



Revisión

Utilidad del PSA en el cribado del cáncer de próstata en la perspectiva de la medicina personalizada

Usefulness of PSA in prostate cancer screening in the perspective of personalized medicine

Xavier Filella

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular (CDB). IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. Comisión de Medicina de Laboratorio Basada en la Evidencia de la SEQC^{ML}. Comisión de Marcadores Biológicos del Cáncer de la SEQC^{ML}. Barcelona

Recibido: 04/05/2022
Aceptado: 18/08/2022

Correspondencia: Xavier Filella. Hospital Clínic.
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona
e-mail: xfilella@clinic.cat

Palabras clave:

PSA. Cribado. Cáncer de próstata.
Medicina personalizada.

RESUMEN

En 2012, el US Preventive Services Task Force recomendó no realizar el cribado del cáncer de próstata basado en PSA debido a la escasa o a la nula reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata y a los daños relacionados con la evaluación y los posibles tratamientos, que podrían ser innecesarios. Sin embargo, los abordajes restrictivos pueden retrasar el diagnóstico, con la consiguiente migración de la enfermedad a estadios más avanzados. Asimismo, recientemente ha habido cambios que han llevado a repensar la estrategia del cribado del cáncer de próstata más allá de la dicotomía entre cribar a todos los sujetos o a nadie.

De hecho, actualmente existen nuevas herramientas para definir una estrategia más eficiente. En primer lugar, debemos mencionar la vigilancia activa, encaminada a reducir el sobretratamiento de la enfermedad. En segundo lugar, debemos señalar las herramientas de estratificación de riesgo y los nuevos biomarcadores relacionados con la agresividad del tumor. En tercer lugar, cabe destacar la aportación de la resonancia magnética multiparamétrica, ya que permite realizar la biopsia solo en aquellos individuos con una alta probabilidad de presentar un tumor. Finalmente, varios estudios subrayan la utilidad de un PSA basal para predecir el futuro diagnóstico del cáncer de próstata. Con base en todos estos cambios, la European Association of Urology recomienda actualmente una estrategia personalizada de cribado del cáncer de próstata.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00129

Filella X. Utilidad del PSA en el cribado del cáncer de próstata en la perspectiva de la medicina personalizada. Rev Med Lab 2022;3(2):63-73

Keywords: PSA. Screening. Prostate cancer. Personalized medicine.

ABSTRACT

In 2012, the US Preventive Services Task Force recommended against prostate cancer screening based on PSA, because a small or no reduction in prostate cancer-specific mortality in screened subjects and the harms related to subsequent evaluation and treatments, underlying that some of which may be unnecessary. However, restrictive approaches can cause a delay in diagnosis in a significant number of cases, with the consequent migration of the disease to more advanced stages. Furthermore, in recent years, there have been various changes that have led to a rethinking of prostate cancer screening strategy beyond the dichotomy between to screen all subjects or screen none.

In fact, currently there are new tools that allow us to define a more efficient screening strategy. We must first mention active surveillance as a way to reduce overtreatment of prostate cancer. Secondly, we must point out the risk stratification tools and the new biomarkers related to the aggressiveness of prostate cancer. Thirdly, it should be underlined the contribution of multiparametric magnetic resonance imaging, since it allows a biopsy to be performed only in those individuals with a high probability of presenting a tumor. Finally, several studies underline the usefulness of a baseline PSA to predict the future diagnosis of prostate cancer. Based on all these changes, the European Association of Urology currently recommends a personalized prostate cancer screening strategy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más frecuente en el mundo en el sexo masculino, según datos de Globocan para el año 2020 (1). El CaP es además el tumor más frecuente en varones en los países occidentales (1), donde se ha observado un progresivo aumento de su incidencia, que llegó a un pico máximo durante el año 2007, probablemente relacionado con el empleo generalizado de la determinación del antígeno específico de la próstata (PSA) en su detección, así como al progresivo envejecimiento de la población (2).

Por otro lado, el CaP sigue siendo una causa frecuente de muerte por cáncer. Se calcula que en 2020 fue la causa de 78 800 muertes en Europa (3) y de 375 000 en el mundo (1). El diagnóstico precoz aparece, pues, como una oportunidad para reducir los efectos perniciosos del CaP dada la disponibilidad de un tratamiento curativo si se aplica cuando el tumor está localizado en la próstata.

Sin embargo, pese a que el cribado oportunista es una práctica usual que cada año genera numerosas determinaciones de PSA en individuos asintomáticos, la medida de PSA como herramienta en la detección del CaP ha sido y sigue siendo motivo de discusión. La detección de muchos tumores indolentes sin significación clínica, que podría suponer hasta el 50-60 % de los nuevos diagnósticos, se traduce en un importante sobrediagnóstico y sobretratamiento (4). Los datos del *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), según la actualización publicada en 2011 tras 13 años de seguimiento, muestran que la práctica del cribado se relaciona con una mayor inci-

dencia de tumores con un bajo riesgo de progresión, de manera que, si estos tumores son el 56,4 % de los casos diagnosticados en el grupo en que se practica el cribado, descienden al 39,1 % en el grupo control (5). La diferenciación de tumores con un bajo y un alto riesgo de progresión es, por tanto, el primer desafío que debe afrontar y resolver un programa efectivo de cribado del CaP.

CRIBADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON PSA: LA CONTROVERSI QUE REHÚSA MORIR

La utilidad del cribado del CaP con PSA se ha valorado a través de dos estudios aleatorizados que se han llevado a cabo en Europa y Estados Unidos, denominados *ERSPC* y *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian screening trial* (PLCO), respectivamente. Los primeros resultados de ambos estudios se publicaron en 2009 y llegaron a conclusiones opuestas. En el estudio europeo, que incluyó a 162 387 varones de 8 países, se observó, tras un seguimiento medio de 9 años, una disminución del 20 % en la mortalidad específica por CaP en el grupo en el que se realizó el cribado (6). En cambio, en el estudio americano, que incluyó a 76 693 varones, no se observaron diferencias en la mortalidad se realizara o no el cribado tras un seguimiento de 7-10 años (7). La publicación en 2009 de estos resultados en *New England Journal of Medicine* venía acompañada de un significativo editorial titulado "La controversia que rehúsa morir" (8). Pasados los años, el debate sobre la conveniencia de realizar el cribado del CaP con medidas de PSA sigue vigente (9).

