cáncer de próstata, pero también tuvieron un menor riesgo para un diagnóstico de enfermedad metastásica y de mortalidad relacionada con el cáncer de próstata.

El Panel reconoce que ciertos subgrupos de varones de 40 a 54 años de edad pueden obtener un beneficio adicional con un tamizaje más temprano. Tales varones que pueden estar en un mayor riesgo incluyen a los de raza afroamericana y a aquellos con una historia familiar de adenocarcinomas metastásicos o letales (por ejemplo, de próstata, cáncer de mama masculino y femenino, de ovario, de páncreas) abarcando múltiples generaciones, afectando a familiares de primer grado; y aquellos que se desarrollaron a una edad más temprana.^{110,111} Para tales varones, las

decisiones referentes al tamizaje del cáncer de próstata deberán ser individualizadas.¹¹² Deberá informarse a estos varones que tanto los daños conocidos como los beneficios potenciales del tamizaje en una edad más temprana y de una toma de decisiones compartida deberá conllevar un entendimiento de que no existe información comparativa que demuestre que los varones en un riesgo mayor que el promedio para desarrollar cáncer de próstata se beneficiarán más del tamizaje en comparación con aquellos que se encuentran en un riesgo promedio. En el futuro es posible que los individuos que se encuentren en alto riesgo para desarrollar un cáncer de próstata con un fenotipo letal puedan ser identificables en una edad más temprana mediante pruebas genéticas y/o nuevos biomarcadores. Entonces, estos individuos podrían ser seleccionados para que se les haga un tamizaje más intenso, en una edad joven.

En resumen, dada la interpretación por el Panel de la evidencia concerniente a los beneficios y perjuicios de realizar un tamizaje anual en los varones de 40 a 55 años de edad que no se hallan en un mayor riesgo para desarrollar cáncer de próstata y con la escasa frecuencia de los cánceres de próstata fatales que surgen en este grupo de edad, el Panel no recomienda hacer esta práctica como rutina. Se advierte al lector que recuerde que ello no implica que absolutamente no haya ningún beneficio en realizar el tamizaje en este grupo de edad, sabiendo que existen suficientes perjuicios significativos asociados con el tamizaje en este grupo de edad; y que los beneficios probablemente no sean lo suficientemente buenos como para superar a los daños.

55 a 69 Años de Edad

3. **Para los varones de 55 a 69 años de edad, el Panel reconoce que la decisión para pasar por un tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA involucra ponderar los beneficios de reducir la frecuencia del cáncer de próstata metastásico y la prevención de la mortalidad por el cáncer de próstata contra los perjuicios potenciales conocidos en asociación con el tamizaje y el tratamiento. Por esta razón, el Panel recomienda fuertemente una toma compartida de decisiones para los varones de 55 a 69 años de edad que estén considerando pasar por el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA; y proceder de acuerdo con los valores y preferencias de los varones. (Estándar; Fortaleza de la Evidencia: Grado**

B)

Discusión. Si bien existen perjuicios considerables asociados con el tamizaje y como la calidad de la evidencia que sustenta este enunciado es alta (A), el Panel consideró que en los varones entre 55 a 69 años de edad, había suficiente certeza de los beneficios de hacer el tamizaje podrían superar a los daños, de modo tal que se justificó emitir una recomendación en favor de una toma compartida de decisiones en este grupo de edad. Esta recomendación concuerda con la recomendación de grado C emitida por la Fuerza de Trabajo de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF, United States Preventive Services Task Force) actualizada para el año 2018, la cual señala que la decisión de someterse a un tamizaje periódico del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA, deberá ser individualizada en los varones con edades entre 55 a 69 años.¹³ El Panel piensa que no deberá ofrecerse la prueba en un contexto en donde ello no sea práctico, por ejemplo, en un tamizaje basado en la comunidad realizado por los sistemas de salud o por otras organizaciones.

