



RECOMENDACIÓN DE TAMIZAJE

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica de Cáncer de próstata en personas de 15 años y más - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En hombres de 40 años y más ¿Se debe “realizar tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático (APE)” en comparación a “no realizar”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Hombres de 40 años y más.

Intervención: Realizar tamizaje APE de cáncer de próstata.

Comparación: No realizar.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, detección de cáncer, detección de cáncer de próstata en etapas precoces, detección de cáncer de próstata en etapas tardías, calidad de vida, complicaciones de la biopsia, complicaciones derivadas del tratamiento, falsos positivos, falsos negativos, ansiedad provocada por diagnóstico de cáncer.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre cáncer de próstata (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron Revisiones sistemáticas que analizan estudios en hombres asintomáticos, en los cuales se comparó un grupo en el que realizó cribado con antígeno prostático específico con un grupo en el que no se realizó. Se identificaron 21 revisiones sistemáticas que incluyeron 38 estudios primarios, de los cuales 6 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Tamizaje con antígeno prostático específico comparado con no realizar para detección de cáncer de próstata](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	21 [1-21]
Estudios primarios	6 ensayos aleatorizados [22-27], 32 observacionales [28-59]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [9] que:

1. Incluye el total de los estudios relevantes [22, 23, 25-27], considerando que según la metodología GRADE² los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

El único ensayo [24] no incluido por la revisión sistemática fue excluido explícitamente por corresponder a un ensayo, que, si bien dice ser aleatorizado, en una inspección más detallada realiza una asignación cuasi-aleatorizada. Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados.

¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

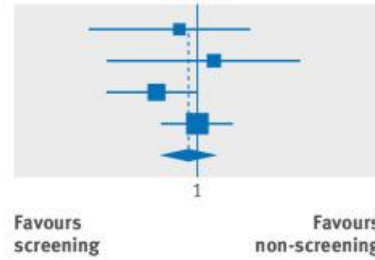
Metanálisis

Mortalidad

Study	PSA screening	Control	Incidence rate ratio (95% CI)	Incidence rate ratio (95% CI)
CAP 2018	25 459/1 853 167*	28 306/2 095 405*		0.99 (0.94 to 1.03)
Lundgren (Stockholm) 2018	1420/2400†	13 283/25 081†		1.01 (0.95 to 1.06)
PLCO 2017	9212/533 014*	9375/529 860*		0.98 (0.95 to 1.00)
ERSPC (core) 2014	15 369/825 018*	19 108/1 011 192*		1.00 (0.98 to 1.02)
Random effect:				0.99 (0.98 to 1.01)

* Rate by total number of person-years

† Rate by total number of patients



Detección de cáncer

Study	PSA screening	Control	Incidence rate ratio (95% CI)	Incidence rate ratio (95% CI)
Lundgren (Stockholm) 2018	292/2400†	2435/25 081†		1.12 (0.99 to 1.25)
PLCO 2017	4250/392 022*	3815/392 977*		1.12 (1.07 to 1.17)
ERSPC (core) 2014	7408/775 527*	6107/980 474*		1.57 (1.51 to 1.62)
CAP 2018	8054/1 808 031*	7853/2 063 912*		1.17 (1.13 to 1.21)
Random effect:				1.23 (1.03 to 1.48)

* Rate by total number of person years

† Rate by total number of patients

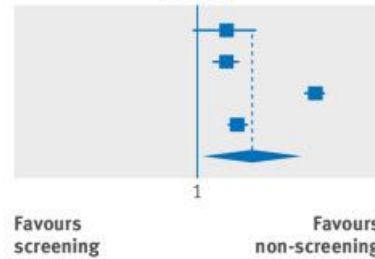




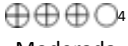
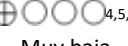


