



Universidad de Valencia
Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Cirugía
Programa de Doctorado 3139 en Medicina

***Adhesión a las guías clínicas para el
screening de cáncer de próstata en
Atención Primaria e identificación de
áreas de mejora***

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Celia Juliá Romero

Dirigida por:

*Profesora Dra. Cristina Doménech Pérez
Dr. Joaquín Ulises Juan Escudero*

Valencia, febrero 2021



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

D^a Cristina Doménech Pérez, Doctora en Medicina y Cirugía, y Profesora contratada Doctora en Urología del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la *Universitat de Valncia*

CERTIFICA:

Que la presente tesis **“Adhesión a las guías clínicas para el screening de cáncer de próstata en Atención Primaria e identificación de áreas de mejora”** presentada por D^a Celia Juliá Romero para optar al grado de Doctora por la Universidad de València, ha sido realizada bajo mi dirección y tutela reuniendo las condiciones científicas para su presentación, lectura y defensa pública como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a 22 de febrero de 2021.

Fdo. Prof. Dra. Cristina Doménech Pérez



D. Joaquín Ulises Juan Escudero, Doctor en Medicina y Cirugía por la *Universitat de València*, facultativo especialista en Urología en el servicio de Urología del Hospital General Universitario de Valencia

CERTIFICA:

Que la presente tesis **“Adhesión a las guías clínicas para el screening de cáncer de próstata en Atención Primaria e identificación de áreas de mejora”** presentada por D^a Celia Juliá Romero para optar al grado de Doctora por la Universidad de València, ha sido realizada bajo mi dirección reuniendo las condiciones científicas para su presentación, lectura y defensa pública como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a 22 de febrero de 2021.

Fdo. Dr. Joaquín Ulises Juan Escudero

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Chimo, por transmitirme su pasión por la investigación. Él ha sido mi mentor. Gracias por confiar en mi desde el principio y por lo que me ha enseñado no sólo a nivel científico, si no, personal, a ser ambiciosa en mis sueños, a no tenerle miedo a los retos y a dar lo mejor de mi. Gracias por ser un director inmejorable.

Gracias a mi querida profesora Cristina Doménech, mi otra directora y tutora, por su confianza depositada en mi, su ayuda y su disposición. Es para mi el ejemplo de mujer en quien me gustaría convertirme algún día.

Gracias al grandísimo equipo de adjuntos y residentes que forma servicio de Urología del Hospital General Universitario de Valencia, especialmente a Kevin, mi coR, por haber hecho que le tenga un cariño particular a la especialidad y que fuese el origen de esta aventura.

Gracias a todos los compañeros de Atención Primaria que han colaborado, pues han sido la piedra angular de este proyecto y sin ellos esto no hubiese sido posible, especialmente a los compañeros del Centro de Salud de Torrente I, y a mi R pequeña, Alba, que me dio el empujón final.

Gracias a mi familia, mis yayos Lorenza y Miguel, porque el amor y la pasión con la que me habéis enseñado a vivir está en cada página de este trabajo. Y a las Cristinas de mi vida: mi madre, mi hermana y mi mejor amiga, por acompañarme en cada reto y apoyarme en cada decisión incondicionalmente.

Gracias a Sara, Luisanna, Noe, Marta, Vicky, Cris Lazo, Edu y mi ojito derecho Jorge Tárraga, amigos que la Universidad y la residencia un día me regaló y me han acompañado día a día en esta experiencia.

Y a los que me inspiráis cada día a y me habéis ayudado a llegar hasta aquí, gracias.

RESUMEN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer en varones. Desde la introducción del antígeno prostático específico (PSA) en 1979 hemos vivido un aumento en la incidencia de esta neoplasia; sin embargo, el hecho de que sea un tumor con un periodo de latencia muy prolongado ha llevado a una confusión en cuanto a conveniencia del diagnóstico y tratamiento de pacientes en estadios tempranos.

Clásicamente, ninguna de las sociedades de Urología europeas ni americanas han recomendado el screening de cáncer de próstata dejando a criterio del clínico el diagnóstico precoz oportunista del mismo, hasta el punto que la *United States Preventive Services Task Force (USPTF)*, allá por el año 2008, desaconsejara el uso del PSA para el diagnóstico de esta patología. Esta recomendación, en su contra, llevó a un aumento en la incidencia de cáncer de próstata metastásico y, consecuentemente, de su mortalidad.

En el año 2019, y a la vista de estos resultados, la Asociación Europea de Urología (EAU) hizo una publicación en la que por primera vez aconsejaba el screening de cáncer de próstata. En este escenario de confusión hemos detectado una variabilidad muy alta en la práctica de Atención Primaria en cuánto al enfoque del screening y del diagnóstico precoz. Nuestro objetivo es arrojar luz a esta problemática que afecta a uno de los cánceres más importantes en el varón desde hace décadas identificando las principales barreras que encuentran los médicos de Atención Primaria en la sistematización del screening y las áreas de mejora que faciliten el traslado de las recomendaciones a la práctica clínica actual.

La eficacia de las medidas que proponemos para subsanar las deficiencias observadas podría suponer un importante avance en la detección del cáncer de próstata en estadio precoz y una disminución de los diagnósticos en fase metastásica y, por tanto, en la mortalidad asociada a esta enfermedad.

ABSTRACT

Prostate adenocarcinoma is the second cause of cancer and the fifth cause of cancer mortality in men. Since introduction of prostate specific antigen (PSA) in 1979, we've experienced an increase in its incidence. However, the fact that is a very long latency period tumor has led to a confusion about the convenience of its diagnosis and treatment in patients at an early stage.

Classically, any of the European or American urological associations has not recommended the screening of prostate cancer, allowing physicians take that decision according their own criteria related to the early opportunistic diagnosis, until the point that in 2008, the United States Preventive Services Task Force (USPSTF) recommended against its use. This statement led to an increase in the diagnosis of metastatic prostate cancer and, consequently, in its mortality.

In 2019, after realizing these negative outcomes, the European Association of Urology released a policy paper in which they recommended prostate cancer screening for the first time. In this confusing scenario we've detected a high variability in primary care clinical practice in relation to this problem. Our aim is to shed light on the matter and identify improving areas that make easy the transference of the recommendations to the clinical practice.

The efficacy of the measures that we propose to improve the observed deficiencies could suppose an important advance in the early detection of prostate cancer, and a significant decrease in the diagnosis at a metastatic stage and mortality-related disease.

ABREVIATURAS

5-ARI	Inhibidores de la alfa- 5- reductasa
AUA	American U rological A ssociation
AP	A tención P rimaria
BRCA 1, BRCA 2	Del inglés, B reast C ancer 1,2
BP	B iopsia P rostatíca
CaP	C áncer de P róstata
CS	C entro de S alud
cm	Centímetros
DGSP	D irección G eneral de S alud P ública
EAU	E uropean A ssociation of U rology
EEUU	E stados U nidos
ERSPC	E uropean R esearch S tudy of P rostate C ancer
ETR	E cografía T ransrectal
EVES	E scuela V alenciana de E studios de la S alud
GRADE	Del inglés, G radings of R ecommendations, A ssesment, D evelopment and E valuation
HBP	H iperplasia B enigna de P róstata
HDL	Del inglés, H igh D ensity L ipoproteins
HOXB 13	Del inglés, H omeobox protein Hox-B13
IA	I ncidencia A cumulada
IC	I ntervalo de C onfianza
IMC	Í ndice de M asa C orporal
LDL	Del inglés, L ow D ensity L ipoproteins

ng/mL	nanogramos/mililitro
MAP	M édico de A tención P rimaria
MEF	M es E specífico de F ormación
MFyC	M edicina F amiliar y C omunitaria
MMR	Del inglés, M ismatch R epair genes
NCCN	N ational C omprehensive C ancer N etwork
OR	Del inglés, O dds R atio
PAC	P unto de A tención C ontinuada
PAPPS	P rograma de A ctividades de P revención y P romoción de la S alud
PSA	Del inglés P rostate S pecific A ntigen
PSA- DT	Del inglés, D oubling T ime PSA
PLCO	P rostate, L ung, C olorectal and O vary
REDECAN	R egistro de C áncer N acional
RMEs	R azón de M ortalidad E standarizada suavizada
RR	R iesgo R elativo
SIA	S istema de I nformación A mbulatoria
SIAP	S istema de I nformación de A tención P rimaria
SIC	S istema de I nformación del C áncer
SEER	S urveillance, E pidemiology and E nd R esults
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SEMFYC	Sociedad Española de M edicina de F amilia y C omunitaria
SNS	S istema N acional de S alud
TR	T acto R ectal

USPSTF	United States Preventive Service Task Force
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPSA	Velocidad de PSA

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I. INTRODUCCIÓN	3
<i>I.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</i>	<i>3</i>
I.1.1 INCIDENCIA.....	3
I.1.2 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA.....	6
I.1.3 SUPERVIVENCIA.....	9
I.1.4 MORTALIDAD.....	10
I.1.5 SITUACIÓN DEL SCREENING EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.....	12
<i>I.2 ETIOLOGÍA</i>	<i>14</i>
I.2.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES.....	14
I.2.1.1 Historia familiar y genética.....	14
I.2.1.2 BRCA1 y BRCA2.....	16
I.2.1.3 Síndrome de Lynch.....	16
I.2.1.4 Edad.....	16
I.2.1.5 Etnia.....	17
I.2.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES.....	18
I.2.2.1 Tabaco.....	18
I.2.2.2 Tratamiento hormonal.....	18
I.2.2.2.1. Inhibidores de la 5-AR.....	18
I.2.2.2.2 Testosterona.....	19
I.2.2.3 Síndrome metabólico.....	19
I.2.2.3.1 Colesterol/ Estatinas.....	20
I.2.2.3.2 Diabetes mellitus/ Metformina.....	20
I.2.2.3.3 Obesidad.....	20
I.2.2.4 Factores dietéticos.....	21
I.2.2.5 Estado proinflamatorio.....	21
<i>I.3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA</i>	<i>23</i>
I.3.1 EVALUACIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA Y EL ESTADO FUNCIONAL DEL PACIENTE.....	23
I.3.2 TACTO RECTAL.....	23
I.3.3 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA).....	24
I.3.3.1 Densidad de PSA.....	25
I.3.3.2 Velocidad de PSA y tiempo de doblaje.....	25
I.3.3.3 Tasa PSA libre/ PSA total.....	25
I.3.3.4 Calculadoras de riesgo.....	26
I.3.4 APROXIMACIÓN AL CRIBADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	27
I.3.4.1 Historia natural del cáncer de próstata.....	27
I.3.4.2 Tipos de cribado.....	29
I.3.4.3 Sobrediagnóstico.....	29
I.3.4.4 Falsos positivos.....	30
I.3.4.5 Riesgos del tratamiento del cáncer de próstata.....	31
I.3.4.6 Historia del PSA como screening del cáncer de próstata.....	31

II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
II.1.	PROBLEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DISPONIBLES	37
II.1.1	PROSTATE, LUNG, COLORECTAL AND OVARY (PLCO)	37
II.1.1.1	Metodología	38
II.1.1.2	Resultados tras 7 años de seguimiento.....	38
II.1.1.3	Resultados tras 10 años de seguimiento.....	40
II.1.1.4	Resultados tras 13 años de seguimiento.....	41
II.1.1.5	Resultados tras 15 años de seguimiento.....	42
II.1.1.6	Resultados tras 17 años de seguimiento.....	43
II.1.1.7	Contaminación	44
II.1.2	EUROPEAN RANDOMISED STUDY OF PROSTATE CANCER (ERSPC)	46
II.1.2.1	Seguimiento a los 13 años.....	47
II.1.2.2	Seguimiento a los 15 años: brazo español el ERSPC.....	49
II.1.2.3	Seguimiento a los 19 años: cohorte de Rotterdam.....	49
II.1.3	COCHRANE.....	53
II.2	VARIABILIDAD DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE LA CONVENIENCIA DE LA REALIZACIÓN DEL CRIBADO CON PSA SEGÚN LAS DIFERENTES SOCIEDADES CIENTÍFICAS A LO LARGO DEL TIEMPO	58
II.2.1	UNITED STATES PREVENTIVE TASK FORCE (USPSTF)	58
II.2.2	AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION	61
II.2.3	EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY.....	62
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
III.1	HIPÓTESIS	67
III.2	OBJETIVO PRINCIPAL	67
III.3	OBJETIVOS SECUNDARIOS	67
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	71
IV.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	71
IV.2	ÁMBITO DEL ESTUDIO	71
IV.2.1	Fases del estudio.....	71
IV.2.2	Cuestionario de participación	73
IV.2.3	Población de estudio.....	74
V.	RESULTADOS	81
V.	RESULTADOS	83
	<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	<i>83</i>
V.1.	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA	83
V.1.1	Sexo	84
V.1.2	Edad.....	85
V.1.3	Entorno laboral.....	87
V.1.4	Experiencia laboral	87

<i>V.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS CUPOS MÉDICOS</i>	88
V.2.1 Etnia de los pacientes.....	88
V.2.2 Pacientes con antecedentes personales de CaP atendidos al mes	90
V.2.2.1 Número de pacientes atendidos al mes por grupo de edad de los médicos	90
V.2.2.2 Número de pacientes atendidos al mes con según el sexo de los médicos.....	91
<i>V.3 POSICIONAMIENTO RESPECTO A LA DETERMINACIÓN DEL PSA COMO MÉTODO DE SCREENING PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA.</i>	93
V.3.1 Opinión subjetiva acerca de la conveniencia de realización de screening mediante PSA.....	93
V.3.1.1 Opinión subjetiva acerca del screening según grupos de edad de los médicos	94
V.3.1.2 Opinión subjetiva acerca del screening según sexo de los médicos	95
V.3.2 Análisis del perfil de práctica clínica habitual que predomina entre los médicos de Atención Primaria	96
V.3.2.1 Grado de adhesión a las guías clínicas	96
V.3.2.1.1 Adhesión a las guías clínicas en función de grupos de edad	100
V.3.2.1.2 Adhesión a guías clínicas según sexo.....	102
V.3.2.2 Información en consultas sobre ventajas y desventajas de la realización del screening a varones en edad de riesgo de padecer CaP	103
V.3.2.2.1 Porcentaje de médicos que informan de las ventajas y desventajas de la realización del screening según franjas de edad.....	105
V.3.2.2.2 Porcentaje de médicos que informan de las ventajas y desventajas de la realización del screening según sexo	106
V.3.2.3 Porcentaje de realización de screening en pacientes comprendidos entre 50 y 70 años en las consultas de Atención Primaria	108
V.3.2.3.1 Médicos que realizan el screening a más o menos de 50% de sus pacientes de entre 50 y 70 años según su grupo de edad.....	110
V.3.2.3.2 Médicos que realizan el screening a más o menos de 50% de sus pacientes de entre 50 y 70 años según su sexo.....	111
V.3.2.4 Periodicidad de la solicitud de PSA	112
V.3.2.4.1 Periodicidad en la solicitud de PSA según grupos de edad de los facultativos.....	113
V.3.2.4.2 Periodicidad en la solicitud de PSA según el sexo de los facultativos	115
V.3.2.5 Edad a la que se solicita el primer PSA.....	117
V.3.2.5.1 Edad a la que se solicita el primer PSA según el sexo de los facultativos.....	118
V.3.2.5.2 Edad a la que se solicita el primer PSA según los grupos de edad de los facultativos	
V.3.2.6 Edad a la que se deja de solicitar el PSA	120
V.3.2.6.1 Edad a la que se deja de solicitar el PSA según el sexo	122
V.3.2.6.2 Edad a la que se deja de solicitar el PSA según los grupos de edad.....	123
V.3.2.7 Factores influyentes que intervienen en la solicitud y no solicitud de PSA	124
V.3.2.8 Factores influyentes que intervienen en la no solicitud de PSA	125
V.3.2.9 Criterios de derivación que se siguen atención especializada	126
<i>V.4. ANÁLISIS DE LAS LIMITACIONES QUE DIFICULTAN LA IMPLEMENTACIÓN DEL SCREENING EN UNA CONSULTA DE AP</i>	128
V.4.1 Limitaciones que encuentran los médicos de Atención Primaria en sus consultas que impiden la práctica del screening en el cáncer de próstata	128
V.4.2 Valoración de un posible cambio de proceder en torno a la práctica relacionada con el screening del CaP a la vista de las nuevas recomendaciones de la EAU	130
V.4.2.1. Grado de satisfacción individual con su práctica clínica relacionada con el cribado del cáncer de próstata en cada médico de AP	130

	V.4.2.2 Valoración de un posible cambio en el proceder a corto plazo en torno a la práctica relacionada con el screening del CaP	132
VI.	DISCUSIÓN	135
VII.	CONCLUSIONES	171
X.	BIBLIOGRAFÍA.....	177
<i>X.</i>	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	<i>179</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número estimado de nuevos casos de cáncer en 2020 en varones en todo el mundo. Figura elaborada a partir de GLOBOCAN 2020.

Figura 2. Tasa de incidencia ajustada por edad de cáncer de próstata en todo el mundo en 2020. Tomada a partir de GLOBOCAN 2020.

Figura 3. Frecuencia de casos por grupo de edad del Registro Nacional de Cáncer de próstata.

Figura 4. Distribución de casos por niveles de PSA agrupados del Registro Nacional de Cáncer de próstata 2010.

Figura 5. Distribución según grupos de riesgo del Registro Nacional de Cáncer de próstata 2010.

Figura 6. Tasa relativa de supervivencia a 5 años del CaP en EEUU.

Figura 7. Número estimado de muertes por cáncer en hombres de todo el mundo en 2020. Figura elaborada a partir de GLOBOCAN 2020.

Figura 8. Tasa de mortalidad ajustada por edad de cáncer de próstata en todo el mundo en 2020. Tomada a partir de GLOBOCAN 2020.

Figura 9. Tasa de mortalidad ajustada por edad en la Comunidad Valenciana. Evolución 2000-2015. Tomada de SEER Cancer Statistics 1975-2016.

Figura 10. Representación de la mortalidad por cáncer de próstata en razón de mortalidad estandarizada suavizada (RMEs) en los municipios de la Comunidad Valenciana 2000-2015.

Figura 11. Historia natural del cáncer de próstata. Elaboración propia a partir de Salinas et al. (2014).

Figura 12. Cambios en el tiempo en la media anual de la incidencia ajustada por edad y tasas de mortalidad en los Estados Unidos de 1975 a 2017.

Figura 13. Incidencia acumulada de cáncer de próstata en el grupo screening y el grupo control a los 7 años de seguimiento. Tomada de Andriole GL et al. (2009).

Figura 14. Mortalidad acumulada en el grupo screening y el grupo control a los 7 años de seguimiento. Tomada de Andriole GL et al. (2009).

Figura 15. Muertes por CaP por brazo y años de aleatorización. La línea roja representa el brazo de intervención, la línea punteada representa el brazo control.

Figura 16. Riesgo acumulado de muerte por cáncer de próstata y años de randomización.

Figura 17. Estimador de tasa de riesgo acumulativo de progresión a metástasis de Nelson- Aalen. Tomado de Osses et al. (2018).

Figura 18. Estimador de tasa de riesgo acumulativo de mortalidad específica por cáncer de próstata de Nelson- Aalen. Tomado de Osses et al. (2018).

Figura 19. Mapa de la distribución de cuestionarios en la 2ª fase. A: Mapa de la ciudad de Valencia. B. Mapa de la Comunidad Valenciana.

Figura 19. Fases del estudio y médicos de Atención Primaria participantes.

Figura 20. Distribución según sexo de la participación en el estudio.

Figura 21. Porcentaje de participación en el estudio agrupado según franja etaria y sexo.

Figura 22. Porcentaje de participación de los grupos de edad dentro de cada sexo.

Figura 23. Años trabajados como médico de Atención Primaria. Se representa la mediana, cuartiles y rango.

Figura 24. Porcentaje de pacientes según su etnia. Se representa la media.

Figura 25. Número de pacientes con CaP atendidos al mes según grupos de edad de los facultativos.

Figura 26. Número de pacientes con CaP atendidos al mes según el sexo de los facultativos.

Figura 27. Opinión acerca de la conveniencia de la realización de screening mediante PSA entre los médicos de AP.

Figura 28. Opinión acerca del screening de CaP según grupo de edad de los médicos.

Figura 29. Opinión acerca del screening de CaP según sexo de los médicos.

Figura 30. Porcentajes de médicos adheridos a guías clínicas.

Figura 31. Adhesión a guías clínicas según de grupos de edad de los facultativos.

Figura 32. Adhesión a guías clínicas según sexo de los facultativos.

Figura 33. Información relativa a los beneficios y perjuicios del screening proporcionada por los médicos de AP a los varones de entre 50 y 70 años según franjas de edad.

Figura 34. Información relativa a los beneficios y perjuicios del screening proporcionada por los médicos de AP a los varones de entre 50 y 70 años según su sexo.

Figura 35. Distribución de médicos por grupos de edad y puesta en práctica del screening.

Figura 36. Distribución de médicos por sexo y puesta en práctica del screening.

Figura 37. Frecuencia de screening en la consulta de Atención Primaria según sexos.

Figura 38. Histograma de frecuencias según la edad a la que se solicita el primer PSA.

Figura 39. Histograma de frecuencias según la edad a la que se solicita el primer PSA según sexos.

Figura 40. Histograma de frecuencias según la edad a la que se deja de solicitar el PSA.

Figura 41. Histograma de frecuencias según la edad a la que se deja de solicitar el PSA según sexos.

Figura 42. Variables más influyentes en la toma de decisiones de realización de screening.

Figura 43. Los factores que más influyen en la no realización del screening con PSA.

Figura 44. Criterios más relevantes en la derivación a atención especializada.

Figura 45. Incidencia de CaP desde 2004 a 2013 según grupos de riesgo. Elaborada a partir de Weiner et al (2016).

Figura 46. Fragmento de la encuesta sobre la satisfacción de los pacientes con los médicos de Atención Primaria de la Memoria de Gestión de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de 2019.

Figura 47. Porcentajes de satisfacción de los conocimientos relacionados con el cribado observados en este trabajo.

Figura 48. Porcentajes de satisfacción de los conocimientos relacionados con el cribado observados según Tasian et al (2012).

Figura 49. Principales motivos de solicitud de PSA observados en nuestro estudio.

Figura 50. Principales motivos de solicitud de PSA observados según Tasian et al (2012).

Figura 51. Factores que afectan negativamente a la solicitud de cribado en nuestro estudio.

Figura 52. Factores que afectan negativamente a la solicitud de cribado según Tasian et al. (2012).

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Genes más importantes relacionados con las formas hereditarias del cáncer de próstata.

Tabla 2. Relación entre los niveles de PSA en sangre y el riesgo de padecer cáncer de próstata y su agresividad.

Tabla 3. Resumen de resultados del seguimiento a 17 años. Elaboración propia a partir de Pinsky et al. 2018.

Tabla 4. Incidencia de CaP en el grupo intervención y control durante los 3 periodos truncados.

Tabla 5. Mortalidad por CaP en el grupo intervención y control durante los 3 periodos truncados.

Tabla 6. Número necesario a cribar y a diagnosticar para evitar una muerte según los años de seguimiento.

Tabla 6. Características principales de los 5 ensayos clínicos incluidos en el análisis de a revisión Cochrane.

Tabla 7. Características principales de los 5 ensayos clínicos incluidos en el análisis de a revisión Cochrane. Elaboración propia a partir de *Ilic et al (2018)*.

Tabla 8. Sistema GRADE.

Tabla 9. Resultados de los estudios incluidos en la revisión de Cochrane. Elaborada a partir de *Ilic et al (2018)*.

Tabla 10. Evolución en las recomendaciones para el screening del CaP con PSA en las diferentes sociedades americanas a lo largo de los años. Elaboración propia a partir de *Pinsky et al*.

Tabla 11. Resumen de recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica de la AUA.

Tabla 12. Recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica de la EAU.

Tabla 13. Guías clínicas más influyentes en la práctica clínica de los médicos de AP y grado de adhesión medido en porcentaje.

Tabla 14. Asociación entre la adhesión a guías clínicas y la edad de inicio, fin y periodicidad con la que se solicita el cribado.

Tabla 15. Distribución de la adhesión a guías clínicas en función de los grupos de edad.

Tabla 16. Asociación entre la adhesión a las guías clínicas y el sexo del encuestado.

Tabla 17. Porcentaje de pacientes informados según el grado de satisfacción del profesional médico en su capacidad para informar de los perjuicios y beneficios del cribado.

Tabla 18. Asociación entre la satisfacción en los conocimientos relativos al inicio del screening con la puesta en práctica en consulta.

Tabla 19. Asociación del grado de satisfacción en los conocimientos relativos a la periodicidad de solicitud de PSA y la frecuencia con la que se solicitan las determinaciones.

Tabla 20. Asociación entre la satisfacción en los conocimientos sobre la periodicidad y el sexo del encuestado.

Tabla 21. Asociación entre la satisfacción en los conocimientos sobre la periodicidad y el sexo del encuestado.

Tabla 22. Medias de la edad a la cual se solicita el primer PSA según grupos de edad.

Tabla 23. Comparación de medias de la edad del primer PSA y los grupos de edad de los facultativos.

Tabla 24. Comparación de medias de la edad a la cual se deja de solicitar el PSA según grupos de edad.

Tabla 25. Grados de satisfacción en los diferentes ítems relacionados con el cribado del CaP.

Tabla 26. Motivos más frecuentes de remisión a urología observados según Tasian et al (2012) y en nuestro estudio.

Tabla 27. Motivos principales que impiden la consecución del screening referidos por los MAP. Tabla tomada de *Giménez et al. (2018)*.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CaP) es un problema de Salud Pública de primer nivel. Se trata de la segunda neoplasia más incidente después del cáncer de pulmón y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres de todo el mundo. Según el Observatorio de Cáncer Global de la OMS (GLOBOCAN), en el año 2020 se diagnosticaron 1,4 millones de casos nuevos en varones, de los cuales, 375.304 fallecieron debido a esta causa¹.

Conocer la epidemiología del CaP es fundamental para evaluar el impacto de la enfermedad y crear políticas de screening que abarquen desde el primer eslabón, que se desarrolla en la práctica clínica diaria de las consultas de Atención Primaria, hasta el diseño de nuevos estudios clínicos que generen evidencia científica sólida y de calidad facilitando la toma de decisiones en torno a este problema.

I.1.1 INCIDENCIA

Según los datos de GLOBOCAN 2020 ¹, el adenocarcinoma de próstata ha sido el cáncer más diagnosticado en 121 países de todo el mundo seguido del cáncer de pulmón, que lo ha sido en 40 países. En la distribución porcentual de neoplasias dentro del género masculino, el adenocarcinoma de próstata abarca el 14,1 % del total de nuevos casos de cáncer tomando la segunda posición tras el cáncer de pulmón. Este porcentaje equivale a 1 414 259 nuevos casos diagnosticados en 2020 a nivel mundial (Figura 1).

INTRODUCCIÓN

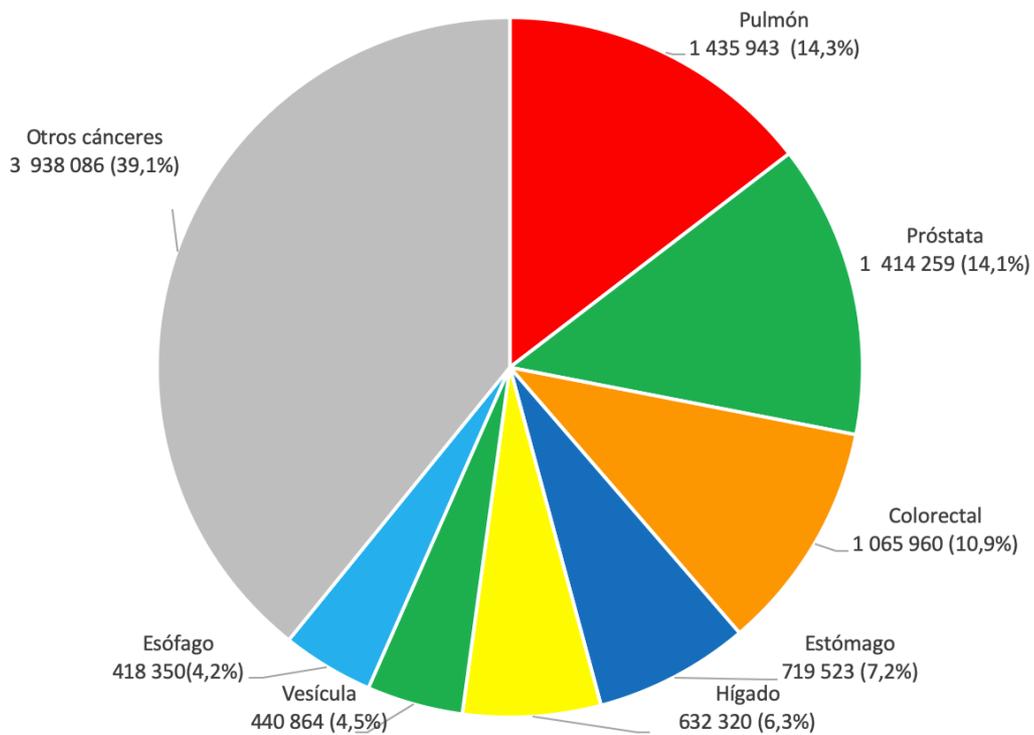


Figura 1. Número estimado de nuevos casos de cáncer en 2020 en varones en todo el mundo. Figura elaborada a partir de GLOBOCAN 2020.

En el continente europeo, se han registrado 473.344 nuevos casos en 2020 estableciéndose en el primer puesto de la tasa de incidencia en tumores del varón, y el tercero en la tasa de mortalidad sumando 108.088 muertes reportadas después del cáncer de pulmón, colon, hígado y estómago. Del mismo modo, en Estados Unidos, se han atribuido hasta un 17,5% de todos los nuevos casos de cáncer, lo que equivale a 239 574 nuevos diagnósticos, convirtiéndose también en la neoplasia más diagnosticada del 2020 en el varón¹.

INTRODUCCIÓN

Como ya se habrá podido observar, la tasa de incidencia del cáncer de próstata es altamente variable entre las distintas regiones y grupos poblacionales tal y como se representa en la figura 2. La razón de estas diferencias no está clara. Se cree que estas variaciones podrían deberse a la heterogeneidad y falta de consenso en la práctica clínica y las diferentes políticas sanitarias establecidas relacionadas con la realización del cribado de CaP con Antígeno Prostático Específico (PSA) de forma global².

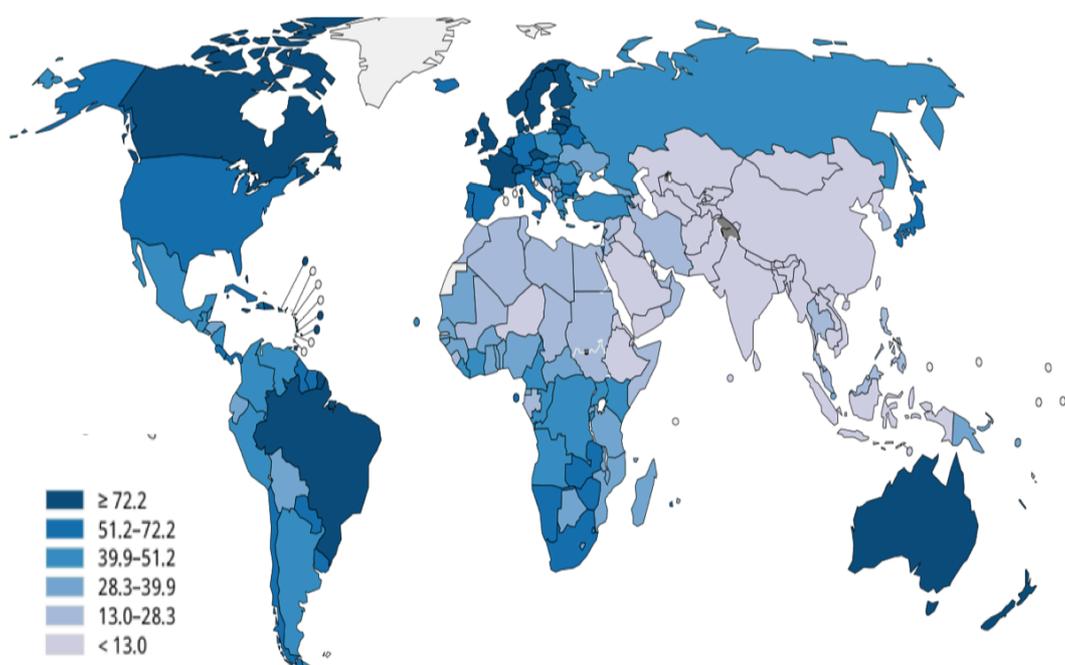


Figura 2. Tasa de incidencia ajustada por edad de cáncer de próstata en todo el mundo en 2020. Tomada a partir de GLOBOCAN 2020.

I.1.2 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA

El Registro Nacional de Cáncer de Próstata³ de 2010 en España, fue un estudio epidemiológico de ámbito estatal que se diseñó con el objetivo de recoger, en el año 2010, el total de casos de adenocarcinoma de próstata, en áreas del país que al menos cubriesen el 20% de la población, con el fin de estimar la incidencia en España.

En sus resultados, se diagnosticaron un total de 4.087 nuevos casos de adenocarcinoma de próstata para una población de referencia de 4 933 940 varones, correspondiente al 21,8% de los varones españoles. Las comunidades autónomas de Andalucía, Cataluña y Madrid fueron las comunidades con más casos abarcando, entre las tres, casi un 52% de los nuevos diagnósticos.

La tasa de incidencia estimada estandarizada a población española fue de más de 80 casos por 100.000 habitantes/año, de los cuales, un 71% fueron varones mayores de 65 años con una media de edad de 69 años. La distribución de casos según la edad por comunidades se muestra en la figura 3.

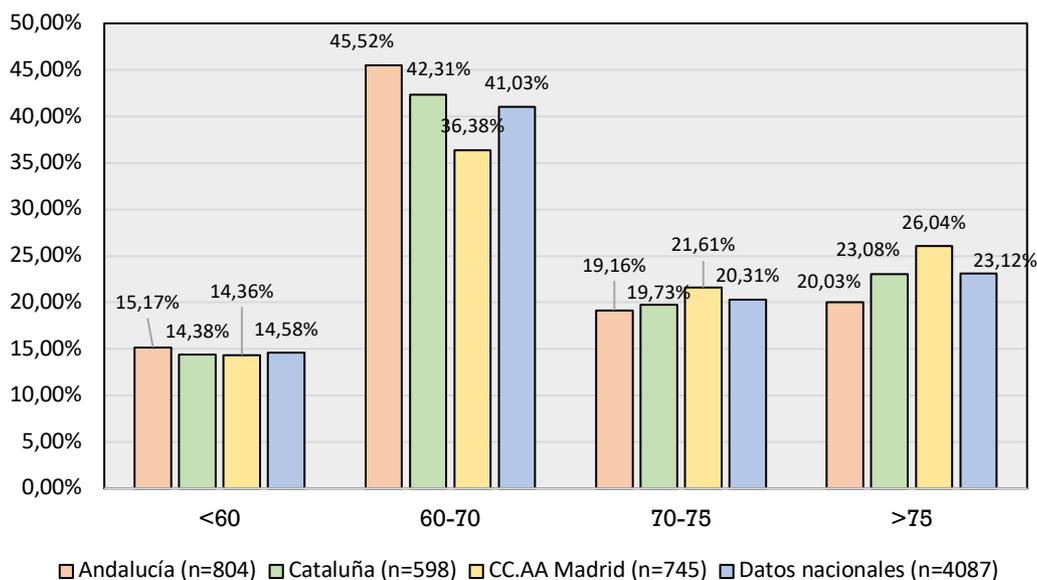


Figura 3. Frecuencia de casos por grupo de edad del Registro Nacional de Cáncer de próstata

INTRODUCCIÓN

La mediana de PSA fue de 8 ng/mL. En cuanto a la distribución por grupos según el nivel de PSA, el 63% de los casos tenía un nivel \leq a 10 ng/mL, y el 36,2% $>$ 10 ng/mL. La distribución según niveles se muestra en la figura 4.