La evidencia en favor de un beneficio con el tamizaje en este contexto es moderada; y se deriva de estudios randomizados y controlados a gran escala. Específicamente, los resultados del estudio ERSPC documentan una reducción del riesgo relativo de la mortalidad específica por cáncer de próstata de 21%, con un seguimiento con una mediana de 11 años.¹⁸ Mientras que la reducción absoluta en la mortalidad específica por el cáncer de próstata fue relativamente pequeña en los primeros análisis (0.10 muertes por 1,000 personas-años, o 1.07 muertes por cada 1,000 varones asignados en forma randomizada), ello puede representar una subestimación del beneficio, dada la longitud del seguimiento en el estudio y el grado de falta de cumplimiento en el grupo de intervención. El seguimiento más prolongado en la población del estudio ERSPC muestra que los beneficios del tamizaje se acumulan con el tiempo, con una reducción en las muertes por cáncer de próstata que fue de 7 por 10,000 varones que pasaron por el tamizaje a 13 por cada 10,000 varones que pasaron por el tamizaje, con un seguimiento más prolongado, de 13 años.¹¹³ Las estimaciones adicionales del beneficio, a partir de modelos matemáticos, sugieren que la reducción absoluta en la mortalidad continuará declinando aún más con un seguimiento más prolongado.²⁴ El análisis en mayor detalle de las sedes individuales dentro de la cohorte del estudio ERSPC también apunta hacia una reducción potencial en la enfermedad metastásica en las poblaciones que pasaron por el tamizaje,

precediendo a la reducción en la mortalidad en promedio en tres años,¹¹⁴ con una reducción absoluta en la incidencia acumulativa de la enfermedad metastásica de 31 casos por cada 10,000 varones, con una mediana de 12 años de seguimiento.⁵⁴

El Panel reconoce que el componente próstata en el estudio PLCO no pudo demostrar un beneficio del tamizaje con una mediana de seguimiento de 13 años,¹⁹ pero atribuye este hallazgo a las elevadas frecuencias de tamizaje en el grupo control, generando un sesgo en el estudio hacia la nulidad. Después de considerar las diferencias en los estudios PLCO y ERSPC, incluyendo la adherencia al protocolo y la contaminación del mismo, hubo una reducción relativa consistente de 25%-30% en las muertes por el cáncer de próstata.¹¹⁵

Cualquier discusión acerca de los beneficios y los perjuicios del tamizaje del cáncer de próstata en los varones de 55 a 69 años de edad deberá considerar la expectativa de vida de cada paciente individual. Los estudios previos han documentado que es improbable que los varones con una expectativa de vida menor de 10 a 15 años obtengan un beneficio por un tratamiento agresivo para un cáncer de próstata localizado;⁹⁸ y, como tal, se infiere que la detección más temprana de la enfermedad asociada con el tamizaje en estos varones probablemente será menos beneficiosa, si es que tuviera algún beneficio después de todo. Hasta este punto, la toma de decisiones compartida deberá incluir una conversación acerca del riesgo inicial de mortalidad del varón por otras condiciones comórbidas, su riesgo individual para desarrollar cáncer de próstata, dados su raza/origen étnico y su historia familiar; y el grado en el cual el tamizaje pudiera influir en su expectativa de vida global y la probabilidad de experimentar morbilidad por el cáncer de próstata o por su tratamiento.

También deberá observarse que están disponibles múltiples abordajes posteriores a una medición de los niveles del PSA (biomarcadores urinarios y en el suero, estudios por imágenes), para identificar a los varones con una mayor probabilidad de albergar un cáncer de próstata y/o una enfermedad con un fenotipo agresivo. Puede considerarse el empleo de nuevos marcadores, estudios por imágenes y/o calculadores para el riesgo, para tomar decisiones en referencia a una biopsia de próstata en los varones con un nivel sospechoso de PSA, apuntando a sustentar las decisiones referentes a una biopsia.

- 4. Para reducir los daños por el tamizaje, podrá preferirse un intervalo de dos años o más para realizar el tamizaje de rutina en**

comparación con un tamizaje anual en aquellos varones que han participado en una toma de decisiones compartida y que decidieron ir por el tamizaje. En comparación con hacer un tamizaje anual, se espera que los intervalos de dos años para el tamizaje preserven la mayoría de los beneficios y reduzcan el sobrediagnóstico y los resultados falsos positivos. (Opción; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Discusión. Mientras que los estudios randomizados y controlados han utilizado intervalos para el tamizaje de dos y cuatro años, no existe evidencia directa que sustente un intervalo específico para realizar el tamizaje. La evidencia disponible está basada mayormente en el modelado; y puede recopilarse cierta evidencia a partir de los estudios randomizados, aunque ninguna de estas investigaciones realmente asignó a los varones en forma randomizada a intervalos diferentes como objetivo primario. Los estudios de modelado^{8,47} han proyectado que realizar el tamizaje en los varones cada dos años preserva la mayoría (por lo menos un 80%) de vidas salvadas en comparación con el tamizaje anual, a la vez que reduce materialmente el número de pruebas, la probabilidad de obtener un resultado falso positivo y el sobrediagnóstico.