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

REALIZAR TAMIZAJE CON ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (APE) DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOMBRES DE 40 AÑOS Y MÁS.						
Población	Hombres de 40 años y más.					
Intervención	Realizar tamizaje APE de cáncer de próstata.					
Comparación	No realizar.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Personas/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN APE	CON APE	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad** (seguimiento entre 10 y 20 años)	RR 0,99 (0,98 a 1,01) -- 675.232 hombres/ 4 ensayos [22, 23, 25, 27]	129 por 1000	128 por 1000	Diferencia: 1 menos (3 menos a 1 más)	 Moderada	Realizar tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático probablemente tiene nulo impacto en mortalidad.
Detección de cáncer etapa I y II** (seguimiento entre 10 y 20 años)	RR 1,23 (1,03 a 1,48) -- 675.232 hombres/ 4 ensayos [22, 23, 25, 27]	32 por 1000	39 por 1000	Diferencia: 7 más (1 a 15 más)	 Baja	Realizar tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático podría aumentar la detección de cáncer de próstata, pero la certeza de la evidencia es baja.
Calidad de vida*** de	-- 1088 hombres/ 1 ensayo [23]	0,76 puntos	0,75 puntos	DM: 0,01 menos (0,01 menos a 0,02 más)	 Baja	Realizar tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático podría tener poco impacto en calidad de vida, pero la certeza de la evidencia es baja.
Complicaciones de la biopsia (seguimiento a 35 días)	-- 1147 hombres/ 1 ensayo [22]	Cada 1000 hombres que reciben tamizaje, 94 más presentan sangre en el semen, 67 más sangre en la orina, 19 más presentan fiebre y 1 más es hospitalizado por sepsis.			 Moderada	Realizar tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático probablemente aumenta las complicaciones derivadas de la biopsia.
Complicaciones derivadas del tratamiento	-- 1147 hombres/ 1 ensayo [22]	Cada 1000 hombres que reciben tamizaje y el consecuente tratamiento, 3 hombres más presentan incontinencia y 25 más presentan impotencia asociada a incapacidad de tener relaciones sexuales.			 Moderada	Realizar tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático probablemente aumenta las complicaciones derivadas del tratamiento.
Ansiedad provocada por diagnóstico de cáncer (seguimiento hasta 1 año)	No se encontraron estudios que evalúen la ansiedad provocada por realizar el tamizaje. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta: -- Una revisión sistemática [9] reporta que una cohorte de Suecia*** (4,3 millones de pacientes) reportó que el riesgo de suicidio durante el primer año de diagnóstico fue un RR 2,6 (IC 95% 2,1 a 3,0). Además, en una cohorte de Estados Unidos*** (343.000 pacientes) reporta que no hubo diferencia en suicidio (datos cuantitativos no reportados), pero hubo un aumento de mortalidad cardiovascular con un RR ajustado de 1,55 (IC 95% 1,3 a 1,8) durante el primer año el diagnóstico.				 Muy baja	Realizar tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático podría aumentar la ansiedad provocada por el diagnóstico de cáncer. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. // RR: Riesgo relativo. // RI: Riesgo de incidencia. // DM: Diferencia de medias.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Los riesgos/promedio SIN tamizaje con APE están basados en los riesgos/promedio del grupo control del estudio más contemporáneo [22]. El riesgo/promedio CON tamizaje con APE (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su margen de error).

**Para el desenlace mortalidad y detección de cáncer de próstata el RR se refiere a riesgo relativo de incidencia (RRI), ya que algunos ensayos presentan los resultados en pacientes y otros en pacientes-año.

***Calidad de vida medido en escala SF-6D, su puntaje varía entre 0 y 1 punto. Mayores puntajes corresponde a mejor calidad de vida. La diferencia mínima clínicamente relevante sería de 0,05 puntos según una revisión sistemática [60].

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los ensayos presentan inadecuado ocultamiento de la secuencia de aleatorización y falta de ciego para pacientes y evaluadores de desenlaces. Además, hay cierta contaminación en los resultados por cointervenciones.