De hecho, los resultados que han ido obteniéndose en las sucesivas actualizaciones de los estudios europeo y americano, cada vez con mayor tiempo de seguimiento, han sido contrapuestos en cada una de sus sucesivas actualizaciones. Así, según los datos obtenidos en el ERSPC, ha seguido observándose una disminución de la mortalidad debida al CaP en el grupo de cribado de alrededor del 20 % (5,6,10,11). En cambio, no se han observado diferencias entre el grupo de cribado y el grupo control en los datos que ha ofrecido el estudio americano, ni siquiera cuando ha ido aumentando considerablemente el tiempo de seguimiento (7,12-14).

Adicionalmente, en un estudio más reciente realizado en el Reino Unido y denominado *Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer*, tampoco se han encontrado diferencias en la mortalidad debida a CaP en el grupo de cribado con respecto al grupo control, si bien el estudio prevé una única determinación de PSA en el grupo intervención y tiene un tiempo medio de seguimiento de únicamente 10 años, con tan solo un 40 % de cumplimiento de la biopsia cuando está indicada (15).

SOCIEDADES QUE SE MANIFIESTAN EN CONTRA DEL CRIBADO

En 2011, el *US Preventive Services TaskForce* (USPSTF) publicaba una revisión de la evidencia existente en aquel momento sobre la utilidad del cribado del CaP (16). El documento valoraba los beneficios y los riesgos del cribado del CaP tras analizar seis ensayos aleatorizados que se seleccionaban por su calidad metodológica. Los autores concluían que la disminución de la mortalidad por CaP que resultaba del cribado con PSA era escasa o nula. A la vez, indicaban que el cribado se asociaba con diversos riesgos asociados tanto a la evaluación de los pacientes con PSA elevado como al tratamiento aplicado cuando se diagnosticaba un CaP. Los autores subrayaban que, en algunos casos, este tratamiento podía ser innecesario; obviamente, se referían a los tumores con un bajo riesgo de progresión.

Aquel mismo año se publicó una revisión sistemática Cochrane en la que se concluía que el cribado no reduce la mortalidad por CaP (17). La revisión subrayaba posibles perjuicios de la práctica del cribado relacionados tanto con el sobrediagnóstico como con el elevado número de falsos positivos del PSA, a la vez que hacía referencia a los efectos adversos que se asocian a la biopsia, como la infección, la hemorragia y el dolor.

Ambos documentos han tenido una gran influencia en las recomendaciones sobre la práctica del cribado del CaP y la mayoría de las sociedades científicas han sido, a partir de aquel momento, mucho más restrictivas, de manera que el número de determinaciones de PSA empezó a disminuir (18). Hasta ese momento, la posición del USPSTF frente al cribado con PSA del CaP era bastante restrictiva, puesto que era contraria al empleo de PSA en varones de más de 75 años, a la vez que subrayaba

que la evidencia existente era insuficiente para evaluar correctamente el balance entre beneficios y riesgos en varones más jóvenes. En 2012, el USPSTF dio un paso más e hizo pública una recomendación rotundamente contraria al cribado del CaP en todas las edades (19).

En esta misma línea, en 2013, la guía clínica del *American College of Physicians* explicaba que debe informarse al paciente del limitado potencial del cribado, así como de sus riesgos, a la vez que subrayaba que el PSA no es tan solo un simple test que se mide en sangre, sino que abre la puerta a la realización de más pruebas y a un posible tratamiento para pacientes que pueden no necesitarlo (20). Esta misma sociedad publicó en 2016 un documento titulado *Choosing Wisely in Preventive Medicine*, que presentaba cinco recomendaciones para una práctica sabia de la medicina, entre las cuales figuraba no realizar un cribado del CaP basado en determinaciones de PSA (21). Esta es también la posición del *National Screening Committee* del Reino Unido, que en la revisión de sus recomendaciones de octubre de 2020 se declaró contrario a la práctica del cribado del CaP basado en PSA (22).

LAS RECOMENDACIONES EN ESPAÑA SOBRE EL CRIBADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Actualmente, en España, según GuíaSalud (2013), organismo del Sistema Nacional de Salud, se recomienda no realizar de forma sistemática la determinación de PSA a individuos asintomáticos sin antecedentes familiares de primer grado de CaP (23). Igualmente, la ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública, fechada en 2019, indicaba que el balance entre beneficios y riesgos del cribado es negativo (24).

Por su parte, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (Semergen) se muestra reacia al cribado en población asintomática, puesto que, según se indica, no hay una evidencia científica suficiente que lo avale. Además, los riesgos que resultan de dicha práctica son numerosos (25). En este mismo sentido, dentro del proyecto "Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España", de 2018, que se puso en marcha por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para acordar recomendaciones de "no hacer" basadas en la evidencia científica, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, en una de sus recomendaciones, indicaba "no realizar de forma sistemática la determinación de PSA a individuos asintomáticos sin antecedentes familiares de primer grado de cáncer de próstata" (26).

También, la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio, en el documento *Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer* (2021), señala que no se ha conseguido demostrar de manera fehaciente que el cribado reduzca la mortalidad y recomienda que la decisión ha de tomarla el paciente tras ser convenientemente informado (27).

IMPACTO DE LAS RECOMENDACIONES DEL USPSTF EN LA INCIDENCIA DE PACIENTES CON METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO

Tras la implementación del PSA en la detección del CaP se ha observado, según datos del Walter Reed Army Medical Center de Washington correspondientes al periodo 1988-1998, un aumento de la supervivencia a los 5 años junto con una drástica reducción en la mortalidad causada por este tumor, que probablemente se relacionaba, al menos en parte, con el menor número de pacientes que se diagnosticaban con metástasis, de manera que el porcentaje de pacientes que presentaba enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico disminuyó del 14,1 % al 3,3 % entre 1988 y 1998 (28).