Los dos estudios a mayor escala sobre el tamizaje han proporcionado cierta evidencia indirecta acerca de los probables beneficios de un tamizaje más frecuente contra una menor frecuencia. En el estudio ERSPC, una comparación entre la sección de Rotterdam (intervalo entre las pruebas de tamizaje, cuatro años) y la sección sueca (intervalo entre las pruebas de tamizaje, dos años) sugirió que un intervalo de dos años para las pruebas de tamizaje redujo significativamente la incidencia de la enfermedad avanzada.¹¹⁶ La evidencia acerca de la comparación de un intervalo de dos años para las pruebas de tamizaje contra un tamizaje anual fue proporcionada por el estudio PLCO. Este trabajo comparó al tamizaje anual contra un grupo control que tuvo frecuencias de tamizaje similares a las de la población de los Estados Unidos, las cuales corresponden, en promedio, a hacer un tamizaje en promedio cada dos años.²¹ Las tasas de mortalidad por cáncer de próstata fueron similares en los dos grupos a lo largo de 13 años de seguimiento, sugiriendo que hubo poco beneficio con hacer el tamizaje con una frecuencia menor a cada dos años. Adicionalmente, los resultados de un estudio randomizado (Goteborg) y de un estudio caso-control sugieren que no es probable que un intervalo de cuatro años para realizar un nuevo

tamizaje pase por alto un cáncer de próstata curable en valores con un nivel de PSA por debajo de 1.0 ng/mL.^{101, 103}

Al analizar los efectos de una sola medición del PSA para la detección del cáncer de próstata y la mediana de la mortalidad por cáncer de próstata a 10 años, Martin et al. encontraron que si bien hubo una mayor proporción de hombres diagnosticados con cáncer de próstata en el grupo de intervención (4.3%) en comparación con el grupo control en donde no se realizó tal medición (3.6%); y no hubo diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de próstata después de una mediana de seguimiento durante 10 años (0.30 por 1,000 personas-año en el grupo de intervención contra 0.31 en el grupo control).¹¹⁷

Mayores de 70 años

5. El Panel no recomienda hacer como rutina un tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA en los varones mayores de 70 años de edad o en cualquier varón con una expectativa de vida menor de 10 a 15 años. (Recomendación; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Discusión. El Panel reconoce que los varones mayores de 70 años de edad pueden tener una expectativa de vida por encima de 10 a 15 años; y que un pequeño subgrupo de varones mayores de 70 años que se encuentren en un excelente estado de salud podrán beneficiarse de una medición del PSA como tamizaje, pero la evidencia para sustentar la magnitud del beneficio en este grupo de edad es extremadamente limitada. Los varones en este grupo de edad que aceptan ser sometidos a la medición de los niveles del PSA como tamizaje reconocen que existe evidencia contundente que señala que la magnitud del daño con respecto al beneficio aumenta con la edad; y que la probabilidad de un sobrediagnóstico es extremadamente elevada, particularmente en los varones que tienen enfermedad de bajo riesgo.

No está clara la evidencia de un beneficio del tamizaje en este contexto; y además es indirecta. Es posible alcanzar una reducción absoluta en la mortalidad, pero probablemente este efecto será pequeño, con una calificación de C en la calidad. La calidad de la evidencia para el daño sigue siendo alta, o por lo menos mayor con respecto al beneficio (A). La certeza en el equilibrio del perjuicio y el beneficio es moderada como para justificar una recomendación en contra de hacer el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA

como rutina.

La base racional para esta recomendación se fundamenta en la ausencia de evidencia de un beneficio del tamizaje en esta población, con una clara evidencia de perjuicios. En el estudio randomizado ERSPC referente al tamizaje, no hubo una reducción en la mortalidad en los varones de 70 años de edad o más.¹⁸ Si bien los varones en este grupo de edad tienen una mayor prevalencia del cáncer de próstata y una mayor incidencia de tumores fatales, también tienen una mayor mortalidad en comparación con los varones más jóvenes;⁹⁶ y no hay evidencia abrumadora de un beneficio con el tratamiento, especialmente en los varones con una expectativa de vida limitada por debajo de 10 a 15 años.^{97,98} En consecuencia, dada la falta de evidencia directa de un beneficio del tamizaje más allá de los 70 años de edad; y especialmente más allá de los 74 años de edad, así como de información de mayor calidad referente a los perjuicios, el Panel no recomienda realizar tamizaje *de rutina* en este grupo de edad.

