

# Valoració actual del *screening* del càncer de pròstata i dels criteris diagnòstics i terapèutics dels casos de baix risc

*Current rating Prostate Cancer screening and diagnostic and therapeutic criteria for low-risk cases*

**Antoni Gelabert Mas, MD, PhD**

*Catedràtic d'Urologia de la Universitat Autònoma de Barcelona.*

*Cap de Servei Emèrit d'Urologia i Trasplantament Renal. Hospital del Mar. Barcelona*

## Correspondència

Antoni Gelabert-Mas

Servei i Càtedra d'Urologia - Hospital del Mar, IMAS.

08003 · Barcelona.

Tel: + 034 93 248 32 31

e-mail: Agelabert@hospitaldelmar.cat

**Recibido:** 3 – II – 2015

**Aceptado:** 16 – IV – 2015

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.48

## Resumen

Hem efectuat una revisió per avaluar l'estat del art sobre els càncers de pròstata localitzats i de baix risc evolutiu. Aquest tipus de càncers han estat ben definits per la classificació d'Amico, en base a dades histològiques, clíniques i biològiques.

L'ús de la Ressonància Multiparamètrica ha ajudat a precisar el diagnòstic en aquest tipus de tumors, així com els nous coneixements de la biologia molecular, ja incorporats a la clínica diària.

La universalització de la prova de PSA de manera excessivament no controlada ha suposat una migració en relació als casos diagnosticats cap a estadis cada vegada de menor risc evolutiu i precisament aquest aspecte ha obligat a redefinir noves estratègies terapèutiques en aquests pacients, els que moltes vegades son d'edats no senils.

## Summary

The widespread use of prostate cancer screening has led to a stage migration resulting in an increase in the diagnosis of low-risk disease, which currently accounts for 40-50% of diagnosed forms.

Low-risk tumors are conventionally defined by the d'Amico classification. The use of multiparametric MRI helps to better characterize these tumors. The contribution of molecular biology remains to be determined in clinical practice.

New therapeutic strategies have been developed in order to minimize the risk of over treatment. Novel therapeutic options for low-risk disease are currently being evaluated. The new therapeutic strategies are evolving. They seek to reduce over treatment without compromising oncological success.

## Valor de la detecció sistemàtica i precoç del càncer de pròstata

El Càncer de Pròstata (CaP) ha augmentat en els darrers decennis, amb una incidència majoritària a favor de càncers de baix risc i relacionat amb la difusió del diagnòstic precoç mitjançant les xifres de PSA. Aquestes progressives etapes de migració dels CaP cap a baix risc explica que actualment, entre el 40% - 50% dels càncers de pròstata diagnosticats pertanyen a aquest grup de la classificació d'Amico. Per aquest motiu la comprensió i la gestió d'aquest tipus de tumors han canviat significativament en els últims anys, el que justifica la revisió del estat del art.

Hem fet una revisió de la literatura indexada entre els anys 1995 i 2015 efectuada segons el mètode PRISMA (<http://www.prisma.statement.org>)

Definició de CaP de baix risc evolutiu (progressió i mortalitat) segons la classificació d'Amico:

- Baix risc: estadi T1c / T2a i PSA <10 ng / ml i Gleason ≤ 6
- Risc intermedi: estadi T2b ó PSA ≤ 10 ≤ 20 ng / m o Gleason 7
- Alt risc: estadi T2c / T3a ó PSA > 20 o Gleason > 7

El CaP és un problema de salut amb un pes específic important en les polítiques de salut pública dels països desenvolupats, perquè el nombre de morts per causa d'aquesta malaltia s'ha incrementat de forma important en la majoria de països occidentals en els últims 30-40 anys.

De forma global, als països occidentals es diagnostica en el 10% de barons CaP i és causa de mort en el 3-4%. Per contra alguns països del nord d'Europa com ara Suècia, és el càncer que provoca més mortalitat entre els pacients afectes de qualsevol tipus de neoplàsia, i la mortalitat té tendència a augmentar. Hem de diferenciar entre la prevalença i la mortalitat.