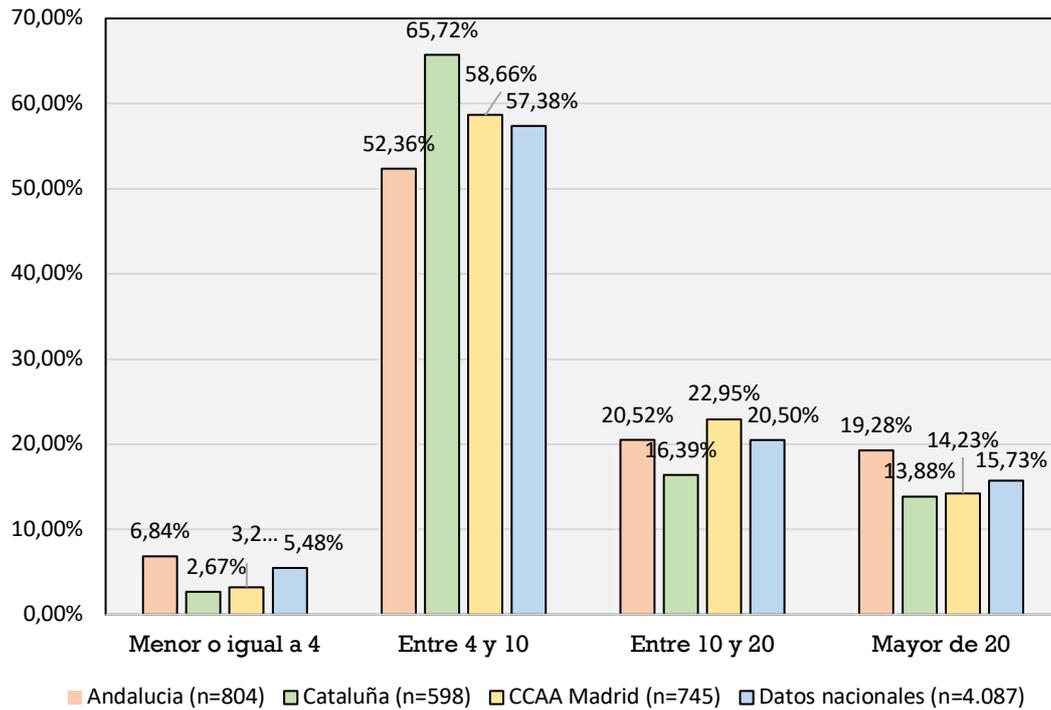
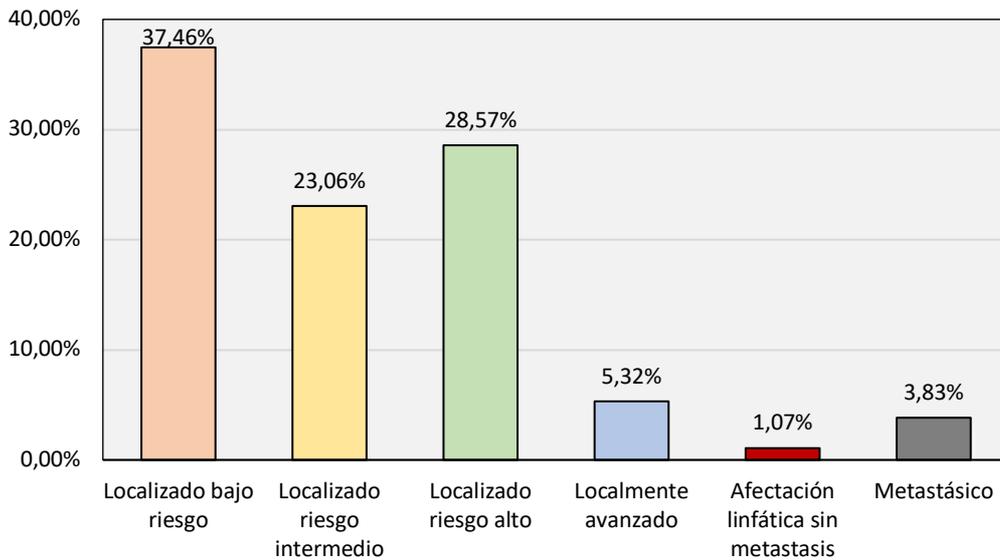


Figura 4. Distribución de casos por niveles de PSA agrupados del Registro Nacional de Cáncer de próstata 2010

El 90% de los nuevos diagnósticos presentaba enfermedad localizada, clasificándose como un 37,5% en tumores de bajo riesgo, un 23,1% en tumores de riesgo intermedio y un 28,6% en tumores de alto riesgo. El 10% restante presentaba enfermedad avanzada al diagnóstico. De esta, un 5,32% lo conformaba tumores localmente avanzados, un 1,07% presentaba afectación linfática sin metástasis y, finalmente, un 3,8% presentaba enfermedad metastásica al diagnóstico tal y como se refleja en la figura 5.

INTRODUCCIÓN

Del total de casos diagnosticados en el año 2010, un 5,7% tenían antecedentes familiares de cáncer de próstata, en su mayoría padres o hermanos.



Localizado: T1-T2c, N0 o Nxy M0 o Mx. Según clasificación de D' Amico:

- Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gleason < 7 y PSA ≤ 10 ng/ml
- Riesgo intermedio: cT2b o Gleason < 7 o (PSA > 10 y ≤ 20 ng/ml)
- Alto riesgo: cT2c o PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7

Localmente avanzado: T3-T4, N0 o Nx y M0 o Mx Afectación linfática sin metástasis. a distancia: N1 y M0 o Mx Metastático: M1

Figura 5. Distribución según grupos de riesgo del Registro Nacional de Cáncer de próstata 2010

I.1.3 SUPERVIVENCIA

La tasa relativa de supervivencia compara hombres con el mismo tipo y estadio de CaP con varones de la población general. La Sociedad Americana Contra el Cáncer elabora tasas relativas de supervivencia a 5 años en los Estados Unidos a través de la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) mantenida por el Instituto Nacional de Cáncer. En el caso del adenocarcinoma de próstata, SEER clasifica las etapas de cáncer en:

- **Localizado:** El tumor está confinado en la glándula prostática sin atravesar la cápsula.
- **Regional:** El cáncer se ha propagado hacia estructuras próximas o ganglios cercanos.
- **A distancia:** Hay metástasis en órganos como pulmones, hígado, hueso.

El SEER 18 (1975-2009)⁴ publicó los siguientes datos basados en tasa relativa de supervivencia a 5 años del cáncer de próstata en los Estados Unidos (figura 6):

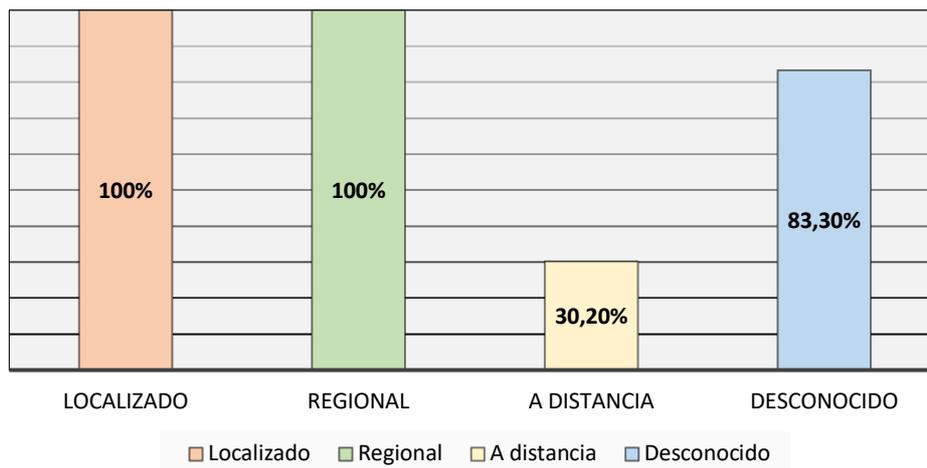


Figura 6. Tasa relativa de supervivencia a 5 años del CaP en EEUU

I.1.4 MORTALIDAD

El adenocarcinoma de próstata es la quinta causa de muerte por cáncer en varones de todo el mundo con 375.304 muertes registradas en 2020, equivalente a un 7% en la mortalidad total atribuible por cáncer en el varón, según los datos de GLOBOCAN 2020 ¹ (figura 7).

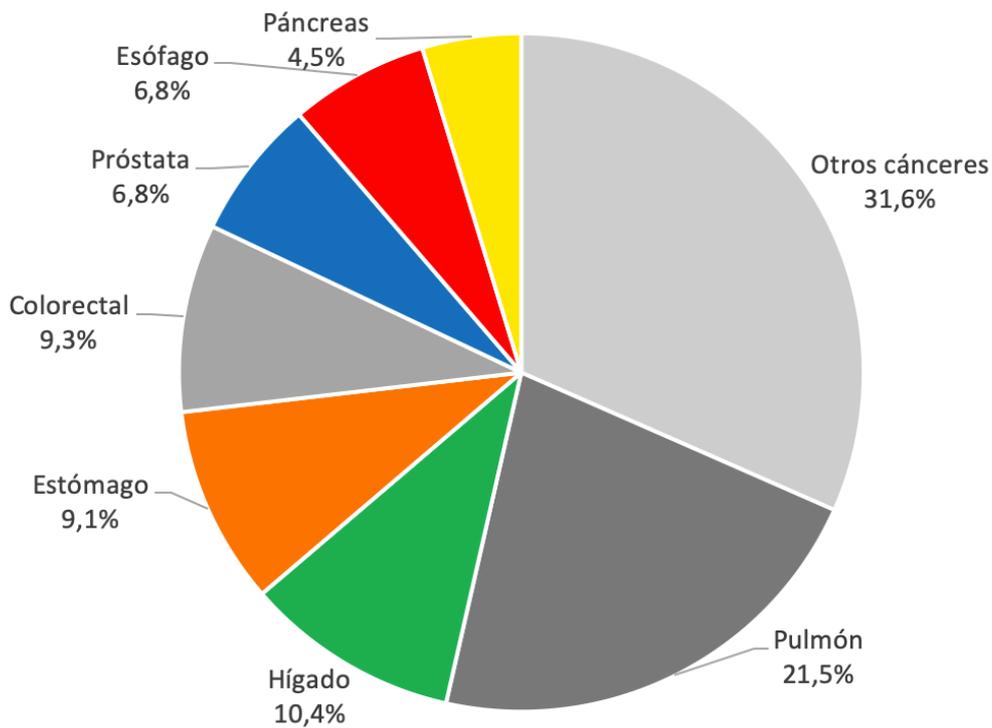


Figura 7. Número estimado de muertes por cáncer en hombres de todo el mundo en 2020. Figura elaborada a partir de GLOBOCAN 2020.

Los afroamericanos ocupan la primera posición, un hecho que sugiere que los varones de raza negra no sólo poseen genes específicos que los hace más susceptibles a las mutaciones, si no que principalmente estas mutaciones están ligadas a un curso más agresivo del proceso neoplásico asociado a una mayor mortalidad.

Además de África, en 2020, los registros posicionaron a América Central, Australia, Nueva Zelanda y Europa Occidental como aquellos territorios con las tasas de mortalidad más elevadas¹, tal y como se observa en la figura 8.

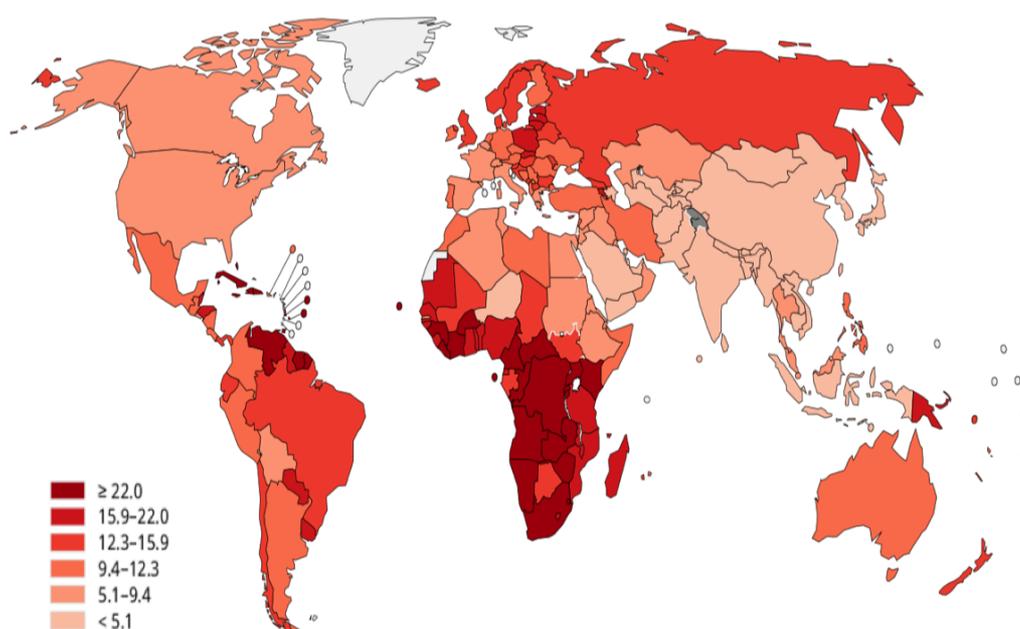


Figura 8. Tasa de mortalidad ajustada por edad de cáncer de próstata en todo el mundo en 2020. Tomada a partir de GLOBOCAN 2020.

En Estados Unidos, es la segunda causa de muerte por cáncer en el varón con 33.000 muertes anuales reportadas después del cáncer de pulmón⁵. Para un varón norteamericano el riesgo de morir por un CaP a lo largo de su vida es de un 2,4%⁶.

Sin embargo, en la Unión Europea se han registrado cifras más bajas de mortalidad respecto a otras regiones del resto del mundo. Aquí, el adenocarcinoma de próstata causa el 3% de las muertes en varones; de estas, un 2% se producen en menores de 55 años, un 28% se entre los 55 y 74 años, y un 70% ocurren a partir de los 75 años⁷.

I.1.5 SITUACIÓN DEL SCREENING EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

En la Comunidad Valenciana el cáncer de próstata es el tumor más frecuente en hombres y representa el 30% de todos los tumores que les afectan desde la última década. Según los datos recogidos por el Sistema de Información Oncológico (SIC), la tasa de incidencia en el año 2015 fue de 130,3 por cada 100.000 hombres (2.722 casos). A partir de los mayores de 55 años se agruparon más del 95% de los casos, siendo la media de edad de 71 años⁸.

Las tasas de incidencia en la Comunidad Valenciana serían inferiores a Europa (158,5 x10⁵ hab. con 375.842 casos) y a España (147,9 x10⁵ hab. con 31.728 casos) según las proyecciones del ECIS para el año 2018⁸.

Por otra parte, desde el año 2001, la mortalidad por CaP en la Comunidad Valenciana ha descendido de forma progresiva. Los datos registrados muestran una tasa de 41 por 100.000 hombres en dicho año hasta una tasa de 32 por 100.000 hombres en el año 2015 (Figura 9)⁸.

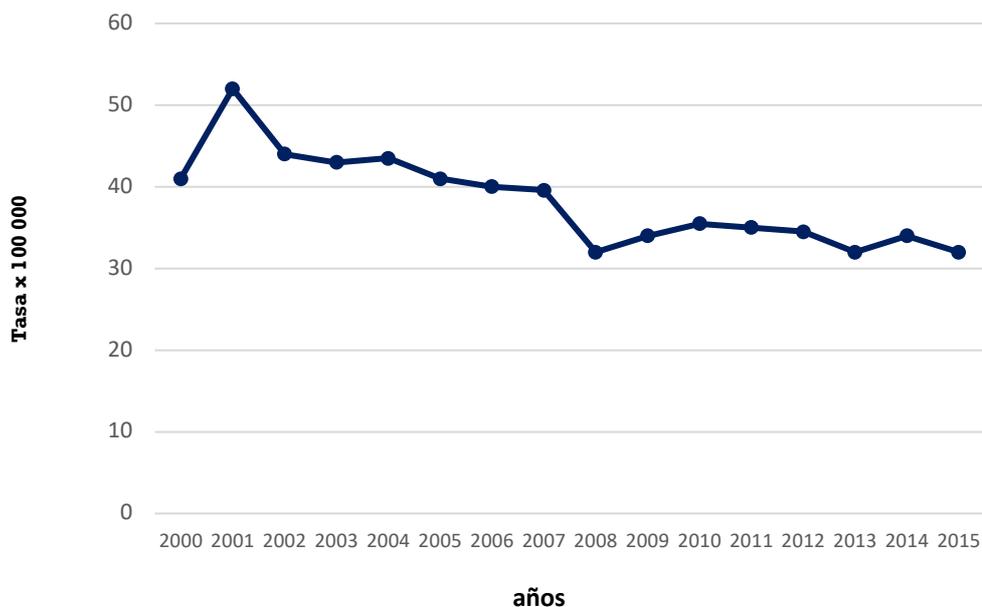


Figura 9. Tasa de mortalidad ajustada por edad en la CV. Evolución 2000-2015.

INTRODUCCIÓN

Por lo que respecta a la mortalidad territorial entre las diferentes provincias de la Comunidad Valenciana del periodo 2000 a 2015, los datos que refleja el Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias con la Dirección General de Salud Pública (DGSP) demuestran un aumento de la mortalidad en las poblaciones del interior y norte de la provincia de Castellón y Valencia (Figura 10), coincidentes con los territorios más despoblados y envejecidos de la CV, que se traduce en unas tasas de supervivencia superiores y va en consonancia con ser uno de los tumores con más prevalencia en la población⁸.

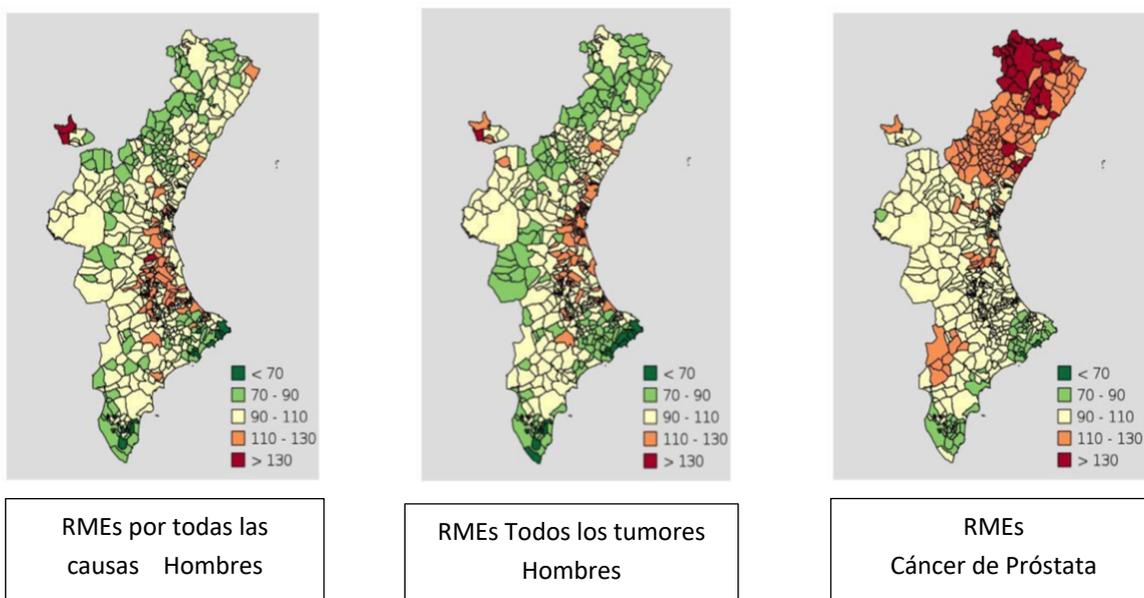


Figura 10. Representación de la mortalidad por cáncer de próstata en razón de mortalidad estandarizada suavizada (RMEs) en los municipios de la Comunidad Valenciana 2000-2015

I.2 ETIOLOGÍA

I.2.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

I.2.1.1 Historia familiar y genética

Según *Hatcher et al.* (2009) se estima que aproximadamente un 20% de los casos de cáncer de próstata tienen historia familiar, que llegarán a desarrollarse no sólo por el hecho en si de compartir genes con sus progenitores si no por un patrón similar de exposición a ciertos carcinógenos ambientales y hábitos de vida comunes. Sólo un pequeño porcentaje (9%) se trataría de casos hereditarios⁹. Los casos hereditarios se asocian con un inicio de enfermedad entre 6 y 7 años previo a los casos no familiares. Estos casos se caracterizan por la afectación de 3 o más familiares, o dos cuyo debut es antes de los 55 años¹⁰.

Los mecanismos que median entre la genética y los factores medioambientales y que determinan la aparición de los tumores de próstata siguen siendo, en su mayoría, desconocidos. Los estudios de asociación de genoma completo han identificado 100 loci susceptibles de contribuir a un riesgo aumentado de cáncer de próstata, explicando hasta el 39% del riesgo familiar de la enfermedad¹¹.

Las mutaciones de la línea germinal en genes como BRCA 1/2 y HOXB13 se han asociado con un riesgo aumentado de cáncer de próstata y el análisis genómico de estos genes diana podría identificar familias de alto riesgo¹².

La alta incidencia de casos con cáncer de próstata familiar ha alentado a la búsqueda activa de mutaciones de línea germinal que puedan promover la susceptibilidad de padecer este cáncer, las más importantes se recogen en la tabla 1¹³.

Loci	Gen	Características
1q24-25	HPC1	Herencia autosómica dominante. Asociado con tumores cerebrales
1q42-43	PCaP	Herencia autosómica dominante
Xp11		Herencia ligada al sexo
Xp27-28	HPCX	Herencia ligada al sexo
17p11	HPC2	
20q13	HPC20	
5q31-33 7q32		Formas clínico-evolutivas muy agresivas
19q12-13		
1p36	CAPB	Asociada con tumores cerebrales
10q25	PRCA1	
8p22-23	PG1/MSR1	
17q24, 16q23	ELAC2	
8q24(región 1)		Formas clínico-evolutivas muy agresivas. Asociación con cánceres colorrectales, vejiga urinaria, mama y ovario
8q24(región 2) 8q24(región 3) 2p15; 3p12; 6q25 7p21; 10q11; 10q26; 11q13; 17q12 17q21; 13q12-13	BRCA1; BRCA2	Cáncer de mama y ovario hereditario
	MLH1, PMS2, MSH2, MSH6	Síndrome de Lynch

Tabla 1. Genes implicados con las formas hereditarias del cáncer de próstata.
Elaboración propia a partir de *Ferris-i-Tortajada et al.*

I.2.1.2 BRCA1 y BRCA2

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 fueron identificadas en casos de cánceres familiares de mama y de ovario. En estos casos se observó que los portadores de esta mutación se encontraban en una situación de riesgo aumentado para al menos otros cinco tumores diferentes, incluyendo el cáncer de próstata¹⁴.

Para los portadores de la mutación BRCA2 de la línea germinal el riesgo relativo de desarrollar cáncer de próstata a los 65 años era de entre 2,5 a 8,6 veces superior a los no portadores¹⁵. Se ha visto que en los portadores de esta mutación el cáncer de próstata aparece antes y presenta un curso más agresivo¹⁶.

I.2.1.3 Síndrome de Lynch

Un estudio de 764 portadores de mutaciones en el gen reparador de errores de emparejamiento (genes MMR) que provocan el Síndrome de Lynch asociaban un aumento del riesgo hasta 2 veces superior de padecer cáncer de próstata¹⁷. Las mutaciones en los genes MMR: MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6, se asocian con una condición heredada que predispone un aumento del riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer incluyendo el colorrectal, endometrial y gastrointestinal en edad temprana¹⁸. Un estudio de 96 familias con cáncer de próstata hereditario encontró 422 individuos con cáncer de próstata y 97 con cáncer de colon¹⁹.

I.2.1.4 Edad

El cáncer de próstata es el tumor maligno más comúnmente diagnosticado en varones de edad avanzada¹. Existe una relación directamente proporcional entre el aumento de la edad y el riesgo de padecer cáncer de próstata⁵.

Pese a que la edad media de diagnóstico del cáncer de próstata son los 69 años, existe la falsa creencia de que esta enfermedad únicamente afecta a ancianos, no suponiendo una amenaza para el paciente joven. En Estados Unidos, aproximadamente el 10% de los nuevos diagnósticos ocurren en varones por debajo de los 55 años²⁰ y a nivel mundial, 1 de cada 350 varones es diagnosticado antes de los 50 años²¹, de los 50 a los 59 la tasa aumenta a 1 de cada 52 y es casi del 60% a los 65 años²².

Se ha demostrado que el riesgo aumenta especialmente después de los 50 años en varones de raza caucásica sin historia familiar de cáncer de próstata y a partir de los 40 años en varones de raza negra o varones con antecedentes familiares de neoplasia de próstata ²².

En el trabajo de *Scardino* (1989) se demostró que hasta en un 30% de los varones que fallecían por causas diferentes al cáncer de próstata tenían evidencia histológica compatible con esta neoplasia en la autopsia²³. Además, puesto que se trata de una enfermedad de curso indolente, los varones añosos son más susceptibles de morir a causa de otras comorbilidades que por el propio tumor.

1.2.1.5 Etnia

La etnia está estrechamente relacionada a los factores hereditarios en la génesis del cáncer de próstata. En los EEUU, los varones afroamericanos tienen 1.4 veces más riesgo de padecer y de 2 a 3 veces más riesgo de morir por cáncer de próstata comparado con los varones europeos, así como de desarrollar un curso de la enfermedad más agresivo²⁴. Según el *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER)²⁵, el cáncer de próstata avanzado se presentaba en un ratio de 4:1 de hombres de raza negra frente a la raza caucásica.

Aunque puede afirmarse que parte de la diferencia en la mortalidad por cáncer de próstata puede atribuirse a factores socio-económicos, los varones afroamericanos siguen teniendo tasas de mortalidad superiores tras el ajuste de estos factores²⁶.

1.2.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Se han descrito un gran número de factores de riesgo exógenos/ambientales asociados. Por ejemplo, se ha demostrado que varones japoneses tienen un riesgo de padecer cáncer de próstata inferior a varones occidentales. Sin embargo, varones japoneses que han inmigrado a EEUU tienen casi un riesgo tan alto como los americanos. Esto señala la importancia del factor ambiental/dietético asociado al desarrollo del cáncer de próstata²⁷.

1.2.2.1 Tabaco

La asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata puede tener una base genética u hormonal. Se ha demostrado que los varones fumadores tienen normalmente niveles de hormonas sexuales séricas superiores a los no fumadores, las cuales aumentan el riesgo de cáncer de próstata o contribuyen a su progresión²⁸.

1.2.2.2 Tratamiento hormonal

1.2.2.2.1. Inhibidores de la 5-AR

Huggins C y Hodges CV (1941) demostraron que la producción de andrógenos derivaba en carcinogénesis prostática²⁹. A principios de los años 90 se sugirió que la inhibición de la 5-alfa reductasa, la enzima que disminuye los niveles de dihidrotestosterona en el tejido prostático, podía prevenir el cáncer de próstata. La inhibición de la 5-AR era una diana muy atractiva para la prevención del cáncer de próstata, por lo que desarrollaron dos grandes ensayos clínicos

controlados con placebo para evaluar el efecto de los 5-ARI aprobados por la FDA (finasteride y dutasteride): el *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) con finasteride³⁰ y el *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE), con el dutasteride³¹.

Ambos estudios demostraron la reducción del riesgo de cáncer de próstata, pero únicamente de bajo grado. En el estudio PCPT se redujo la prevalencia por cáncer de próstata tras 7 años en tratamiento con finasteride un 24,8%. Mientras que, en el estudio REDUCE, el tratamiento con dutasteride fue asociado a una disminución del riesgo relativo de un 22,8% a los 4 años de padecer cáncer de próstata. Sin embargo, ambos ensayos demostraron un riesgo potencial aumentado de enfermedad de alto grado detectando hasta un aumento del riesgo relativo 0,7% y 0,5% con finasteride y dutasteride, respectivamente en la incidencia de cánceres de alto grado (Gleason score 8-10)³².

1.2.2.2 Testosterona

No se ha descrito riesgo aumentado de CaP en varones con hipogonadismo en tratamiento con testosterona³³.

1.2.2.3 Síndrome metabólico

La presencia aislada de factores de riesgo vascular del síndrome metabólico como la hipertensión o un perímetro de cadera > 102 cm se relacionan con un aumento significativo del riesgo de padecer cáncer de próstata ($p= 0.007$). Sin embargo, la coexistencia simultánea de 3 o más factores de riesgo ha demostrado una reducción del riesgo del mismo ($p= 0.035$)³⁴.

1.2.2.3.1 Colesterol/ Estatinas

El tejido prostático tiene un alto contenido de colesterol³⁵. En el trabajo de *Schaffner et al.* (1981) ya se demostró la disminución de la mortalidad en pacientes con adenocarcinoma de próstata avanzado en tratamiento hipolipemiente con estatinas³⁶. Se vio que este fenómeno podría estar relacionado con la menor disponibilidad de colesterol sérico que en este caso actuaría como precursor de los andrógenos. Sin embargo, un metaanálisis de 14 estudios prospectivos de gran magnitud no pudo demostrar asociación entre el colesterol total en sangre, los valores de colesterol LDL, o los valores de HDL con el riesgo total de padecer cáncer de próstata o de cáncer de próstata de alto grado³⁷.

1.2.2.3.2 Diabetes mellitus/ Metformina

A nivel poblacional, se observó que aquellos pacientes que tomaban metformina (y no otros antidiabéticos orales) poseían un riesgo inferior de ser diagnosticados de cáncer de próstata comparados con aquellos que nunca habían tomado este fármaco³⁸.

1.2.2.3.3 Obesidad

En el estudio REDUCE³¹, la obesidad fue asociada con un bajo riesgo de cáncer de próstata de bajo grado en un análisis multivariante ([OR]=0.79; p=0.01); sin embargo fue asociada con un riesgo aumentado de cáncer de próstata de alto grado (OR: 1.28; p=0.042)³⁹. Este efecto parecía explicarse más por determinantes ambientales que afectaban al *Índice de Masa Corporal* (IMC) y que secundariamente pudieran traducirse en un aumento de la conversión periférica de tejido adiposo en andrógenos que por una altura o IMC alto condicionado genéticamente⁴⁰.

I.2.2.4 Factores dietéticos

- **Alcohol:** tanto el abuso de alcohol como la abstinencia total de su consumo se ha relacionado con un riesgo superior de carcinoma de próstata y de mortalidad específica asociada a la enfermedad⁴¹. Un meta-análisis ha demostrado que existe relación dosis-respuesta⁴².
- **Lácteos:** Se ha descubierto una correlación débil entre el alto consumo de proteínas derivadas de lácteos y un aumento del riesgo de cáncer de próstata⁴³.
- **Grasas:** según *Lippi G et al. (2015)*, puede existir una relación entre un alto consumo de fritos y el carcinoma de próstata, sin embargo, la falta de estudios prospectivos más extensos no permite establecer conclusiones definitivas⁴⁴.
- **Carne:** no se pudo demostrar la relación entre el consumo de carne roja o carne procesada y el cáncer de próstata en un meta-análisis⁴⁵.
- **Fitoestrógenos:** son compuestos naturales que forman parte de los vegetales. Se ha demostrado una relación significativa del consumo de estos con una disminución del cáncer de próstata⁴⁶.
- **Vitamina D:** se ha observado asociación entre concentraciones tanto altas como bajas de vitamina D con un aumento del riesgo de cáncer de próstata y más fuertemente con tumores de alto grado⁴⁷.

I.2.2.5 Estado proinflamatorio

Diversos estudios epidemiológicos, histopatológicos y moleculares recientemente han estudiado el posible papel de la inflamación prostática como factor implicado en el desarrollo del cáncer de próstata o su progresión⁴⁸. Se ha demostrado que la inflamación prostática, traducida histológicamente en prostatitis crónica, puede jugar un papel importante en la carcinogénesis del cáncer de próstata a través de varios mecanismos: daño celular, recambio celular



INTRODUCCIÓN

aumentado, favorecimiento de microambiente tisular que induce la replicación celular, angiogénesis y reparación tisular.

La prostatitis crónica generada por infecciones de transmisión sexual se asocia a un mayor riesgo de cáncer de próstata aunque hasta la fecha ningún microorganismo se ha relacionado como agente causal⁴⁹.

I.3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

I.3.1 EVALUACIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA Y EL ESTADO FUNCIONAL DEL PACIENTE

La evaluación de la esperanza de vida y el estado funcional del sujeto son dos aspectos muy importantes en la toma de decisiones clínicas en lo que respecta al screening, diagnóstico y tratamiento del CaP. El tratamiento activo beneficia sustancialmente a pacientes con CaP de riesgo intermedio o alto y aumenta su esperanza de vida. En la enfermedad localizada, se requiere contar con más de 10 años de esperanza de vida para conseguir cualquier beneficio derivado del tratamiento local. Se ha relacionado la edad avanzada y un peor estado funcional basal con una disminución del beneficio obtenido en la mortalidad específica por CaP y en la esperanza de vida de la cirugía vs la vigilancia activa⁵⁰.

Las condiciones que deben evaluarse en el momento de iniciar el screening son: la esperanza de vida, ya que la supervivencia de cada paciente es variable, por ello, debe ser individualizada, y las comorbilidades, el estado nutricional del paciente, la función cognitiva y la funcionalidad física.

I.3.2 TACTO RECTAL

El uso del tacto rectal (TR) como medida de cribado se ha visto limitado debido a su baja fiabilidad y sensibilidad y la incapacidad de palpar la próstata en su totalidad especialmente en tumores pequeños que no alcanzan la cápsula prostática⁵¹. Únicamente un 18% de los cánceres de próstata son detectados por alteraciones en el TR independientemente del valor del PSA⁵².

Un TR sospechoso en un paciente con un nivel de PSA < o igual a 2 tiene un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 5 a 30%⁵³. Por otra parte, un tacto rectal anormal está asociado con un riesgo aumentado de Gleason Score elevado y estaría indicada la biopsia prostática⁵⁴⁻⁵⁵.

1.3.3 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

El PSA es un marcador sérico que se produce exclusivamente en la próstata cuyo aumento no está específicamente relacionado con el CaP. Niveles elevados del mismo pueden encontrarse en otras entidades clínicas como hiperplasia benigna de próstata, prostatitis y otras condiciones no atribuibles a malignidad. Como variable independiente, se ha demostrado que es mejor predictor de mortalidad que el tacto rectal o la ecografía transrectal (ETR)⁵⁶.