Los varones mayores de 70 años de edad que desean pasar por el tamizaje deberán hacerlo después de haber entendido que la relación entre el perjuicio con el beneficio declina con la edad, aunque existe evidencia de que los varones con enfermedad de alto riesgo en este rango de edad podrán beneficiarse de un diagnóstico precoz y un tratamiento rápido a lo largo de una década o menos.⁹⁸ Con el fin de identificar a los varones de mayor edad con una mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento si tuviera lugar el tamizaje, el Panel recomienda dos abordajes. En primer lugar, aumentando el umbral para tomar biopsias sobre la base de la evidencia que señala que los varones con un nivel de PSA por encima de 10 ng/mL tienen una mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento del cáncer de próstata en comparación con aquellos que tienen valores del PSA por debajo de 10 ng/mL.⁹⁶ En segundo término, la discontinuación del tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA en los varones con valores del PSA por debajo de 3 ng/mL, dada la evidencia que señala que estos varones tienen una probabilidad significativamente menor de ser diagnosticados de un cáncer de próstata letal durante sus años de vida restantes en comparación con los varones con niveles del PSA por encima de 3 ng/mL.⁹⁹

La probabilidad de un sobrediagnóstico aumenta conforme los varones envejecen; y es particularmente alta en los varones de edad avanzada con enfermedad de bajo riesgo. Los estudios de modelado acerca del sobrediagnóstico en la población de los Estados Unidos

han estimado que en los varones entre 70 a 79 años de edad, la mitad o más de los casos diagnosticados mediante un tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA, con tales valores en menos de 10 y un puntaje de Gleason en 6 o menos, son realmente sobrediagnosticados. En los varones mayores de 80 años de edad, tres cuartas partes o más de los casos detectados con el tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA, con tales valores en menos de 10 y un puntaje de Gleason en 6 o menos son realmente sobrediagnosticados.¹¹⁸ Debido a los perjuicios de la biopsia, del sobretratamiento y el sobrediagnóstico en esta población, es clave la toma de decisiones compartida y la consideración de los valores y preferencias individuales, así como tomar en cuenta la calidad de vida.

Necesidades en la Investigación y Direcciones para el Futuro

Desde una perspectiva de salud pública, la estrategia actual para el tamizaje del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA no es aceptable, debido a las elevadas frecuencias de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Las estimaciones sugieren que 1 de cada 4 varones en los Estados Unidos diagnosticados con cáncer de próstata albergan enfermedad indolente;⁴³ y que un 90% de todos los varones diagnosticados de cáncer de próstata son tratados. Sin embargo, una recomendación contra el empleo del tamizaje con la medición de los niveles del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ignora los beneficios demostrados que se acumulan con el tiempo para algunos de los varones que pasan por el tamizaje;¹⁸ y no toma en cuenta las preferencias, la edad y la historia familiar de un varón individual. En consecuencia, el Panel reconoce las limitaciones de la literatura actual para informar a los varones acerca del equilibrio entre el perjuicio y el beneficio del tamizaje para el cáncer de próstata, así como en cuanto a la necesidad de realizar mayor investigación en esta área.

Brechas en el Conocimiento. Para que sea exitoso, los beneficios de hacer el tamizaje para el cáncer de próstata deberán superar a los riesgos. Las reducciones en la mortalidad por el cáncer de próstata y en la carga de la enfermedad avanzada deberán exceder a cualquier pérdida de la calidad de vida asociada con el tamizaje y el tratamiento. El Panel identificó cuatro áreas mayores en donde las brechas en el conocimiento evitaron que se haga una evaluación precisa de la magnitud de los beneficios y daños por hacer el tamizaje. En primer lugar, los resultados de los estudios randomizados sobre el cáncer de próstata están limitados a una década. Cualquier beneficio que se acumule más allá de este punto aun tendrá que ser evaluado. Los defensores de la salud pública han subrayado las reducciones substanciales en la calidad de vida que son inmediatas y de larga duración; y que están asociadas con el tratamiento del cáncer de próstata;⁹⁰ sin embargo, estos daños pueden ser equilibrados por las reducciones futuras en la mortalidad por el cáncer de próstata. En segundo término, la ausencia de evidencia de algún beneficio de hacer el tamizaje por fuera del rango de edad entre 55 a 69 años no necesariamente significa que no hay beneficio alguno. Sin embargo, ello excluye a las recomendaciones para la edad de inicio del tamizaje en busca del cáncer de próstata midiendo los niveles del PSA y la edad en la cual debiera discontinuarse dicho tamizaje. Mientras que las