Aquestes dades obliguen a plantejar-se si el CaP des d'un punt de vista de salut pública, és o no mereixedor d'un programa de detecció precoç. Per respondre a aquesta pregunta a més cal aclarir una sèrie d'interrogants: si tots els pacients diagnosticats han de ser tractats, si podem tipificar determinats càncers de pròstata com a de baix risc, o si les darreres dues dècades s'ha practicat un sobre tractament que no està justificat per la supervivència global a la malaltia.

El grup de pacients de baix risc definits en la classificació d'Amico és heterogènia. S'ha d'identificar en aquest grup, els pacients per als que un tractament en realitat els suposa un sobre-tractament. El terme de càncer no significatiu (tumor <0,5 cc) fou emprat per primera vegada per Stamey el 1993, però fou Epstein, el 1994, qui definí el terme basant-se en factors predictius pre-terapèutics amb una precisió del 73%. En una revisió de la literatura, Ploussard va aportar la validació externa dels criteris de risc d'Epstein. El risc de no diagnosticar una malaltia agressiva es al voltant d'un 30%. Avui en dia, la contribució de la patologia, la biologia molecular i l'imatge permet fer aparèixer en el grup de baix risc, un nou grup de tumors de molt baix risc de progressió. Els pacients portadors de tals tumors són els millors candidats per la vigilància activa.

Fins a data d'avui, per fer un diagnòstic precoç, s'utilitza de forma combinada el tacte rectal i l'antigen prostàtic específic (PSA). Tot i que la superposició de valors de PSA en nombrosos casos, entre pacients que tenen un CaP i els que tenen un adenoma de pròstata (HBP), ha obligat a buscar diversos mètodes de perfeccionament de la valoració del PSA, per assegurar un diagnòstic més fiable del CaP.

En aquest sentit, Albertsen i cols. expliquen que la detecció selectiva del CaP no és justificable des d'un punt de vista de política sanitària. Segons aquest autor, les proves de detecció selectiva per aquest càncer no són apropiades ni rendibles, donat que aquest no constitueix un gravamen prou significatiu per a la salut. Si comparam el nombre de morts per CaP que es va produir a una mitjana d'edat de 77 anys, amb el que es van produir al 1990 per càncer de pulmó entre barons amb una mitjana d'edat de 69, o amb les dones que van morir el 1992 per càncer de mama a un promedi d'edat de 67 anys, podem concloure, que hi haurà molts barons que moriran de CaP, però que aquest procés motivarà un excés de mortalitat molt menor que altres malalties, com les cardiopaties o fins

i tot altres càncers. Per tant, si bé la detecció selectiva pot salvar vides, aquest procés haurà de competir amb altres malalties donat que l'assistència sanitària té unes limitacions econòmiques importants.

S'ha determinat que per a poder validar un programa de detecció selectiva s'han de complir cinc criteris importants:

- Que la malaltia en qüestió suposi un problema significatiu en l'àmbit de la salut pública.
- El procés o malaltia a estudiar s'ha de diagnosticar en una fase localitzada assintomàtica.
- Una prova de detecció selectiva ha de tenir uns índexs adequats de sensibilitat, especificitat i valor predictiu, a més de ser acceptable tant per l'explorador com pel pacient i tenir un cost i un risc baixos.
- Les possibilitats de curar-se, han de ser superiors en els pacients en qui el procés s'ha diagnosticat gràcies a la detecció selectiva.
- Que existeixi una milloria del pronòstic gràcies a les proves de detecció selectiva.

El mateix autor Alberstein destaca també, una sèrie de fets importants a l'hora de fer una rèplica a les característiques citades anteriorment. La introducció del PSA per la detecció del CaP, ha fet que es produís una incidència creixent d'aquesta malaltia en els últims anys, degut a la major indicació de l'ecografia transrectal i biòpsia prostàtica com a conseqüència de l'elevació del PSA.

Això ha implicat:

- La *sobre-detecció*, és a dir, els càncers no mortals que es descobreixen fortuïtament.
- La *sub-detecció*, càncers possiblement mortals que passen desapercebuts.

Així, dels càncers clínicament importants, del 15 al 20%, passen desapercebuts mitjançant la detecció amb PSA. I per altra banda, hi ha evidència que molts CaP tenen un creixement lent i que mai produiran morbiditat ni mortalitat (baix risc evolutiu). Des del punt de vista epidemiològic, s'ha descrit que entre un (30-40)% dels barons majors de 50 anys tenen alguna forma de CaP, però que només entre un (20-25)% d'aquests càncers poden tenir significació clínica.