Se trata de un parámetro continuo; es decir, a niveles más altos, más probabilidad de cáncer de próstata.

La Tabla 2 muestra cómo se correlaciona el nivel de PSA con el riesgo de padecer cáncer de próstata y de obtener un score Gleason ≥ 7 . Tal y como se puede observar, el hecho de tener un bajo nivel de PSA en sangre no es excluyente de padecer esta enfermedad⁵⁷.

Nivel de PSA. (ng/mL)	Riesgo de cáncer de próstata (%)	Riesgo de Gleason ≥ 7
0.0 – 0.5	6.6	0.8
0.6 – 1.0	10.1	1.0
1.1 – 2.0	17	2.0
2.1 – 3.0	23.9	4.6
3.1 – 4.0	26.9	6.7

Tabla 2. Relación entre los niveles de PSA en sangre y el riesgo de padecer cáncer de próstata y su agresividad.

I.3.3.1 Densidad de PSA

La densidad del PSA corresponde al nivel de PSA sérico dividido entre el volumen prostático medido a través de ecografía transrectal. A mayor densidad de PSA, mayor probabilidad de que el carcinoma de próstata sea clínicamente significativo⁵⁸.

I.3.3.2 Velocidad de PSA y tiempo de doblaje

- Velocidad del PSA (VPSA): aumento anual absoluto en suero del PSA expresado en ng/mL/ año⁵⁹.
- Tiempo de doblaje de PSA (PSA-DT): crecimiento exponencial del PSA en suero en el tiempo⁶⁰.

Ambos parámetros son factores pronósticos en el tratamiento del cáncer de próstata⁶¹, pero tienen uso diagnóstico limitado por la presencia de factores que pueden presentarse como factores de confusión en la interpretación de los resultados: volumen total prostático o la hiperplasia benigna de próstata (HBP), entre otros.

I.3.3.3 Tasa PSA libre/ PSA total

La ratio PSA libre/PSA total debe usarse con precaución, ya que sus resultados pueden verse afectados por algunos condicionantes preanalíticos o preclínicos: inestabilidad térmica del PSA libre, características variables de la técnica o presencia de HBP concomitante en próstatas de gran tamaño⁶². Sin embargo, continúa aportando valor en la estratificación del riesgo del CaP en hombres con un PSA total entre 4-10 ng/mL y un tacto rectal negativo.

INTRODUCCIÓN

En un ensayo clínico que evaluó la utilidad de la tasa de PSA libre/PSA total, se diagnosticó CaP por biopsia prostática en un 56% de varones con un ratio de PSA libre/PSA total < 0.10 ng/mL; sin embargo, sólo se diagnosticó CaP en un 8% de varones con un ratio >0.25 ng/mL⁶³.

La ratio PSA libre/PSA total no tiene valor clínico si el PSA total tiene un valor superior a 10 ng/mL o durante el seguimiento de un CaP ya diagnosticado.

1.3.3.4 Calculadoras de riesgo

En las guías de la European Association of Urology (EAU) de 2015⁵⁸ se introdujo por primera vez el concepto de las calculadoras de riesgo como una herramienta útil que puede ayudar en la toma de decisiones y cuyo objetivo principal es evitar el mayor número de biopsias innecesarias.

Además de la búsqueda de anomalías genéticas en ciertos genes anteriormente descritos, se han identificado nuevos marcadores biológicos como la proteína de fusión TMPRSS2-ERG, PCA3 o ciertas calicreínas⁶⁴⁻⁶⁵ que incorporadas en los test Phi o 4kscore⁶⁶⁻⁶⁷ añaden sensibilidad y especificidad a la determinación de PSA. Se ha demostrado en varios estudios prospectivos multicéntricos que tanto el PHI test, que combina el PSA libre y total y la isoforma pro-PSA, como el 4K test, que combina el PSA libre, total e intacto y la calicreína humana 2, superaron a la ratio PSA libre/PSA total en la detección de CaP, con una capacidad predictiva de detección de CaP clínicamente significativo mejorada en hombres con PSA entre 2-10 ng/mL⁶⁷⁻⁶⁸⁻⁶⁹.

I.3.4 APROXIMACIÓN AL CRIBADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

I.3.4.1 Historia natural del cáncer de próstata

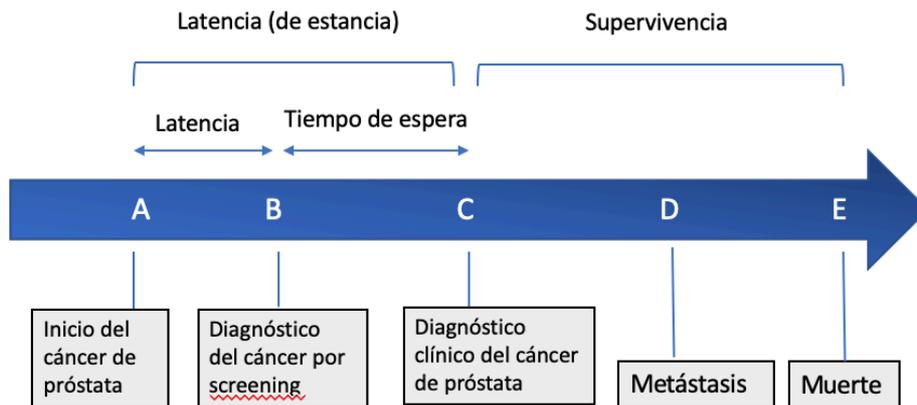


Figura 11. Historia natural del cáncer de próstata. Elaboración propia a partir de Salinas et al. (2014)

La figura 11 ilustra el curso natural del cáncer de próstata desde su inicio hasta su diagnóstico por screening, aparición de síntomas, detección por metástasis clínicamente sintomáticas o la muerte (E). El período de latencia tumoral se define como el tiempo desde que el tumor existe, pero no se detecta. Este periodo finaliza con el diagnóstico bien por screening o por clínica. El término de “latencia de estancia” se refiere al tiempo que transcurre desde que el tumor existe y no es detectado en una población no cribada⁷⁰.

En varones jóvenes con cáncer de próstata, el periodo de latencia es generalmente más corto que en varones de más edad. Por ejemplo, un cáncer de próstata que empieza a crecer a los 40 años y es detectado a los 41 años a través de un screening o por sintomatología clínica habrá progresado a un estado detectable en 1 año. Por el contrario, un tumor que inicia su crecimiento a los 40 años y se diagnostica a los 68 habrá requerido 3 décadas hasta su detección. Este

INTRODUCCIÓN

hecho no significa que no los tumores rápidamente progresivos no existan en varones de mayor edad. Sin embargo, sugiere que los tumores agresivos ocurren más comúnmente en cánceres de próstata de inicio temprano.

Se requiere una elevada sospecha clínica en el diagnóstico de CaP basada en la exploración clínica mediante tacto rectal (TR) y en niveles analíticos de PSA por encima del límite superior de la normalidad. No obstante, la confirmación definitiva se obtiene mediante la histopatología procedente de la biopsia prostática (BP).

Para que una patología sea susceptible de un programa de screening han de darse varias circunstancias. Según los principios propuestos por *Wilson y Jungner* en 1968 para la Organización Mundial de la Salud⁷¹, debe cumplirse:

1. Que la enfermedad suponga un problema importante de salud, conocido y definido.
2. Que se disponga de tratamientos que aplicados en la fase precoz de la enfermedad contribuyan a una disminución en la morbimortalidad de la misma.
3. Que la prueba sea sencilla, segura y aceptada por la sociedad.
4. Que la enfermedad tenga un periodo de latencia lo suficientemente prolongado en el que se pueda aplicar el screening.
5. Que la prueba sea efectiva (sensibilidad y especificidad elevadas) y eficiente (relación precio/beneficio adecuada).
6. Que los resultados de la prueba realizados in vitro sean reproducibles in vivo y en diferentes poblaciones.

1.3.4.2 Tipos de cribado

Existen dos tipos de cribado: el sistemático y el oportunista. El primero se define como un análisis o prueba complementaria sistemática de pacientes asintomáticos (en riesgo), que se instaura por autoridades sanitarias en función de su coste y el beneficio obtenido. Por el contrario, la detección oportunista consiste en un hallazgo casual de cierta patología, en este caso el CaP en un individuo que se inicia desde su médico o de la petición del propio varón⁵⁸.

El screening del cáncer de próstata a través de la medición del PSA tiene como objetivo detectar el cáncer en un estadio temprano e intervenible con propósito de alcanzar un tratamiento curativo, una reducción en la mortalidad total y específica por enfermedad preservando, en la medida de lo posible, la calidad de vida del enfermo⁵⁸.

En España, entre los programas de cribado de cáncer que forman parte de la cartera común de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS), no se incluye el cribado para el cáncer de próstata, pero sí para el cáncer de mama el cáncer de colorrectal o el cáncer de cérvix⁷².

1.3.4.3 Sobrediagnóstico

El sobrediagnóstico consiste en la detección, mediante screening, de una condición clínica que no llegaría a ser significativa en el transcurso de la vida del paciente. Cuando un screening es capaz de detectar un cáncer que no tendría ninguna repercusión a lo largo de la vida del individuo, los pacientes deben ser informados de los riesgos potenciales derivados del mismo, de las pruebas diagnósticas de confirmación, así como de las opciones terapéuticas existentes que, de ser necesarias, podrían dar lugar a efectos secundarios indeseables.

INTRODUCCIÓN

En otras palabras, gran parte de los beneficios obtenidos derivados del screening relacionados con la prolongación de la supervivencia del paciente, son parcialmente compensados por el potencial riesgo de aparición de efectos secundarios que podrían estar en detrimento de la calidad de vida del paciente.

En el caso del cáncer de próstata, el sobrediagnóstico derivado del screening parece darse en un alto porcentaje dada la alta prevalencia de cáncer de próstata no diagnosticado detectado en las series de autopsias⁷³⁻⁷⁴.

Por otra parte, se ha demostrado que la vigilancia activa de algunos casos, en lugar de tratamiento agresivo puede ser una muy buena alternativa terapéutica que puede ayudar a mitigar los perjuicios derivados del sobretratamiento⁷⁵.

Se han desarrollado varios normogramas que incluyen múltiples variables con el objetivo de predecir qué CaP es clínicamente significativo. En una gran cohorte de prostatectomía radical, *Chun et al* (2008) reportó que 65 de 1132 (5,7%) tenía CaP insignificante desde el punto de vista patológico (órgano-confinado, volumen < 0,5 ml, sin patrón Gleason 4 o 5)⁷⁶. Tras estos resultados, crearon un normograma que predecía el cáncer clínicamente significativo basado en el PSA, estadio clínico, score Gleason por biopsia, longitud del núcleo del cáncer en el cilindro de la biopsia y el porcentaje de biopsias positivas satisfactorias⁷⁶.

1.3.4.4 Falsos positivos

Además del potencial riesgo de sobrediagnóstico, algunos de los resultados anómalos del PSA son falsos positivos que no se presentarán finalmente como un cáncer en el seguimiento. En estos pacientes puede aparecer nerviosismo o preocupación por el resultado obtenido o por la indicación de biopsia prostática. La tasa de falsos positivos depende tanto del riesgo basal del paciente como el umbral elegido para la interpretación del PSA.

I.3.4.5 Riesgos del tratamiento del cáncer de próstata

Algunos de los riesgos inmediatos que conlleva el tratamiento de la prostatectomía radical o la radioterapia son, por ejemplo: la mortalidad operatoria o los síntomas del tracto urinario. A largo plazo también se han descrito riesgos que pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes como la disfunción eréctil o la incontinencia urinaria⁷⁷.

I.3.4.6 Historia del PSA como screening del cáncer de próstata

El PSA fue descrito por primera vez en 1979, y se presentó como marcador sérico en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

Anterior a la adopción del screening con PSA, la mayor parte de los tumores de próstata se diagnosticaban por la aparición de síntomas de enfermedad avanzada: dolor en las caderas, columna vertebral, caja torácica o miembros inferiores, sugestivo de metástasis ósea, o bien, por la aparición de sintomatología local: sangre en el semen (hemospermia), sangre en la orina (hematuria) o síntomas del tracto urinario inferior⁷⁸, o bien por el hallazgo de tumoración palpable en el examen rectal. Los tumores sintomáticos, eran normalmente de alto grado y frecuentemente letales⁷⁹.

- Efectos en la incidencia

Desde su introducción, se produjo un aumento brusco de la incidencia de casos en Estados Unidos, coincidiendo con estandarización de su uso a principio de los años 90 como herramienta primaria para el screening del CaP tal y como se observa en la figura 12⁸⁰. Por lo que respecta a la edad, en varones ≤ 55 años, la incidencia aumentó de un 5,6 a 32 casos por 100.000 personas/año entre 1986 y 2008⁴. De modo que en 2012, aproximadamente el 10% de los 241 740 hombres diagnosticados tenían ≤ 55 años^{4,6}. Pese a que la media de edad descendió de 72

INTRODUCCIÓN

a 67 años de 1986 a 2009, este hecho no fue tan relevante como la alta detección de casos a edades tan tempranas comentado previamente.

Por lo que respecta a estadio de la enfermedad, se observó una caída del 75% en el diagnóstico en estadio avanzado, atribuible en gran parte, a la detección precoz que hacía posible el tratamiento curativo⁸¹.

▪ Efectos en la mortalidad

Es un hecho que la mortalidad ha descendido desde el uso del PSA, sin embargo, todavía es incierta qué proporción es atribuible al screening.

En los EEUU entre 1992 y 2016, ha disminuido de 39 a 19 casos por 100.000 habitantes (Figura 12) durante el uso extendido del PSA como screening⁸² lo que, porcentualmente, equivale una caída del 45% hasta un 70% en la mortalidad específica por enfermedad⁸³.

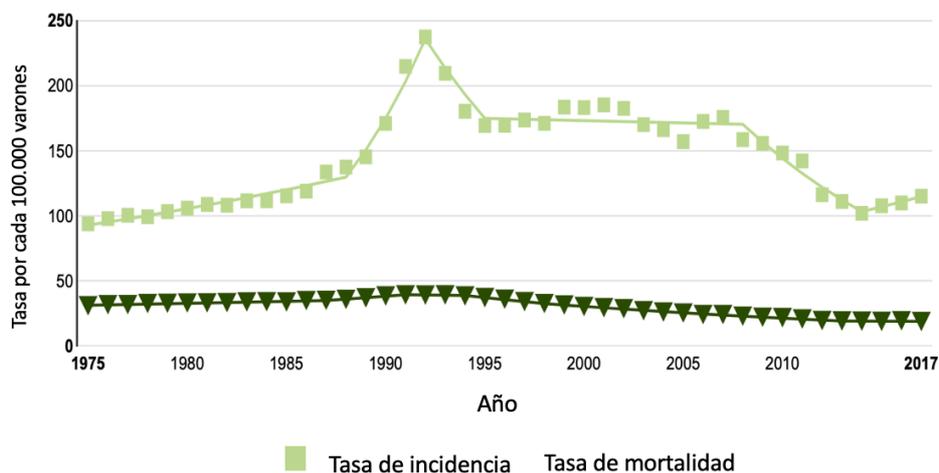


Figura 12. Cambios en el tiempo en la media anual de la incidencia ajustada por edad y tasas de mortalidad en los Estados Unidos de 1975 a 2016. Tomada de SEER Cancer Statistics 1975-2016.

En este contexto, la disparidad de los resultados observados en dos ensayos clínicos aleatorizados publicados en marzo de 2009 sobre la eficacia del cribado del cáncer de próstata con seguimiento a varios años ha alimentado la controversia. El primero de ellos es el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*⁸⁴ que demostró una caída de la mortalidad por cáncer de próstata de un 20% a los 9 años de seguimiento en el grupo de intervención. El otro fue el ensayo *Prostate, Lung, Colorectal and Ovary (PLCO)*⁸⁵, no observó, sin embargo, ninguna diferencia en términos de mortalidad a los 7 años de seguimiento.

Las diferencias observadas en estos dos estudios han tenido un impacto negativo en las diversas sociedades científicas del ámbito de la Urología a la hora de elaborar sus recomendaciones, pues en ellas se observa que la disparidad de resultados ha derivado en una falta de consenso que las envuelve desde hace décadas, complicando la toma de decisiones y el uso correcto del PSA entre los diferentes profesionales de la Medicina, no solo urólogos si no médicos de atención primaria u oncólogos.



INTRODUCCIÓN

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los varones con cáncer de próstata detectado mediante screening con PSA pueden clasificarse en 3 categorías: aquellos cuyo cáncer resultará en la muerte a pesar del diagnóstico precoz, aquellos que tendrán buenos resultados sin haber sido diagnosticados mediante screening y aquellos que por su diagnóstico y tratamiento precoz y mejorarán su supervivencia.

Sólo los ensayos clínicos aleatorizados son capaces de demostrar con precisión el número de varones que pertenecen a la última categoría.

II.1. PROBLEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DISPONIBLES

II.1.1 PROSTATE, LUNG, COLORECTAL AND OVARY (PLCO)

El ensayo clínico norteamericano *Prostate, Lung, Colorectal and Ovary* (PLCO) ⁸⁵ quiso estudiar la utilidad del screening del cáncer de pulmón, próstata, colorrectal y ovario. De 1993 a 2001 se asignaron aleatoriamente 76.693 pacientes en diez centros médicos de los Estados Unidos. A los 38.343 pacientes que formaban el brazo de intervención del ensayo se les practicó un screening anual, mientras que, a los 38.350 restantes, se llevó a cabo un seguimiento mediante la práctica clínica habitual conformando el brazo control el ensayo. En 2006, 13 años después de su inicio se completó el screening.

II.1.1.1 Metodología

A los varones del brazo de intervención se le ofreció una determinación basal al inicio del seguimiento y anual durante los 5 años siguientes (T1-T5) junto con un tacto rectal al inicio y anual durante los 3 años siguientes (T1-T3).

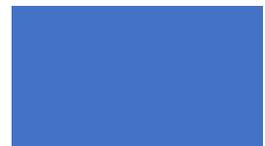
Los resultados de PSA fueron clasificados como patológicos si el PSA > 4 ng/mL. El tacto rectal fue considerado anormal si se podía palpar nodularidad, induración en la próstata o el médico consideraba la presencia de otros criterios sugestivos de malignidad. Con los resultados obtenidos en los exámenes, se tomaron decisiones compartidas entre paciente y médico en cuanto al seguimiento posterior de estos.

Por otra parte, los pacientes que pertenecían al grupo control se sometieron en alguna ocasión al screening siguiendo las recomendaciones vigentes de las guías clínicas de aquel momento.

II.1.1.2 Resultados tras 7 años de seguimiento

En sus resultados⁸⁵, el grupo de screening tuvo un grado de cumplimiento en la realización de PSA del 85% mientras que para el tacto rectal fue de 86%. En el grupo control, las tasas de screening aumentaron progresivamente de un 40% en el primer año a 52% en el sexto año y de un 41% a un 46% en el examen del tacto rectal.

A los siete años de seguimiento, el número de diagnósticos de cáncer de próstata fue mayor en el grupo de screening (2820 cánceres) que en el grupo control (2322 cánceres) (RR= 1.22; [95% IC 1.16 a 1.2]). La figura 13 representa la incidencia acumulada [IA] de cáncer de próstata en ambos grupos, en la cual, la



línea negra representa el número acumulado de casos en el grupo screening y la línea roja el número acumulado de casos del grupo control⁸⁶.

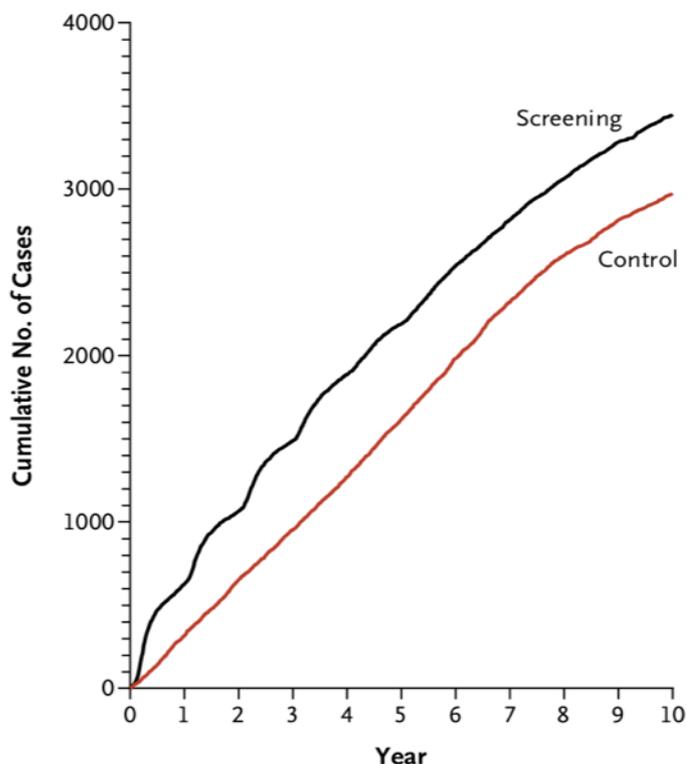


Figura 13. Incidencia acumulada de cáncer de próstata en el grupo screening y el grupo control a los 7 años de seguimiento. Tomada de Andriole GL et al. (2009).

Por lo que respecta a la mortalidad, tras 7 años de seguimiento, el número acumulado de muertes atribuible a la enfermedad fue de 50 eventos en el grupo screening y 44 eventos en el grupo control, lo que supuso un riesgo relativo de (RR= 1,13 [95% IC 0.75 a 1.70])⁸⁵. Es decir, los varones del grupo cribado morían más que los que no se sometían al screening (figura 14).

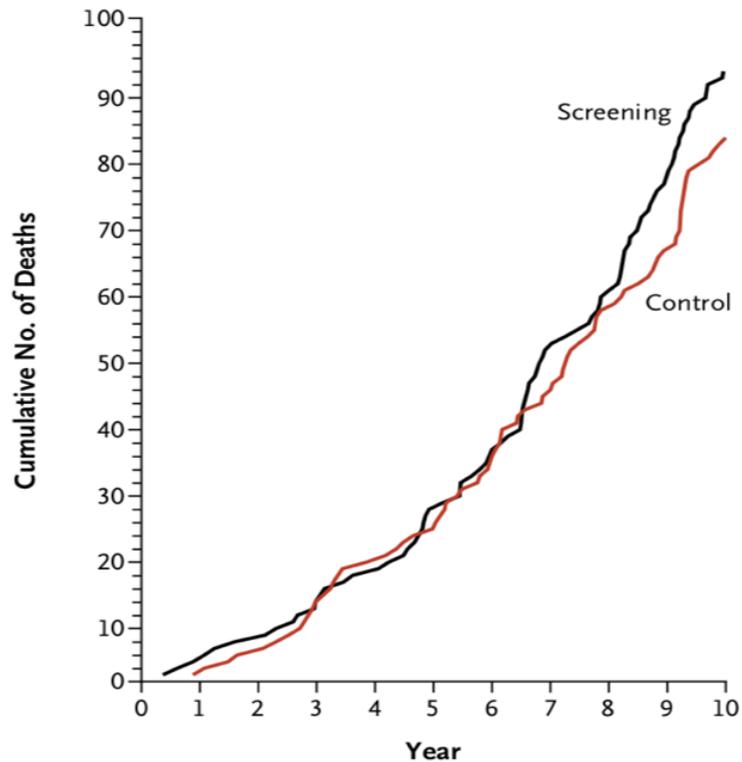


Figura 14. Mortalidad acumulada en el grupo screening y el grupo control a los 7 años de seguimiento. Tomada de Andriole GL et al. (2009).

II.1.1.3 Resultados tras 10 años de seguimiento

Tras diez años, con un seguimiento completo en el 67% de los pacientes, se observó la persistencia de un número mayor de casos en el grupo screening (3452 diagnósticos) vs en el grupo control (2974 diagnósticos) (RR= 1.17; [95% IC 1.11 a 1.22])⁸⁵.

Por lo que respecta a la mortalidad, el número de muertes por cáncer de próstata fue de 92 en el grupo screening y 82 en el grupo control (RR= 1.11 [95%

IC 0.83 a 1.50]). La mediana del tiempo de seguimiento para los sujetos con cáncer de próstata fue de 6,3 años en el grupo screening y 5,2 años en el grupo control⁸⁵.

En esta actualización, concluyeron que tras 7 a 10 años de seguimiento, las diferencias en la mortalidad por cáncer de próstata eran ínfimas y no diferían significativamente entre los dos grupos ⁸⁵.

II.1.1.4 Resultados tras 13 años de seguimiento

En 2012, tras 13 años de seguimiento se publicaron nuevos resultados⁸⁶. Aproximadamente, el 92% de los participantes habían mantenido el seguimiento durante 10 años y un 57% hasta 13 años. Para entonces, 4250 varones estaban ya diagnosticados de cáncer de próstata en el brazo de screening y 3815 varones en el brazo control.

Las tasas de IA en el brazo screening y brazo control fueron de 108.4 y 97.1, respectivamente, por 10.000 personas/año (aumento relativo de un 12% en el brazo screening) (RR= 1.12, [95% IC 1.07-1-17])⁸⁶.

Con respecto a la mortalidad, se contabilizaron un total de 158 muertes en el brazo de screening vs. 145 muertes en el brazo control. Las tasas de mortalidad acumuladas por cáncer de próstata fueron en el brazo screening y brazo control de 3.7 y 3.4 por cada 10.000 personas/año, respectivamente⁸⁶.

Estas diferencias de resultados entre el brazo screening y el brazo control seguían sin ser significativas (RR = 1.09 [95% CI = 0.87 to 1.36])⁸⁶.

II.1.1.5 Resultados tras 15 años de seguimiento

En 2017, tras 15 años de seguimiento⁸⁷ se observaron 255 muertes por CaP (47.8 muertes por 100.00 personas/año) en el brazo de intervención vs 244 muertes por CaP (46 muertes por cada 100.000 personas/año) en el brazo control del ensayo (figura 15). El RR fue de 1.04 a favor del brazo control (95% CI 0.87-1.24]. En la figura 15 se representa el número acumulado de muertes durante el tiempo del estudio⁸⁷.

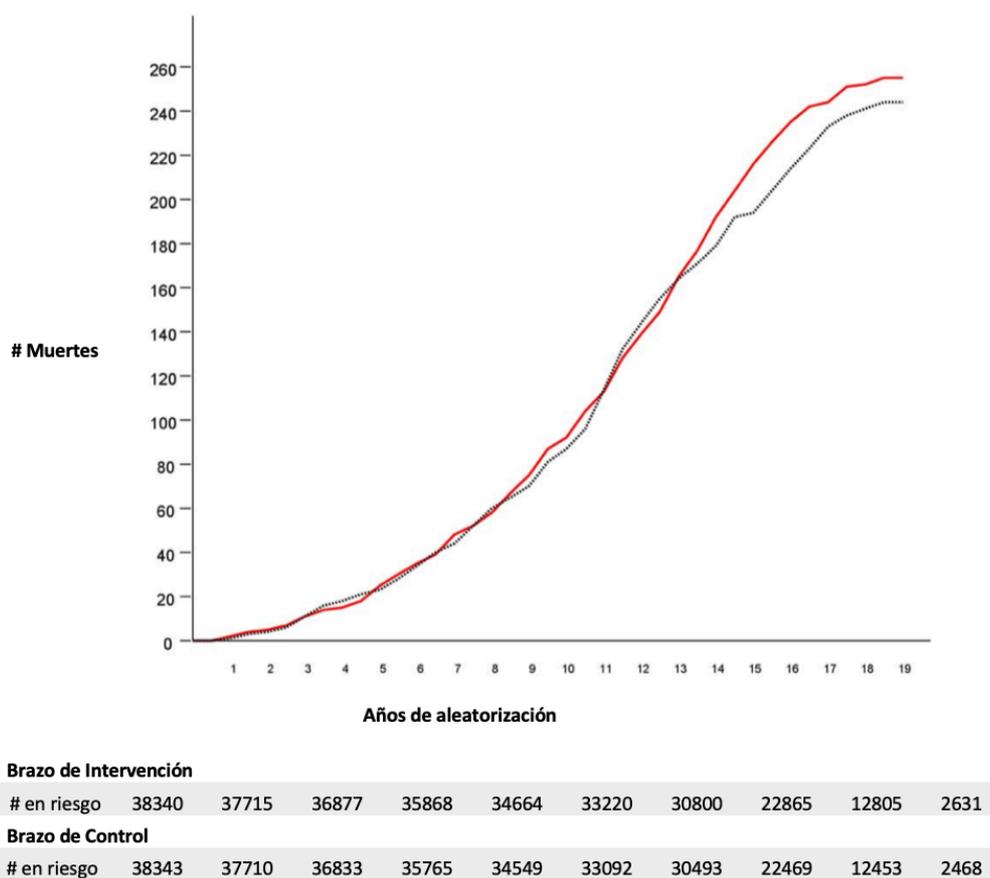


Figura 15. Muertes por CaP por brazo y años de aleatorización. La línea roja representa el brazo de intervención, la línea punteada representa el brazo control

II.1.1.6 Resultados tras 17 años de seguimiento

Tras el seguimiento extendido del PLCO hasta 17 años se continuaba sin demostrar un claro beneficio en la mortalidad tras la realización del screening con PSA y tacto rectal en el brazo de intervención versus el brazo control ⁸⁸. Sin embargo, se observó un aumento significativo en la enfermedad Gleason 2-6 y una reducción significativa en la enfermedad Gleason 8-10 en el brazo de intervención comparado con el brazo de práctica habitual. En la tabla 3⁸⁹ se resumen los resultados del estudio.

	Intervención	Práctica Habitual	RR (95% IC); p-valor
	N (tasa por 10.000)	N (tasa por 10.000)	
Mortalidad CaP	333 (5.5)	352 (5.9)	0.93 (0.81-1.08); 0.38
IA todos los CaP	5574 (106.4)	5287 (101.2)	1.05 (1.01-1.09); <0.001
Gleason 2-6 (biopsia)	3095 (59.0)	2648 (50.6)	1.17 (1.11-1.23); <0.001
Gleason 7 (biopsia)	1510 (28.8)	1511 (28.9)	1.00 (0.93-1.07); 0.92
Gleason 8-10 (biopsia)	630 (12.0)	708 (13.6)	0.89 (0.80-0.99); 0.03
Gleason 8-10 (prostatectomía)	654 (12.5)	749 (14.3)	0.87 (0.78-0.97); 0.01
Metastásico (al diagnóstico)	134 (2.6)	158 (3.0)	0.85 (0.67-1.06); 0.15

Tabla 3. Resumen de resultados del seguimiento a 17 años. Elaboración propia a partir de Pinsky et al. 2018

II.1.1.7 Contaminación

Hay diversas posibilidades que pueden explicar la falta de reducción de mortalidad hasta ahora en el PLCO ⁸⁵. En primer lugar, el screening con PSA utilizando como límite superior de la normalidad 4 ng/mL y el tacto rectal como métodos diagnósticos puede que no fuese efectivo.

En el ERSPC ⁸⁴ se utilizó un límite de 3 ng/ml, que provocó aumento potencial de la sensibilidad, pero con una especificidad reducida. Un punto de corte más bajo establecido en el PLCO hubiese resultado en el diagnóstico de más cánceres de próstata precoces diagnosticados mediante screening.

Se demostró que los cánceres que son detectados por screening con PSA con un nivel inferior a 4 ng/mL tienen un pronóstico más favorable⁸⁴. Dado que una mayor detección de tumores de buen pronóstico puede aumentar la tasa de sobrediagnóstico, es posible que esta circunstancia haya tenido poco o ningún efecto sobre la mortalidad por cáncer de próstata.

En segundo lugar, el nivel o grado de screening en el grupo control, entendido como número de determinaciones previas de PSA en varones del grupo control, podría haber sido lo suficientemente relevante como para diluir cualquier efecto del screening anual observado en el grupo de intervención⁸⁵.

Para ser incluido dentro de su definición de “contaminación de PSA” del PLCO un varón del grupo control necesitaba haberse sometido ya a una determinación de PSA en el año anterior como parte de un examen físico de rutina. La tasa estimada de varones cribados en el grupo control que se preveía en el protocolo original era de un 20%, sin embargo, fue finalmente de un 38% ⁹⁰.

En tercer lugar, aproximadamente un 44% de los varones de ambos grupos ya tenían uno o más PSA al inicio del estudio, este hecho habría eliminado algunos cánceres detectables a través del screening de la población aleatorizada, especialmente en aquellos varones que se preocupan por su salud (y tienden con más frecuencia a ser cribados) lo cual se interpretaría como un sesgo de selección. Por tanto, la tasa acumulada de mortalidad por cáncer de próstata tras 10 años en los dos grupos combinados fue un 25% más baja en aquellos varones que se habían sometido a dos o más determinaciones de PSA al inicio que en aquellos que no se habían hecho la prueba. Hay quienes opinan que este estudio se basa en la comparación de un screening sistemático vs un screening oportunista.

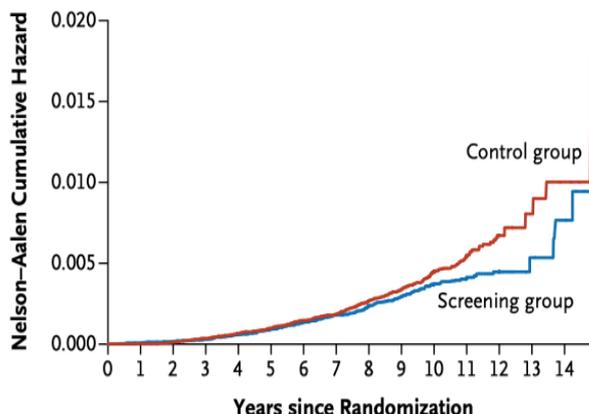
Y por último y más importante, las mejoras y nuevos avances en el tratamiento del cáncer de próstata durante el seguimiento de estos varones probablemente podrían haber tenido un impacto sobre la mortalidad de los mismos infraestimando los posibles beneficios del cribado.

II.1.2 EUROPEAN RANDOMISED STUDY OF PROSTATE CANCER (ERSPC)

Casi de forma paralela es publicado el *European Randomized Study of Prostate Cancer (ERSPC)*⁸⁴ un ensayo en el que se aleatorizó en dos grupos de estudio a 162.243 hombres pertenecientes a 7 países europeos, de edades comprendidas entre los 55 y 69 años.

En el primero de los grupos se ofrecía un screening de cáncer de próstata mediante PSA con una determinación cada cuatro años; en el otro grupo, no se recibió ningún screening. Durante 9 años de seguimiento se detectaron 5990 varones con cáncer en el grupo de screening y 4307 en el grupo control, lo que corresponde a una incidencia acumulada de 8,2% en el grupo de screening y de 4,8% en el grupo control, respectivamente.

El número de muertes por cáncer de próstata, a los 8.8 años y 9 años de seguimiento en el grupo de screening y en el grupo control, fue de 214 y 326 muertes, respectivamente. La proporción de muertes por cáncer de próstata en el grupo de screening respecto al grupo control fue de 0,80 (con un IC del 95% 0.65-0.98; ajustado $p=0,04$). La diferencia de riesgo absoluto fue de 0,71 muertes por 1000 hombres. Estos datos demostraban que se necesitaba cribar a 1410 hombres y tratar a 48 casos para prevenir una muerte por cáncer de próstata. Estos datos se representan en la figura 16.