recomendaciones para efectuar el tamizaje en los varones de 40 a 50 años de edad a menudo se hacen bajo la suposición de que estos varones tienen el máximo que ganar debido a que tienen una mayor expectativa de vida; una baja prevalencia de la enfermedad, un tiempo de latencia más prolongado y un tiempo prolongado viviendo con los efectos colaterales del tratamiento, se hace difícil realizar las evaluaciones de los beneficios y los perjuicios. La contraposición de las causas de muerte reduce los beneficios de realizar el tamizaje en los varones mayores de 70 años de edad. En consecuencia, el Panel no estuvo en capacidad de recomendar el tamizaje con la medición de los niveles del PSA como rutina para los varones en un riesgo promedio en quienes la evidencia directa de un beneficio del tamizaje está ausente (esto es, los varones menores de 55 años de edad y aquellos por encima de los 70 años). Tercero, se desconoce el abordaje ideal para realizar un tamizaje seriado con la medición de los niveles del PSA una vez que se haya iniciado. No existe evidencia que señale que el tamizaje anual haya de mejorar la relación entre los beneficios y los perjuicios cuando se le compara contra hacer las pruebas a intervalos de dos a cuatro años – intervalos que han sido asociados con una reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata en los varones entre los 55 y los 69 años de edad.¹⁸ No ha habido comparaciones directas de los diversos intervalos para el tamizaje o estudios comparativos que basen los intervalos para el tamizaje en los niveles iniciales del PSA. En cuarto lugar, no existe evidencia directa de algún beneficio adicional de utilizar el examen de tacto rectal, los derivados del PSA (densidad del PSA, cinética del PSA, niveles del PSA ajustados para la edad), formas moleculares del PSA (proPSA, PSA libre, PSA formando complejos), nuevos biomarcadores urinarios (PCA3), o estudios por imágenes como pruebas primarias de tamizaje. Si bien se ha considerado al examen de tacto rectal como la base del tamizaje, juntamente con el PSA, el Panel no pudo encontrar evidencia que sustente el uso continuo del procedimiento citado como una prueba de tamizaje de primera línea. Para los varones que han pasado por un tamizaje basado en la medición de los niveles del PSA y se presentan para una evaluación, las intervenciones señaladas líneas arriba, incluyendo al examen de tacto rectal y las herramientas para la evaluación del riesgo utilizando los resultados de múltiples pruebas, podrían ser de utilidad en determinar la necesidad de realizar una biopsia de próstata, o la probabilidad de que el cáncer haya sido pasado por alto en una biopsia anterior.

Comunicar estas incertidumbres a los varones, identificar a los varones con una mayor probabilidad de beneficiarse con el tamizaje; e identificar a los varones ya diagnosticados que tienen una mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento, son prioridades para la investigación.

Comunicación. A diferencia de muchas intervenciones en las cuales la proporción entre el beneficio y el daño es alta y la decisión es lo suficientemente clara, el tamizaje en busca del cáncer de próstata es una intervención sensible preferible, para la cual existen opciones razonables de decisión, hacer o no el tamizaje. Por esta razón, el Panel enfatizó la importancia de la toma compartida de decisiones como prerrequisito para hacer el tamizaje. La toma compartida de decisiones implica que los médicos y los pacientes varones tienen información de los resultados referentes al beneficio y el daño antes de una decisión. Se han desarrollado herramientas de apoyo a las decisiones que ayudan a proporcionar esta información, pero se requieren métodos óptimos (pictogramas, textos, por computadora) que comuniquen mejor la incertidumbre a los varones y que permitan tomar decisiones individualizadas acerca del tamizaje. Más aun, las herramientas mejoradas para estimar la expectativa de vida ayudarían a identificar a aquellos con una mayor probabilidad de beneficiarse del tamizaje.

Investigación Clínica. La falta de estudios comparativos sobre la efectividad de hacer un tamizaje y de no hacer el tamizaje con un seguimiento por más allá de una década fue problemática cuando se deseaba elaborar una guía para el tamizaje del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA. Los beneficios absolutos del tamizaje del cáncer de próstata basado en la medición de los niveles del PSA en relación con las cifras de sobrediagnóstico y sobretratamiento de la enfermedad en poblaciones diferentes es un área importante para la investigación en el futuro. Más aun, será importante entender la evaluación del manejo óptimo de los cánceres detectados en el tamizaje y el costo-efectividad de estas opciones antes de tomar decisiones de política a nivel macro con respecto al tamizaje para diagnosticar el cáncer de próstata.