² Si bien los resultados son imprecisos e inconsistentes (I2=99%), se decidió solo disminuir un nivel de certeza de evidencia ya que la imprecisión probablemente se explica por la inconsistencia.

³ Diseño observacional ya que los resultados provienen de un subestudio transversal (en el cual las personas no fueron asignados aleatoriamente a la intervención y control) de un grupo pequeño de pacientes invitados del ensayo (se excluyeron personas sin cáncer)

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que los resultados provienen de análisis mediante marco analítico (*analytical framework*) de las consecuencias del tamizaje.

⁵ Diseño observacional.

⁶ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que hay posibles variables confundentes no analizadas y ajustadas.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, Koenig HC, Lam C, Maltz A, Ruggie JB, Lin K. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2011;155(11):762-71.
2. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010;341(7773):c4543.
3. Dunfield L, Usman A, Fitzpatrick-Lewis D, Shane A, Gorber C. Screening for prostate cancer with prostate specific antigen and treatment of early-stage or screen-detected prostate cancer: a systematic review of the clinical benefits and harms. Prevention Guidelines Division, Public Health Agency of Canada; McMaster University Evidence Review and Synthesis Centre. 2014;
4. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2018;
5. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2018;319(18):1914-1931.
6. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T, Dicker A, Wender R. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *The Canadian journal of urology*. 2011;18(5):5875-83.
7. Harris R, Lohr KN, Beck R, Fink K, Godley P, Bunton AJ. Screening for Prostate Cancer. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2002;
8. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(11):1143-9.
9. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2018;362:k3519.
10. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;1(1):CD004720.
11. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer causes & control : CCC*. 2007;18(3):279-85.
12. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU international*. 2011;107(6):882-91.
13. Lamy PJ, Gauchez AS, Salomon L, Haugh M, Ceraline J, Fulla Y, Georges A, Larré S, Loric S, Luporsi E, Martin PM, Mazerolles C, Molinié V, Mongiat-Artus P, Piffret J, Thuillier F, Perrin P, Rebillard X, Groupe de biologie de la prostate. [The level of evidence for the use of biomarkers in the early detection of prostate cancer]. *Annales de biologie clinique*. 2016;74(2):227-32.
14. Lin K, Croswell JM, Koenig H, Lam C, Maltz A. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S.

- Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2011;
15. Lin K, Lipsitz R, Janakiraman S. Benefits and Harms of Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2008;
 16. Lumen N, Fonteyne V, De Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Mottrie A, De Visschere P, De Troyer B, Oosterlinck W. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2012;19(2):100-8.
 17. Pickles T. Current status of PSA screening. Early detection of prostate cancer. *Canadian family physician Médecin de famille canadien*. 2004;50:57-63.
 18. Pron G. Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Population Screening for Prostate Cancer: An Evidence-Based Analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2015;15(10):1-64.
 19. Rahal AK, Badgett RG, Hoffman RM. Screening Coverage Needed to Reduce Mortality from Prostate Cancer: A Living Systematic Review. *PloS one*. 2016;11(4):e0153417.
 20. van den Bergh RCN, Loeb S, Roobol MJ. Impact of Early Diagnosis of Prostate Cancer on Survival Outcomes. *European urology focus*. 2015;1(2):137-146.
 21. Wallner LP, Jacobsen SJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer mortality: a systematic review. *American journal of preventive medicine*. 2013;45(3):318-26.
 22. CAP. Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, Lane JA, Noble S, Oliver SE, Evans S, Sterne JAC, Holding P, Ben-Shlomo Y, Brindle P, Williams NJ, Hill EM, Ng SY, Toole J, Tazewell MK, Hughes LJ, Davies CF, Thorn JC, Down E, Davey Smith G, Neal DE, Hamdy FC, CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(9):883-895.
 23. ERSPC. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *European urology*. 2015;68(3):354-60.
 24. Norrköping trial. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2011;342:d1539.
 25. PLCO. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(2):125-32.
 26. Quebec prospective randomized controlled trial. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, Chevrette E, Lévesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *The Prostate*. 2004;59(3):311-8.