No. at Risk			
Screening group	65,078	58,902	20,288
Control group	80,101	73,534	23,758

Figura 16. Riesgo acumulado de muerte por cáncer de próstata y años de randomización

II.1.2.1 Seguimiento a los 13 años

A los 13 años del seguimiento ⁹¹, se diagnosticaron 7408 cánceres de próstata en el grupo de intervención y 6107 en el grupo control. La razón de tasas de incidencia entre el grupo de intervención y el grupo control fue de 1.91 (95% IC 1.83-1.99) después de 9 años; 1.66 (95% IC 1.60-1.73) después de 11 años, y 1.57 (95% IC 0.66 – 0.91) después de 13 años (Tabla 4).

Seguimiento	Intervención		Control		RR (95% IC)
	Número de CaP (tasa por 1000 personas /año)	Personas año	Número de CaP (tasa por 1000 personas/año)	Personas año	
1-9 años	6147(10.50)	585 627	4127 (5.60)	736 688	1.91 (1.83 a 1.99)
1-11 años	6797 (9.82)	692 186	5262 (6.02)	873 415	1.66 (1.60 a 1.73)
1-13 años	7408 (9.55)	775 527	6107 (6.23)	980474	1.57 (1.51 a 1.62)

Tabla 4. Incidencia de CaP en el grupo intervención y control durante los 3 periodos truncados

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La razón de tasas de mortalidad fue de 0.85 (95% IC 0.70-1.03) después de 9 años, 0.78 (95% IC 0.66-0.91) después de 11 años y 0.79 (95% IC 0.69-0.91) después de 13 años (tabla 5).

Seguimiento	Intervención		Control		RR (95% IC); p-valor
	Muertes por CaP (tasa por 1000 personas /año)	Personas año	Muertes por CaP (tasa por 1000 personas/año)	Personas año	
1-9 años	193 (0,31)	614 590	278 (0.37)	751 777	0,85 (0.70 a 1.03); 0.10
1-11 años	265 (0,35)	732 133	415 (0.46)	896 367	0,78 (0.66 a 0.91) 0.002
1-13 años	355 (0,43)	825 018	545 (0.54)	1 011 192	0,79 (0.69 a 0.91) 0,001

Tabla 5. Mortalidad por CaP en el grupo intervención y control durante los 3 periodos truncados

La reducción de riesgo absoluto de muerte por cáncer de próstata fue de 0.11 por 1000 personas/año o 1.28 por 1000 hombres aleatorizados, lo que es equivalente a una muerte prevenible por cada 781 pacientes a los que se les proponía la realización del cribado. Dicho de otra manera, se prevenía una muerte por cada 27 cánceres de próstata diagnosticados.

En esta actualización a 13 años de seguimiento, ERSPC confirmó una disminución del 21% en la mortalidad específica del cáncer de próstata, atribuible al screening con PSA, con un efecto absoluto sustancialmente mayor comparado con los hallazgos a los 9 y a los 11 años de seguimiento.

Aunque se ha sugerido este estudio como el que menos sesgo presenta de los 5 participantes en el metaanálisis de Cochrane⁹², debido al ciego en la asignación de los grupos del ensayo, y la falta de resultados completos del estudio, el riesgo de sesgo no está claro.

II.1.2.2 Seguimiento a los 15 años: brazo español el ERSPC

En el brazo español del ensayo no se encontró diferencia entre la mortalidad global y específica para cáncer tras 15 años de seguimiento⁹³. Según la actualización publicada en marzo de 2020⁹⁴ de este mismo estudio, a los 21 años de seguimiento se seguía sin reproducir a largo plazo los resultados del estudio principal, tampoco se ha detectó un beneficio del cribado de cáncer de próstata en términos de supervivencia global ni de cáncer específica.

II.1.2.3 Seguimiento a los 19 años: cohorte de Rotterdam

Osses et al. publicaron en 2018 los resultados del primer estudio piloto del ERSPC Rotterdam⁹⁵. Se randomizaron 3331 varones de edades comprendidas entre 55 y 74 años del registro poblacional de Rotterdam. Los objetivos principales del estudio fueron: evaluar la mortalidad específica por CaP y calcular el RR de metástasis (definido como N1 o M1 o PSA >100 ng/mL).

Los hombres que respondieron (devolviendo el cuestionario de admisión y que proporcionaron un consentimiento informado firmado), un total de 1134, fueron incluidos y asignados al azar después de la prueba de PSA en un grupo screening y un grupo control 1:1. En el brazo de screening se llevó a cabo una intervención cada 4 años con PSA, tacto rectal y ecografía transrectal hasta los 74 años. Si el valor del PSA era ≥ 3.0 ng/ml se realizaba una biopsia.

Tres casos de enfermedad metastásica fueron detectados en el brazo de screening versus 8 casos en el brazo control. Durante el seguimiento, 7 varones en el brazo screening y 16 varones en el brazo control progresaron a metástasis (RR = 0,46 [95% IC 0.19-1.11]). A los 19 años el RR específico de enfermedad metastásica fue de 0,42 [95% IC 0.16-1.08] a favor del screening (figura 17)⁹⁵.

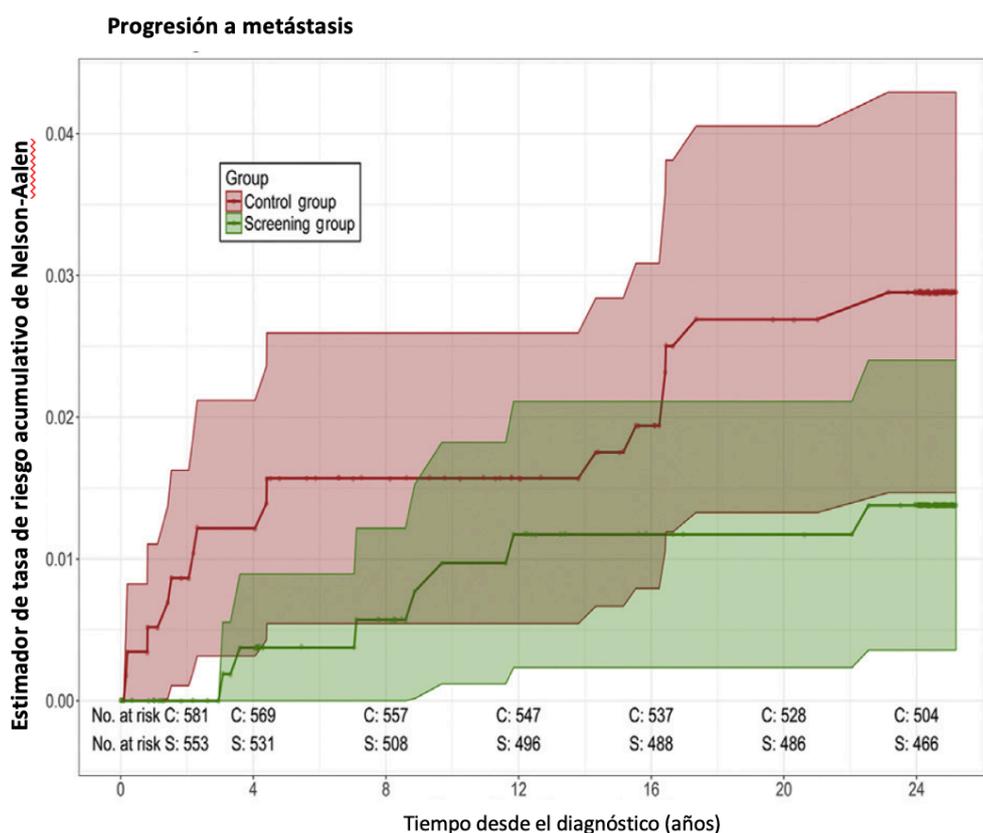


Figura 17. Estimador de tasa de riesgo acumulativo de progresión a metástasis de Nelson-Aalen. Adaptación de Osses et al. 2018

El riesgo relativo total de muerte por CaP en varones pertenecientes al grupo screening en relación al grupo control fue de 0,48 [95% IC 0,14-1,50]. A los



19 años el RR específico de mortalidad por CaP fue de 0,47 [95% IC 0,14-1,50] a favor del screening (figura 18)⁹⁵.

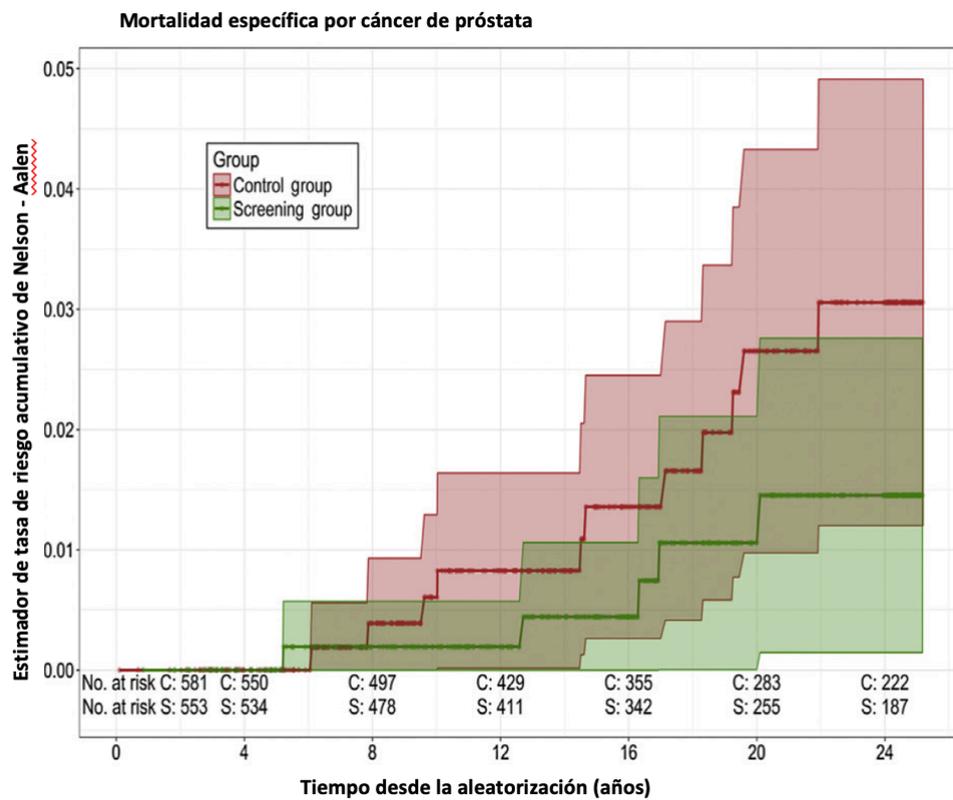


Figura 18. Estimador de tasa de riesgo acumulativo de mortalidad específica por cáncer de próstata de Nelson- Aalen. Adaptación de Osses et al. 2018

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La reducción riesgo absoluto en enfermedad metastásica y de mortalidad por cáncer de próstata fue RRR 14,9 [95% IC -2-32] y RRR 9,9 [95% IC -5-25] por 1000 varones, respectivamente. El número necesario a cribar (NNS) para evitar una enfermedad metastásica y una muerte por CaP fue 67 [95% IC -5-25] y 101 [95% IC 39-ND], respectivamente. El número necesario a diagnosticar (NND) para evitar una muerte fue 3 tal y como se observa en la tabla 6. Así mismo se observa la tendencia que ha seguido el NNS y NND con el paso del tiempo en las diversas actualizaciones del ERSPC.

	9	11	13	19
NNS	1410	979	781	101
NND	48	35	27	3

Tabla 6. Número necesario a cribar y a diagnosticar para evitar una muerte según los años de seguimiento.

La primera cohorte piloto de Rotterdam del ERSPC, que cribó sistemáticamente durante un largo periodo de tiempo sin contaminación en el PSA, confirma que el screening del CaP basado en PSA reduce la enfermedad metastásica y disminuye la mortalidad específica por enfermedad. Esta disminución, aunque es estadísticamente no significativa, es considerable y si se confirma en bases de datos de mayor magnitud, deben sopesarse de nuevo los perjuicios derivados del sobrediagnóstico y sobretratamiento⁹⁵.

II.1.3 COCHRANE

En 2018 se lanzó una actualización de la revisión sistemática de Cochrane⁹⁶ publicada en 2013 después de una laboriosa una búsqueda actualizada entre las diferentes bases de datos incluyendo MEDLINE, y el Registro Central de Ensayos Clínicos Controlados de Cochrane. En ésta, se incluyeron los 5 ensayos clínicos aleatorizados de mayor impacto que estudiaban la realización de screening vs no screening para el cáncer de próstata con un total de 341 351 participantes. Los datos fueron recogidos y analizados de acuerdo con los métodos indicados en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

El análisis combinado de estos 5 ensayos concluyó que el CaP se diagnosticaba más a menudo en aquellos varones que se cribaban en serie comparado con el grupo control y no se conseguía disminuir la mortalidad específica por cáncer de próstata mediante el screening con PSA.

Desde la publicación de esta actualización, los 5 ensayos incluidos han publicado nuevos resultados tras un seguimiento más prolongado: ERSPC (core)⁹¹, PLCO⁸⁶, *Labrie et al. (Quebec)*⁹⁷, *Lundgren et al. (Stockholm)*⁹⁸, y CAP⁹⁹, este último de gran magnitud, que aleatorizó 419 357 varones en 573 centros de Atención Primaria de Reino Unido en un grupo de screening con PSA vs un grupo control que llevo a cabo práctica clínica usual.

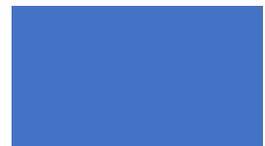
En la tabla 7 se representan las principales características de los 5 estudios, cuya edad comprendía los 40 a los 80 años. Los métodos de screening incluían PSA aislado y PSA combinado con tacto rectal. El nivel de PSA a partir del cual se indicó biopsia prostática difirió en los 5 trabajos, así como la periodicidad con la que se repitieron las determinaciones (variando desde una sola determinación aislada a anual o bianual).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

RCT= ensayo clínico aleatorizado, BP= Biopsia prostática, TR= tacto rectal

	CAP	ERSPC	Labrie	Lundgren	PLCO
Tipo	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico
País	Reino Unido	9 países europeos	Quebec	Estocolmo	EEUU
Inclusión	Varones 55-69 años	Varones 55-69 años	Varones 45-80 años	Varones 55-70 años	Varones 55-74 años
Seguimiento	10 años	13 años	11 años	20 años	15 años
Diseño	PSA Si PSA ≥ 3: BP	PSA ± TR. Si PSA ≥ 3: BP	PSA ± TR. Si PSA ≥ 3: BP	PSA, TR, ECO-TR Biopsia en función del TR, PSA >10 ng/mL y ECO TR	PSA, TR
Frecuencia	Screening 1 vez	PSA cada 2-4 a	Anual	Screening 1 vez	Anual
N varones (intervención/control)	195.912/219.445	72.891/89.352	31.133/15.353	2.400/25081	38340/39343

Tabla 7. Características principales de los 5 ensayos clínicos incluidos en el análisis de a revisión Cochrane. Elaboración propia a partir de Ilic et al. (2018).



Se calificó la confianza de las estimaciones del efecto para cada resultado de acuerdo con el sistema GRADE¹⁰⁰ (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) teniendo en cuenta las limitaciones (riesgo de sesgo), inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación (tabla 8).

Niveles de calidad	Definición
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado

Tabla 8. Sistema GRADE

Todos los ensayos incluidos fueron evaluados al ser potencialmente susceptibles de contener un sesgo de desempeño o realización por la naturaleza de la intervención. El estudio CAP⁹⁹ tenía un sesgo de selección y una adherencia defectuosa (sólo el 40% de los randomizados en el grupo screening se adhirieron). El PLCO⁸⁶ contenía sesgo de selección y mayor contaminación.

Efecto del screening en la mortalidad específica por cáncer de próstata

El Screening con PSA tiene muy poco o nada de efecto en la mortalidad específica por cáncer de próstata basado en los resultados de los 5 ensayos clínicos (IRR 0.96(0.85 a 1.08) $I^2=58\%$ ^{86,91,97-99}. Esto corresponde a la disminución de 0 muertes (95% IC de 0 menos a 0 más) por 1000 participantes cribados.

Efecto del screening en la incidencia de cáncer de próstata

Según los datos de 4 de los ensayos clínicos, el screening puede aumentar la detección de casos de cáncer de próstata en cualquier estadio (IRR 1.23 (1.03 – 1.48), $I^2=99\%$, lo que corresponde al diagnóstico de 7 cánceres más (95% IC 1 más a 15 más) por 1000 hombres cribados. Se devaluó la calidad de la evidencia por el riesgo de sesgo, así como una inconsistencia clínica importante.

El screening con PSA puede aumentar la detección de cáncer de próstata localizado (estadio I y II) basado en la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados (RR 1.39 (1.09 a 1.79) $I^2=99\%$ con una pobre calidad de evidencia^{86,91,99}, lo que corresponde al diagnóstico de 7 cánceres más (95% IC 1 más a 15 más) por 1000 hombres cribados. En este caso también se devaluó la calidad de la evidencia por el riesgo de sesgo, así como por una inconsistencia clínica importante. Según la evidencia obtenida en los estudios citados previamente, el screening con PSA puede disminuir moderadamente la incidencia del cáncer de próstata avanzado (estadio III y IV) (RR 0.85 (0.72 a 0.99), $I^2=87\%$, con una calidad de evidencia pobre. Esto corresponde con 2 diagnósticos menos de carcinoma de próstata avanzado (95% IC de 4 menos a 0 menos) por 1000

hombres cribados. En este caso también se devaluó la calidad de la evidencia por riesgo de sesgo e inconsistencia clínica relevante.

Los resultados de la Cochrane se recogen en la tabla 9.

Resultados	Efecto absoluto estimado (95% CI)			Riesgo relativo (95% CI)	Participantes (seguimiento 10-20 a)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Control	Screening	Diferencia			
Todas las causas de mortalidad	129/1000 hombres	128/1000	1 menos	IR 0.99 (0.98 – 1.01)	675232 (4 estudios)	Moderada ⊕⊕⊕⊖
Mortalidad específica por CaP	3/1000 hombres	3/1000 hombres	0	IR 0.96 (0.85 – 1,08)	721718 (5 estudios)	Baja ⊕⊕⊕⊖
Diagnósticos de CaP	32/1000 hombres	397/1000 hombres	7 más (1 a 15 más)	IR 1.23 (1.03 – 1.48)	675232 (4 estudios)	Baja⁴ ⊕⊕⊖⊖
Incidencia de CaP localizado (estadío I-II)	19/1000 hombres	26/1000 hombres	7 más (2 a 15 más)	RR 1.39 (1.09 – 1.79)	647751 (3 estudios)	Baja ⊕⊕⊖⊖
Incidencia de CaP avanzado (estadío III y IV)	13/1000 hombres	11/1000 hombres	2 menos (4 a 0 menos)	RR 0.85 (0.72 – 0.00)	647751 (3 estudios)	Baja ⊕⊕⊕⊖

Tabla 9. Resultados de los estudios incluidos en la revisión de Cochrane. Elaborada a partir de *Ilic et al. (2018)*

II.2 VARIABILIDAD DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE LA CONVENIENCIA DE LA REALIZACIÓN DEL CRIBADO CON PSA SEGÚN LAS DIFRENTES SOCIEDADES CIENTÍFICAS A LO LARGO DEL TIEMPO

II.2.1 UNITED STATES PREVENTIVE TASK FORCE (USPSTF)

La USPSTF (*United States Preventive Service Task Force*) es un grupo de expertos americano que elabora recomendaciones para la práctica clínica en la prevención de ciertas enfermedades. En relación al cáncer de próstata en 2008, el grupo recomendó abandonar el uso del screening mediante PSA en hombres > o igual a 75 años. En los menores de 75 años no se posicionó al no disponer de suficiente evidencia científica para elaborar una recomendación en este grupo etario¹⁰¹.

En el año 2012, tras publicarse los resultados de los dos ensayos randomizados más importantes basados en el screening del cáncer de próstata mediante PSA, el ERSPC y el PLCO, consolidaron estas premisas emitiendo un comunicado¹⁰² con recomendaciones Grado D en contra la determinación del PSA en todos los rangos de edad. Esta recomendación aplicaba a la población general masculina en EEUU, excluyendo grupos específicos de alto riesgo, como varones con la mutación BRCA. Esta recomendación se basaba en el hecho de que, aunque por cada 1000 pacientes se evitase una muerte, aparecían efectos secundarios que mermaban la calidad de vida de estos pacientes como la incontinencia o la disfunción eréctil en 30 a 40 pacientes tratados.

A la vista de esta publicación, se generó una gran discusión entre las diversas sociedades científicas, influyendo sustancialmente sobre la práctica clínica diaria y conduciendo a una desaparición de una estrategia de cribado a este nivel¹⁰³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los años sucesivos, varias organizaciones y sociedades científicas americanas se unieron a esta postura recomendando en contra del PSA¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ o al menos defendieron la toma de decisiones compartida con el paciente¹⁰⁷⁻¹⁰⁸⁻¹⁰⁹, tal y como se observa en la tabla 10¹¹⁰.

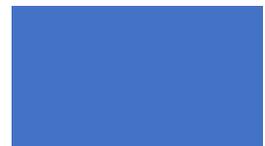
Organización	Recomendación	Año
U. S Preventive Task Force (USPSTF) ⁹⁸	En contra del cribado con PSA de rutina a cualquier edad.	2012
Canadian Task Force on Preventive Health care ¹⁰⁰	En contra del screening a cualquier edad.	2014
American College of Preventive Medicine ¹⁰¹	En contra del screening a cualquier edad.	2016
American Academy of Family Physicians ¹⁰²	En contra del screening a cualquier edad.	2012
American Urological Association (AUA) ¹⁰³	Toma de decisiones compartida en hombres de 55 a 69 años, después de haber sido informado según las preferencias del paciente.	2013
American College of Physicians ¹⁰⁴	Discutir sobre los daños y beneficios de realizar el screening en hombres entre 50 y 69 años y solicitarse si está claramente expresado su deseo de llevar a cabo el cribado; recomendación en contra del screening en otras edades.	2015
National Comprehensive Cancer Network ¹⁰⁵	Ofrecer screening tras discutir de los riesgos y beneficios en hombres de 45 a 75 años; el screening en hombres mayores de 75 años debería realizarse con precaución y en varones con muy buen estado funcional.	2016

Tabla 10. Evolución en las recomendaciones para el screening del CaP con PSA en las diferentes sociedades americanas a lo largo de los años. Elaboración propia a partir de *Pinsky et al.*

Las consecuencias de la recomendación en contra del cribado con PSA para el cáncer de próstata emitidas por la USPSTF en 2008 y su ratificación en 2012 se vieron reflejadas en el trabajo de *Weiner et al* donde se puede observar un aumento en la incidencia de cáncer de próstata metastásico del 2007 hasta el 2013, siendo al final de este período un 72% superior a 2004. Por otra parte, la incidencia del cáncer de próstata de bajo riesgo cayó un 37% respecto a 2004, en esta misma franja temporal.

Tanto fue así que la Asociación Americana de Urología emitió una notificación¹¹¹ en la que consideraban irresponsable e inapropiado publicar estas conclusiones, ya que podían perjudicar gravemente a los varones de alto riesgo, habiéndose sobreestimado los perjuicios derivados del screening e infravalorado los beneficios.

En las recomendaciones vigentes de la USPSTF¹¹², actualizadas en 2018, recomendó dejar la opción de detección basada en PSA en hombres bien informados entre 55 y 69 años a una decisión individual. Sin embargo, se oponen a la práctica del screening en varones de 70 años o más, puesto que los beneficios potenciales del cribado con PSA no superan los perjuicios.



II.2.2. AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION

En el año 2013, poco tiempo después de que se emitiesen las recomendaciones de USPSTF, se publicaron las nuevas guías de la American Urological Association. (AUA)¹⁰⁷ basadas en una revisión sistemática de la literatura publicada entre 1995 y 2013. El documento fue revisado y actualizado en 2015 y 2018 y es, por ahora, la guía clínica más reciente que disponemos de la sociedad. En términos generales se recomienda (tabla11):

Recomendaciones actuales de la AUA	Tipo de enunciado	Fortaleza de la evidencia
No realizar screening en hombres menores de 40 años debido a la baja prevalencia de cáncer de próstata y los potenciales daños asociados.	Recomendación	Grado C (Baja)
No realizar el screening de rutina para varones de riesgo intermedio-bajo con edades comprendidas entre los 40 y 54 años. Toma de decisiones individualizada y consensuada en varones menores de 55 años con factores de alto riesgo.	Recomendación	Grado C (Baja)
Toma conjunta de decisiones para los varones entre los 55 y 69 años, se recomendaba la toma conjunta de decisiones enfatizando la importancia del dialogo entre el doctor y el paciente incluyendo en él la información relativa a beneficios, riesgos, incertidumbres y las preferencias del paciente.	Estándar	Grado B (Moderada)
Se manifiesta su preferencia por un screening de rutina con un intervalo igual o superior a 2 años en lugar del anual con el fin de reducir los posibles daños, pero el PSA basal podía ser de ayuda para establecer un intervalo de cribado.	Opción	Grado C (Baja)
No realizar el screening en varones mayores o iguales a 70 años o con una expectativa de vida inferior a 10-15 años	Recomendación	Grado C (Baja)

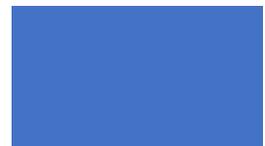
Tabla 11. Resumen de recomendaciones actuales de la AUA

II.2.3. EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

Por lo que respecta a la EAU, elaboraron sus propias recomendaciones¹¹³ basadas en una revisión sistemática independiente de la bibliografía publicada desde 1990 a 2013 y concluyeron que:

- El screening mediante el PSA reduce significativamente la mortalidad basado en ensayo ERSPC.
- El screening reducía el riesgo del diagnóstico en estadios avanzados.
- Se recomendaba obtener una medición basal de PSA entre los 40 y 45 años para predecir el riesgo de enfermedad agresiva en el transcurso de la enfermedad. Y que éste debía usarse para instaurar un intervalo de screening.
- El PSA debía ofrecerse a todos los varones con una expectativa de vida superior a los diez años independientemente de la edad actual del paciente.
- Se debía integrar una aproximación multivariable en el proceso de toma de decisiones, como por ejemplo la presencia de factores de alto riesgo: etnia o historia familiar de cáncer de próstata.

La nueva evidencia se posiciona a favor del screening demostrándose una reducción significativa de la mortalidad que persiste tras 20 años de seguimiento en la cohorte de Rotterdam. Así se recoge en el *Policy Blue Paper on PSA Screening for Prostate Cancer*⁷⁷ elaborado por la EAU publicado en 2019 que clama a un cambio en el proceder en la política de la Unión Europea en torno al cribado del cáncer de próstata, la causa más común de cáncer en varones europeos. En vista de estos datos, la EAU ha lanzado una actualización en marzo de 2019 de sus guías clínicas cuyas recomendaciones son las actualmente vigentes se recogen en la Tabla 12:



Recomendaciones actuales de la EAU en el screening del CaP	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
No ofrecer una determinación de PSA sin aconsejar previamente de los potenciales riesgos y beneficios.	3	Fuerte
Ofrecer una estrategia individualizada adaptada al riesgo para el cáncer de próstata en hombres con un buen estado funcional y con una calidad de vida de al menos 10-15 años tras haber sido bien informado.	3	Fuerte
Ofrecer cribado precoz en varones con elevado riesgo de padecer CaP: <ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 50 años • Mayores de 45 años con antecedentes familiares de CaP • Afro-americanos mayores de 45 años 	2b	Fuerte
Ofrecer una estrategia adaptada al riesgo basada en el valor inicial de PSA (PSA basal) con un seguimiento de 2 años para aquellos que inicialmente se encuentran en riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • PSA mayor de 1 ng/mL a los 40 años • PSA mayor de 2 ng/mL a los 60 años Posponer el seguimiento hasta 8 años en aquellos varones que no están en riesgo (PSA basal menor o igual a 1 ng/ml).	3	Débil
Decidir hasta qué edad mantener el screening precoz del CaP basado en la esperanza de vida y el estado funcional del varón. Hombres con una esperanza de vida menor a 15 años es poco probable que se beneficien según los ensayos PIVOT y ERSPC.	3	Fuerte

Tabla 12. Recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica de la EAU



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III.1 HIPÓTESIS

Con el fin de contextualizar la situación en Atención Primaria, identificar áreas de mejora y buscar herramientas que faciliten y agilicen la identificación de estos pacientes, el presente trabajo pretende responder a la siguiente hipótesis:

“¿Es posible incorporar un programa de screening en una consulta de Atención Primaria en un escenario cambiante?”

III.2 OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir la praxis actual de los médicos de Atención Primaria frente al diagnóstico precoz oportunista del cáncer de próstata.

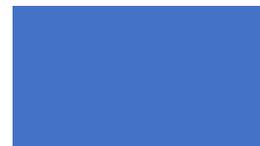
III.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar el grado de adhesión a las guías de práctica clínica europea sobre cáncer de próstata.
- Identificar vías de mejora en la adhesión a los protocolos marcados por las sociedades científicas regionales para el diagnóstico precoz o screening del cáncer de próstata y facilitar el traslado de las recomendaciones a la práctica clínica habitual.
- Analizar los diversos patrones de práctica clínica y compararlos en torno al cribado del cáncer de próstata.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS



IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño elegido para desarrollar el proyecto de investigación corresponde a un estudio observacional, transversal y multicéntrico.

IV.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado en los Centros de Salud de la provincia de Valencia y Castellón, centralizado en la Unidad de Cáncer de Próstata del Servicio de Urología, ubicado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

IV.2.1 Fases del estudio

La recogida de datos se ha llevado a cabo en dos fases. En la primera, se ha realizado la difusión, vía email, de cuestionarios de carácter personal y anónimo, con la colaboración de la EVES (Escuela Valenciana de Estudios de la Salud) que disponía de todos los contactos de médicos tutores de residentes de Atención Primaria de la provincia de Valencia y de residentes, adjuntando el consentimiento informado y siguiendo la política de Protección de Datos del proyecto de investigación aprobado por el Comité de Ética del HGUV.

La difusión y recogida de datos de los cuestionarios autocumplimentados por vía telemática se ha realizado entre febrero de 2020 a marzo de 2020, obteniéndose un total de 98 encuestas. Se eliminaron 6 participantes por no adecuarse a los criterios de inclusión.

MATERIAL Y MÉTODOS

De mayo de 2020 a julio a 2020, cuando la pandemia por COVID-19 lo permitió, se amplió la muestra en una segunda fase mediante la distribución y recogida de los cuestionarios en formato papel acudiendo a los centros de salud: CS Virgen de la Fuensanta, Consultorio Auxiliar de Barrio de la Luz, Consultorio Auxiliar de Massalfassar, CS Xirivella, CS Real de Montroi, CS Alaquàs, CS de Torrente I y Torrente II, CS de Sagunto, CS de Alfahuir, CS de Benimaclet, CS Alboraya, CS Puerto II, CS Economista Gay, CS Vall d'Uixó, CS Borriana hasta un total de 158 participantes.

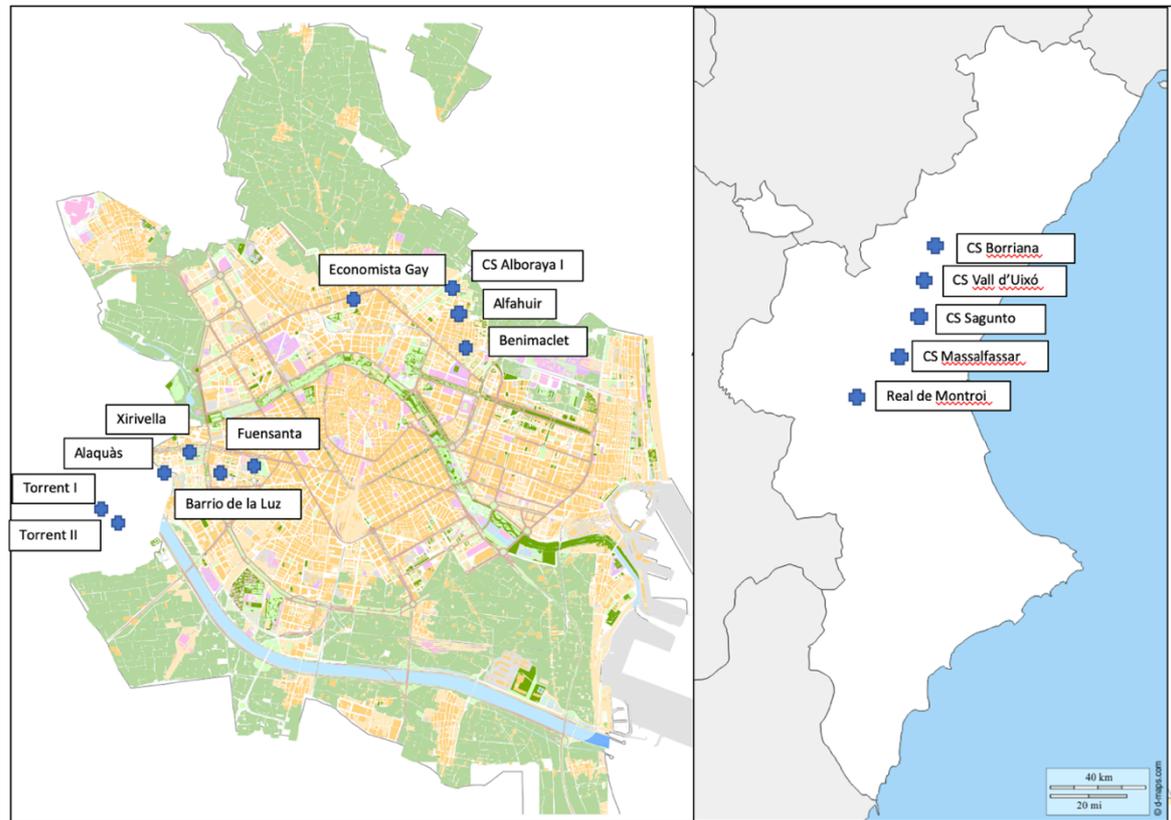


Figura 19. Mapa de la distribución de cuestionarios en la 2ª fase. A: Mapa de la ciudad de Valencia. B. Mapa de la Comunidad Valenciana

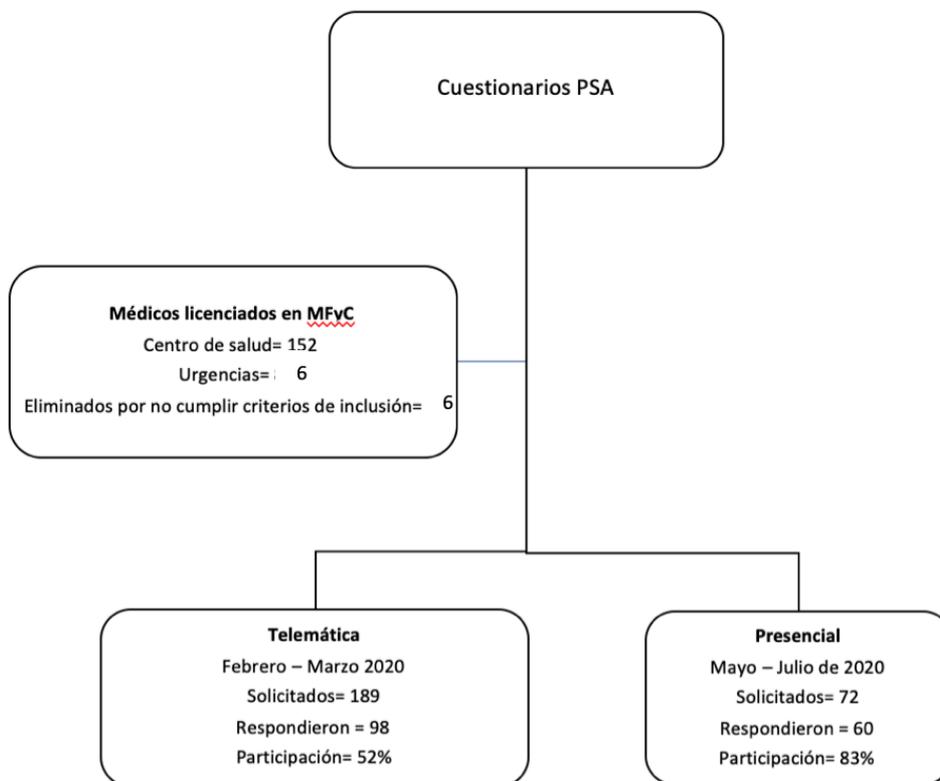


Figura 19. Fases del estudio y médicos de Atención Primaria participantes

IV.2.2 Cuestionario de participación

Se trata de un cuestionario telemático compuesto por 18 preguntas auto-cumplimentado por los profesionales sanitarios durante su actividad laboral o desde su propio domicilio, en las que se ha indagado sobre la práctica habitual que se esta llevando a cabo en varones en edad de riesgo de padecer cáncer de próstata en la consulta de Atención Primaria tanto en consultas dirigidas como por detección oportunistas.