Una revisión de los resultados correspondientes a 12 939 pacientes diagnosticados de novo de CaP metastásico entre los años 2004 y 2014, e incluidos en la base de datos americana SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), indica que el número de casos que debuta con metástasis aumentó entre 2004 y 2014 del 1,9 a 2,4 por 100 000 habitantes, a la vez que disminuyó la edad de presentación de CaP diseminado (29).

Por ello, la recomendación americana del USPSTF fechada en 2012, en la que se pronunciaba en contra de la práctica del cribado del CaP, ha generado dudas en relación a un posible aumento del número de pacientes que, en ausencia de cribado, debutan con metástasis (30).

El estudio europeo ERSPC apunta en este mismo sentido. Los datos publicados en 2012, y con una mediana de seguimiento de 11 años, indican que el porcentaje de pacientes con metástasis o PSA superior a 100 µg/L era del 2,6 % en el grupo de cribado, mientras que ascendía al 7,9 % en el grupo control (10). En este mismo estudio, y con una mediana de seguimiento de 12 años, se muestra que había 256 pacientes con CaP metastásico en el grupo de cribado y 410 en el grupo control. De ello resulta una incidencia acumulada del 0,67 % y del 0,86 % por cada 1000 varones, respectivamente ($p < 0,001$) (31). Estas diferencias se confirmaron en una actualización posterior publicada en 2019, en la que los porcentajes de pacientes con CaP metastásico fueron del 4 % en el grupo de cribado y del 9,6 % en el grupo control (5).

Observamos en todos estos estudios que la decisión de no hacer el cribado del CaP con PSA permite ciertamente reducir el sobrediagnóstico de esta enfermedad y evita los muchos efectos adversos relacionados tanto con la biopsia como con el posible tratamiento en caso de que se diagnostique un CaP. Sin embargo, no hacer el cribado tiene como contrapartida un retraso en el diagnóstico en un número apreciable de casos, con el consiguiente empeoramiento del pronóstico.

La valoración de la idoneidad del cribado del CaP con PSA debe, pues, evaluarse junto a los riesgos derivados de hacer medidas de PSA, los posibles riesgos derivados de no hacerlas, en el sentido de que ello puede favorecer una migración de la enfermedad hacia

estadios más avanzados. En este sentido, la recomendación americana del USPSTF correspondiente a 2018 sobre el cribado del CaP era menos restrictiva que en 2012. Así, si bien subrayaba que el cribado tiene un beneficio pequeño, también indicaba que para varones de edades comprendidas entre los 55 y los 69 años se debería alcanzar una decisión compartida entre médico y paciente sobre la oportunidad del cribado valorando sus riesgos y sus beneficios y teniendo en cuenta las preferencias del paciente (32).

VIGILANCIA ACTIVA

La vigilancia activa se ha propuesto como una manera de soslayar los inconvenientes asociados al sobretratamiento del CaP, de manera que un tratamiento radical solo se aplique en aquellos pacientes que lo precisen. El CaP es un tumor con una alta prevalencia, como lo muestra la elevada presencia de tumores no diagnosticados en las autopsias, especialmente a partir de los 70 años (33). Su pronóstico es, por tanto, muy heterogéneo, puesto que incluye desde tumores indolentes con una muy baja probabilidad de progresión, que incluso pueden no haber sido diagnosticados en vida del paciente, hasta tumores agresivos que requieren un tratamiento precoz.

La disponibilidad de indicadores que permitan clasificar el CaP en función de su riesgo de progresión ha permitido individualizar el tratamiento para cada situación. Existen distintas clasificaciones para estratificar el riesgo de progresión del CaP. Entre ellas destaca la de D'Amico, que reconoce un mejor pronóstico en pacientes con grados de Gleason inferiores a 7 (grado 1 según la modificación de la ISUP) y una concentración de PSA ≤ 10 µg/L (34). Incluso algunos autores han sugerido que los tumores con un grado de Gleason 6 o inferior (grado 1 de la ISUP) no deberían etiquetarse como cáncer, puesto que tienen un potencial extremadamente bajo de causar metástasis (35), aunque es un tema polémico.

En todo caso existen trabajos que afirman que aquellos pacientes con un tumor indolente pueden beneficiarse de la vigilancia activa como alternativa a un tratamiento radical, bien sea este una prostatectomía o un tratamiento con radioterapia, que deberían reservarse para tumores clínicamente significativos (36). La vigilancia activa consiste en diferir el tratamiento hasta aquel momento en el que se observa la progresión del tumor. Para ello el paciente es cuidadosamente seguido mediante medidas seriadas de PSA, así como con la realización periódica de un tacto rectal, de una resonancia magnética y de una biopsia prostática, con objeto de valorar un posible aumento en el grado de Gleason del tumor.

Los programas de vigilancia activa van dirigidos preferentemente a varones jóvenes con el objeto de evitar los efectos adversos que puede comportar todo tratamiento radical. En general, se incluyen pacientes

con un tumor con grado de Gleason inferior a 7 (grado 1 de la ISUP) y un PSA inferior a 10 µg/L, si bien, cuando se trata de pacientes con una próstata voluminosa, pueden incluirse pacientes con PSA superior, pero con una densidad de PSA (correspondiente al índice entre la concentración de PSA y el volumen de la próstata) menor a 0,15 (37).

DATOS RECIENTES SOBRE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ERSPEC EUROPEO Y PLCO AMERICANO

Las diferencias en los resultados obtenidos en los estudios ERSPEC (6) y PLCO (7) han marcado en buena parte la evolución de la controversia en torno a la conveniencia de practicar o no el cribado del CaP mediante determinaciones de PSA. Hay tres datos adicionales que debemos considerar para valorar adecuadamente los resultados disponibles de estos estudios.