27. Stockholm trial. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Long-Term Outcome of a Single Intervention Population Based Prostate Cancer Screening Study. *The Journal of urology*. 2018;200(1):82-88.
28. Agalliu I, Weiss NS, Lin DW, Stanford JL. Prostate cancer mortality in relation to screening by prostate-specific antigen testing and digital rectal examination: a population-based study in middle-aged men. *Cancer causes & control : CCC*. 2007;18(9):931-7.
29. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):975-80.
30. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*. 2001;58(3):417-24.
31. Bergstralh EJ, Roberts RO, Farmer SA, Slezak JM, Lieber MM, Jacobsen SJ. Population-based case-control study of PSA and DRE screening on prostate cancer mortality. *Urology*. 2007;70(5):936-41.
32. Brindle LA, Oliver SE, Dedman D, Donovan JL, Neal DE, Hamdy FC, Lane JA, Peters TJ. Measuring the psychosocial impact of population-based prostate-specific antigen testing for prostate cancer in the UK. *BJU international*. 2006;98(4):777-82.
33. Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, Froehlich G, Blake D, Vickers MA, Gehr GA, Raheb NH, Sullivan G, Peduzzi P. The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. *Archives of internal medicine*. 2006;166(1):38-43.
34. de Carvalho TM, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. Screening for prostate cancer in the US? Reduce the harms and keep the benefit. *International journal of cancer*. 2015;136(7):1600-7.
35. 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 : CCC*. 2008;19(2):175-81.
36. Fowler FJ, Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet JF, Bates DW, Lee JM, Hauser A, McNaughton-Collins M. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *Journal of general internal medicine*. 2006;21(7):715-21.
37. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995;273(4):289-94.
38. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *European urology*. 2013;63(1):101-7.
39. Green C. Have we the skills?. *Nursing practice (Edinburgh, Scotland)*. 1990;3(3):26-8.
40. Gudmundsson J, Besenbacher S, Sulem P, Gudbjartsson DF, Olafsson I, Arinbjarnarson S, Agnarsson BA, Benediktsdottir KR, Isaksson HJ, Kostic JP, Gudjonsson SA, Stacey SN, Gylfason A, Sigurdsson A, Holm H, Bjornsdottir US, Eyjolfsson GI, Navarrete S, Fuertes F, Garcia-Prats MD, Polo E, Checherita IA, Jinga M, Badea P, Aben KK, Schalken JA, van Oort IM, Sweep FC, Helfand BT, Davis M, Donovan JL, Hamdy FC, Kristjansson K, Gulcher JR, Masson G, Kong A, Catalona WJ, Mayordomo JI, Geirsson G, Einarsson GV, Barkardottir RB, Jonsson E, Jinga V, Mates D, Kiemenev LA, Neal DE, Thorsteinsdottir U, Rafnar T, Stefansson K. Genetic correction