El cuestionario consta de 3 partes, en la primera se pretende indagar acerca de las características epidemiológicas de los médicos participantes: edad,

sexo, fecha de fin de residencia, entorno laboral, centro de trabajo, porcentaje aproximado de pacientes divididos por etnia en cupo médico, número estimado de pacientes con cáncer de próstata que consultan al mes/año.

En la segunda parte, tiene como objetivo evaluar los conocimientos relativos al posicionamiento actual de la Asociación Europea de Urología frente al diagnóstico precoz del cáncer de próstata y los cambios de actitud propuesta por la misma en el año 2019.

Por último, se ha valorado un posible cambio en el proceder entre los profesionales de Atención Primaria, a la vista de la nueva política sobre screening de las sociedades científicas regionales.

Del total de 18 preguntas, 11 tenían respuesta de opción única, 3 tenían opción de respuesta múltiple y, las 4 restantes, permitían una respuesta de texto libre.

Un modelo de cuestionario se adjunta en los anexos del trabajo.

Los datos de las encuestas se han extraído de forma transversal en cuanto han sido remitidas una vez cumplimentadas por los profesionales sanitarios. En ningún momento se han manejado datos personales de los participantes o cualquier otro tipo de información que permita su identificación.

IV.2.3 Población de estudio

Médicos y residentes de 4º año de Medicina de Familia y Comunitaria de todos los Departamentos de Salud de la provincia de Valencia y Castellón. Se ha llevado a cabo un reclutamiento de la muestra mediante la difusión masiva de cuestionarios telemáticos, anónimos y confidenciales remitidos a través de la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES), quien ha aceptado la

colaboración en el proyecto y disponía de todos los contactos e-mail de los facultativos de Atención Primaria colaboradores docentes y tutores de residentes, así como residentes de 4º año que se encontraban realizando su último año de rotación en los Centros de Salud.

4.1 Criterios de inclusión

1. Estar en posesión del título de Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.
2. Estar en ejercicio activo de la profesión desarrollando su actividad laboral en un Centro de Salud
3. Ser residente de 4º año de la especialidad llevando a cabo su rotatorio anual en un Centro de Salud.

4.2 Criterios de exclusión

1. Aquellos médicos especialistas en Medicina de Familia y Comunitaria (MFyC) que desarrollasen su actividad laboral fuera de un centro de salud o cuya actividad laboral no incluía la realización del screening de cáncer de próstata mediante PSA.
2. Aquellos que no hubiesen respondido a alguna de las preguntas del cuestionario.
3. Aquellos que no firmaron el consentimiento informado.

Variables principales

▪ Cuantitativas:

1. Año de finalización de residencia del encuestado
2. Periodicidad con la que se repite la determinación de PSA el screening del cáncer de próstata.

3. Edad a la que se solicita la primera determinación con PSA para el cáncer de próstata.
 4. Edad a la que se finaliza el cribado con PSA para el cáncer de próstata.
- **Cualitativas:**
1. Sexo del encuestado
 2. Proporción de pacientes atendidos al mes con cáncer de próstata
 3. Franja etaria a la que pertenece el encuestado
 4. Tipo de centro sanitario en el que desarrolla su actividad laboral el encuestado
 5. Entorno socio-laboral en el que trabaja el encuestado
 6. Etnia de los pacientes del cupo médico del encuestado
 7. Factores que influyen en la solicitud de un PSA
 8. Criterios de derivación a Urología
 9. Guía de práctica clínica que influye en su actividad como médico
 10. Grado de satisfacción en los conocimientos sobre el cribado del cáncer de próstata
 11. Porcentaje de pacientes entre 50 y 70 años a los que se solicita un screening en la consulta.
 12. Porcentaje de pacientes a los que se informa de los perjuicios y beneficios de la realización del screening en la consulta
 13. Razones de la ausencia de práctica del cribado de próstata
 14. Tipo de paciente no candidato al screening
 15. Valoración de un cambio de proceder en la práctica clínica individual

Análisis descriptivo

Se elaboró una base de datos en una hoja de Excel con la información obtenida en los cuestionarios cumplimentados por los MAP revisada por dos investigadores y un experto en estadística como control de calidad. Tras filtrar y codificar los datos se analizaron con el software estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 25.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas con el objetivo de estudiar y caracterizar la muestra. En este análisis, se utilizaron los porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central: media, moda y mediana; y de dispersión: desviación típica y rango, en función de si la variable seguía una distribución simétrica o asimétrica, en las variables cuantitativas.

Análisis comparativo

En segundo lugar, se comprobó si las variables se ajustaban a una distribución normal a través del test de *Kolmogorov-Smirnov*, considerando una distribución normal cuando el p valor fuese $> 0,05$.

A continuación, se comprobó que se cumplía el principio de homocedasticidad, homogeneidad de varianzas o test de Levene. La estimación de la diferencia de medias en las variables cuantitativas, para los casos en los que la distribución fue normal, se llevó a cabo mediante el test *T de Student* para datos independientes.

La potencia r se calcula a través de la siguiente fórmula:

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + gl}}$$

Donde:

- $r=0,10$: efecto pequeño, explicaba el 1% de la varianza total
- $r=0,30$: efecto medio, explicaba el 9% de la variación total
- $r= 0,5$ o superior, explicaba el 25% de la variación total

Para comparar entre si los resultados en una variable cuantitativa en varios grupos de individuos se empleó el test de ANOVA.

Por otro lado, para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test χ^2 , aplicando previamente la corrección de *Yates* o corrección por continuidad. Si el número de casos esperados o encontrados fue insuficiente, se utilizó el *test exacto de Fisher*. En las medidas de asociación, se utilizó el estadístico *V* de Kramer para calcular la fuerza de asociación interpretándose sus valores de la siguiente forma:

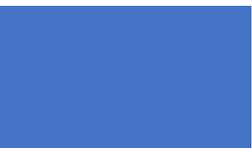
- **V de Kramer= 0**: nada de relación o independencia
- **V de Kramer= 0,50**: relación moderada
- **V de Kramer= 0,70**: relación moderada-alta
- **V de Kramer= 1**: relación perfecta o dependencia absoluta

La relación direccional se estudió mediante el estadístico *Lambda*:

- **Lambda= 0-0,3**: nivel de predicción bajo
- **Lambda= 0,6-0,6**: nivel de predicción medio



- **Lambda**= 0,6 – 1: nivel de predicción alto



V. RESULTADOS

V.RESULTADOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

V.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Entre febrero y julio de 2020 se recogieron un total de 158 cuestionarios cumplimentados por los médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria pertenecientes a distintos centros de salud de la provincia de Valencia y Castellón.

El grado de cumplimentación, definido como el porcentaje de encuestas recibidas sobre el total de cuestionarios enviados, fue del 51,89% teniendo en cuenta que se enviaron los cuestionarios de forma telemática a un total de 189 médicos y residentes de Atención Primaria y se recogieron 98 cuestionarios de este modo. La segunda parte del muestreo se completó añadiendo casos de forma consecutiva en la recogida de cuestionarios de los diferentes Centros de Salud de forma presencial obteniéndose 60 participantes más, hasta un total de 158.

Un 96% de los médicos encuestados (152 participantes) desempeñaban su actividad laboral en un Centro de Salud cumpliendo los criterios de inclusión, mientras que un 4% de la muestra (6 participantes) lo hacía en un centro Hospitalario, en un Punto de Atención Continuada (PAC), o en una institución sanitaria de ámbito privado. Estos 6 participantes fueron eliminados del estudio al no adecuarse a los criterios de inclusión.

V.1.1 Sexo

Del total de profesionales médicos que finalmente han participado en el estudio, un 63,2% (96 participantes) de los encuestados son mujeres y un 36,8% (56 participantes) son hombres (figura 20); de los cuales un 90% del total (136) fueron adjuntos y un 10% del total (16) residentes.

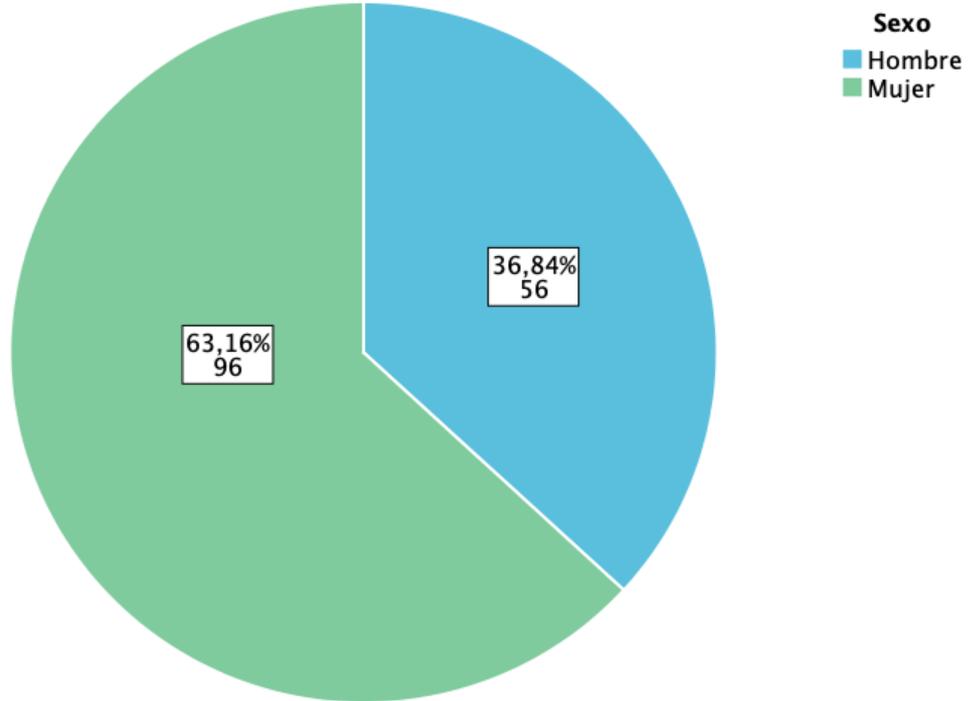


Figura 20. Distribución según sexo de la participación en el estudio

V.1.2 Edad

Se describe la edad de la muestra agrupada por rangos de edad. Por orden descendente: en los médicos mayores de 65 años se contabilizan 10 participantes (6,6%); la franja que abarca de los 56 a 65 años es la que contiene el mayor número de participantes con 49 médicos (32,24%); la franja que comprende los 46 a 55 años recoge a 45 médicos (29,6%); la franja de los 36 a 45 años a 15 médicos (9,9%) y finalmente la franja de 25 a 35 años a 33 médicos (21,75%).

El porcentaje de participación agrupado según grupos de edad y sexo sobre el total de participantes se representa en la figura 21. Es llamativo el predominio del sexo femenino en los grupos de edad más jóvenes (25 a 55 años) frente al predominio masculino en los grupos más veteranos (56 a 65 y mayores).

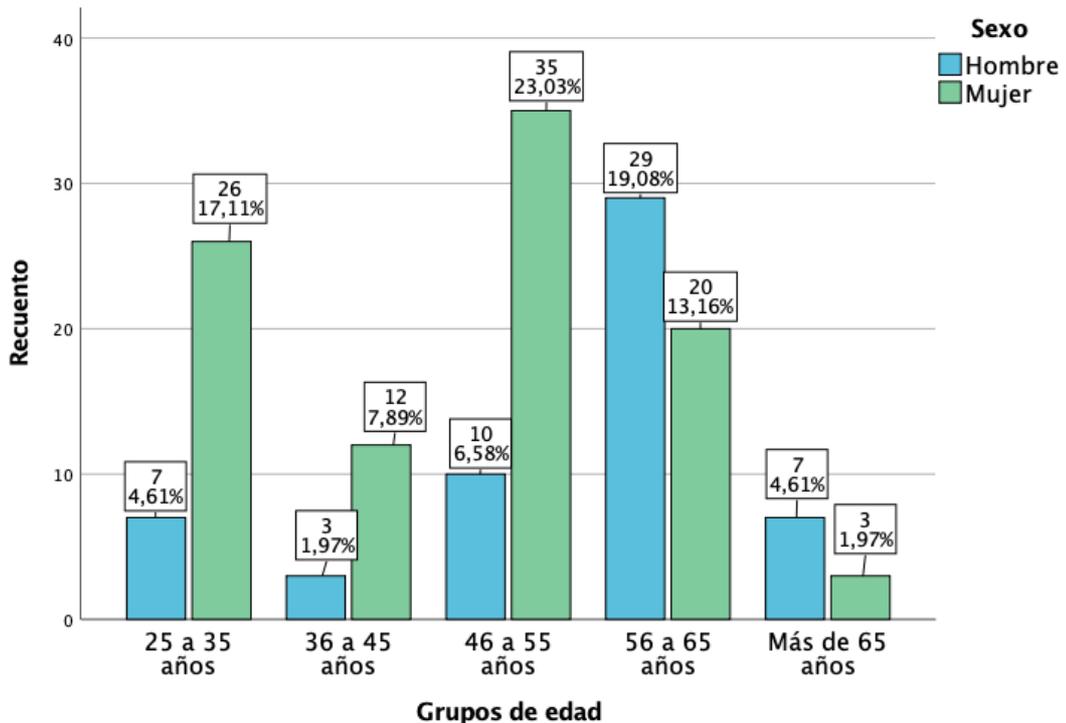


Figura 21. Porcentaje de participación en el estudio agrupado según franja etaria y sexo

En la figura 22 se observa el porcentaje de participación de cada grupo de edad dentro de cada sexo. En el sexo masculino, la franja predominante es la que abarca de los 56 a los 65 años (51% de los varones, 29 participantes) siendo el grupo minoritario el de los 36 a 45 años (5,36%, 3 participantes); en el sexo femenino, la franja mayoritaria son las mujeres entre 46 y 55 años (36,5%, 35 participantes) y el grupo minoritario las mayores de 65 años (3,1%, 3 participantes).

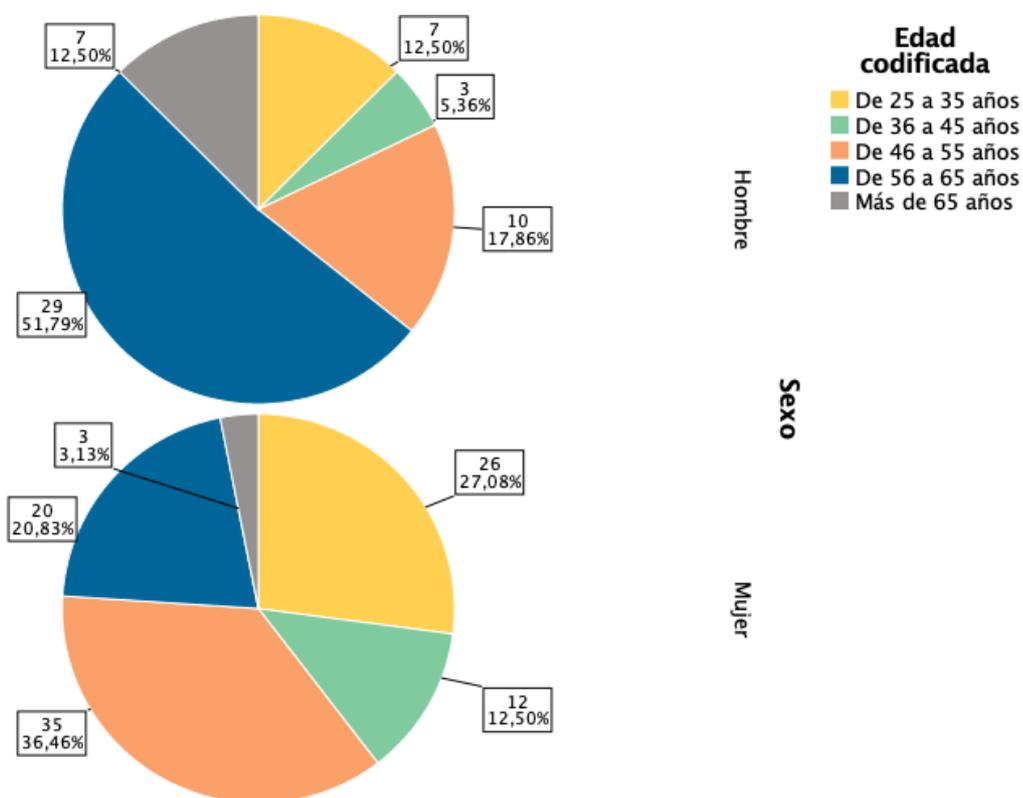


Figura 22. Porcentaje de participación de los grupos de edad dentro de cada sexo

V.1.3 Entorno laboral

Como se ha descrito anteriormente, se han excluido todos aquellos profesionales que no desempeñan su actividad laboral en un Centro de Salud. De los que ejercen específicamente como médicos especializados en Atención Primaria en un centro de salud, casi la mitad de la muestra desarrolla su práctica clínica en un consultorio urbano 42,8% (65 médicos) mientras que la otra mitad lo hace en centros suburbanos 50% (76 médicos), un 5,9% en centros rurales (9 médicos), y en un 1,3% (2 médicos) no se ha conseguido identificar su entorno laboral al no referirlo en el cuestionario.

V.1.4 Experiencia laboral

Se ha transformado la variable “años desde la finalización de la residencia” en años trabajados calculando la diferencia del año en curso con los años que han transcurrido desde el año de finalización de residencia de cada médico.

Del total de 152 participantes, el 87,5% (133 médicos), han respondido a esta pregunta, siendo la media de años trabajados de 20,61 con una desviación estándar (DE) de 12,11. La cifra más baja de años trabajados (mínimo) que se ha observado ha sido de 0 en un 3,3% de los participantes (teniendo en cuenta la participación de residentes de 4º año que han rotado durante su último año de formación en los Centros de Salud) y han pasado consulta. La cifra más alta (máximo) ha sido de 45 años trabajados en un 0,7% de los participantes (aquellos médicos mayores de 65 años). La distribución de esta variable se representa en el diagrama de cajas de la figura 23.

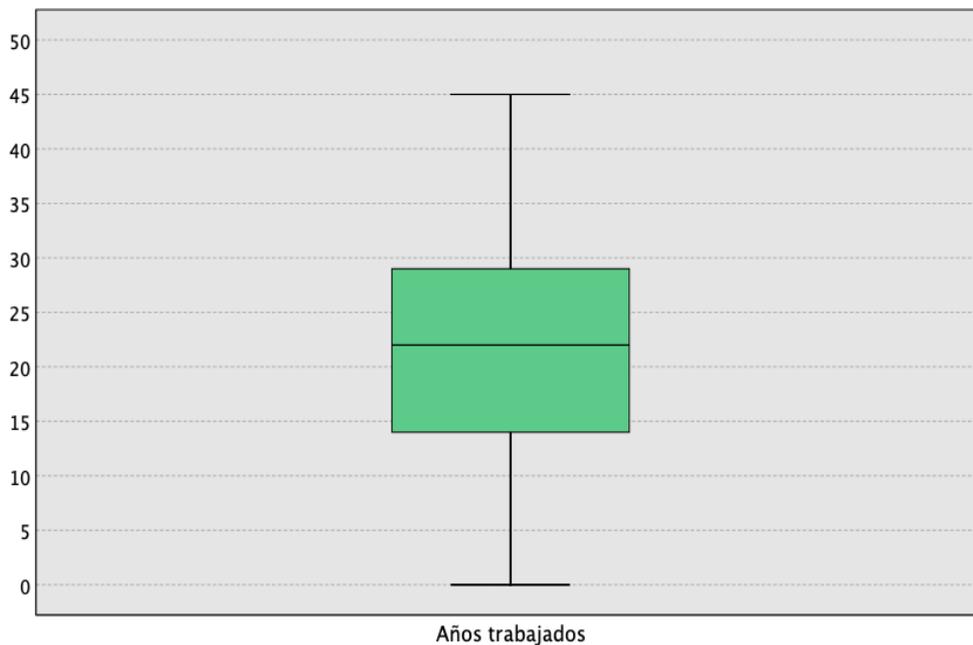


Figura 23. Años trabajados como médico de Atención Primaria. Se representa la mediana, cuartiles y rango.

V.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS CUPOS MÉDICOS

V.2.1 Etnia de los pacientes

Se ha analizado la composición, por etnia, de los cupos de pacientes atendidos por cada participante previa realización de la prueba de normalidad para cada una de las etnias estudiadas: caucásicos hispánicos, caucásicos no hispánicos, afroamericanos, sudamericanos y asiáticos, mediante el test de Kolmogorov- Smirnov, obteniéndose una distribución normal en todas las variables.

RESULTADOS

Para cada variable de etnia se obtuvieron los siguientes valores de media y desviación estándar (DE) por orden descendiente: en los varones caucásicos hispánicos la media fue de 79,38% con una DE \pm 13,42; en los sudamericanos la media fue 9,59% con una DE \pm 7,86; en los caucásicos no hispánicos la media fue 6,41% \pm 5,65; en los afro-americanos la media fue de 2,35% con una DE \pm 2,7 ; y finalmente en los asiáticos la media fue de 2,27% con una DE \pm 3,22. Esta distribución se representa en la figura 24.

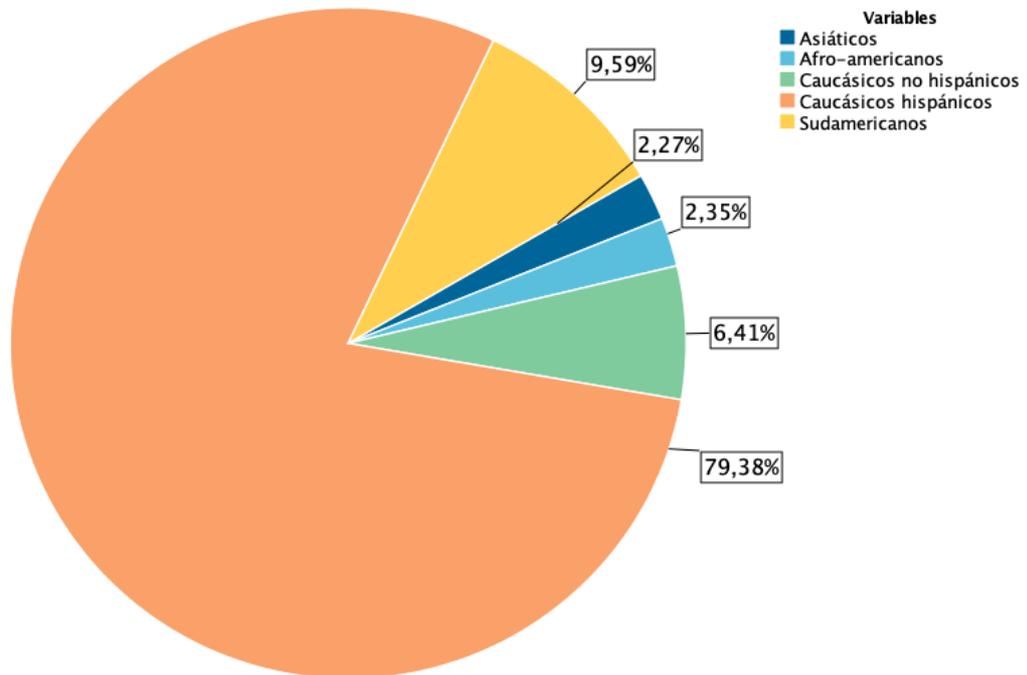


Figura 24. Porcentaje de pacientes según su etnia. Se representa la media.

V.2.2 Pacientes con antecedentes personales de CaP atendidos al mes

El número de pacientes con diagnóstico activo de adenocarcinoma de próstata que se atienden al mes por cada médico en las consultas de Atención Primaria se ha categorizado en 3 grupos.

Estas 3 categorías se dividen en médicos que atienden al menos un paciente al mes 46,05% (70 participantes), médicos que atienden entre 2 y 5 pacientes con CaP al mes 40,79% (62 participantes) y médicos que atienden más de 5 pacientes al mes 13,16% (20 participantes).

V.2.2.1 Número de pacientes atendidos al mes por grupo de edad de los médicos

En los grupos intermedios: 36 a 45 años y 46 a 55 se ha observado la misma frecuencia de médicos que atienden tanto 1 paciente al mes como 2 a 5 pacientes al mes. En el primer grupo esta frecuencia es de 7 médicos (4,61%) en ambas categorías y, en el segundo, de 18 médicos en ambas categorías (11,84%).

En el grupo de 25 a 35 años, el más joven de la muestra, prevalece de forma discreta la atención de 2 a 5 paciente al mes con una frecuencia de 16 médicos (10,53%) sobre 1 paciente al mes que atienden 13 médicos (8,55%). Por el contrario, en los grupos de edad más veteranos, 56 a 65 años y mayores de 65, se ha observado un claro predominio en la atención de 1 paciente al mes: sobre 2-5 pacientes al mes. En el primer grupo esta frecuencia es de 25 médicos (16,45%) sobre 18 médicos (11,84%), y en el segundo grupo la frecuencia es de 7 médicos (4,61%) sobre 3 médicos (1,97%).

RESULTADOS

Es especialmente llamativo que hasta 9 participantes de entre 46 a 55 años han reportado atender a más de 5 pacientes al mes con CaP. Estos datos se representan en la figura 25. No se han observado asociaciones estadísticamente significativas entre la edad de los encuestados y el número de pacientes que atienden al mes con diagnóstico activo de adenocarcinoma de próstata $p=0,565$.

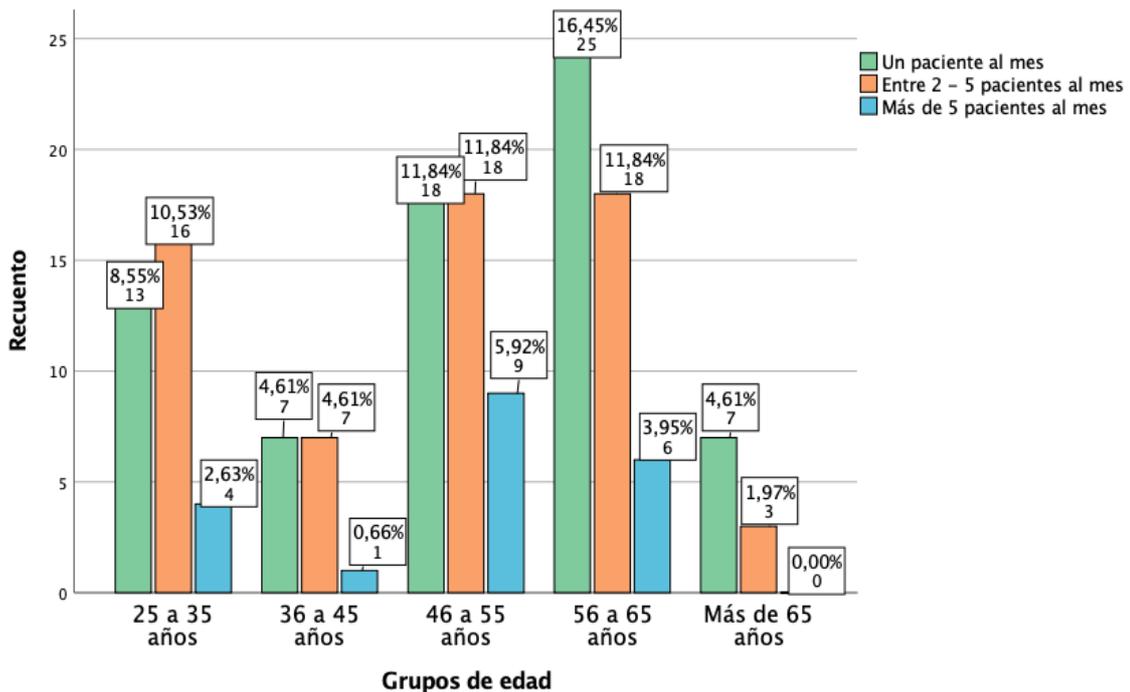


Figura 25. Número de pacientes con CaP atendidos al mes según grupos de edad de los facultativos

V.2.2.2 Número de pacientes atendidos al mes con cáncer de próstata según el sexo de los médicos

Del mismo modo, en el sexo femenino se ha observado una frecuencia igual de 42 participantes (27,63%) en la atención tanto de 1 paciente al mes como de 2- paciente al mes, mientras que 12 participantes femeninas (7,89%) refieren atender a más de 5 pacientes al mes con diagnóstico activo de cáncer de próstata.

En el sexo masculino, por el contrario, sí se observan diferencias en la atención de 1 paciente al mes reportada por 28 participantes (18,42%) sobre la atención de 2-5 pacientes al mes reportada por 20 participantes (13,16%), mientras que 8 participantes masculinos (5,2%) atienden un número mayor de 5 pacientes al mes, tal y como se representa en la figura 26.

Sin embargo, al analizar el grado de asociación entre el sexo del encuestado y el número de pacientes atendidos al mes, tampoco se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa $p=0,623$.

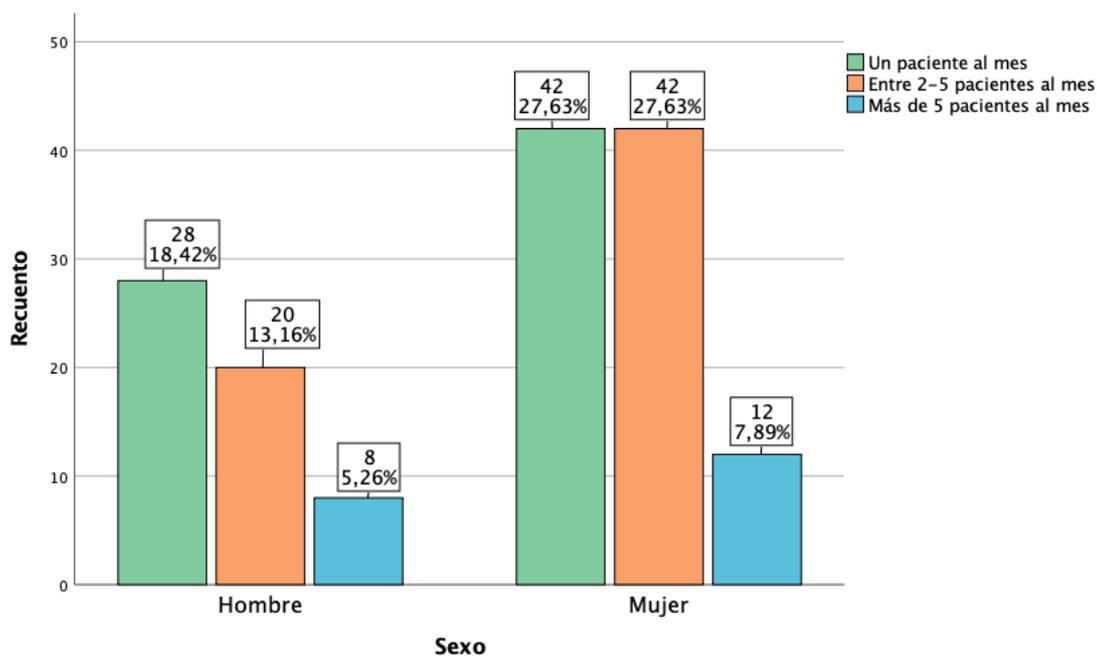


Figura 26. Número de pacientes con CaP atendidos al mes según el sexo de los facultativos

V.3 POSICIONAMIENTO RESPECTO A LA DETERMINACIÓN DEL PSA COMO MÉTODO DE SCREENING PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA.

V.3.1 Opinión subjetiva acerca de la conveniencia de realización de screening mediante PSA

La percepción subjetiva que tiene cada médico acerca del screening del cáncer de próstata mediante la determinación del antígeno prostático específico se ha evaluado con una pregunta de respuesta única en base a tres afirmaciones sobre los riesgos y beneficios derivados de la práctica del screening, cuyos resultados se representan en la figura 27.

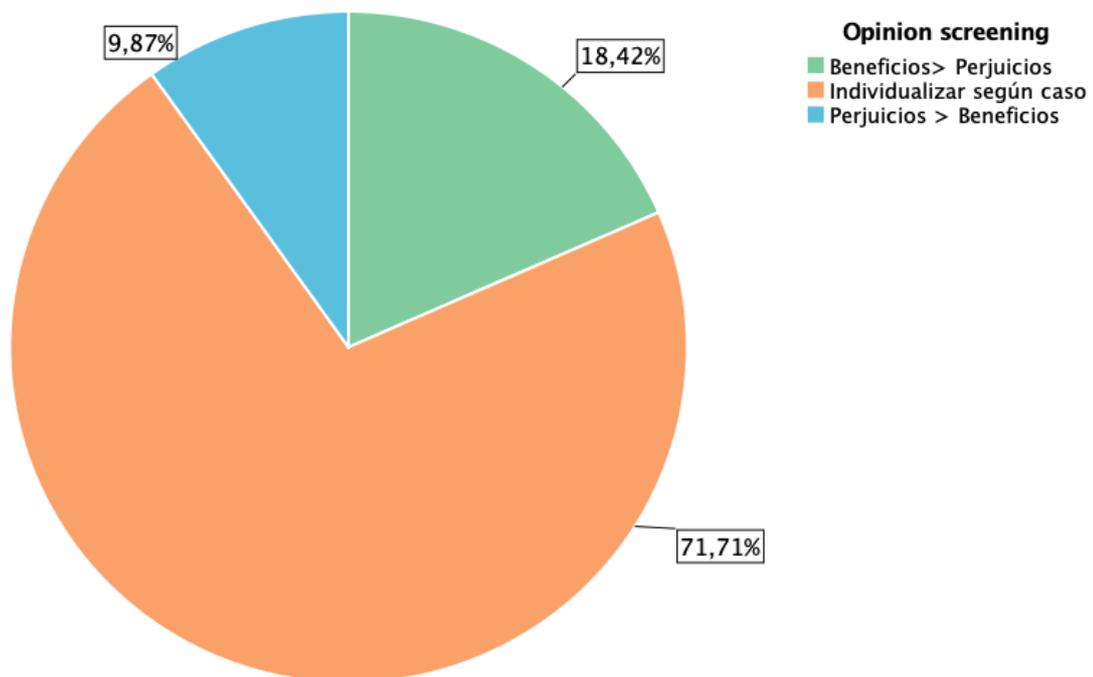
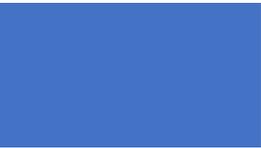


Figura 27. Opinión acerca de la conveniencia de la realización de screening mediante PSA entre los médicos de AP



Un 71,7% (109 médicos) defiende la importancia de estudiar y decidir, individualmente, si se solicita o no, valorando los perjuicios y beneficios potenciales en cada caso particular. Un 18,42% (28 médicos) ha respondido que los beneficios superan a los perjuicios y por este motivo lo recomiendan, de forma sistemática, entre sus pacientes. Finalmente, un 9,87% (15 médicos) considera el cribado del cáncer de próstata con PSA como una prueba diagnóstica que genera más perjuicios que beneficios y, por tanto, lo descarta de su práctica médica habitual y no lo ofrecen entre sus pacientes.