Los investigadores del estudio ERSPC continúan haciendo seguimiento a los varones en los grupos de intervención y control en el estudio de tamizaje a mayor escala realizado hasta la fecha.¹⁸ Un seguimiento más prolongado proporcionará evidencia adicional para ayudar a evaluar los beneficios y los

perjuicios del tamizaje.⁴⁹ Adicionalmente, un seguimiento más prolongado en el estudio ERSPC proporcionará conocimiento acerca de los abordajes óptimos para hacer el tamizaje en términos de los intervalos para hacer las pruebas y los puntos de corte en la edad para discontinuar el tamizaje. Como los varones entre 40 a 50 años de edad no han sido enrolados en estudios randomizados acerca del tamizaje, los resultados modelados serán una prioridad importante en la investigación, a fin de informar acerca de las decisiones en este grupo de edad; y así aclarar las estrategias óptimas para el tamizaje.¹¹⁹ Adicionalmente, el estudio ProtecT,¹²⁰ un trabajo de intervención que compara a la vigilancia activa, la radiación y la prostatectomía en los varones en un estudio a gran escala basado en el tamizaje con la medición de los niveles del PSA, definirá en mayor detalle los beneficios del tamizaje en los varones entre 50 a 69 años de edad, así como las opciones más apropiadas para el manejo después del diagnóstico.

Investigación Básica. La identificación de los varones que se encuentran en un riesgo máximo para desarrollar cáncer de próstata y para que progrese dicha condición habrá de proporcionar una forma de realizar una búsqueda (screening) dirigida; reduciendo, en consecuencia, hacer pruebas innecesariamente, los resultados falsos positivos en las pruebas y la carga que representan un sobrediagnóstico y un sobretratamiento. Se encuentran en desarrollo esfuerzos colaborativos utilizando ácido desoxirribonucleico (ADN) de las líneas germinales para identificar los alelos correspondientes al riesgo.¹²¹ Un mejor entendimiento de la interacción entre los alelos de riesgo heredados y el ambiente (las decisiones referentes al estilo de vida) podría proporcionar un medio potencial para la prevención. Los estudios a futuro de la base genética y epigenética para el desarrollo y la progresión de la enfermedad podrán proporcionar biomarcadores y/o paneles de biomarcadores con una mejor especificidad en comparación con el PSA. Cuando estén disponibles, se requerirá evaluar en estudios cuidadosamente diseñados las herramientas para la evaluación del riesgo que combinan múltiples predictores, a fin de que éstas puedan generalizarse para la población en la cual habrán de ser utilizadas.

REFERENCIAS

1. Gordis L: The Epidemiologic Approach to Evaluating Screening Programs. Epidemiology (4th edition). Saunders 2009; 311.
2. Institute of Medicine: Clinical practice guidelines we can trust. National Academy of Sciences; 2011. <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx.ref>
3. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. BJU Int 2009; **104**: 294.
4. Atkins D, Best D, Briss PA et al: GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; **328**: 1490.
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 401.
6. Hsu C and Sandford BA: The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. Practical Assessment, Research & Evaluation 2007; **12**: 1.
7. 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.
8. Gulati R, Gore JL and 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.
9. Gulati R, Inoue L, Katcher J et al: Calibrating disease progression models using population data: a critical precursor to policy development in cancer control. Biostatistics 2010; **11**: 707.
10. Gulati R, Tsodikov A, Wever EM et al: The impact of PLCO control arm contamination on perceived PSA screening efficacy. Cancer Causes Control 2012; **23**: 827.
11. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S et al: Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med 2009; **151**: 738.
12. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB et al: Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008; **149**: 659.
13. US Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer. US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2018; **319**: 1901.
14. GLOBOCAN: Prostate cancer incidence and mortality worldwide in 2008: Summary. GLOBOCAN (IARC), Section of Cancer Information 2008; <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp>.
15. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM et al: Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2010; **341**: c4543
16. Ilic D, O'Connor D, Green S et al: Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. BJU Int 2011; **107**: 882.
17. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al: Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncology 2010; **11**: 725.
18. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012; **366**: 981.
19. 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.
20. Kerkhof M, Roobol MJ, Cuzick J et al: Effect of the correction for non-compliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). Int J Cancer 2010; **127**: 2639.
21. 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.
22. Wolters T, Roobol MJ, Steyerberg EW et al: The effect of study arm on prostate cancer treatment