En primer lugar, el estudio americano PLCO presenta una importante contaminación con medidas de PSA en la rama control, que ha sido cifrada entre el 42 y el 50 % (38), mientras que en el estudio europeo ERSPEC ha sido estimada como inferior al 15 % (39). De hecho, los propios autores del ensayo americano reconocen que el estudio debe considerarse como una comparación entre un programa organizado de cribado frente a un programa de cribado oportunista (13), a la vez que concluyen que el ensayo americano PLCO no responde finalmente a la cuestión de la eficacia del cribado del CaP (38).

En segundo lugar, debemos considerar que las conclusiones opuestas de ambos estudios pueden estar relacionadas con las distintas particularidades que los caracterizan. Además del citado impacto desigual de la contaminación con medidas de PSA en el grupo control, afecta, por ejemplo, la diferente intensidad del cribado en ambos estudios o el porcentaje de biopsias realizadas cuando el cribado es positivo, de manera que, si en el ensayo europeo fue del 86 %, en el americano fue de tan solo el 35 %. Un estudio de microsimulación elaborado por De Koning y cols. (40) minimiza estas diferencias y, por tanto, sus conclusiones mejoran las que se sostienen en la simple agregación de resultados que ofrecen los metaanálisis. Los autores de este estudio concluyen que, soslayando estos inconvenientes, los resultados de ambos estudios serían mucho más similares. De forma semejante, también mediante un estudio de microsimulación, se ha observado que las diferencias presentes en los resultados de los ocho centros participantes en el estudio europeo serían menores si se obviara la variabilidad existente en su diseño y realización (41).

En realidad, los estudios de cribado se alejan de lo que sería un programa ideal. Los estudios de simulación sugieren que, en circunstancias de cribado ideales (sin contaminación con medidas de PSA en la rama

control, riguroso seguimiento del protocolo y cumplimiento de las recomendaciones de realización de una biopsia), la disminución de la mortalidad debida a CaP en el grupo de cribado con PSA con respecto al grupo de no intervención llegaría a ser de alrededor del 40 % (40).

Finalmente, y en tercer lugar, hay que subrayar que los resultados del estudio europeo no solo han ido confirmándose en las sucesivas actualizaciones que se han publicado, sino que se han visto reforzados conforme ha ido aumentando el tiempo de seguimiento. Así, con 13 años de seguimiento se observaba una reducción en la mortalidad por CaP del 21 %, que aumentaba hasta el 27 % cuando se consideraban los incumplimientos del protocolo (11). La última actualización de datos, publicada en 2019, confirma estos resultados. Se observaba que la diferencia absoluta en mortalidad entre los grupos de cribado y de control se incrementa desde 0,14 % a los 13 años de seguimiento hasta el 0,18 % a los 16 años de seguimiento (5). Igualmente, el número de casos que es necesario cribar para evitar una muerte por CaP desciende desde 48 en el primer informe publicado con 9 años de seguimiento hasta 18 en la actualización correspondiente a los 16 años de seguimiento (5).

NUEVOS MARCADORES TUMORALES EN LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Es conocida la falta de especificidad del PSA como herramienta para la detección de CaP, de manera que se calcula que únicamente el 25 % de las biopsias son positivas en pacientes con PSA elevado. Por ello, se han diseñado diversas estrategias encaminadas a disminuir el elevado número de biopsias negativas, que incluyen desde la densidad de PSA hasta el porcentaje de PSA libre, así como nuevos biomarcadores, entre los que cabe citar el 4kscore, el Prostate Health Index (PHI) y el test Estocolmo 3 (S3M). Estos nuevos biomarcadores no solo deberían mejorar la especificidad obtenida con el PSA, sino que, además, deberían relacionarse con la agresividad del tumor con el objeto de reducir el sobrediagnóstico de esta enfermedad.

El test 4kscore ha sido diseñado como un test cuyo objetivo no es la detección del CaP, sino la detección de CaP de alto riesgo. Este test incluye la determinación de PSA, PSA libre, PSA intacto y la calicreína humana de tipo 2 (hk2), que se combinan con la edad del paciente, el resultado del tacto rectal y la posible existencia de una biopsia negativa previa. Los primeros resultados disponibles para este test, que mostraban áreas bajo la curva superiores a 0,80 (42), han sido posteriormente confirmados a través de un estudio prospectivo multicéntrico que muestra su eficacia para ahorrar biopsias con una mínima pérdida de tumores de alto grado (43). No muy distintos son los resultados de PHI, que incluye la medida de PSA total y libre y de la fracción -2 de proPSA. Se ha indicado su relación con la agresividad

del tumor, así como su mayor área bajo la curva con respecto a PSA o al porcentaje de PSA libre, con una utilidad elevada en pacientes con una próstata de tamaño pequeño o mediano (42,44,45).

El test S3M incluye la determinación de cinco biomarcadores plasmáticos (PSA, PSA libre, hK2, citocina inhibidora de los macrófagos 1 (MIC1) y β -microseminoproteína [MSMB]), junto a un panel de 254 polimorfismos de nucleótido único (SNP) relacionados con CaP y diversos datos demográficos y clínicos (edad, historia familiar de CaP y la posible existencia de una biopsia negativa previa). Este test supera la eficacia diagnóstica del PSA en la detección de CaP de alto riesgo, con un área bajo la curva superior a 0,80 (46). En un estudio piloto realizado en Stavanger (Noruega), con la participación de 4784 individuos, se ha valorado la sustitución de la medida de PSA por el test S3M e indica que este permite aumentar la detección de CaP clínicamente significativo a la vez que disminuye el número de tumores indolentes diagnosticados (47).