Sobre la possibilitat de curar la malaltia quan es diagnosticada mitjançant les proves de detecció selectiva, actualment està en debat, sobretot si el tractament enèrgic en contribueix a augmentar la supervivència global.

Per aquest motiu, tant les *guidelines* europees com les americanes, consideren que des del punt de vista de la societat, les millors que es poden aconseguir amb la detecció selectiva, "screening", són massa insegures per a poder justificar els costos substancials associats i les conseqüències negatives per a la salut.

El valor d'un *screening* per a qualsevol càncer es mesura de tres formes:

- Que millori la detecció precoç.
- Que augmenti la taxa de supervivència des del moment del diagnòstic.
- Que redueixi la taxa de mortalitat per la malaltia en qüestió.

Actualment, en el càncer de pròstata només es compleixen els dos primers requeriments, però no existeixen dades consistents sobre l'impacte de l'*screening* en la mortalitat d'aquest tipus de càncer.

Segons aquest autor, el PSA produeix un biaix per antelació. Si la taxa de supervivència es mesura des del moment del diagnòstic fins la mort del pacient, i detectam un càncer abans mitjançant el tacte rectal i el PSA, aleshores això donarà lloc a un increment de supervivència, en comparació amb el diagnòstic només amb tacte rectal. Normalment, els pacients diagnosticats per *screening* tenen més probabilitat de tenir estadis més baixos. Això implica una millora en la supervivència, però, no necessàriament, una millora en la mortalitat.

Els autors i estudis que estan a favor del *screening* poblacional prenen com a exemple, el fet que als països del nord d'Europa, on el CaP és tractat de forma habitual amb intencions no curatives i malgrat té una de les taxes de mortalitat de les més altes del món per aquest tipus de càncer.

Catalonia i cols. defensen que la major part dels CaP identificats com a resultat dels programes de detecció selectiva amb PSA no són clínicament insignificants, sinó que són clínicament importants i per tant requeriran tractament en algun moment, sempre i quan, es realitzin les proves d'*screening* en homes amb una expectativa de vida superior als 10 anys. Carter i cols., per altra banda, han calculat que els programes de detecció selectiva del CaP mitjançant PSA permeten detectar el càncer un promedi de 2,6 a 11,2 anys abans de la seva detecció amb mètodes tradicionals.

Des del punt de vista d'estudi de cost-efectivitat, el que es fa, és calcular el cost de cada any de vida guanyat per la prova de detecció selectiva. S'observa que si aquests costos es comparen amb els de cada any de vida guanyat per altres programes que en podríem dir clàssics de detecció selectiva de càncer, com el de mama, el cervical i el de colon, aquest anàlisi quantitatiu demostra favorablement que l'*screening* del CaP és una intervenció sanitària eficaç i amb una bona relació cost-eficàcia.

La utilització sistemàtica del PSA en els últims 10 anys en la detecció del CaP ha demostrat que l'*screening* inicial amb una combinació de tacte rectal i PSA total és efectiu per a la detecció del CaP òrgan-confinat histològicament significatiu.

Existeixen estudis representatius que posen en evidència que els CaP no palpables descoberts en base a l'elevació del PSA (T1c) són histològicament i clínicament significatius, i per tant, requereixen consideració terapèutica. En general, els CaP descoberts per una elevació del PSA, tenen una mitjana de volum tumoral d'entre 10 a 20 vegades superior als observats en sèries de CaP localitzats incidentalment per cistoprostatectomies o autòpsies. Alguns autors han comprovat que en les seves bases de dades que el 75 % de pacients afectats d'aquesta malaltia van morir de CaP durant els següents 10 anys de seguiment de l'estudi. Tota aquesta informació suggereix que els nivells elevats de PSA total detecten tumors biològicament importants, i hem d'interpretar que recolza la utilitat de l'*screening* del CaP.