V.3.1.1 Opinión subjetiva acerca del screening según grupos de edad de los médicos

Se ha observado un predominio claro, en todos los grupos de edad, a favor de la individualización de cada caso y la toma conjunta de decisiones con el paciente sobre la conveniencia o no de someterlo al screening. Este predominio ha sido especialmente llamativo en la franja de edad de 56 a 65 años con un 23,68% del total de respuestas.

Así mismo, se observa un predominio del posicionamiento a favor de los beneficios sobre los perjuicios en todos los grupos de edad excepto en la franja de los 36 a 45 años que no ha obtenido ningún registro que recogiese esta opinión. Las franjas que registraron un mayor número de posturas en contra del screening fueron de los 46 a 55 años (3,29%) y de 56 a 65 años (3,29%) (figura 28).

Al analizar el grado de asociación entre el grupo de edad del médico encuestado y su opinión subjetiva sobre el screening no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas $p=0,479$ entre ambas variables.

RESULTADOS

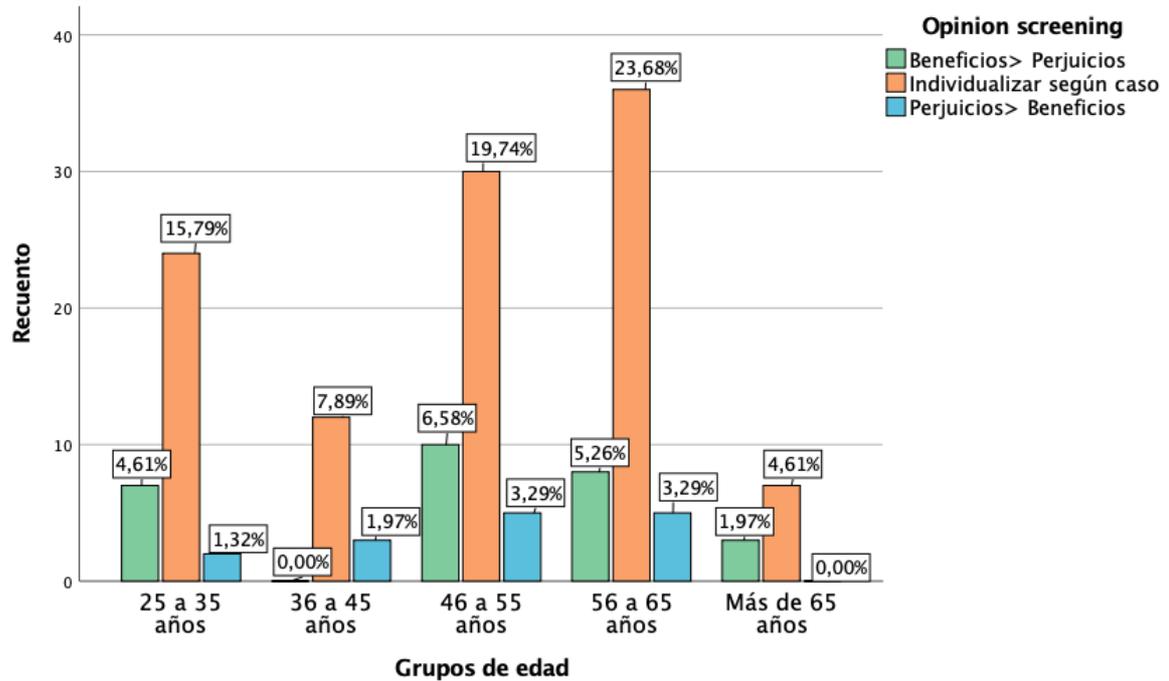


Figura 28. Opinión acerca del screening de CaP según grupo de edad de los médicos

V.3.1.2 Opinión subjetiva acerca del screening según sexo de los médicos

De la misma manera, se ha analizado la distribución según sexo, observándose igualmente un predominio de respuestas en ambos sexos a favor de la individualización del screening, mayor en mujeres (44,08%) que en hombres (27,63%); seguido de un predominio en la opinión a favor de los beneficios sobre los perjuicios también en ambos sexos 5,92% vs 3,29% en hombres, y 12,05% vs 6,58% en mujeres (figura 29). El sexo femenino contiene el doble de participantes que se posicionan en contra del cribado (10 médicas 6,58%) sobre el sexo masculino (5 participantes, 3,29%). No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el sexo del médico encuestado y la opinión subjetiva de estos acerca del screening $p=0,787$.

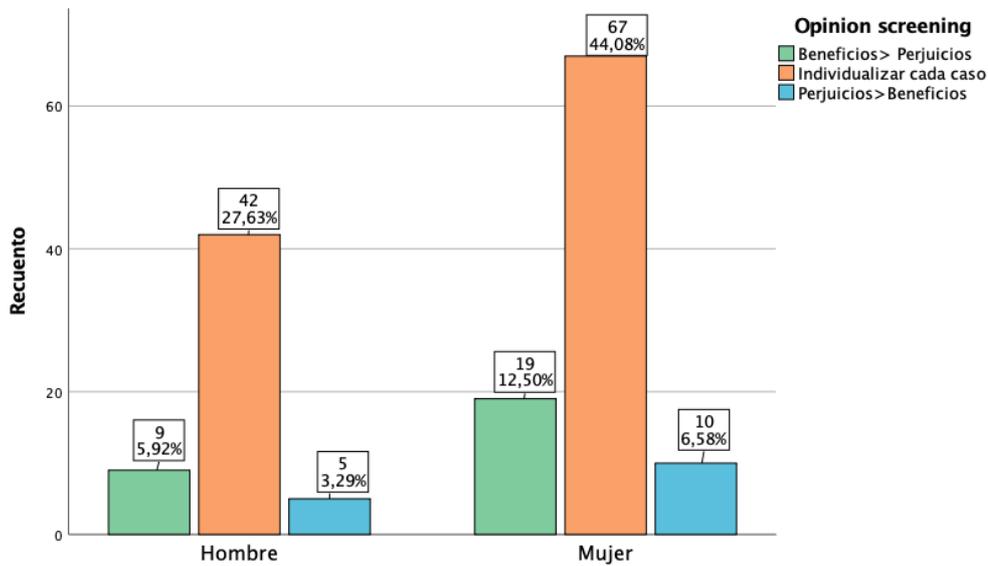


Figura 29. Opinión acerca del screening de CaP según sexo de los médicos

V.3.2 Análisis del perfil de práctica clínica habitual que predomina entre los médicos de Atención Primaria

V.3.2.1 Grado de adhesión a las guías clínicas

Se ha analizado, mediante una pregunta de respuesta múltiple, la adhesión a guías clínicas durante la práctica médica habitual de los médicos de Atención Primaria en torno al cribado del cáncer de próstata. El 63,82% (97 participantes) refiere conocer alguna guía clínica y adherirse a ella durante su práctica clínica, un 3,29% (5 participantes) utiliza algún documento de consenso/protocolo del área de salud y un 32,89% (50 participantes) admite no conocer ninguna guía clínica y, por tanto, no se adhiere a ningún tipo de recomendación (figura 30).

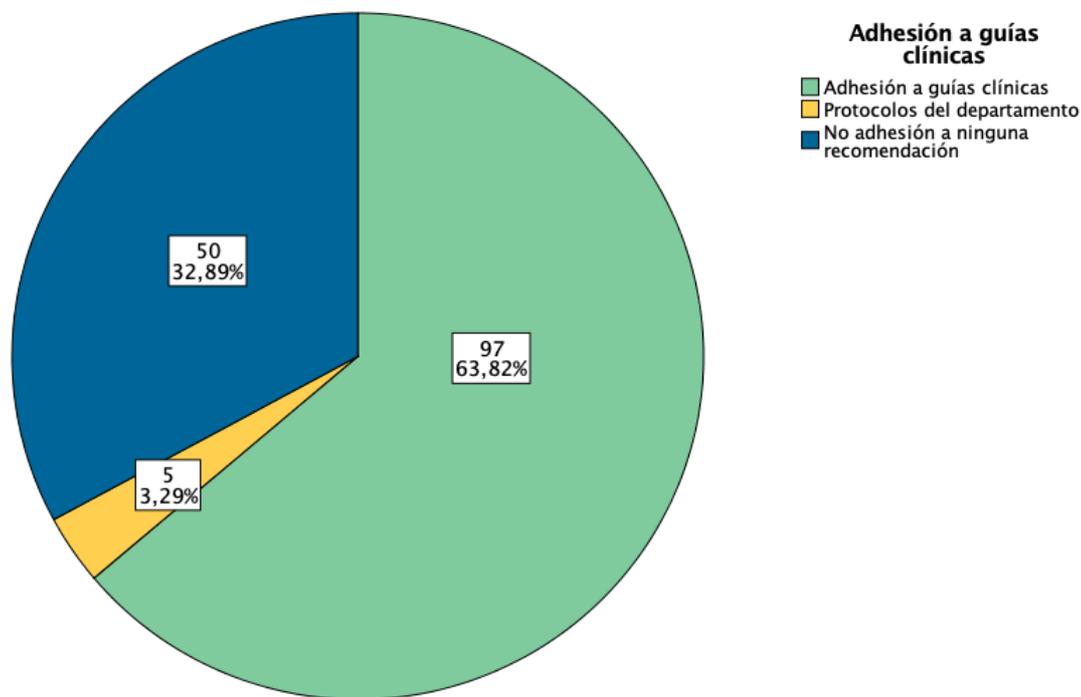


Figura 30. Porcentajes de médicos adheridos a guías clínicas

La variable adhesión a recomendaciones, con 3 categorías: guías clínicas, protocolos departamentales, ninguna recomendación, se ha transformado en una variable dicotómica con dos categorías, para facilitar el estudio: adhesión a recomendaciones y no adhesión a recomendaciones.

La EAU es la guía clínica más consultada en un 43,4% (66 participantes); la segunda más utilizada es la USPSTF en 13,2% (20 participantes) y la AUA es la tercera en frecuencia con un 2,6 %. Otras guías consultadas son la guía de práctica clínica la Sociedad de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), por un 3,3% (5 médicos) y las guías Fisterra por un 1,3% (2 médicos) (tabla 13).

Al compararse la adhesión o no adhesión con la media de la edad a la que se solicita la primera determinación de PSA ($p=0,523$); la media de la edad a la que se concluye el cribado con PSA ($p=0,015$) y la periodicidad con la que se repiten las determinaciones ($p=0,535$), sólo se han observado diferencias estadísticamente significativas en el segundo análisis (tabla 14).

Guía clínica/documento consultado	Porcentaje (n)	Total
EAU (Asociación Europea de Urología)	43,4% (67)	Guías clínicas: 64,5% (97)
United States Preventive Services Task Force	13,2% (20)	
AUA (Asociación Americana Urológica)	2,6% (4)	
SEMFYC	3,3% (5)	
Fisterra	1,3% (2)	
Protocolos del departamento	2% (3)	Documentos consenso y protocolos: 3,3% (5)
Documentos de consenso varias SSCC	1,3% (2)	
No conozco ninguna	32,2% (50)	No se adhieren a ninguna recomendación: 32,9% (50)
Total	152	152

Tabla 13. Guías clínicas más influyentes en la práctica clínica de los médicos de AP y grado de adhesión medido en porcentaje.

RESULTADOS

Edad primer PSA	Práctica clínica basada en			P -valor
	Adhesión a recomendaciones		No adhesión	
	Guías clínicas	Protocolos del área		
40 años	1 (0,9%)	0 (0%)	3 (2,7%)	0,523
45 años	4 (3,6%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	
50 años	41 (36,6%)	0 (0%)	26 (23,2%)	
55 años	10 (8,9%)	1 (0,9%)	3 (2,7%)	
60 años	12 (10,7%)	1 (0,9%)	5 (4,5%)	
65 años	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)	
70 años.	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	
Total resp = 112	69 (61,9%)	3 (2,7%)	40 (35,7%)	
Edad último PSA:				0,015
60 años	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	
70 años	20 (18,7%)	1 (0,9%)	5 (4,7%)	
75 años	23 (21,5%)	1 (0,9%)	6 (5,6%)	
80 años	23 (21,5%)	0 (0%)	19 (17,8%)	
85 años	1 (0,9%)	0 (0%)	5 (4,7%)	
95 años	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	
100 años	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total resp= 107	68 (63,8%)	2 (1,9%)	37 (34,6%)	
Periodicidad (a)				0,535
1	51 (33,6%)	2 (1,3%)	31 (20,4%)	
2	13 (8,6%)	0 (0%)	3 (2%)	
3	3 (2%)	0 (0%)	2 (1,3%)	
5	6 (3,9%)	0 (0%)	1 (0,7%)	
10	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Variable	9 (5,9%)	1 (0,7%)	5 (3,3%)	
Total resp= 129	84 (65,1%)	3 (2,3%)	42 (32,6%)	

Tabla 14. Asociación entre la adhesión a guías clínicas y la edad de inicio, fin y periodicidad con la que se solicita el cribado

Es decir, los participantes que se adhieren a las guías clínicas/documentos consenso dejan de solicitar el PSA a una edad más próxima a la que se recomienda abandonar el screening en las guías de práctica clínica de forma significativa (M=75,64 años, SE= 0,610), que los que no se adhieren a ninguna recomendación (M=78,38, SE= 0,989, t(105) -2,47 p= 0,015).

Tampoco se han encontrado asociación entre la adhesión a guías clínicas con la media de pacientes que se atienden al mes con diagnóstico activo de cáncer de próstata (p= 0,586).

V.3.2.1.1 Adhesión a las guías clínicas en función de grupos de edad

En segundo lugar, se ha analizado la adhesión a guías clínicas en función de los grupos de edad de los facultativos sobre el total de participantes en términos absolutos. El grupo que más se adhiere con 34 participantes (22,37%) es el que abarca los 56 a 65 años. Por el contrario, el que menos se adhiere con 17 participantes (11,18%) que reconocen no seguir ningún tipo de recomendación es el de 46 a 55 años (figura 31).

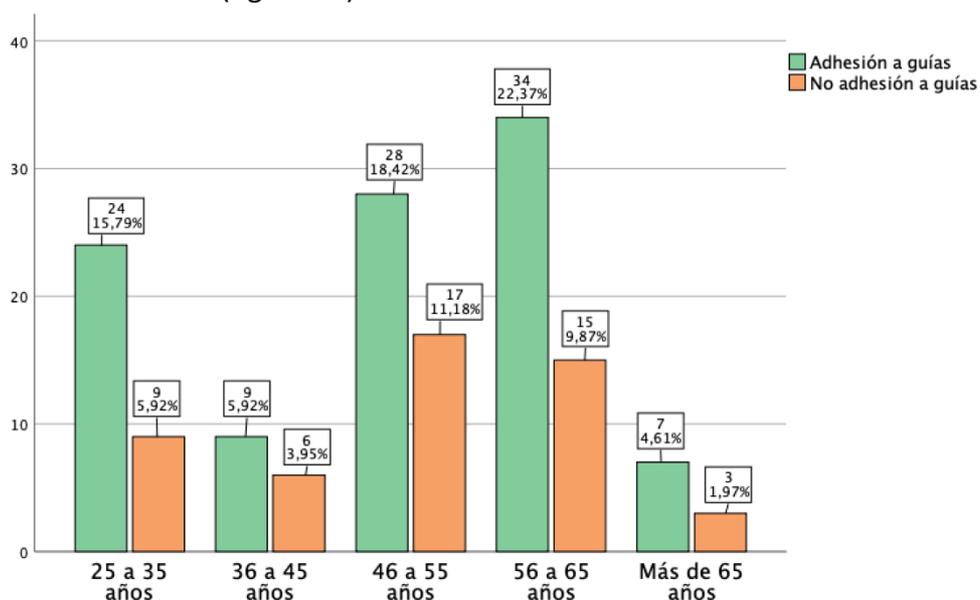


Figura 31. Adhesión a guías clínicas según de grupos de edad de los facultativos

RESULTADOS

Al analizar las proporciones, en términos relativos, dentro de cada categoría de edad, el grupo en el que se observa mayor adhesión a las guías clínicas es el más joven (25 a 35 años), y el grupo que con más frecuencia ha referido que su práctica clínica no se basa en ninguna recomendación es el de 36 a 45 años. En los grupos más veteranos (46 a 65 y mayores) se observa un porcentaje similar de adhesión a guías clínicas en todas las franjas de edad (62-70%) que es predominante a la no adhesión (30-37%) y una ganancia, con el paso de los años a la práctica clínica basada en protocolos del departamento (tabla 15).

Grupos de edad	Adhesión	No adhesión
25 a 35 años	72,7%	27,3%
36 a 45 años	60%	40%
46 a 55 años	62,2%	37,8%
56 a 65 años	69,4%	30,6%
Más de 65 años	70%	30%

Tabla 15. Distribución de la adhesión a guías clínicas en función de los grupos de edad

Tampoco se han observado asociaciones estadísticamente significativas al analizar estas dos variables $p=0,844$.

V.3.2.1.2 Adhesión a guías clínicas según sexo

Finalmente, se ha analizado la influencia de la adhesión a las guías según el sexo de los médicos de AP. En ambos grupos se observa una mayoría en la adhesión a guías clínicas, concretamente un 29% en varones (44 participantes) y un 38,1% en mujeres (58 participantes). Por otra parte, el porcentaje de no adhesión a guías clínicas es más llamativo en el sexo femenino: 25% (38 mujeres) que en el masculino: 7,89% (12 hombres). Los datos se representan en la figura 32.

En este caso, se observa asociación estadísticamente significativa entre la adhesión a guías clínicas y sexo del encuestado $\chi^2 (1) 5.281, p= 0,022$ (tabla 16). Se encontró una relación estadísticamente significativa baja, y directamente proporcional (Phi y V de Kramer= 0,186, $p<0,05$). El valor del estadístico Lambda= 0,000 indica independencia entre ambas variables. Por otra parte, se observa un valor de riesgo (OR) de 2,40 [95% CI 1,126-5,127]. Es decir, las mujeres tienen una probabilidad 2,4 veces mayor de no adherirse a ninguna guía clínica que los varones.

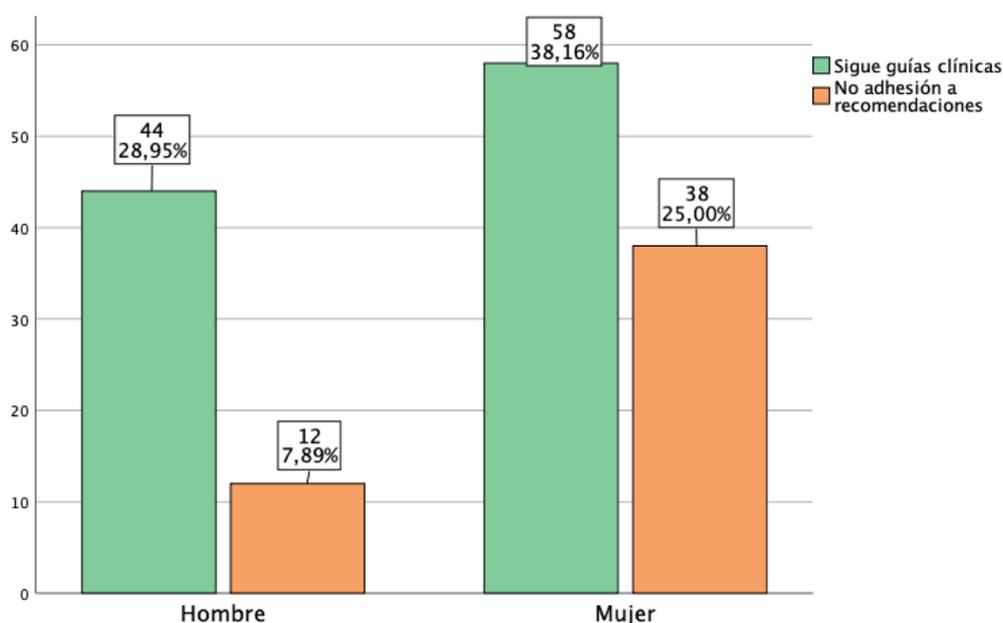


Figura 32. Adhesión a guías clínicas según sexo de los facultativos

	Adhesión a guías clínicas	No adhesión a ninguna recomendación	Total	p-valor
Hombre	44 (29%)	12 (7,9%)	56 (36,8%)	0,022
Mujer	58 (38,1%)	38 (25%)	96 (63,2%)	
Total	102 (67,1)	50 (32,9%)	152 (100%)	

Tabla 16. Asociación entre la adhesión a las guías clínicas y el sexo del encuestado

V.3.2.2 Información en consulta sobre ventajas y desventajas de la realización del screening a varones en edad de riesgo de padecer CaP

Dos tercios de la muestra, es decir un 66% de los médicos (102 participantes) informa a más de la mitad de sus pacientes varones de entre 50 y 70 años, de los perjuicios y beneficios derivados del screening del cáncer de próstata con el fin de poder llevar a cabo una toma de decisiones conjunta con el paciente. Por el contrario, el tercio restante, un 34% de los médicos (50 participantes) admite informar a menos de la mitad de sus pacientes de las ventajas y desventajas de la realización del screening.

Hasta 82 médicos (53,9%) que se sienten satisfechos en sus capacidades informativas, informa a más de la mitad de sus pacientes, por el contrario, hemos observado que hasta 20 médicos (13,2%) que refieren estar insatisfechos con su capacidad para informar sobre el screening, informa a menos de la mitad de sus pacientes.

Al analizar la asociación entre la satisfacción de los profesionales médicos (insatisfechos/satisfechos) en su capacidad para informar de pros y contras a los pacientes en edad de padecer CaP con el porcentaje de pacientes que finalmente son informados (más del 50%, menos del 50%) se ha observado una asociación estadísticamente significativa χ^2 (1) 7.196, $p=0,007$ (tabla 17). Se encontró una relación estadísticamente significativa baja, y directamente proporcional (Phi y V de Kramer= 0,218, $p<0,05$). El estadístico Lambda= 0,000 muestra no direccionalidad en la asociación.

		Porcentaje de pacientes entre 50 y 70 a los que se le informa de pros y contras en consulta			
		Menos del 50%	Más del 50%	Total	P valor
Satisfacción en la capacidad para informar de pros y contras de la realización del screening a pacientes en edad de padecer CaP	Insatisfechos	20 (13,2%)	30 (19,7%)	50 (32,9%)	0,007
	Satisfechos	20 (13,2%)	82 (53,9%)	102 (67,1%)	
	Total	40 (26,3%)	112 (73,7%)	152 (100%)	

Tabla 17. Porcentaje de pacientes informados según el grado de satisfacción del profesional médico en su capacidad para informar de los perjuicios y beneficios del cribado.

El grupo de médicos satisfechos con su capacidad para informar sobre los pros y contras del screening presenta 2,73 veces más probabilidad (Odds Ratio =2,73 [IC 95% 1,29-5,77]) de informar sobre las ventajas e inconvenientes de la realización de PSA a más de la mitad de sus pacientes varones que el grupo de médicos insatisfechos.

Además, se ha observado una asociación estadísticamente significativa al analizarse la proporción de pacientes atendidos al mes con diagnóstico activo de cáncer de próstata (1 al mes, entre 2-5 al mes y más de 5 al mes) con la proporción de pacientes que son informados de los pros y contras del cribado previo a la realización del mismo en una consulta de Atención Primaria (más del 50% de los pacientes y menos del 50%) de los pacientes $\chi^2 (2) 8.177, p=0,017$, con un C de contingencia $d_e= 0,232, p<0,05$ lo que sugiere un grado bajo, pero directamente proporcional, de asociación entre ambas variables ($C_{max}=0,71$). El valor del estadístico Lambda es de 0,110 indicando una relación direccional baja.

V.3.2.2.1 Porcentaje de médicos que informan de las ventajas y desventajas de la realización del screening agrupados según franjas de edad

En la figura 33 se representa la práctica descrita en un gráfico de barras agrupado según franjas de edad. En todas las franjas de edad predomina el perfil de médico que informa a la mayoría de sus pacientes del cupo, siendo especialmente llamativo en la franja de los 56 a 65 años con 32 médicos (21,05%) y de 46 a 55 años con 28 médicos (18,42%). Sin embargo, el mayor número de participantes que admite no informar a la mayoría de sus pacientes también se concentra en estas franjas, registrándose 17 participantes (11,18%) en cada una de ellas.

Por lo que no se ha observado asociación estadísticamente significativa en el análisis de grupos de edad de los médicos encuestados con el porcentaje de pacientes informados en consulta ($p=0,568$).

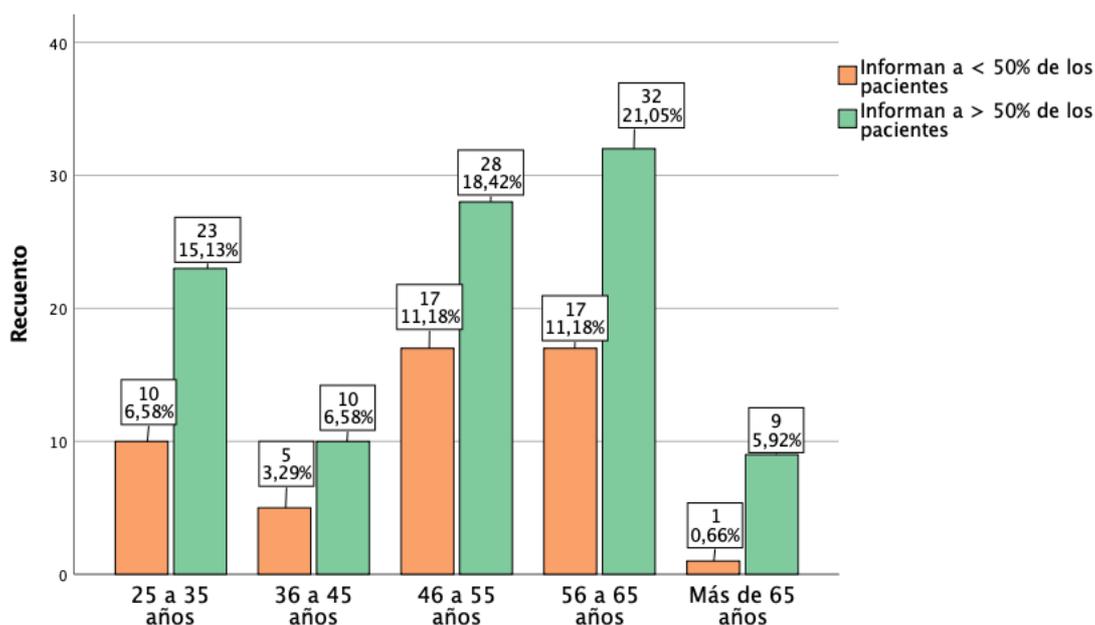


Figura 33. Información relativa a los beneficios y perjuicios del screening proporcionada por los médicos de AP a los varones de entre 50 y 70 años según franjas de edad

V.3.2.2.2 Porcentaje de médicos que informan de las ventajas y desventajas de la realización del screening agrupados según sexo

El porcentaje de médicos que informa de las ventajas y desventajas de la realización del screening es superior al que no lo hace en ambos sexos: en hombres 34 participantes vs 22 participantes (22,37% vs 14,47%) y en mujeres 68 participantes vs 28 participantes (44,74% vs 18,42%) tal y como representa la figura 34.

De la misma manera, no se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el sexo del encuestado con el porcentaje de pacientes que informa en su consulta sobre los pros y contras del cribado ($p=0,200$).

Sin embargo, sí que existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de satisfacción de los profesionales médicos en su capacidad para informar de los pros y contras del cribado a los pacientes en una consulta con el sexo de los encuestados $\chi^2 9.368 (1)$, $p=0.002$. El valor del estadístico Phi es $= -0,248$ y V de Kramer es $0,248$, $p<0,005$ mostrando una fuerza de asociación baja e inversamente proporcional entre ambas variables. El valor del estadístico Lambda para la variable dependiente, en este caso, la capacidad para informar es $0,000$ indicando una relación direccional nula.

Por lo que respecta al valor que toma el riesgo, se ha observado que las mujeres que se sienten muy satisfechas en sus capacidades para informar a pacientes de los pros y contras del cribado presentan una probabilidad $0,201$ veces mayor de informar a la mayoría de sus pacientes (OR= $0,201$ [IC 95% $0,067 - 0,607$]).

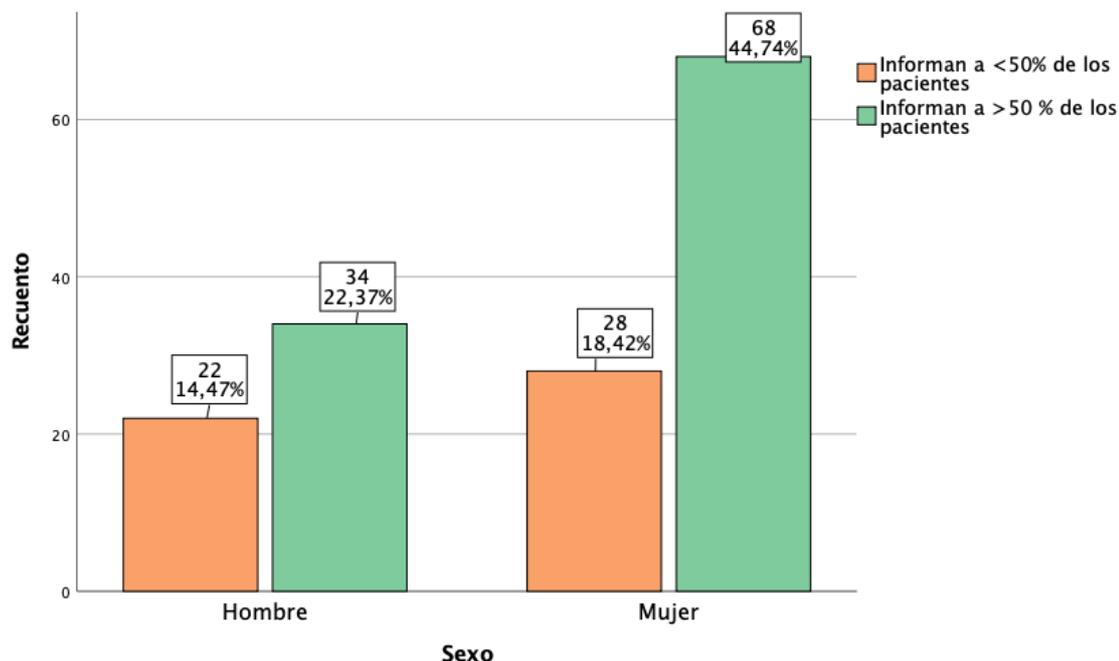


Figura 34. Información relativa a los beneficios y perjuicios del screening proporcionada por los médicos de AP a los varones de entre 50 y 70 años según su sexo

V.3.2.3 Porcentaje de realización de screening en pacientes comprendidos entre 50 y 70 años en las consultas de Atención Primaria

Al analizar el porcentaje de pacientes en dicha franja de edad a los que realmente se somete a screening, 89 participantes (58,6%) reconoce no llevarlo a cabo, en la puesta en práctica real, en la mayoría de sus pacientes frente a 63 pacientes (41,4%) que confirman su realización. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la variable relacionada con el porcentaje de pacientes entre 50 y 70 años a los que se solicita un screening con PSA con el grado de satisfacción de facultativos respecto a sus conocimientos relacionados a la edad de inicio del screening $\chi^2(1) 6.196, p=0.013$ (tabla 18).

RESULTADOS

La fuerza de asociación entre ambas variables es baja y directamente proporcional (Phi y V de Kramer= 0,201, $p < 0,005$). La relación direccional entre ambas es nula Lambda= 0,000. En cuanto a los valores que toma el riesgo, se ha observado que el grupo de médicos satisfechos en sus conocimientos relativos al screening presenta 2,49 veces más probabilidad (Odds Ratio =2,49 [IC 95% 1,20-5,15]) de solicitar un PSA a la mayoría de sus pacientes varones.

Satisfacción con los conocimientos relativos a la edad de inicio del screening	Porcentaje de pacientes entre 50 y 70 años a los que se le solicita screening con PSA			
	Menos del 50%	Más del 50%	Total	p-valor
Insatisfacción	37 (41,6%)	14 (22,2%)	51 (33,66%)	0.013
Satisfacción	52 (58,4%)	49 (77,8%)	101 (66,4%)	
Total	89 (100%)	63 (100%)	152 (100%)	

Tabla 18. Asociación entre la satisfacción en los conocimientos relativos al inicio del screening con la puesta en práctica en consulta

V.3.2.3.1 Médicos que realizan el screening a más o menos de 50% de sus pacientes de entre 50 y 70 años según su grupo de edad

Existe una tendencia en los facultativos en todas las franjas de edad a no cribar a varones en edad de riesgo de padecer CaP siendo más llamativa en el grupo de los 56 a 65 años con 31 participantes (20,39%). La franja que más participantes contiene que admiten no cribar a sus pacientes es la de 46 a 55 años con 20 participantes (13,16%) (figura 35). Al analizar la asociación entre la edad y el grado de realización del screening en consulta no se ha observado asociación estadísticamente significativa entre el grupo de edad del médico y la puesta en práctica del screening ($p=0,930$).