PSA EN LA PREDICCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los marcadores tumorales pueden estar elevados en pacientes con diversas enfermedades benignas, principalmente en relación a un déficit en su metabolización y eliminación o bien a causa de un componente inflamatorio o hiperplásico importante (48). La hiperplasia benigna de próstata es la principal causa de falsos positivos en el caso del PSA. Esto plantea un problema de diagnóstico diferencial con el CaP, puesto que ambas enfermedades son particularmente frecuentes a partir de los 60 años. Sin embargo, la especificidad del PSA es mucho mayor en pacientes jóvenes, cuando la próstata aún no ha empezado a agrandarse. Ello ha suscitado que algunos autores propugnen el uso de un valor discriminante ajustado a la edad del paciente y, de hecho, en el estudio europeo ERSPC se decide la realización de biopsia a partir de una concentración de PSA de 3 $\mu\text{g/L}$ o incluso inferior.

La elevada especificidad del PSA en la mayoría de sujetos jóvenes es el dato que explica su capacidad para predecir el desarrollo de un CaP años o incluso décadas antes de ser diagnosticado, como han mostrado diversos estudios. Esta observación sugiere que la liberación del PSA a la sangre sería un hecho temprano en el proceso de desarrollo del tumor o incluso, como también se ha propuesto, la posible implicación del PSA en el desarrollo inicial de la carcinogénesis (49).

Los primeros datos que describen la capacidad del PSA para predecir el futuro diagnóstico de un CaP se publicaron en 1994 por Stenmann y cols. (50) tras evaluar una cohorte de 21 172 sujetos de edades comprendidas entre los 45 y los 84 años que habían tomado parte en un programa de cribado realizado en Finlandia entre 1968 y 1973. Los autores concluían que una elevación de PSA superior a 2,5 $\mu\text{g/L}$ permitía prede-

cir la aparición de un CaP a lo largo de la década siguiente a la medición del PSA, si bien el número de CaP diagnosticados era solo de 44 y únicamente 24 de estos pacientes eran menores de 65 años. El estudio plantea la duda de la calidad de los resultados debido a una posible falta de conservación de la muestra, tanto a causa del largo período de tiempo transcurrido desde su obtención como a que las muestras fueron descongeladas y vueltas a congelar 10 años antes de la realización del estudio. Por otro lado, sin embargo, este estudio no tiene un sesgo de verificación causado por la realización de más pruebas encaminadas a detectar un CaP en los pacientes con PSA elevado, dado que las muestras fueron obtenidas previamente a la era del PSA.

Las subsiguientes aportaciones de otros autores han subrayado la capacidad del PSA medido a una edad temprana para predecir el diagnóstico de un CaP e incluso la aparición de metástasis y la muerte a causa de este tumor. La tabla I muestra un resumen de estas aportaciones (50-56). Recientemente, Kovac y cols. (56) han documentado, en una serie muy amplia, la asociación entre el PSA basal y el posterior diagnóstico de un CaP clínicamente significativo. El estudio incluye 10 968 individuos correspondientes al ensayo americano PLCO, con edades comprendidas entre los 55 y los 60 años y un tiempo de seguimiento de 13 años. La incidencia de CaP clínicamente significativo reportada por los autores del estudio fue del 0,4 % cuando el PSA era menor a 0,49 $\mu\text{g/L}$, mientras que ascendía paulatinamente conforme lo hacía la concentración de PSA, tal como se muestra a continuación: 1,5 % para PSA 0,5-0,99 $\mu\text{g/L}$; 5,4 % para PSA 1-1,99 $\mu\text{g/L}$; 10,6 para PSA 2-2,99 $\mu\text{g/L}$; 15,3 % para PSA 3-3,99 $\mu\text{g/L}$ y 29,5 % para PSA superior a 3,99 $\mu\text{g/L}$.

Estos resultados sugieren que una determinación basal de PSA es útil para estratificar el riesgo de padecer un CaP y diferenciar aquellos individuos que deberían incluirse en un programa de cribado del CaP de los que podrían ahórraselo, sin que por ello aumente en un futuro la morbilidad o la mortalidad causadas por CaP.

El estudio alemán PROBASE, actualmente en curso, tiene como objetivo valorar el impacto en el desarrollo de metástasis causadas por CaP tras 15 años de seguimiento. El intervalo entre las medidas de PSA se establece en función del riesgo individual según el valor de PSA basal realizado a los 45 o a los 50 años (57).

UN CRIBADO PERSONALIZADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

En los últimos años, diversos autores (58-64) (Tabla II) han sugerido la necesidad de introducir un cambio en la perspectiva desde la que abordar el cribado del cáncer de próstata a la vista de la evidencia disponible. Se trataría de superar la dicotomía entre cribar a todo el mundo o no cribar a nadie para basar el cribado en una estratificación del riesgo para desarrollar un CaP.

Tabla I.
Sumario de resultados referentes a la capacidad de un PSA basal para predecir el desarrollo de cáncer de próstata

Autor	Diseño del estudio	Número de individuos	Núm. de CaP	Edad PSA basal	Resultados
Stenmann y cols. (50)	Estudio de casos y controles anidado (Finnish Cancer Registry)	21 172	44	45-84	La elevación de PSA superior a 2,5 µg/L predice la aparición de un CaP en la década siguiente a la medición del PSA
Gann y cols. (51)	Estudio de casos y controles anidado (Physicians' HealthStudy)	22 071	366	40-84	El riesgo relativo de que se diagnostique un CaP aumenta a medida que aumenta el PSA
Loeb y cols. (52)	Estudio prospectivo de cribado de CaP (Washington PSA Study)	13 943	661	40-59	La detección de un CaP es mayor en varones de entre 40 y 59 años con PSA superior a la mediana de su grupo poblacional
Lilja y cols. (53)	Estudio de casos y controles anidado (Malmö Preventive Project)	21 277	462	44-50	El PSA medido entre los 44 y los 50 años permite estratificar el riesgo de que se diagnostique un CaP, de manera que un aumento en 1 µg/L de PSA se asocia con una oportunidad relativa de CaP de 3,69
Vickers y cols. (54)	Estudio de casos y controles anidado (Malmö Preventive Project)	1167	126	60	La medida de PSA a los 60 años se relaciona con el desarrollo de CaP metastásico y la muerte por CaP
Preston y cols. (55)	Estudio de casos y controles anidado (Physicians' HealthStudy)	22 071	234	45-59	La concentración de PSA permite predecir la futura aparición de un CaP letal
Kovac y cols. (56)	Estudio prospectivo de cribado de CaP (PLCO)	10 968	970	55-60	Asociación entre el PSA y el diagnóstico de un CaP clínicamente significativo