En cas que acceptem l'*screening* com una eina eficaç, eficient, i amb una relació cost-benefici i cost-oportunitat correctes, s'escau preguntar: **a partir de quan s'ha de realitzar?** La resposta més lògica seria: als homes joves, els que tenen més probabilitat de beneficiar-se de l'*screening* donat que són ells qui tenen més probabilitat de tenir tumors òrgan-confinats i una major esperança de vida.

El que si que de moment està clar i cada vegada més consensuat és que l'*screening* del CaP detecta una malaltia clínicament significativa i potencialment curable, i que el tractament del CaP clínicament localitzat es pot realitzar amb una morbiditat acceptable. Malgrat tot, no és segur que això condueixi necessàriament a una reducció de la mortalitat per càncer.

Per contra un article del 2011 publicat al *New England Journal of Medicine* fa una reflexió en aquest sentit, sobre la necessitat i la idoneïtat d'un programa d'*screening* poblacional d'aquesta patologia. La primera observació que fa és que als USA, des de la introducció del PSA de manera sistemàtica, el risc de ser detectat per un CaP va passar de ser del 9% el 1985 al 16% el 2007. El següent punt que considera és que la majoria d'homes diagnosticats de CaP moren d'altres causes. Així doncs, el risc de morir per un càncer d'aquest tipus dins els 10 anys següents a la data del diagnòstic, va del 8% al 26% depenent del grau de diferenciació histològica del tumor, essent més favorable aquells casos amb un grau de diferenciació major. El risc de mort durant aquests anys de marge per qualsevol altra causa, sense tenir en consideració el grau del tumor, és del 60 %.

També als USA un article del Juliol del 2012, revisa l'eficàcia de la prostatectomia radical *versus* l'observació en el tractament d'aquest càncer quan és detectat precoçment, arribant a la conclusió que a 12 anys la supervivència és la mateixa. Per tant, manté l'interrogant sobre si és necessari un programa de detecció precoç.

### Beneficis del screening:

Hi ha models matemàtics que estimen que d'un 40 a un 75% de la disminució de la mortalitat s'ha d'atribuir al PSA, malgrat haver-hi força estudis que no comparteixen aquestes conclusions. Un altre estudi a favor d'aquesta reducció de la mortalitat gràcies al PSA és l'ERSPC, on s'afirma que el PSA és realment el responsable d'una reducció de la mortalitat en el càncer de pròstata tot i que la considera moderada. Si ens endinsam, però, en aquest estudi, veurem que la diferència absoluta entre el grup *screening* i el grup control és només de 0,7 morts per 1000. Això implicaria que, per tal de poder prevenir una mort, hauríem de sotmetre al programa de detecció precoç, dues vegades al llarg de dos anys, a 1.410 homes, i que d'aquests, 48 haurien de ser detectats com a afectats de càncer de pròstata per tal de poder-ne evitar la mort. També cal dir, que dins d'aquest estudi, el grup Suec observa una reducció del 44 % del risc de mortalitat en el grup d'edat comprès entre els 50 i 64 anys, estudiats durant 14 anys. En aquest cas, per evitar una mort s'haurien de sotmetre a *screening* 293 pacients essent precis diagnosticar-ne 12.

### Perjudicis del screening:

Altres models matemàtics, estimen que del 23 al 42% dels càncers de pròstata detectats gràcies al PSA estan sobre diagnosticats. El diagnòstic mitjançant la biòpsia i el tractament no estan exempts de possible iatrogènia, per tant, es pot plantejar la pregunta: **Per què cal diagnosticar si el tractament aporta molt poc, i a més, sotmet el pacient al risc d'una eventual iatrogènia i/o efectes secundaris del tractament establert?** Referent a aquesta qüestió, hi ha dos estudis prospectius randomitzats: un de l'*Scandinavian Prostate Cancer Group Study number 4*, que detecta una reducció del risc relatiu de morir del 50% per aquells pacients sotmesos a cirurgia, en contra d'aquells a qui se'ls realitza *watchful waiting* (esperar i veure). L'altre estudi, del *The Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (NCT00007644)*, no observa diferències entre el grup de pacients intervinguts i els pacients controlats amb seguiment després de 12 anys d'estudi.