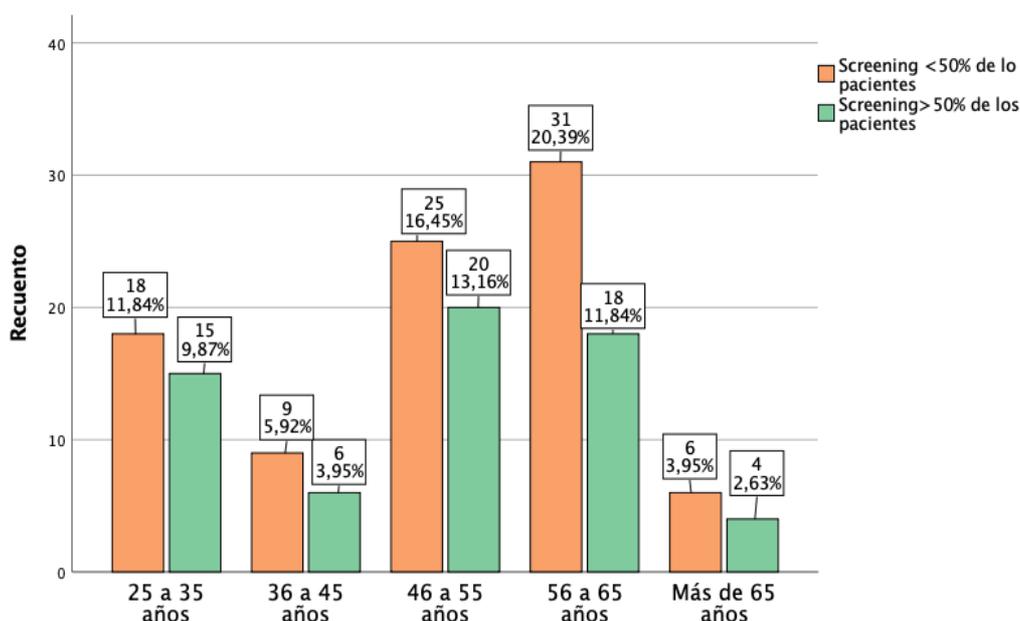


Figura 35. Distribución de médicos por grupos de edad y puesta en práctica del screening

RESULTADOS

V.3.2.3.2 Médicos que realizan el screening a más o menos de 50% de sus pacientes de entre 50 y 70 años según su sexo

En la distribución por sexos se observa, igualmente, la tendencia en ambos grupos a no realizar el screening en los pacientes pertenecientes a sus cupos médicos, especialmente en el sexo femenino con 53 participantes mujeres (34,87%) vs 36 participantes hombres (28,29%) (figura 36). No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la puesta en práctica del screening y el sexo del encuestado ($p=0,623$).

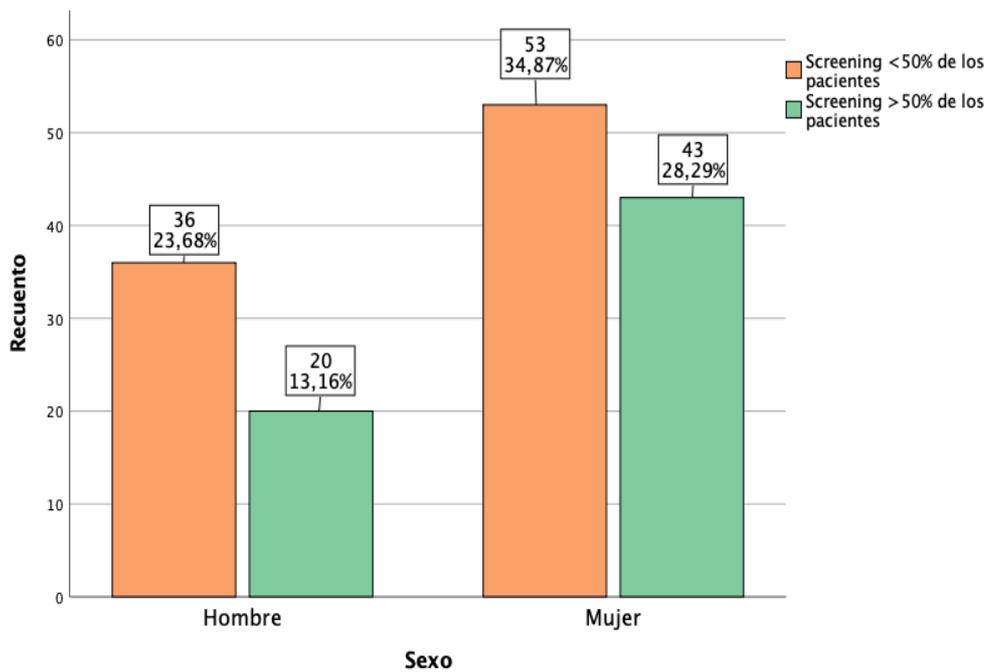


Figura 36. Distribución de médicos por sexo y puesta en práctica del screening

V.3.2.4 Periodicidad de la solicitud de PSA

Se ha indagado acerca de la periodicidad con la que los facultativos repiten las determinaciones de PSA. En esta pregunta se ha registrado una tasa de respuesta del 84,9% (129), asumiendo que aquellos que no han respondido no realizan el cribado. Algo más de la mitad 55,3% de la muestra repite el PSA con una periodicidad anual, un 10,5% lo hace de forma bianual, y un 19% lo repite con una periodicidad variable dependiendo del primer resultado o no lo vuelve a repetir si el paciente no manifiesta sintomatología. El 15% restante corresponde al porcentaje de aquellos que no realizan el screening.

Al analizarse la asociación entre la satisfacción de los conocimientos que se poseen relativos a la periodicidad con la que se debe realizar el cribado, clasificándose aquellos médicos muy satisfechos del resto y la frecuencia con la que refieren solicitar estas determinaciones: anual, bianual, trienal, cada 5 años, cada 10 años, variable en función de ciertas circunstancias, y no realización, se han obtenido asociaciones estadísticamente significativas $\chi^2(6) 54,603, p=0,001$ (Tabla 19).

El valor obtenido en el coeficiente de contingencia $C= 0,514$ ($C_{\max}=0,71$), $p<0,05$ indica una fuerza de asociación entre ambas variables alta y directamente proporcional. La relación direccional entre ambas variables, sin embargo, fue nula $\Lambda=0,000$.

RESULTADOS

	Resto de grados de satisfacción	Muy satisfechos	Total	p-valor
Anual	81 (53,3%)	3 (2%)	84 (55,3%)	0,001
Bianual	16 (10,5%)	0 (0%)	16 (10,5%)	
Trienal	4 (2,6%)	1 (0,7%)	5 (3,3%)	
Cada 5 años	7 (4,6%)	0 (0%)	7 (4,6%)	
Cada 10 años	0 (0%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)	
Variable	15 (9,9%)	0 (0%)	15 (9,9%)	
No realización	23 (15,1%)	0 (0%)	23 (15,1%)	
Total	146 (96,1%)	6 (3,9%)	152 (100%)	

Tabla 19. Asociación del grado de satisfacción en los conocimientos relativos a la periodicidad de solicitud de PSA y la frecuencia con la que se solicitan las determinaciones

V.3.2.4.1 Periodicidad en la solicitud de PSA según grupos de edad de los facultativos

Destaca una frecuencia anual en la solicitud de PSA en todos los grupos de edad siendo más llamativo en la franja de los 46 a 55 años y en la de 56 a 65 años. Tras esta, se observa un patrón de solicitud variable con unos porcentajes mucho menos significativos de médicos que solicitan el PSA según aparición o no de síntomas o según niveles de PSA previos (Tabla 20). Se ha obtenido un recuento de hasta 23 médicos que no respondieron a esta pregunta. No existe asociación

estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edad de los médicos y la frecuencia de solicitud de PSA ($p=0,576$).

	Periodicidad (a)						p-valor
	1	2	3	5	10	Variable	
25 a 35	18 (11,8%)	2 (1,3%)	3 (2%)	2 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (2%)	p=0,576
35 a 46	6 (3,9%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2%)	
46 a 55	30 (19,7%)	6 (3,9%)	0 (0%)	2 (1,3%)	0 (0%)	3 (2%)	
56 a 65	25 (16,4%)	6 (3,9%)	1 (0,7%)	2 (1,3%)	1 (0,7%)	4 (2,6%)	
Más de 65	5 (3,3%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0 (0%)	2 (1,3%)	
Total	84 (55,3%)	16 (10,5%)	5 (3,3%)	7 (4,6%)	2 (1,3%)	15 (9,9%)	

Tabla 20. Asociación entre la periodicidad con la que se solicita el cribado y el sexo del encuestado

Tampoco se ha observado asociación estadísticamente significativa ($p=0,830$) entre diversos grupos de edad con el grupo de aquellos médicos que afirman estar muy satisfechos en sus conocimientos relacionados con la periodicidad con la que se deben solicitar las determinaciones del PSA en el screening del CaP según las guías clínicas.

RESULTADOS

V.3.2.4.2 Periodicidad en la solicitud de PSA según el sexo de los facultativos

Por lo que respecta al sexo, tanto en el sexo femenino como en el masculino destaca la frecuencia anual como el patrón principal en la solicitud de PSA, siendo en mujeres un 42,64% (55 mujeres) casi el doble que en hombres 22,48% (29 hombres). La toma de decisiones individualizada también se da el doble en el sexo femenino, en un 14,73% (10 participantes femeninas) frente al masculino 7,75% (5 participantes masculinos) (figura 37).

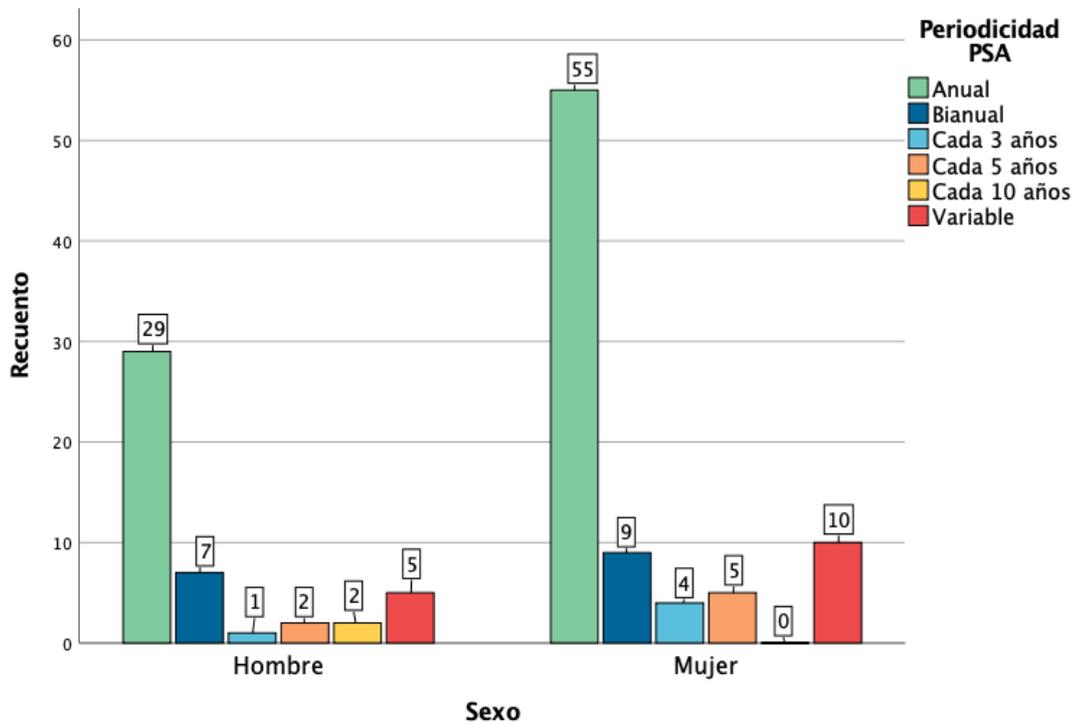


Figura 37. Frecuencia de screening en la consulta de Atención Primaria según sexos

No se existe asociación estadísticamente significativa entre la frecuencia de periodicidad en la solicitud de PSA con el sexo del encuestado ($p=0,848$). Sin embargo, sí existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de satisfacción de los facultativos en sus conocimientos referentes a la periodicidad con la que se debe solicitar las determinaciones de PSA en el screening del CaP y el sexo del médico $\chi^2 (1) 7.77, p=0,005$ (tabla 21).

Se ha hallado una relación leve e inversamente proporcional ($\Phi -0,226$ y V de Kramer= $0,226 p<0,05$). La relación direccional entre ambas variables es nula $\Lambda= 0,000$. En cuanto a la razón de probabilidades, las mujeres tienen $0,362$ veces más probabilidad de estar satisfechas en sus conocimientos acerca de la periodicidad del cribado que los varones $OR= 0,362 [IC\ 95\% 0,175-0,748]$.

Sexo	Satisfacción en sus conocimientos sobre la periodicidad del cribado		Total	p-valor
	Insatisfechos	Satisfechos		
Hombre	14 (9,2%)	42 (27,6%)	56 (36,8)	0,005
Mujer	46 (30,3%)	50 (32,9%)	96 (63,2%)	
Total	60 (39,5%)	92 (60,5%)	152 (100%)	

Tabla 21. Asociación entre la satisfacción en los conocimientos sobre la periodicidad y el sexo del encuestado

V.3.2.5 Edad a la que se solicita el primer PSA

La edad de los varones a los que se inicia el cribado de cáncer de próstata que se ha notificado con mayor frecuencia por 67 participantes (44%) son los 50 años con una media de 52,05 y una DE $\pm 5,66$; 18 participantes (11,8%) reportaron los 60 años y 14 participantes (9,2%), los 55 años. Un 27% de los participantes (40 médicos) no respondió a esta pregunta, asumiendo la no realización del screening (figura 38).

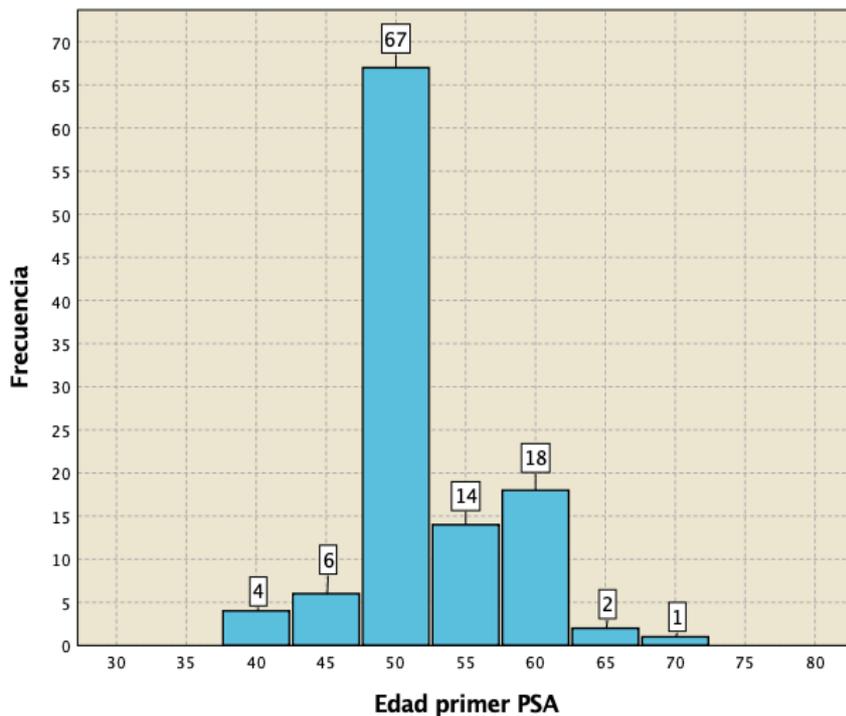


Figura 38. Histograma de frecuencias según la edad a la que se solicita el primer PSA

La edad óptima recomendada por las guías de práctica clínica en la cual se debe iniciar el screening (M=50) difiere significativamente de la reportada por la muestra de médicos de este estudio que realizan el cribado de cáncer de próstata

(M= 52,05, SE 0,498, t(111) 4,124 p=0,000) con un valor de potencia moderada $r=0,36$.

V.3.2.5.1 Edad a la que se solicita el primer PSA según el sexo de los facultativos

En el análisis por sexos la media en ambos sexos coincide en los 52 años. Los 50 años es la edad de inicio que se repite con mayor frecuencia tanto en médicos como en médicas. Del total de mujeres, 42 de ellas (54,5%) refieren iniciar el cribado a los 50 años, sin embargo, la otra mitad reporta edades de inicio con mayor variabilidad que en el caso de los hombres. Del total de participantes masculinos, un 71% de los varones médicos (25 participantes) coinciden en los 50 años como inicio del cribado. El 29% restante de los varones presenta variabilidad en sus respuestas (Figura 39).

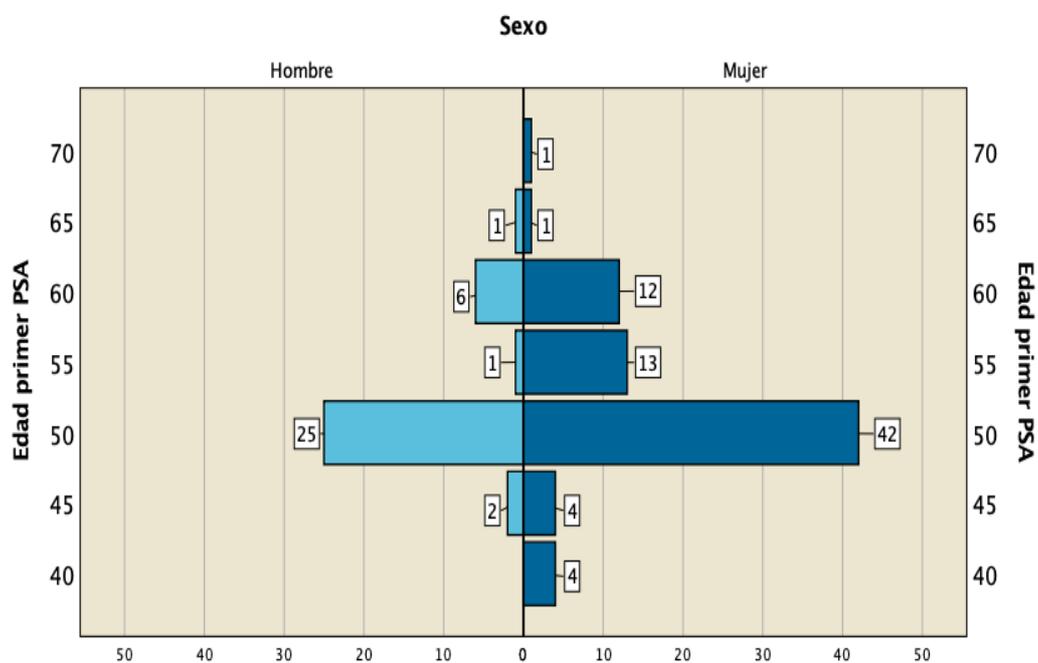


Figura 39. Histograma de frecuencias según la edad a la que se solicita el primer PSA según sexos

RESULTADOS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la media de la edad a la que se solicita el primer screening oportunista en hombres asintomáticos con el sexo de los médicos encuestados ($p= 0.943$).

V.3.2.5.2 Edad a la que se solicita el primer PSA según los grupos de edad de los facultativos

Sin embargo, sí se observa un efecto estadísticamente significativo de pertenecer a un determinado grupo de edad y la edad a la que se solicita el primer PSA ($p=0,039$), previa determinación de homogeneidad de varianzas en los diferentes grupos mediante el test de Levene ($p=0,057$). En la tabla 22 se observan las medias a las que solicita el screening cada grupo.

Grupos de edad	N	Media	DE	SE	95% IC para la media	
					Limite superior	Limite inferior
Entre 25 y 35	23	52,83	4,21	0,879	51	54,65
Entre 36 y 45	11	50	6,70	2,023	45,49	54,51
Entre 46 y 55	35	51,14	5,29	0,869	49,32	52,96
Entre 56 y 65	35	52	4,05	0,686	50,61	53,39
Más de 65 años	8	56,88	7,99	2,825	50,20	63,55
Total	112	52,05	5,26	0,498	51,07	53,04

Tabla 22. Medias de la edad a la cual se solicita el primer PSA según grupos de edad.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación
Entre grupos	272,214	4	68,803	2,627	p=0,039
Dentro de grupos	2802,465	107	26,191		
Total	3077,679	111			

Tabla 23. Comparación de medias de la edad del primer PSA y los grupos de edad de los facultativos

Las comparaciones múltiples indican que existen diferencias estadísticamente significativas en las medias de edad a la que se solicita el primer PSA entre el grupo de los 36 a 45 años de edad y el grupo de mayores de 65 años ($p=0,047$) tras aplicar las pruebas post-hoc de Bonferroni.

V.3.2.6 Edad a la que se deja de solicitar el PSA

Se registró una amplia variabilidad de respuestas referentes a la edad límite de los varones a la cual se dejaba de solicitar PSA (figura 40). Un 27,5% (42 participantes) refiere abandonar la práctica del screening a los 80 años, un porcentaje algo inferior 19,6% (30 participantes) indica los 75 años, y finalmente, un 17,4% (26 participantes) a los 70 años. La media total es de 76,3 años con una $DE \pm 5,579$ y el rango de edad abarca de los 60 a los 100 años. Sólo un 4,3% (3 médicos) refiere individualizar el caso en función del estado funcional del paciente: esperanza de vida menor de 10 años y del PSA basal. Un 30% (45 médicos) no contestó a esta pregunta asumiendo la no realización del screening.

RESULTADOS

La edad media recomendada por las guías clínicas a la cual se debe concluir el cribado del cáncer de próstata ($M=75$) difiere significativamente de la reportada por la muestra de médicos de este estudio que realizan el cribado de cáncer de próstata ($M=76,59$ SE 0,538, $t(106) 2,954$ $p=0,004$), el valor de la potencia $r=0,26$ indica que el efecto explica entre el 1% y el 9% de la varianza total.

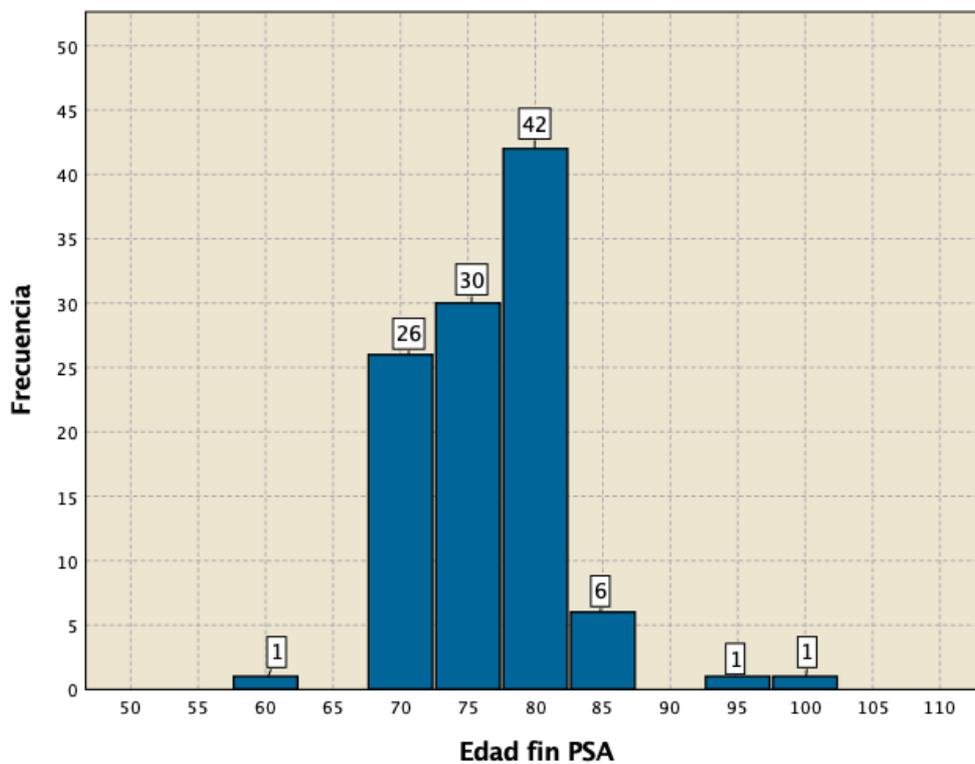


Figura 40. Histograma de frecuencias según la edad a la que se deja de solicitar el PSA

V.3.2.6.1 Edad a la que se deja de solicitar el PSA según el sexo de los facultativos

De nuevo, se observa mayor variabilidad de valores en el sexo femenino en relación a las edades a las que se deja de solicitar el cribado, coincidiendo 32 participantes (43,8%) en los 80 años como edad en la cual finalizan el mismo, le sigue en orden descendente los 75 años por 18 participantes (24,7%) y los 70 por 10 participantes (21,9%). La media para el grupo femenino son los $77,4 \pm 5,65$. En el sexo masculino, hay menor rango de variabilidad y la media se aproxima más al objetivo $74,85 \pm 4,99$. La mayoría de respuestas se centran en los 75 años referidas por 12 participantes (35,3%). Tras esta le siguen los 70 y los 80 con muy poca diferencia y una frecuencia igual de respuestas por 10 participantes respectivamente (29,4%).

Se han observado diferencias estadísticamente significativas al comparar la media de la edad en la que se deja de solicitar el screening con el sexo de los facultativos $t(105) -2.245$; $p=0.027$, el valor de la potencia $r=0,2$ explicaría entre el 1 y el 9% de la varianza total.

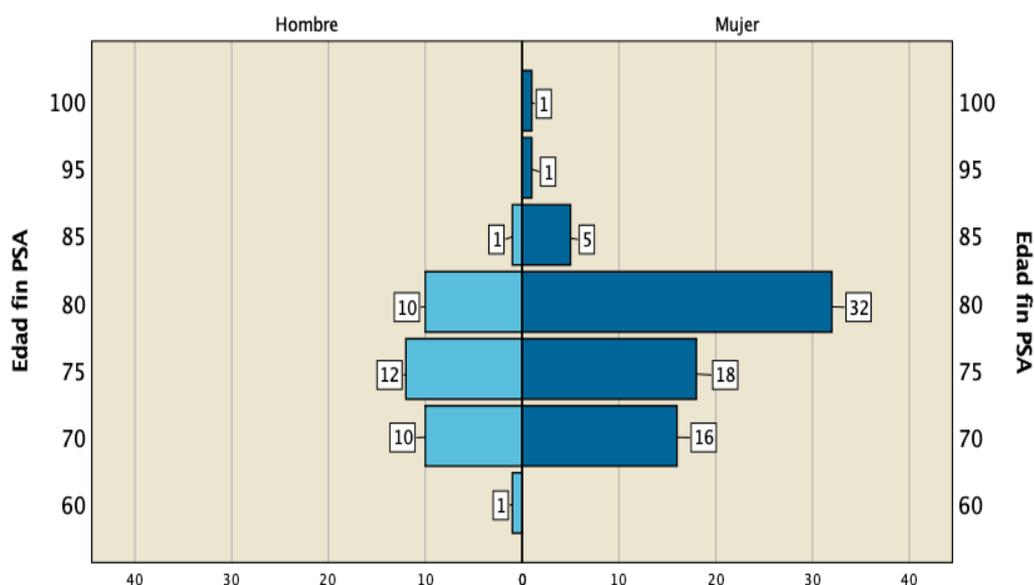


Figura 41. Histograma de frecuencias según la edad a la que se deja de solicitar el PSA por sexos

RESULTADOS

V.3.2.6.2 Edad a la que se deja de solicitar el PSA según los grupos de edad de los facultativos

En los grupos etarios que contienen mayor número de respuestas: 46 a 55 años y 56 a 65 años, con 34 y 37 respuestas, respectivamente, las medias son ligeramente superiores que en el resto de grupos.

Sin embargo, no se han observado diferencias estadísticamente significativas al compararse la media de la edad a la que se deja de solicitar el screening con las franjas etarias de los diferentes facultativos que han cumplimentado la encuesta.

Grupos de edad	N	Media	Desviación típica	p-valor
Entre 25 y 35 años	20	75,50	3,94	0,625
Entre 36 y 45 años	10	76,00	5,16	
Entre 46 y 55 años	34	77,79	4,63	
Entre 56 y 65 años	37	76,35	7,13	
Más de 65 años	6	75,83	4,91	
Total	107	76,59	5,56	

Tabla 24. Comparación de medias de la edad a la cual se deja de solicitar el PSA según

V.3.2.7 Factores influyentes que intervienen en la solicitud y no solicitud de PSA

Se analizaron cuáles eran los factores más influyentes a la hora de solicitar el screening mediante PSA en una pregunta multirespuesta en la que los encuestados podían elegir las 3 opciones que consideraban más relevantes. En la tabla 10 se reflejan estos resultados clasificados por sexo.

Los factores más influyentes por orden descendiente fueron: los antecedentes familiares elegida por un 77% de la muestra (117 respuestas), la petición por el propio paciente por un 57,2% (87 respuestas), los protocolos clínicos del área básica de salud por un 44,7% (68 respuestas), la edad por un 40,1% (61 respuestas), la esperanza de vida por un 23% (35 respuestas), la experiencia médica por un 20,4% (31 respuestas), la evidencia científica a favor por un 19,1% (29 respuestas), la opinión subjetiva a favor del PSA por un 6,6% (10 respuestas) y, por último, la etnia por un 2% de la muestra (3 respuestas), tal y como se representa en la figura 40.

Hay asociación estadísticamente significativa entre los médicos que se sienten muy satisfechos en sus conocimientos relativos a los factores de riesgo que intervienen en el cáncer de próstata y la solicitud del PSA en función de la raza del paciente $\chi^2 (1) 38.641, p=0.003$.

Sin embargo, esta asociación, al contrario de lo que cabría pensar, es inversamente proporcional ($\Phi = -0,504$). Es decir, los médicos que se sienten muy satisfechos con sus conocimientos relativos al PSA, consideran que la raza no es un factor importante a tener en cuenta en la solicitud del cribado. Los médicos muy satisfechos que consideran que la etnia no es un FR potencial tienen una probabilidad únicamente 0,010 veces mayor de solicitar un PSA que aquellos que se sienten muy satisfechos ($OR=0,010 [IC\ 95\% 0,001-0,147]$).

Por otra parte, no se han observado asociaciones estadísticamente significativas entre la satisfacción de los conocimientos de los FR y la edad del paciente ($p=0.080$) o los antecedentes familiares ($p=0,649$) como factores de riesgo que se tienen en cuenta a la hora de solicitar el screening.

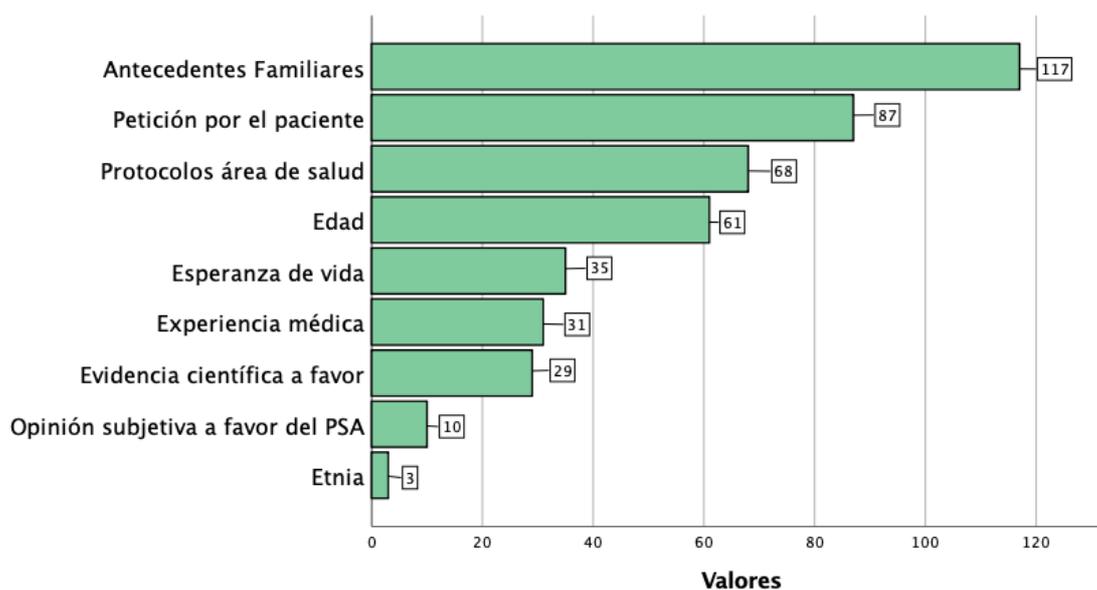


Figura 42. Variables más influyentes en la toma de decisiones de realización de screening

V.3.2.8 Factores influyentes que intervienen en la no solicitud de PSA

Del mismo modo, se han analizado cuáles son los motivos más influyentes entre los médicos de AP que impiden la solicitud del screening en un total de 341 respuestas. En orden descendiente: un 71,7% de la muestra (109 respuestas) no solicitaría el screening a hombres asintomáticos menores de 50 años, un 63,8% (97 respuestas) no lo solicitaría en hombres sanos asintomáticos mayores de 75 años, un 61,2% (93 respuestas) no lo solicitaría en varones con una esperanza de

vida menor a 10 años, un 16,4% (25 respuestas) no lo solicitaría en varones con baja reserva funcional y un 11,2% (17 respuestas) no lo haría en un varón pluripatológico (figura 41).

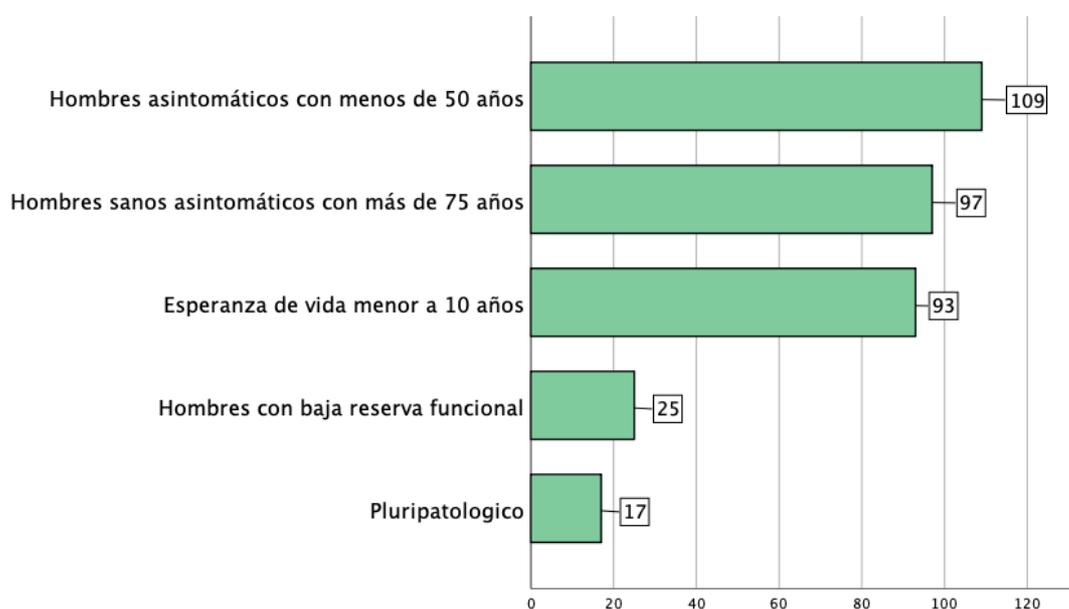


Figura 43. Factores más influyentes que impiden la solicitud del screening

V.3.2.9 Criterios de derivación que se siguen atención especializada

Los criterios clínicos/analíticos que los médicos de AP consideran más importantes a la hora de remitir un paciente con sospecha de CaP a la consulta especializada de Urología son: en un 87,5% los nódulos prostáticos palpable en el tacto rectal (133 respuestas), en un 60% un PSA >4 ng/mL (91 respuestas), en un 53,3% un aumento mayor de 0,75 ng/mL/año (81 respuestas), un 52,6% un PSA libre menor

RESULTADOS

al 25% del PSA total (80 respuestas), un 24,3% considera relevante un paciente con factor de riesgo asociado y un PSA > 3ng/mL (37 respuestas) y, finalmente, un 11,2% lo haría bajo petición del propio paciente (17 respuestas) (figura 42).