- in the large screening trial ERSPC. *Int J Cancer* 2010; **126**: 2387.
23. Loeb S, Vonesh EF, Metter EJ et al: What is the true number needed to screen and treat to save a life with prostate-specific antigen testing? *J Clin Oncol* 2011; **29**: 464.
 24. Gulati R, Mariotto AB, Chen S et al: Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer screening are more favorable than previous short-term estimates. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1412.
 25. Heijnsdijk EAM, de Koning A, Wever EM et al: Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; **101**: 1833.
 26. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A et al: Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *JNCI* 2009; **101**: 374.
 27. Carlsson S, Aus G, Wessman C, et al: Anxiety associated with prostate cancer screening with special reference to men with a positive screening test (elevated PSA): Results from a prospective, population-based, randomised study. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 2109.
 28. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu Z et al: Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012; **61**: 1110.
 29. Nam RK, Saskin R, Lee Y et al: Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013; **189**: S12.
 30. Macefield RC, Lane JA, Metcalfe C, et al: Do the risk factors of age, family history of prostate cancer or a higher prostate specific antigen level raise anxiety at prostate biopsy? *Eur J Cancer* 2009; **45**: 2569.
 31. Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs HG et al: Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 925.
 32. Johansson E, Steineck G, Holmberg L et al: Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncology* 2011; **12**: 891.
 33. Wever EM, Draisma G, Heijnsdijk EA et al: Prostate-specific antigen screening in the United States vs in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 352.
 34. Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, et al: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1310.
 35. Siegel R, Naishadham D and Jemal A: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; **62**: 10.
 36. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 7.
 37. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J et al: International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; **61**: 1079.
 38. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C et al: Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol* 2008; **9**: 445.
 39. Williams N, Hughes LJ, Turner EL et al: Prostate-specific antigen testing rates remain low in UK general practice: a cross sectional study in six English cities. *BJU Int* 2011; **108**: 1402.
 40. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.
 41. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL et al: Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; **325**: 740.
 42. Lu-Yao G, Albersen PC, Stanford JL et al: Screening, treatment, and prostate cancer mortality in the Seattle area and Connecticut: fifteen-year follow-up. *J Gen Intern Med* 2008; **23**: 1809.

43. Telesca D, Etzioni R and Gulati R: Estimating lead time and overdiagnosis associated with PSA screening from prostate cancer incidence trends. *Biometrics* 2008; **64**: 10.
44. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A et al: The prostate cancer condundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer*. 2012; **118**: 5955.
45. Draisma G, Boer R, Otto SJ et al: Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 868.
46. Gulati R, Wever EM, Tsodikov A et al: What if I don't treat my PSA-detected prostate cancer? Answers from three natural history models. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; **20**: 740.
47. Etzioni R, Cha R and Cowen ME: Serial prostate specific antigen screening for prostate cancer: a computer model evaluates competing strategies. *J Urol* 1999; **162**: 741.
48. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 2000; **284**: 1399.
49. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A et al: Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Eng J Med* 2012; **367**: 595.
50. Wu GH, Auvinen A, Yen AM et al: The impact of interscreening interval and age on prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2012; **61**: 1011.
51. Barry MJ and Edgman-Levitan S: Shared decision making--pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012; **366**: 780.
52. 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.
53. Grubb RL 3rd, Pinsky PF, Greenlee RT et al" Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int* 2008; **102**: 1524.
54. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S et al: Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012; **62**: 745.
55. Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O et al: Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004; **46**: 717.
56. Labrie F, Canda sB, Cusan L et al: Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year followup of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004; **59**: 311.
57. Pinsky PF, Andriole GL, Kramer BS et al: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Project Team. Prostate biopsy following a positive screen in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *J Urol*.2005; **173**: 746.
58. Mettlin CJ, Murphy GP, Rosenthal DS et al: The National Cancer Data Base report on prostate carcinoma after the peak in incidence rates in the US The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; **83**: 1679.
59. Cronin KA, Feuer EJ, Clarke LD et al: Impact of adjuvant therapy and mammography on U.S. mortality from 1975 to 2000: comparison of mortality results from the cisnet breast cancer base case analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006; **36**: 112.
60. Berry DA, Cronin KA, Plevritis et al: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1784.
61. McNaughton-Collins MF and Barry MJ: One man at a time, resolving the PSA controversy. *New Engl J Med* 2011; **365**: 1951.
62. Berger AP et al: Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004; **171**: 1478.