Tabla II.
Propuestas para redefinir la estrategia de cribado del cáncer de próstata

Autor	Año	Propuesta
Randazzo y cols. (58)	2015	Cribado individualizado
Sjoberg (59)	2015	Cribado inteligente
Conran y cols (60)	2016	Atención personalizada del cáncer de próstata
Eapen y cols. (61)	2017	Una estrategia inteligente que supere la dicotomía entre cribar a todos o no cribar a nadie
Carlsson y Roobol (62)	2017	Cribado inteligente y optimización del balance entre beneficios y perjuicios
Vickers (63)	2019	No realizar el cribado en varones que no se beneficiaran
Remmers y Roobol (64)	2020	Una estrategia personalizada del cribado

Se trata de iniciativas designadas con nombres tales como cribado inteligente, cribado individualizado o estrategia personalizada y basadas en una estratificación del riesgo.

La decisión de incluir o no a un individuo en un programa de cribado con PSA o la intensidad de dicho cribado, según las evidencias mencionadas en el apartado anterior, podría personalizarse en función de la medida de PSA a una edad temprana. Los resultados de esta

estrategia, que pretende disminuir el número de biopsias negativas y reducir el sobrediagnóstico, podrían verse reforzados con la disponibilidad de nuevos marcadores encaminados a detectar únicamente tumores agresivos o con calculadoras de riesgo, como el Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator, que integran diversas variables para establecer cuál es la probabilidad de tener un CaP (65). Debe mencionarse especialmente la aportación de la resonancia magnética (RM) multi-

paramétrica, puesto que permite obtener, mediante la clasificación Pi-Rads (siglas que corresponden a Prostate Imaging-Reporting and Data System), información sobre el riesgo de tener un CaP y en definitiva decidir o no la realización de una biopsia.

La iniciativa más destacada a este respecto corresponde a la European Association of Urology (EAU). Esta sociedad viene sugiriendo desde hace unos años, y cada vez con mayor énfasis (66,67), la utilidad de una medida basal de PSA obtenida a los 40-45 años que permitiría determinar cada cuánto es necesario medir el PSA en cada paciente. Se define así una estrategia personalizada según el riesgo de cada individuo que vendría a sustituir el cribado generalizado a toda la población.

En su recomendación, fechada en 2013 (68), la EAU indicaba que un PSA superior a 1 µg/L a los 45 años o superior a 2 µg/L a los 60 años se asocia con una probabilidad significativamente elevada de mortalidad causada por CaP. Igualmente, en esta recomendación se indica que los intervalos del cribado deberían ser de 2-4 años para varones con PSA superior a 1 µg/L a los 45-59 años, mientras que podría espaciarse a los 8 años cuando el PSA es inferior a esta concentración. Unos criterios semejantes se indican en la actualización de la guía clínica correspondiente a 2022 (Tabla III) (69).

El 22 de enero de 2019 se reunieron en el Parlamento europeo responsables políticos, científicos y representantes de grupos de pacientes para debatir el estado de la cuestión sobre el cribado del CaP. En dicha reunión se consideró que el cribado del CaP debería replantearse teniendo en cuenta las evidencias recientes, tal como se indicaba en el documento *Policy paper on PSA screening for Prostate Cancer* (70), que cuenta con el decidido apoyo de la EAU. Un segundo documento de la EAU, fechado en abril de 2020 y titulado *White Paper on Prostate Cancer* (71), consistía en unas reco-

mendaciones a la Unión Europea para hacer frente al CaP en las que se subrayaban las ventajas de un empleo más inteligente del PSA, que debería incluir la RM multiparamétrica y otras herramientas de estratificación del riesgo con el objetivo de disminuir el número de biopsias practicadas y el sobrediagnóstico de este tumor.

El contenido de estos documentos se ha visto reflejado en tres artículos publicados entre 2019 y 2021 que establecen la posición de la EAU frente al cribado del CaP (72-74). La propuesta de la EAU consiste en decidir el intervalo de medidas de PSA en función de un PSA basal. Así, para individuos de entre 50 y 70 años, el PSA debe medirse cada 2-4 años si está entre 1 y 3 µg/L. En cambio, si el PSA es menor a 1 µg/L, deberá repetirse cada 5 años para edades comprendidas entre 50 y 59 años y, si se trata de individuos de entre 60 y 70 años, debe detenerse el cribado.

Cuando el PSA sea superior a 3 µg/L deberá valorarse la probabilidad de que exista un CaP de alto riesgo mediante un nomograma de estratificación que incluya edad, historia familiar de CaP, densidad de PSA y tacto rectal. En aquellos casos con elevada probabilidad de un CaP de alto riesgo se realizará una RM multiparamétrica que, a su vez, determinará en qué casos es necesario hacer una biopsia de la próstata y en qué casos basta con un seguimiento del paciente.

Todo ello debería revertir en una disminución de costes (puesto que se harían menos determinaciones de PSA, y en consecuencia, menos biopsias), una disminución de falsos positivos (puesto que se evitaría hacer determinaciones de PSA en sujetos mayores en los que el PSA basal era bajo), una disminución del sobrediagnóstico (muchos CaP indolentes se detectan porque el PSA está elevado de forma inespecífica, sin relación alguna con la presencia de un tumor) y una disminución de efectos adversos relacionados con la biopsia o el tratamiento, que no siempre es necesario.

Tabla III.