### Estat actual a nivell de recomanacions.

Les diferents guies clíniques de la AUA i la EAU actualment han canviat la filosofia de la recomanació. Han deixat d'aconsellar al pacient la utilització de l'*screening* del CaP per donar pas a la recomanació de fer-se un estudi amb PSA si és ell mateix qui ho demana, explicant-li detalladament els pros i els contres del diagnòstic i dels riscos d'un eventual tractament. **És a dir, deixen en mans del pacient el prendre la decisió.** Hi ha però, grups que fins i tot van més enllà, com el *U.S. Preventive Service Tasks Force* que fa una clara recomanació en contra de l'*screening* de PSA en aquells pacients asimptomàtics argumentant que els perjudicis son superiors als beneficis.

## Avaluació per a una decisió terapèutica en el CaP de baix risc

La biologia tumoral ens ajuda a definir els tumors de baix risc evolutiu amb una aproximació cada dia més precisa. Les dues alteracions genòmiques més freqüents que es troben a nivell dels càncers primaris són els gens de fusió amb reordenaments d'ETS, (ERG i ETV1) (50% a 70%) i la pèrdua de la funció de PTEN. Els gens de fusió apareixen com events precoces a la tumorigènesi del CaP. L'ur contribució a la progressió cap el càncer avançat no està clara. Ha estat impossible fins a dia d'avui establir clarament subclasses moleculars de tumors de diferent pronòstic com s'ha aconseguit en els limfomes i el càncer de mama.

El PCA3 és un biomarcador urinari que ha esdevingut útil en pacients amb biòpsies negatives en la primera acció diagnòstica. Però mentre alguns estudis han mostrat una correlació de puntuació de PCA3 amb el volum tumoral i la presència de CaP significatiu, d'altres estudis no han confirmat aquesta correlació. Per tant sembla que l'interès del PCA3 està limitat en la predicció d'un càncer agressiu. Fins al moment no s'ha demostrat utilitat del PCA3 en programes vigilància activa. La combinació d'altres tests urinaris com TMPRSS2-ERG i PCA3 podria augmentar el rendiment per predir el risc de càncer i un càncer clínicament significatiu en biòpsies. S'han desenvolupat diverses plataformes genòmiques per intentar diferenciar tumors de baix risc i tumors amb un risc molt baix, però encara no són d'utilització a nivell assistencial.

Les tècniques d'imatge com la Ressonància Funcional Multiparamètrica (IRM) permeten l'obtenció d'un mapa del CaP a nivell de la glàndula, un meta-anàlisi va informar una sensibilitat del 75% (39-93)% i una especificitat del 91% (77-97)% per a la detecció de tumors de baix risc. La IRM permet la realització de biòpsies dirigides a les zones patològiques identificades. Aquestes biòpsies dirigides es poden realitzar utilitzant una difusió i reconstrucció d'imatge del sistema. L'absència de lesió identificable a la IRM va a favor d'un tumor de baix risc, per contra la presència de una lesió visible es correlaciona amb una puntuació de Gleason > 6. El rendiment de la IRM en aquesta població està correlacionada amb el volum i l'agressivitat tumoral. Lesions tumorals de volum inferior a 1 cc, la detecció es més fàcil pels tumors de Gleason 6 o menors que pels de Gleason ≥ 7. Per tumors de volum > 1 cc, el grau té poc impacte per la detecció tumoral. La IMR permet eliminar una lesió agressiva d'alt grau (> 5 cc i de Gleason ≥ 7) amb un valor predictiu negatiu del 98% i una sensibilitat del 93%. La IRM té un paper fonamental per l'avaluació dels pacients portadors de càncer de baix risc evolutiu, a fi de descartar una lesió agressiva significativa.

### Estratègies terapèutiques actuals en assistència clínica

Diferents estratègies es manegen actualment en el CaP de baix risc de progressió. Cada vegada més les op-

cions terapèutiques es discuteixen amb el pacient, en la consulta i validades a nivell multidisciplinar.