63. Rodriguez LV and Terris MK: Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; **160**: 2115.
64. Loeb S et al: Complications After Prostate Biopsy: Data From SEER-Medicare. *J Urol* 2011; **186**: 1830.
65. Al-Hasan MN et al: Antimicrobial resistance trends of Escherichia coli bloodstream isolates: a population-based study, 1998-2007. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 169.
66. Taylor AK et al: Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol* 2012; **187**: 1275.
67. Abughosh Z et al: A Prospective Randomized Trial of Povidone-Iodine Prophylactic Cleansing of the Rectum Prior to Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy. *J Urol* 2012; **189**: 1326.
68. Wolf JS, Jr et al: Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol* 2008; **179**: 1379.
69. Nelson HD, Tyne K, Naik A et al: Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; **151**: 727.
70. Gotzsche PC and Nielsen M: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **4**: CD001877.
71. Hewitson P, Glasziou P, Watson E et al: Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1541.
72. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH et al: Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *NEJM* 2013; **368**: 436.
73. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD et al: Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. *JAMA* 2010; **304**: 2373.
74. Liu D, Lehmann HP, Frick KD et al: Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol* 2012; **187**: 1241.
75. Fang F et al: Immediate Risk of Suicide and Cardiovascular Death After a Prostate Cancer Diagnosis: Cohort Study in the United States. *JNCI* 2010; **102**: 307.
76. van den Bergh RCN et al: Do Anxiety and Distress Increase During Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer? *J Urol* 2010; **183**: 1786.
77. O'Connor AM, Wennberg JE, Legare F et al: Toward the 'tipping point': decision aids and informed patient choice. *Health Aff (Millwood)* 2007; **26**: 716.
78. Charles C, Gafni A and Whelan T: Shared decision-making in the clinical encounter: what does it mean? (Or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997; **44**: 681.
79. Mulley A, Trimble C and Elwyn G: Patient preferences matter: stop the silent misdiagnosis. The Kings Fund 2012. http://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/patients-preferences-matter-may-2012.pdf. Accessed December 18, 2012.
80. Charles C, Gafni A and Whelan T: Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared decision-making model. *Soc Sci Med* 1999; **49**: 651.
81. Elwyn G, Frosch D, Thompson R et al: Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012; **27**: 1361.
82. Stacey D, Bennett CL, Stacey D et al: Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD001431.
83. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB et al: American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; **60**: 70.
84. International Patient Decision Aids Standards (IPDAS) Collaboration. What are patient decision aids? <http://ipdas.ohri.ca/what.html>. Accessed December 18, 2012.

85. Volk RJ, Hawley ST, Kneuper S et al: Trials of decision aids for prostate cancer screening: a systematic review. *Am J Prev Med* 2007; **33**: 428.
86. Merrill RM and Weed DL: Measuring the health burden of cancer in the United States through lifetime and age-conditional risk estimates. *Ann Epidemiology* 2001; **11**: 547.
87. 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.
88. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT et al: Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; **289**: 2695.
89. 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.
90. Moyer VA on behalf of the US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012; **157**: 120.
91. Welch HG and Albertsen PC: Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 1325.
92. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR et al: Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and prostate cancer screening. *Med Care* 2013; **51**: 295.
93. Mohan R, Beydoun H, Beydoun M et al: Self-rated health as a tool for estimating health-adjusted life expectancy among patients newly diagnosed with localized prostate cancer: A preliminary study. *Qual Life Res* 2011; **20**: 713.
94. Howard K, Barratt A, Mann GJ et al: 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.
95. Carter BS, Bova GS, Beaty GH et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; **150**: 797.
96. Albertsen PC, Moore DF, Shih W et al: Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 1335.
97. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1708.
98. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al: Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; **367**: 203.
99. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A et al: Prostate specific antigen testing among the elderly--when to stop? *J Urol* 2009; **181**: 1606.
100. Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL et al: Risk-based prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012; **61**: 652.
101. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T et al: Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010; **341**: c4521.
102. Carter HB, Epstein JI, Chan DW et al: Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997; **277**: 1456.
103. Aus G, Damber JE, Khatami A et al: Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1857.
104. 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.
105. Li J, Djenaba JA, Soman A et al: Recent trends in prostate cancer incidence by age, cancer stage, and grade, the United States, 2001-2007. *Prostate Cancer* 2012; **2012**: 691380.

106. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD et al: High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; **8**: 439.
107. Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M et al: Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate* 2003; **54**: 238.
108. 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.
109. Carlsson SA, Ulmert M, Gerdtsson D et al: Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50 -54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol* 2017; **71**: 46.
110. 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.
111. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK et al: Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 414.
112. Brawley OW: Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol* 2012; **30**: 195.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. van Leeuwen PJ, Roobol MJ, Kranse R et al: Towards an optimal interval for prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012; **61**: 171.
117. Martin RM, Donovan JL, Turner EL: Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality. The CAP randomized clinical trial. *JAMA* 2018; **319**: 883.
118. Gulati R, Wever EM, Tsodikov A et al: What if I don't treat my PSA-detected prostate cancer? Answers from three natural history models. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; **20**: 740.
119. Mandelblatt J, Schechter C, Levy D et al: Building better models: If we build them, will policy makers use them? Toward integrating modeling into health care decisions. *Med Decis Making* 2012; **32**: 656.
120. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM et al: Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 3095.
121. Amin AI, Olama A, Kote-Jarai Z, Schumacher FR et al: A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Hum Mol Genet* 2013; **22**: 408.