- of PSA values using sequence variants associated with PSA levels. *Science translational medicine*. 2010;2(62):62ra92.
41. Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, Mariotto AB, Heijnsdijk EA, Katcher J, de Koning HJ, Etzioni R. The impact of PLCO control arm contamination on perceived PSA screening efficacy. *Cancer causes & control : CCC*. 2012;23(6):827-35.
 42. Helfand BT, Loeb S, Hu Q, Cooper PR, Roehl KA, McGuire BB, Baumann NA, Catalona WJ. Personalized prostate specific antigen testing using genetic variants may reduce unnecessary prostate biopsies. *The Journal of urology*. 2013;189(5):1697-701.
 43. Hernandez DJ, Han M, Humphreys EB, Mangold LA, Taneja SS, Childs SJ, Bartsch G, Partin AW. Predicting the outcome of prostate biopsy: comparison of a novel logistic regression-based model, the prostate cancer risk calculator, and prostate-specific antigen level alone. *BJU international*. 2009;103(5):609-14.
 44. Katz DA, Jarrard DF, McHorney CA, Hillis SL, Wiebe DA, Fryback DG. Health perceptions in patients who undergo screening and workup for prostate cancer. *Urology*. 2007;69(2):215-20.
 45. Kopec JA, Goel V, Bunting PS, Neuman J, Sayre EC, Warde P, Levers P, Fleshner N. Screening with prostate specific antigen and metastatic prostate cancer risk: a population based case-control study. *The Journal of urology*. 2005;174(2):495-9; discussion 499.
 46. Liss MA, Chen H, Hemal S, Krane S, Kane CJ, Xu J, Kader AK. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. *The Journal of urology*. 2015;193(1):75-9.
 47. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez 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(2):316-20.
 48. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *Journal of general internal medicine*. 1996;11(9):505-12.
 49. Ngo TC, Turnbull BB, Lavori PW, Presti JC. The prostate cancer risk calculator from the Prostate Cancer Prevention Trial underestimates the risk of high grade cancer in contemporary referral patients. *The Journal of urology*. 2011;185(2):483-7.
 50. Nguyen CT, Yu C, Moussa A, Kattan MW, Jones JS. Performance of prostate cancer prevention trial risk calculator in a contemporary cohort screened for prostate cancer and diagnosed by extended prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2010;183(2):529-33.
 51. Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, Greenberg D, Donovan J, Martin RM, Hamdy F, Neal DE. Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. *British journal of cancer*. 2009;100(7):1198-204.
 52. Pashayan N, Powles J, Brown C, Duffy SW. Excess cases of prostate cancer and estimated overdiagnosis associated with PSA testing in East Anglia. *British journal of cancer*. 2006;95(3):401-5.
 53. Pelzer AE, Colleselli D, Bektic J, Schaefer G, Ongarello S, Schwentner C, Aigner F, Mitterberger M, Steiner E, Bartsch G, Horninger W. Over-diagnosis and under-diagnosis of screen- vs non-screen-detected prostate cancers with in men with prostate-specific antigen levels of 2.0-10.0 ng/mL. *BJU international*. 2008;101(10):1223-6.

54. Pfeiffer D, Berger J, Gross AJ. Single application of high-intensity focused ultrasound as a first-line therapy for clinically localized prostate cancer: 5-year outcomes. *BJU international*. 2012;110(11):1702-7.
55. Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D, Vertosick E, Roobol MJ, Thompson I, Heijnsdijk EA, De Koning H, Atoria-Swartz C, Scardino PT, Lilja H. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC medicine*. 2014;12:26.
56. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsson A, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, Bjartell A, Scardino PT, Lilja H. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2013;346:f2023.
57. Walter LC, Fung KZ, Kirby KA, Shi Y, Espaldon R, O'Brien S, Freedland SJ, Powell AA, Hoffman RM. Five-year downstream outcomes following prostate-specific antigen screening in older men. *JAMA internal medicine*. 2013;173(10):866-73.
58. Weinmann S, Richert-Boe K, Glass AG, Weiss NS. Prostate cancer screening and mortality: a case-control study (United States). *Cancer causes & control : CCC*. 2004;15(2):133-8.
59. Weinmann S, Richert-Boe KE, Van Den Eeden SK, Enger SM, Rybicki BA, Shapiro JA, Weiss NS. Screening by prostate-specific antigen and digital rectal examination in relation to prostate cancer mortality: a case-control study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 2005;16(3):367-76.
60. Jayadevappa R, Cook R, Chhatre S. Minimal important difference to infer changes in health-related quality of life-a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017 Sep;89:188-198

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (prostat* AND (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR maligna* OR adenocar* OR metasta* OR mass OR masses OR nodul* OR oncolog*))
- #2 (prostat* AND antigen) OR PSA)
- #3 (prevent* OR healthy OR screening OR "may cause" OR "risk of" OR ((normal OR general) AND (population OR subject* OR individuals)))
- #4 #1 AND #2 AND #3