**Vigilància activa:** consisteix en seleccionar pacients amb CaP clínicament localitzat amb baix risc de progressió i amb una esperança de vida (estimada per l'edat del pacient i les patologies associades) > a 10 anys. **La vigilància activa és una opció de tractament curatiu, ha de quedar clar.** Per això és important trobar un equilibri entre el tractament excessiu i la pèrdua d'oportunitat. La validesa d'aquest enfocament està confirmat per sèries prospectives. Els criteris de selecció varien d'unes sèries a d'altres es basen en l'anàlisi de les biòpsies successives i en general els pacients s'inclouen dins el grup de baix risc de la classificació d'Amico. L'identificació de criteris de selecció genòmica i/o mol·leculars està en marxa. La monitorització evolutiva permet confirmar la naturalesa latent del càncer. Les modalitats de control varien d'unes sèries a les altres.

**Tractament focal:** es una opció terapèutica actualment encara experimental i en fase d'investigació i en avaluació; descansa sobre tres conceptes:

- el 20% dels pacients amb CaP de baix risc aquesta és unilateral
- aquell tumor es els responsable únic de les metàstasis, contràriament als tumors secundaris
- tractant exclusivament la zona del càncer es respecta la part normal de la glàndula i es disminueix la morbiditat

**Tractament mèdic:** El tractament mèdic del CaP de baix risc ha estat poc estudiat. La seva indicació s'utilitza en dues estratègies: la prevenció de la progressió i l'optimització en la selecció de pacients candidats a la vigilància activa. Actualment l'estratègia de tractament mèdic no ha estat validada pel tractament del CaP de baix risc, ni en monoteràpia ni en associació.

### **Hem de continuar per tractar del càncer de baix risc?**

Una part significativa del CaP de baix risc van associats a una baixa probabilitat de desenvolupar metàstasis, per tant és legítim preguntar-se si aquests tumors han de ser tractats de forma habitual.

Dos tipus d'estudis ajuden a respondre aquesta pregunta: estudis longitudinals de pacients sota vigilància (poc informatius a causa d'un seguiment massa curt) i estudis que comparen la monitorització d'un tractament clàssic. Tots dos tipus d'estudis inclouen poblacions diferents.

Tres elements de resposta.

**a)** L'estudi escandinau conclou que hi ha una reducció de la mortalitat a 10 anys depenent de les característiques del CaP; es del 17,2% neta pels tumors d'alt risc, però limitada a 4,5% pels tumors de baix risc;

**b)** Un estudi retrospectiu comparant l'abstenció-vigilància al tractament d'entrada (prostatectomia radical o radioteràpia) s'ha publicat a partir de la base de dades americana del Medicare. Aquest estudi no permet concloure eficàcia amb la vigilància activa pels tumors de baix risc i particularment als pacients joves;

**c)** els resultats del assaig PIVOT, publicats recentment, intantava respondre a aquesta qüestió, i conclou que l'aparició de metàstasis era significativament més freqüent en el grup de vigilància (10,6% versus 4,7%), el que suposa un major risc de mortalitat a més llarg terme; però l'estudi PIVOT no presenta suficient força estadística per permetre una conclusió definitiva.

**Tractament diferit:** Si l'eficàcia d'una vigilància i seguiment a llarg termini pels tumors de baix risc no s'ha establert, hem d'acceptar que el tractament pot ser diferit. Varios estudis han demostrat que la prostatectomia realitzada als 6 ó 12 mesos o més després del diagnòstic de càncer de pròstata, va donar els mateixos resultats que si es realitza d'entrada.

## **Conclusió**

L'enfocament del tractament del CaP de baix risc evolutiu ha canviat dràsticament en els últims anys. El benefici veritable dels tractaments clàssics per cirurgia o radioteràpia estan per aclarir. Actualment s'estan avaluant les noves opcions terapèutiques. Els resultats de l'estratègia de vigilància activa necessita ser validada a llarg termini. No obstant això, es reconeix que el tractament de vigilància activa no afecta el pronòstic cariològic. Le desafiament és la identificació de l'agressivitat del càncer en el moment del diagnòstic, i la capacitat de predir el risc de progressió individual. Els paràmetres clàssics convencionals (clínic, biològic i histològic) son insuficients a dia d'avui. La imatge per IRM permet caracteritzar millor els tumors, i els avenços en biologia molecular han de permetre predir més fàcilment el risc evolutiu de cada lesió, i per tant ajudar en l'elecció d'un tractament.