Recomendaciones de la European Association of Urology (69) en relación al cribado del cáncer de próstata

Recomendaciones	Grado de fortaleza
No realizar cribado con PSA sin discutir previamente los posibles riesgos y los beneficios asociados al cribado	Fuerte
Ofrecer una estrategia individualizada al riesgo a varones bien informados con una expectativa de vida superior a 10-15 años	Débil
Ofrecer una determinación precoz de PSA a individuos bien informados y con riesgo elevado de cáncer de próstata: mayores de 50 años, mayores de 45 años con historia familiar de cáncer de próstata, descendientes de africanos mayores de 45 años y mayores de 40 años portadores de mutaciones en BRCA2	Fuerte
Ofrecer una estrategia adaptada al riesgo (según el PSA basal) con un intervalo de seguimiento de 2 años en varones con PSA > 1 µg/L a los 40 años o con PSA > 2 µg/L a los 60 años	Débil
Posponer el seguimiento a los 8 años en aquellos varones que no son de riesgo Detener el cribado en relación a la esperanza de vida o al mal estado funcional, puesto que es poco probable que beneficie a hombres que tienen una expectativa de vida inferior a 15 años	Fuerte

En esta estrategia se concentran los recursos en estratificar el riesgo de padecer un CaP clínicamente significativo, y en definitiva, en detectar los tumores que sí precisan un tratamiento radical. Tras el diagnóstico, si el tumor tiene una baja probabilidad de progresión, el sobretratamiento puede evitarse valorando la inclusión del paciente en un protocolo de vigilancia activa.

CONCLUSIONES

La implementación del PSA en el cribado del CaP ha sido motivo de una larga y de una profunda polémica que ha puesto en duda su utilidad. Una lectura crítica de los resultados obtenidos en los estudios europeo ERSPC y americano PLCO cuestiona muchos de los argumentos contrarios al cribado a causa de las deficiencias metodológicas del estudio americano. Por otro lado, se ha observado que los planteamientos restrictivos sobre el uso de PSA en el cribado del CaP pueden ser causa de un retraso en el diagnóstico en un número apreciable de casos, con la consiguiente migración de la enfermedad hacia estadios más avanzados.

En el curso de los últimos años se han producido diversas novedades que también suscitan un replanteamiento en la estrategia del cribado del CaP más allá de la disyuntiva entre cribar a todo el mundo o no cribar a nadie. De hecho, en la actualidad disponemos de nuevas herramientas que podrían suponer estrategias de cribado más eficientes, ya que seleccionan grupos de riesgo para CaP y podrían reducir el sobrediagnóstico de la enfermedad.

En primer lugar, debemos mencionar la vigilancia activa como una manera de reducir el sobretratamiento de la enfermedad. En segundo lugar, hay que subrayar la notoria aportación de la RM multiparamétrica, que ha supuesto un cambio radical en el diagnóstico del CaP, puesto que permite realizar la biopsia tan solo en aquellos individuos que con una elevada probabilidad presentan un tumor. En tercer lugar, hay que destacar las calculadoras de estratificación del riesgo y los nuevos marcadores que se relacionan con la agresividad del CaP y cuya implementación debería contribuir a detectar selectivamente estos tumores. Finalmente, y de manera destacada, hay que citar los estudios que valoran positivamente la capacidad de un PSA basal para predecir el futuro diagnóstico de un CaP y, en definitiva, para definir grupos de riesgo. Las recientes recomendaciones de la EAU vienen a superar la polémica disputa entre cribar a todos los hombres o no realizar el cribado del CaP, optando por una estrategia personalizada del cribado de este tumor.

BIBLIOGRAFÍA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
- Giona S. The Epidemiology of Prostate Cancer. En: Bott SRJ, Ng KL, editores. *Prostate Cancer*. Brisbane: Exon Publications; 2021. p. 1-15.
- Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E, et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31:650-8.
- Klotz L. Overdiagnosis in urologic cancer: For World Journal of Urology Symposium on active surveillance in prostate and renal cancer. *World J Urol* 2022;40:1-8.
- Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43-51.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- Barry MJ. Screening for prostate cancer-the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009;360:1351-4.
- Filella X. Hacia un cribado personalizado del cáncer de próstata. *Adv Lab Med* 2020;20190012.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, 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;384:2027-35.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, 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;104:125-32.
- Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017;123:592-9.
- Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int* 2019;123:854-60.
- Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:883-95.
- Chou R, Crosswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762-71.
- Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011;107:882-91.
- Li J, Berkowitz Z, Hall IJ. Decrease in Prostate Cancer Testing Following the US Preventive Services Task Force (USPSTF) Recommendations. *J Am Board Fam Med* 2015;28:491-3.
- Moyer VA; USPSTF. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34.
- Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;158:761-9.
- Livingston CJ, Freeman RJ, Mohammad A, Costales VC, Titus TM, Harvey BJ, et al. Choosing Wisely® in preventive medicine: the American College of Preventive Medicine's Top 5 List of Recommendations. *Am J Prev Med* 2016;51:141-9.
- Screening for Prostate Cancer. UK NSC screening recommendation [citado el 26 abril de 2022]. Disponible en: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/prostate-cancer/>