## Bibliografia

- Ploussard G, Azancot V, Nicolaiew N, Xylinas E, Salomon L, Allory Y. The effect of prostate-specific antigen screening during the last decade: development of clinico-pathological variables independently of the biopsy core number. *BJU Int* 2010;106:1293-7.
- D'amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163-72.
- D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
- Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl.):933-8.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74.
- Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:291-303.
- Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer* 2007;109(1):13-24.
- Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int* 2010;105(11):1510-3.
- Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008;53(2):177-83.
- Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3659-68.
- Carver BS, Tran J, Gopalan A, Chen Z, Shaikh S, Carracedo A, et al. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet* 2009;41(5):619-24.
- Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Siva-chenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011;470(7333):214-20.
- van Poppel H, Haese A, Graefen M, de la Taille A, Irani J, de Reijke T, et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109(3):360-6.
- Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59(3):422-9.
- Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Gaffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2: ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate* 2013;73(3):242-9.
- Newcomb LF, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, Gleave ME, Nelson PS, et al. Canary prostate active surveillance study: design of a multi-institutional active surveillance cohort and biorepository. *Urology* 2010;75(2):407-13.
- Albertsen PC. Screening for prostate cancer is neither appropriate nor cost-effective. *Urol Clin North Am*. 1996 Nov;23(4):521-30.
- Hulka BS. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. *Cancer*. 1988 Oct 15;62(8 Suppl):1776-80.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25;324(17):1156-61.
- Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2191-6.
- Chodak GW. Questioning the value of screening for prostate cancer in asymptomatic men. *Urology*. 1993 Aug;42(2):116-8.
- Walsh PC. Prostate cancer kills : strategy to reduce deaths. *Urology*. 1994 Oct;44(4):463-6.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 1993 Aug 25;270(8):948-54.
- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
- Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer*. 1991 Jun 15;67(12):2949-58.
- Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostate carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):841-5.
- Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):846-51.
- Guthman DA, Wilson TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE. Biopsy-proved prostate cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal examination and elevated serum prostate-specific antigen level: Prevalence and pathologic characteristics. *Urology*. 1993 Aug;42(2):150-4.
- Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer: Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):687-93.
- Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic test. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1714-20.
- Scaltsky R, Koch MO, Eckstein CW, Bicknell SL, Gray GF Jr, Smith JA Jr. Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen. *J Urol*. 1994 Jul;152(1):129-31.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
- Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathologic features of prostate carcinomas detected via serum prostate specific antigen-based screening. *J Urol*. 1996 Mar;155(3):816-20.

- Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, Blute ML, Zincke H, Wilson TM, Oesterling JE. Clinical stage B0 or T1c prostate cancer: non-palpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993 Jan;41(1):3-8.
- Gann PJ, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995 Jan 25;273(4):289-94.
- Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer - United States, 1985. *CA Cancer J Clin*. 1985 Jan-Feb;35(1):36-56.
- Altekruze SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. disponible a: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/)
- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkery E, Yao SL. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009 Sep 16;302(11):1202-9.
- Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J. Barry, M.D., William J. Aronson, M.D., Steven Fox, M.D., M.P.H., Jeffrey R. Gingrich, M.D., John T. Wei, M.D., Patricia Gilhooly, M.D., B. Mayer Grob, M.D., Imad Nsouli, M.D., Padmini Iyer, M.D., Ruben Cartagena, M.D., Glenn Snider, M.D., Claus Roehrborn, M.D., Ph.D., Roohollah Sharifi, M.D., William Blank, M.D., Parikshit Pandya, M.D., Gerald L. Andriole, M.D., Daniel Culkin, M.D., and Thomas Wheeler, M.D. for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.
- Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, DiTommaso D, Karnofski K, Gulati R, Penson DF, Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008 Mar;19(2):175-81.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
- Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H. Lead time and over diagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;101(6):374-83.
- Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamlivan TA, Taylor BC, Kane RL. Comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18;148(6):435-48.
- Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlén BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):781-9.
- Phillips C. Study questions benefit of surgery in some men with early-stage prostate cancer. In: *NCI cancer bulletin*. Vol. 8. No. 11. Bethesda, MD: National Cancer Institute, May 2011.
- Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation-statement. Disponible a: <http://www.uspreventiveserVICEStaskforce.org/draftrec3.htm>