23. GuíaSalud. Recomendaciones de no hacer [citado el 26 abril de 2022]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/no-hacer/no-realizar-de-forma-sistemica-la-determinacion-de-psa-a-individuos-asintomaticos-sin-antecedentes-familiares-de-primer-grado-de-cancer-de-prostata/>
24. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Estado de la evidencia y recomendaciones sobre actividades de cribado en el SNS. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; abril 2019.
25. Brenes Bermúdez FJ, Alcántara Montero A. ¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata? *Semergen* 2017;43:100-8.
26. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018. [citado el 17 de junio 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/SOCIEDAD_ESP_M_FAMC_AP_MGF_OK.pdf
27. Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina del Laboratorio. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. Madrid: Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina del Laboratorio; 2021.
28. Paquette EL, Sun L, Paquette LR, Connelly R, Mcleod DG, Moul JW. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology* 2002;60:756-9.
29. Bandini M, Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, Zaffuto E, Marchioni M, et al. Increase in the Annual Rate of Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Contemporary Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. *Eur Urol Oncol* 2018;1:314-20.
30. Gulati R, Tsodikov A, Etzioni R, Hunter-Merrill RA, Gore JL, et al. Expected population impacts of discontinued prostate-specific antigen screening. *Cancer* 2014;120:3519-26.
31. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Mänttinen L, Auvinen A, 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;62:745-52.
32. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319:1901-13.
33. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2015;137:2795-802.
34. Campbell JM, Raymond E, O'Callaghan ME, Vincent AD, Beckmann KR, Roder D, et al. Optimum Tools for Predicting Clinical Outcomes in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy: A Systematic Review of Prognostic Accuracy and Validity. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e827-e34.
35. Lepor H, Donin NM. Gleason 6 prostate cancer: serious malignancy or toothless lion? *Oncology (Williston Park)* 2014;28:16-22.
36. Perlis N, Klotz L. Contemporary Active Surveillance: Candidate Selection, Follow-up Tools, and Expected Outcomes. *Urol Clin North Am* 2017;44:565-74.
37. Huguet J, Alcover J, Fernández PL, Valduviego I, Casas F, Izquierdo L, et al. Protocolo de cáncer de próstata. En: Huguet J. (ed). *Urología oncológica práctica y multidisciplinar*. Madrid: Springer Healthcare Ibérica. p. 3-24.
38. Grubb RL, Pinsky P, Prorok PC, Andriole GL. Screening for cancer: lessons learned from the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68:545-6.
39. Schröder FH, Roobol MJ. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol* 2010;58:46-52.
40. De Koning HJ, Gulati R, Moss SM, Hugosson J, Pinsky PF, Berg CD, et al. The efficacy of prostate-specific antigen screening: Impact of key components in the ERSPC and PLCO trials. *Cancer* 2018;124:1197-206.
41. Heijnsdijk EAM, Adolfsson J, Auvinen A, Roobol MJ, Hugosson J, de Koning HJ. The Impact of Design and Performance in Prostate-Specific Antigen Screening: Differences Between ERSPC Centers. *Eur Urol* 2019;76:276-9.
42. Filella X, Foj L. Prostate cancer detection and prognosis: from Prostate Specific Antigen (PSA) to exosomal biomarkers. *Int J Mol Sci* 2016;17:1784.
43. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:464-70.
44. Filella X, Foj L, Alcover J, Augé JM, Molina R, Jiménez W. The influence of prostate volume in prostate health index performance in patients with total PSA lower than 10 µg/L. *Clin Chim Acta* 2014; 436:303-7.
45. Filella X, Foj L, Wijngaard R, Luque P. Value of PHI and PHID in the detection of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Clin Chim Acta* 2022;531:277-82.
46. Ström P, Nordström T, Aly M, Egevad L, Grönberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. *EurUrol* 2018;74:204-10.
47. Viste E, Vinje CA, Lid TG, Skeie S, Evjen-Olsen Ø, Nordström T, et al. Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience. *Scand J Prim Health Care* 2020;38:315-22.
48. Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer À, Rigo-Bonnin R. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. *Clin ChemLab Med* 2011;49:1605-20.
49. Cohen P, Peehl DM, Graves HC, Rosenfeld RG. Biologicaleffects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol* 1994;142:407-15.
50. Stenman UH, Leinonen J, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with α 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344:1594-98.
51. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273:289-94.
52. Loeb S, Roehl KA, Antonor JA, Catalona WJ, Suárez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006;67:316-20.
53. Lilja H, Ulmert D, Björk T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 2007;25:431-6.
54. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521.
55. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjoberg DD, et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Mid life Predict Lethal Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2705-11.
56. Kovac E, Carlsson SV, Lilja H, Hugosson J, Kattan MW, Holmberg E, et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level with Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1919284.

57. Arsov C, Albers P, Herkommer K, Gschwend J, Imkamp F, Peters I, et al. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men-Results of the first screening round of the PROBASE trial. *Int J Cancer* 2022;150:1861-9.
58. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, Grobholz R, Manka L, Chun FK, et al. A "PSA pyramid" for men with initial prostate-specific antigen ≤ 3 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. *Eur Urol* 2015;68:591-7.
59. Sjoberg DD. Toward a smarter prostate cancer screening program. *Eur Urol* 2015;68:598-9.
60. Conran CA, Brendler CB, Xu J. Personalized prostate cancer care: from screening to treatment. *Asian J Androl* 2016;18:505-8.
61. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL^{3rd}, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force 'D' recommendation on prostate cancer screening and staging. *Curr Opin Urol* 2017;27:205-9.
62. Carlsson SV, Roobol MJ. Improving the evaluation and diagnosis of clinically significant prostate cancer in 2017. *Curr Opin Urol* 2017;27:198-204.
63. Vickers AJ. Redesigning Prostate Cancer Screening Strategies to Reduce Overdiagnosis. *Clin Chem* 2019;65:39-41.
64. Remmers S, Roobol MJ. Personalized strategies in population screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2020;147:2977-87.
65. Prostate Cancer Risk Calculator [citado el 22 junio de 2022]. Disponible en: <https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/swop-prostate-cancer-research-foundation>
66. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *EurUrol* 2011;59:61-71.
67. Mottet N, Van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *EurUrol* 2021;79:243-62.
68. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-37.
69. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022 [citado el 26 abril de 2022]. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
70. Policy Paper on PSA screening for Prostate Cancer. Has the time come to reconsider structured population-based PSA screening for prostate cancer? [citado el 26 abril de 2022]. Disponible en: https://epad.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU_policy-briefing_PSA.pdf
71. White paper on Prostate Cancer. Recommendations for the EU Cancer Plan to tackle Prostate Cancer [citado el 26 abril de 2022]. Disponible en: https://d56bochluxqz.cloudfront.net/media/EAU_PCa-WhitePaper.pdf.
72. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol* 2019;76:142-50.
73. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, Van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. Early Detection of Prostate Cancer in 2020 and Beyond: Facts and Recommendations for the European Union and the European Commission. *Eur Urol* 2021;79:327-9.
74. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JWF, N'Dow J, Sønksen J, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol* 2021;80:703-11.