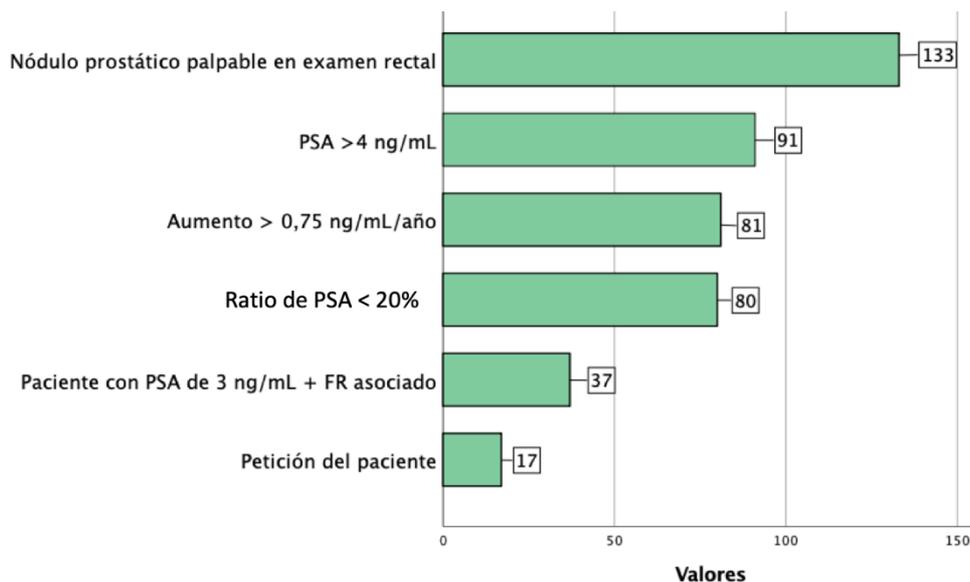


Figura 44. Criterios más relevantes en la derivación a atención especializada

No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre los criterios más relevantes que utilizan los médicos de AP para la derivación del paciente con sospecha de CaP: nódulo palpable en el TR ($p=0.212$); PSA >4 ($p=0.117$); aumento de PSA mayor de 0,75 ng/mL/año ($p=1.000$); ratio del PSA < al 20% del valor total del PSA ($p=1.000$); Paciente con un PSA de 3 ng/mL + FR asociado ($p=0.684$) y petición del paciente ($p=0.177$) con el grado de satisfacción en sus conocimientos relacionados con las indicaciones de remisión a la consulta de Urología.

V.4. ANÁLISIS DE LAS LIMITACIONES QUE DIFICULTAN LA IMPLEMENTACIÓN DEL SCREENING EN UNA CONSULTA DE AP

V.4.1 Limitaciones que encuentran los médicos de Atención Primaria en sus consultas que impiden la práctica del screening en el cáncer de próstata

Se han recogido, a través de una pregunta con respuesta de texto libre, cuáles son los principales factores limitantes e influyentes que encuentran los médicos de Atención Primaria en la solicitud del PSA como método de screening en su práctica clínica habitual, registrándose un total de 57 respuestas:

1. Limitaciones relacionadas con la falta de evidencia científica e información controvertida en relación a los beneficios relacionados con la mortalidad específica. (15 respuestas).
2. Limitaciones relacionadas con el sobrediagnóstico y sobretratamiento (13 respuestas).
3. Limitaciones por falta de consensos entre Urólogos y Médicos de Familia y ausencia de estrategia departamental bien definida (8 respuestas).
4. Limitaciones relacionadas la ausencia de síntomas y manifestaciones clínicas por parte del paciente (7 respuestas).
5. Limitaciones relacionadas con la percepción de falta de personal médico en Urología que asuma los diagnósticos de cáncer de próstata y sus tratamientos (3 respuestas).
6. Limitaciones por falta de tiempo y sobrecarga en la consulta (3 respuestas).
7. Limitaciones por no ofrecerse en la cartera de servicios como cribado universal (3 respuestas).

8. Limitaciones en relacionadas con la falta de formación de los médicos de AP (2 respuesta)
9. Limitaciones económicas relacionadas con razones de costo eficacia (2 respuestas).
10. Limitaciones por el miedo de caer en una práctica defensiva de la Medicina.

V.4.2 Valoración de un posible cambio de proceder en torno a la práctica relacionada con el screening del CaP a la vista de las nuevas recomendaciones de la EAU

V.4.2.1. Grado de satisfacción individual con su práctica clínica relacionada con el cribado del cáncer de próstata en cada médico de AP

El grado de satisfacción individual con la práctica médica que cada médico llevaba a cabo en su consulta de Atención Primaria se ha evaluado a través de 6 cuestiones evaluadas mediante una escala Likert de 5 categorías según el grado de conocimientos o capacidades: muy poco satisfechos, poco satisfechos, indiferentes, satisfechos o muy satisfechos (tabla 12).

Destaca un predominio de la categoría de satisfechos sobre el resto que oscila entre un 57% y un 72% en los conocimientos relacionados con los factores de riesgo, la periodicidad con la que se solicita el cribado, la edad de inicio y fin a la que se solicita el cribado, la capacidad para responder dudas que plantea el paciente en consulta y la capacidad para informar sobre los pros y contras de la realización del mismo. El porcentaje más alto (72%) lo ha obtenido el conocimiento de las indicaciones de remisión al especialista de urología. Por otra parte, los dos ítems que han registrado mayor variabilidad en sus respuestas en cuanto grado de satisfacción han sido la periodicidad y la edad de inicio a la que se solicita el cribado.

RESULTADOS

Conocimientos/ capacidad	Muy poco satisfechos	Poco satisfechos	Indiferente	Satisfechos	Muy satisfechos
Los factores de riesgo del CaP	0,7% (1)	24,3% (37)	11,2% (17)	61,2% (93)	2,6% (4)
La periodicidad de solicitud de PSA	0% (0)	23,7% (36)	15,8% (24)	56,6% (86)	3,9% (6)
Edad la que iniciar el cribado	1,3% (2)	15,1% (23)	17,1% (26)	60,5% (92)	5,9% (9)
Indicaciones para derivar al urólogo	0,7% (1)	11,8% (18)	11,2% (17)	71,7% (109)	4,6% (7)
Responder dudas sobre el cribado a los pacientes	0% (0)	13,2% (20)	16,4% (25)	63,2% (96)	7,2% (11)
Informar sobre los pros y contras de la realización del cribado	0,7% (1)	12,5% (19)	13,8% (21)	62,5% (95)	10,5% (16)

Tabla 25. Grados de satisfacción en los diferentes ítems relacionados con el cribado del CaP

V.4.2.2 Valoración de un posible cambio en el proceder a corto plazo en torno a la práctica relacionada con el screening del CaP

Se ha preguntado a los profesionales médicos si tras conocer las nuevas recomendaciones y la nueva evidencia científica disponible acerca de los beneficios del screening llevarían a cabo un cambio en el proceder de su práctica clínica, registrándose una tasa de respuestas del 90%. Un 62,5% confirma estar dispuesto a cambiar su práctica clínica habitual, mientras que un 27% mantiene su posicionamiento en torno al cribado.

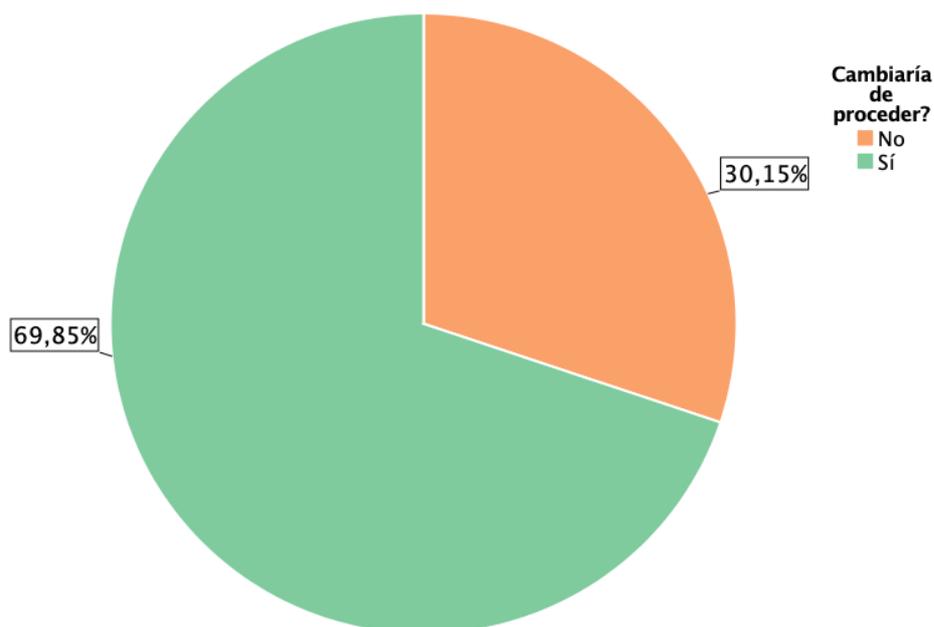


Figura 43. Valoración de un posible cambio de proceder en la práctica clínica en torno al cribado del cáncer de próstata





VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

VI.1 Características epidemiológicas de los médicos de Atención Primaria

Se han enviado los cuestionarios vía email a un total de 189 médicos y residentes y se han recibido de vuelta 98, según los datos proporcionados por la EVES. Por otra parte, se han entregado 72 cuestionarios en mano obteniéndose, de estos, 60 participaciones. La tasa de respuesta o grado de cumplimentación, definido como el porcentaje de encuestas recibidas sobre el total de cuestionarios enviados /entregados telemática y presencialmente ha sido del 51,89% para la forma telemática y del 83% para la forma presencial. Se han eliminado 6 participantes por trabajar en un servicio de Urgencias Hospitalarias en el momento actual por lo que, finalmente, el número total de médicos que ha participado en el presente estudio es de 152 facultativos.

Contextualizado en el marco geográfico en el que se ha desarrollado el proyecto y los centros que han colaborado, la tasa de participación supone un 23,4% del total de médicos y residentes de Atención Primaria adscritos a los Departamentos de Salud del Hospital General Universitario (204 médicos y 7 R4), Hospital Clínico Universitario (188 médicos y 8 R4), Hospital de Sagunto (104 médicos y 8 R4) y Hospital de la Plana (117 médicos y 12 R4) que, según las estadísticas del Portal Estadístico del Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP) del Ministerio de Sanidad de 2019, se compone un total de 613 médicos y 35 residentes de Medicina de Familia y Comunitaria. Esta tasa es menos de la mitad de la descrita por *Panach-Navarrete et al. (2016)*¹¹⁴ que reporta una participación del 55%. No obstante, hay que tener en cuenta que, el cuestionario de este estudio se distribuyó por 4 departamentos de Salud de las provincias de

DISCUSIÓN

Valencia y Castellón, aumentando el denominador, y el del citado autor sólo por un área de salud de la provincia de Valencia.

El número de participantes total es, sin embargo, superior al de *Panach-Navarrete et al. (2016)*¹¹⁴, que estudió a una muestra de 103 médicos de AP del Departamento de Salud del Hospital Clínico de Valencia, el de *Giménez et al. (2018)*¹¹⁵ que estudió a 114 médicos de AP en Cataluña o el de *Ilic et al. (2013)*¹¹⁶ que estudió a 77 médicos de AP en el estado de Victoria (Australia). Sin embargo, hay estudios publicados de mayor magnitud como el trabajo de *Brett et al. (2005)*¹¹⁷ en Reino Unido cuya muestra de 421 médicos participantes fue obtenida directamente de un registro de carácter nacional de médicos de atención primaria o el de *Chesa-Ponce et al. (2002)*¹¹⁸ en el que participaron 350 médicos de familia de Gran Canaria.

En lo que respecta a la caracterización de la muestra según sexo un 63% (96) está compuesta por mujeres y un 36% (56) por hombres. El 90% del total (136) fueron adjuntos y el 10% del total (16) residentes, con una media de experiencia laboral de 20 años y una DE $\pm 12,11$; estas características coinciden casi de forma idéntica con las reportados por *Panach-Navarrete et al. (2016)*¹¹⁴.

Respecto a la edad, se ha observado una población más envejecida en nuestra muestra de médicos en la que predomina la franja etaria que abarca los 55 a 65 años respecto a la de otros trabajos publicados¹¹⁹⁻¹²⁰⁻¹²¹, en los que las edades reportadas oscilan entre los 45 y 53 años, casi una década más joven. Esto puede deberse a que, en la actualidad, contamos con una población de médicos de Atención Primaria cada vez más envejecida, fundamentalmente mayor de 50 años, que se eleva, según el Análisis sobre la situación de los médicos de Familia en España publicado por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)¹²², hasta un 58% del total de médicos de familia en nuestro país.

En cuanto al entorno laboral, se ha observado una mayoría de médicos que desarrolla su actividad laboral en un entorno suburbano (50%), estas diferencias aunque son muy leves respecto al medio urbano (42,8%) y considerablemente diferentes al medio rural (5,9%) contrastan con las reportadas por los autores *Ross et al. (2018)*¹²⁰ y *Cooper et al. (2004)*¹²¹ y en las que se observa una mayoría de médicos que ejercen en un entorno urbano frente al suburbano. Estas diferencias pueden explicarse por los diseños y la metodología empleada en cada estudio.

La tasa de cumplimentación telemática de los cuestionarios (51,89%) es muy similar a la descrita en el trabajo de *Chesa-Ponce et al. (2002)*¹¹⁸ (53,1%) *Tasian et al. (2012)*¹²³ (58%) y al de *Hayat et al. (2013)*¹²⁴ (61%), suponiendo algo más de la mitad de participaciones en todos los casos. Sin embargo, estas tasas son llamativamente inferiores a la que se ha obtenido en la vía presencial (83%). Esto sugiere que la concienciación entre los médicos que han participado ha sido más efectiva cuando nos hemos personado en los centros para solicitar su colaboración y explicarles el problema.

No obstante, el hecho de que, en todos los casos, más de la mitad de los encuestados hayan participado activamente respondiendo los cuestionarios advierte de que existe verdaderamente una necesidad e interés común en la implantación sólida de programas de screening bien estructurados que faciliten la práctica clínica habitual en torno al cribado del cáncer de próstata.

VI.2 Caracterización de los cupos médicos

Según el Sistema de Información Oncológica de 2015, la tasa de incidencia estimada estandarizada a población de la Comunidad Valenciana fue de 130 casos

DISCUSIÓN

por 100.000 habitantes/año. El número medio de pacientes por cupo médico en Valencia es de 1394 pacientes según datos del Portal Estadístico del Sistema De Información de Atención Primaria (SIAP), de los cuales el 49,24% son varones, lo que supone un total de 686 pacientes masculinos por cupo.

Por otra parte, el número de pacientes con CaP atendidos al mes por un médico de Atención Primaria según lo referido en este estudio oscila entre 1 (referido por el 46%) y 2-5 pacientes al mes (referido por el 40,7%). Estos datos se aproximan a los descritos por *Panach-Navarrete et al. (2016)*¹¹⁴ que reporta una proporción de médicos de un 59,2% que refiere atender a menos de un 10% de pacientes con enfermedad urológica y una proporción de médicos del 86,4% que refiere atender a menos de un 10% de pacientes con enfermedad oncológica urológica.

Al extrapolar los datos del número de pacientes atendidos al mes, por número de varones en cada cupo médico a la tasa de incidencia de cáncer de próstata en la población, hemos obtenido una tasa de incidencia en nuestra muestra de 143 pacientes con cáncer de próstata por 100.000 habitantes, una cifra ligeramente superior a la reflejada por el SIC⁸ en la Comunidad Valenciana (130 casos), y algo inferior a la estimación de la tasa nacional de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)¹²⁵ que reporta una cifra de 152 cánceres de próstata por 100.000 varones en 2020.

Esta cifra nos sitúa por encima de lo observado en 2015 en la Comunidad Valenciana, y por debajo de lo estimado para 2020 a nivel nacional, lo cual, hace intuir que hemos aumentado nuestra capacidad de detección de cáncer de próstata en los últimos años, pero todavía estamos por debajo de las cifras nacionales actuales.

VI.3 Uso del PSA en Atención Primaria y adhesión a guías clínicas

La evidencia científica de la que se dispone en la actualidad, se basa en los dos grandes ensayos clínicos que ya han sido presentados anteriormente. El ERSPC y el PLCO, cuyos resultados contrastan entre sí a causa, probablemente, de la metodología empleada para desarrollarlos. La disparidad de resultados hace que éstos deban interpretarse con cautela, debido a las limitaciones, sesgos y contaminación que se han descrito en ambos.

Como también se ha comentado, la incidencia y mortalidad por CaP es ampliamente variable a lo largo de todo el mundo, probablemente esta heterogeneidad asociada se explica por las diferencias entre las políticas de cribado territoriales.

Hay acuerdo ampliamente extendido de opiniones favorables respecto a la magnitud del cribado y su influencia en las tasas de incidencia, sin embargo, no se da de la misma forma con la mortalidad. Pese a todo, se están observando cambios en los últimos años: la publicación de la cohorte de Rotterdam a los 19 años ratifica los resultados observados en el ERSPC a los 13 años en los que se objetiva una reducción de la mortalidad y arroja mejores cifras en estos términos. Y, nuevos modelos de análisis sugieren que tanto el ERSPC como el PLCO proveen de evidencia compatible relacionada con la disminución de la mortalidad por el cribado para el CaP¹²⁶.

Llama especialmente la atención que un 58,6% de los médicos refiere solicitar el PSA a menos de la mitad de sus pacientes, un dato que presenta similitudes con lo reflejado en los estudios de *Panach-Navarrete et al. (2016)*¹¹⁴ en cuyo análisis se describen un gran porcentaje de médicos que reconoce no solicitar más de 50 determinaciones al año, o el de *Giménez et al. (2018)*¹¹⁵ que reporta

DISCUSIÓN

un porcentaje que oscila entre el 15% y el 20% de realización, que, a su vez, coincide con el trabajo danés de *Jonler et al. (2005)*¹¹⁹ cuyo porcentaje de realización del screening es de tan sólo un 14% en una muestra de 325 médicos de Atención Primaria.

La gran homogeneidad de resultados en los estudios tanto de territorio nacional como internacional sugiere que no sólo se trata de una tendencia fuertemente implantada en España si no que esta problemática afecta a países de todo el mundo.

Cabe mencionar, sin embargo que, en dos estudios del año 2005^{118,124}, se observa un patrón completamente a la inversa. En estos estudios se describe una participación activa del colectivo médico de atención primaria en el uso extendido del PSA, que ya se venía observando desde su aparición y que oscilaba entre un 57% y 78% según lo publicado ¹²⁵⁻¹²⁶.

Este cambio de patrón, en el que se observa una tendencia a la baja en las peticiones de PSA casi 20 años después ha podido verse influido por la implementación de recomendaciones contundentes en contra del PSA por diversas sociedades científicas de gran magnitud, entre ellas la USPSTF.

Las consecuencias de la recomendación en contra emitidas por la USPSTF en 2008 y, posteriormente, en 2012 se recogen en el trabajo de *Weiner et al. (2016)*¹²⁷ donde se puede observar un aumento en la incidencia de cáncer de próstata metastásico del 2007 hasta el 2013, siendo al final de este período un 72% superior a 2004. Y, por otra parte, una caída en la incidencia del cáncer de próstata de bajo riesgo de un 37% respecto a 2004, en esta misma franja temporal, tal y como se puede observar en la figura 45.

DISCUSIÓN

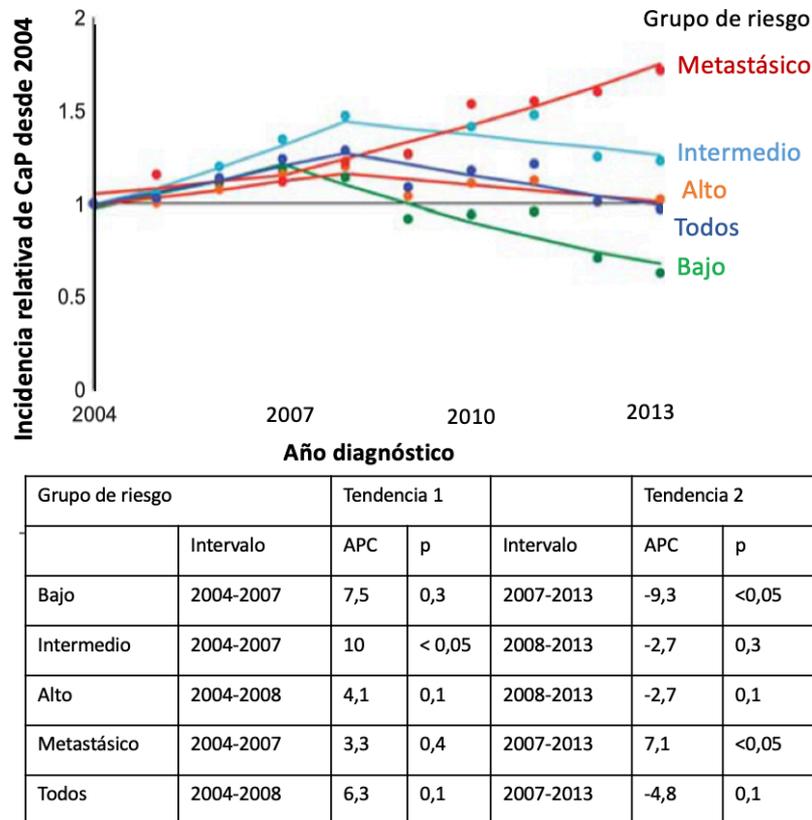


Figura 45. Incidencia de CaP desde 2004 a 2013 según grupos de riesgo. Elaborada a partir de *Weiner et al (2016)*.

En lo que concierne a nuestro país, el escenario actual refleja el fuerte arraigo y persistencia de estas recomendaciones en la práctica clínica médica diaria. Sin ir más lejos, las recomendaciones vigentes del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de 2018¹²³ en relación al cribado del cáncer de próstata aconsejan que:

- La determinación del PSA no debe recomendarse como prueba de cribado del cáncer de próstata en población asintomática, en menores de 55 y mayores de 69 años, de riesgo medio (evidencia baja, recomendación fuerte en contra).

DISCUSIÓN

- La determinación del PSA no debería recomendarse como prueba de cribado del cáncer de próstata en población asintomática, entre 55 y 69 años, de riesgo medio (evidencia moderada, recomendación débil en contra).
- No se ofrecerá la realización de PSA a la población asintomática de forma activa. Si la persona lo solicita como prueba de cribado será necesario informar sobre el balance entre los riesgos y beneficios.

El PAPPS, con su última actualización de 2018, es un programa cuyo objetivo es mejorar la calidad asistencial en Atención Primaria promoviendo el desarrollo de actividades preventivas y de promoción de la salud. Además, genera recomendaciones periódicas de prioridades y métodos preventivos en base a la evidencia científica, datos de morbimortalidad, los recursos disponibles y los resultados de las evaluaciones de las actividades preventivas de los equipos de atención primaria.

El hecho de que este programa forme parte de la SEMFYC, con alrededor de 20.000 socios adscritos de la especialidad, hace que un gran porcentaje de ellos sigan estas recomendaciones y, por tanto, no se hayan actualizado respecto a las nuevas guías de la EAU.

Por otra parte, otro hecho importante a tener en cuenta es que, al estudiarse la adhesión a guías clínicas en este trabajo, se observa que la mayoría de participantes (43,4%) se adhiere a la EAU como guía de referencia en el screening del cáncer de próstata. Sin embargo, llama la atención que la segunda guía de referencia más consultada es la USPSTF con un porcentaje significativo de médicos que siguen estas recomendaciones (13,2%). Otro dato de gran importancia es que hasta 50 médicos (32,89%) admite no conocer ninguna guía

clínica y, por tanto, no se basa su práctica clínica en ninguna recomendación al respecto.

Estos resultados difieren de los publicados por *Giménez et al. (2018)*¹¹⁵ en cuyo trabajo se describe la SEMFYC (PAPPS) como principal guía consultada, seguida de los protocolos clínicos departamentales, la Asociación Europea de Urología en tercer lugar y la Asociación Americana de Urología en quinto lugar, sin mencionar a la USPSTF.

En el caso de este estudio, la influencia del PAPPS sólo se da en el 3,3% de los médicos. Esta cifra, muy por debajo de la reportada por *Giménez et al. (2018)*¹¹⁵ puede deberse a un defecto en la formulación de la pregunta de nuestro cuestionario, ya que se trataba de una pregunta con 4 posibles respuestas, una de ellas de texto libre, entre las que no se encontraba la SEMFYC (principal guía clínica en Atención Primaria). El 3,3% obtenido se trata de 5 médicos que la han nombrado como texto libre pero posiblemente hubiesen sido más de haber ofrecido esta respuesta de forma preestablecida.

Según el trabajo del citado autor, se obtuvo una puntuación media de 2,5 sobre 5 en el conocimiento y adhesión a guías clínicas. En este aspecto, hay más evidencia científica que apoya estos hallazgos, según *Cooper et al. (2012)*¹²¹, los médicos que acostumbran a solicitar el cribado, mayoritariamente lo hacen porque su experiencia clínica así lo dice y en menor medida por las recomendaciones de la AUA.

De acuerdo con toda esta polémica información, es entendible que los médicos acaben basando su práctica en función de su propio criterio clínico, experiencia y protocolos departamentales. Las guías clínicas no son conocidas por

una gran proporción de facultativos debido probablemente a las barreras anteriormente mencionadas¹³².

Un dato llamativo es que se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la adhesión a las guías clínicas y el sexo del médico encuestado $p= 0,022$ con una OR= 2,40 [95% CI 1,126-5,127] que posiciona al sexo femenino con una probabilidad 2,4 veces mayor de no adherirse a ninguna guía clínica respecto a los varones. Estas diferencias podrían explicarse por una falta de sensibilización y concienciación con el tema por parte del género femenino, al ser una enfermedad exclusiva de varones.

VI.3 Opinión subjetiva acerca del screening

En términos subjetivos, un 70% de la muestra de este estudio opina que el screening aporta beneficios y perjuicios y que se debe individualizar en cada caso la conveniencia de realizar el screening o no. Un 20% antepone los beneficios a los perjuicios y un 10% sigue pensando que los daños provocados son superiores a las ventajas que ofrece el cribado. Los datos que arroja *Panach-Navarrete et al. (2016)*¹¹⁴ en este sentido van en la línea de lo observado: un 66% cree que el PSA es bastante útil como marcador para el screening y un 29,1% considera que es poco útil. Además, hasta un 60% de los médicos se ha planteado alguna vez su utilidad.

Las opiniones subjetivas por parte de los MAP son el reflejo del patrón de práctica clínica implantado en las consultas de atención primaria. El hecho de que la gran mayoría base su práctica en la individualización de cada caso se relaciona con el escenario, hasta hace poco vigente, propuesto por las sociedades científicas que defendía una estrategia basada en el riesgo individual de cada paciente. Una minoría opina que la realización del screening aporta más daños que beneficios y

este juicio va en la línea de las recomendaciones obsoletas de hace más de una década iniciadas por la USPSTF en 2012 en detrimento del PSA. Finalmente, un porcentaje nada despreciable, superior al de la opinión negativa, se posiciona a favor y defiende los beneficios que aporta el cribado frente a las desventajas. Este último parecer va en sintonía de la meta a la que se pretende llegar: una estandarización en el uso generalizado del marcador para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

VI.3 Perfil de práctica clínica habitual en relación con el cribado del cáncer de próstata

VI.3.1 Frecuencia de solicitud de PSA

En el análisis de la periodicidad con la que se recomienda repetir las determinaciones, se observa un claro predominio de participantes (55,3%) que lo hace de forma anual, mientras que un 10,7% lo hace de forma bianual, coincidiendo con los datos que reporta *Giménez et al (2018)*¹¹⁵ y contrastando con los observados en el estudio de *Panach-Navarrete et al. (2016)*¹¹⁴ en los que destaca un predominio de la bianualidad (76,5%) sobre la periodicidad anual (17,6%) y, más importante aún, con las recomendaciones actuales de la guía de práctica clínica de la EAU que recomienda espaciar la solicitud de PSA hasta 2 años en varones que se encuentran inicialmente en riesgo con un PSA > 1 ng/mL a los 40 años o un PSA > de 2 ng/mL a los 60 años. Hasta hace muy pocos años, las guías de práctica clínica recomendaban el cribado anual, y el hecho de que en nuestra muestra realice el cribado con esta misma frecuencia, es otro punto que va a favor

DISCUSIÓN

de que los médicos de Atención Primaria no se han actualizado respecto a las nuevas recomendaciones.

VI.3.2 Edad de inicio del screening

Un 44% de los participantes de nuestro estudio coincide en que el cribado debería iniciarse a los 50 años, tras este, un 11,8% piensa que son los 60 años. Se registró hasta un 27% de respuestas en blanco.

La edad objetivo a la que se recomienda iniciar el cribado son los 50 años, y se aproxima a la obtenida en nuestro análisis ($M=52$), sin embargo, hay diferencias estadísticamente significativas en la comparación de medias ($p=0,000$, $r=0,36$).

Según el sexo del encuestado, tanto hombres como mujeres coincidieron en su mayoría con los 50 años sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la comparación de grupos. Según grupos etarios, se han observado diferencias estadísticamente significativas en la comparación de medias de la edad de inicio del screening y los grupos de edad de los facultativos, concretamente, el grupo que abarca los 36 a 45 años inicia el screening a los 50 años de media, que coincide con lo recomendado en las guías de práctica clínica, por otra parte, los mayores de 65 años son el grupo que más se aleja de la edad recomendada (inicio a los 56 años de media). Esto puede deberse a que los médicos más jóvenes probablemente estén más actualizados en sus conocimientos respecto al PSA y basen su práctica clínica en la adhesión a las recomendaciones de las guías y no a su experiencia clínica pueden hacer los más veteranos.

El porcentaje de muestra que la ha indicado a la edad de los 50 años en nuestro trabajo (44%) es similar a lo reportado por *Ward et al.* (1998)¹²⁸ (50%). En

el trabajo de *Panach-Navarrete et al (2016)*¹¹⁴ también se reporta la franja comprendida entre los 50 y 60 años como el período en el que la mayoría de sus encuestados, concretamente un 53%, inician el screening.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre el porcentaje de pacientes entre 50 y 70 años a los que se solicita un screening con PSA con el grado de satisfacción de facultativos respecto a sus conocimientos relacionados a la edad de inicio del screening $\chi^2 (1) 6.196, p=0.013$. En este sentido, hemos observado que el grupo de médicos satisfechos en sus conocimientos presenta 2,49 veces más probabilidad (OR =2,49 [IC 95% 1,20-5,15]) de solicitar un PSA a la mayoría de sus pacientes varones que el insatisfecho.

VI.3.3 Edad de finalización del screening

La edad que creen los encuestados a la que debería finalizarse el screening que se ha descrito con mayor frecuencia son los 80 años (27,5%) y, tras esta, los 75 años (19,6%) con una media de 76,3 años. Se ha registrado un porcentaje de 30% de respuestas en blanco.

Se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la edad media recomendada por las guías clínicas a la que se debe finalizar el cribado y la reportada por la muestra de médicos de este estudio ($p= 0,004$).

Esta tendencia va en la línea de las cifras de *Panach-Navarrete et al. (2016)*¹¹⁴ que, pese a reportar porcentajes diferentes, la década de 80 años (49%) es en la que se concentran el mayor número de abandonos del screening, tras la cual se sitúan los 75 años (23,5%). Esto puede deberse a que, en nuestro estudio, esta pregunta admitía una respuesta abierta, por lo que se ha registrado mayor variabilidad en las cifras reportadas, y con ello una mayor distribución en los porcentajes, mientras que en el citado trabajo se trataba de una pregunta cerrada

DISCUSIÓN

con 4 posibles respuestas entre las que se encontraban lo 80 y 75 años como dos de ellas.

Se han observado diferencias estadísticamente significativas al compararse la media de la edad en la que se deja de solicitar el screening con el sexo de los facultativos $p=0.027$. En el grupo de varones no hay grandes diferencias entre los participantes que refieren abandonar el screening a los 70,75 y 80 años (29%, 35% y 29% de los participantes varones, respectivamente). En las mujeres, se observa mayores diferencias entre las que lo abandonan a los 80 años (44%) y las que lo abandonan a los 75 (25%).

VI.3.4 Porcentaje de varones en edad de padecer cáncer de próstata informados de los pros y contras de la realización del screening

En lo que respecta a la información ofrecida en la consulta de Atención Primaria, se observa un ligero predominio de médicos a favor de informar a sus pacientes de los perjuicios y beneficios de la realización del screening. Nuestros resultados van en la línea de lo reportado por *Davis et al. (2011)*¹³³ quien observó que la mayoría de los médicos de la muestra estaba a favor de la toma de decisiones compartidas con sus pacientes (47,7%), y un 35,5% se basaba en una decisión unilateral por el propio paciente, mientras que una minoría de los profesionales lo solicitaba por su cuenta.

A pesar de que la tendencia de nuestros resultados toma la misma dirección, nuestros porcentajes son considerablemente más elevados: un 66% de los médicos (102 participantes) informa a más de la mitad de sus pacientes y toma una decisión compartida y un 34% de los médicos (50 participantes), no.

Más aún, hemos encontrado asociación estadísticamente significativa con la satisfacción de los médicos en sus capacidades informativas y la proporción de

pacientes que son finalmente informados. Los médicos satisfechos en sus conocimientos presentan 2,73 veces más probabilidad de informar la mayoría de los pacientes de su cupo y poder, de esta manera, llevar a cabo una toma de decisiones compartida.

Se ha observado también de forma significativa, que las mujeres que están muy satisfechas en sus capacidades informativas tienen una probabilidad mayor de informar a sus pacientes para llevar a cabo una toma de decisiones compartidas que los varones.

Además, se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el porcentaje de pacientes que son informados en las consultas sobre las ventajas y desventajas y el número de varones con CaP que se atiende al mes en la consulta ($p=0.0017$, $C= .226$, $L= .110$). A la vista de estos resultados, podríamos pensar que del hecho de que se ofrezca una información que permita al paciente tomar una decisión junto a su médico hace que estos opten por someterse al cribado y se traduzca en un número mayor de diagnósticos que posteriormente se ven en consulta con CaP, pese a esto el estadístico que mide la influencia de la relación direccional de la variable “porcentaje de pacientes informados” sobre la variable dependiente “número de pacientes con CaP” es leve, pero directamente proporcional.

La satisfacción de los médicos al informar a sus pacientes parece ser recíproca según la Memoria de Gestión de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de 2019¹³⁴ ya que, en la encuesta de satisfacción de pacientes atendidos en los Centros Sanitarios del Sistema Público de Salud de la Comunidad Valenciana en 2019, a la enunciación de “el personal sanitario informa con suficiente claridad y lenguaje sencillo sobre diferentes temas”: un 83,4% de los pacientes está satisfecho con las diferentes alternativas del tratamiento, sus

DISCUSIÓN

ventajas e inconvenientes; un 91,2% de los pacientes opina que el personal sanitario escucha con atención y tiene en cuenta lo que el paciente dice y un 89,6% el paciente no encuentra barreras a la hora de preguntar dudas sobre la enfermedad/tratamiento tal y como se representa en la figura 46.

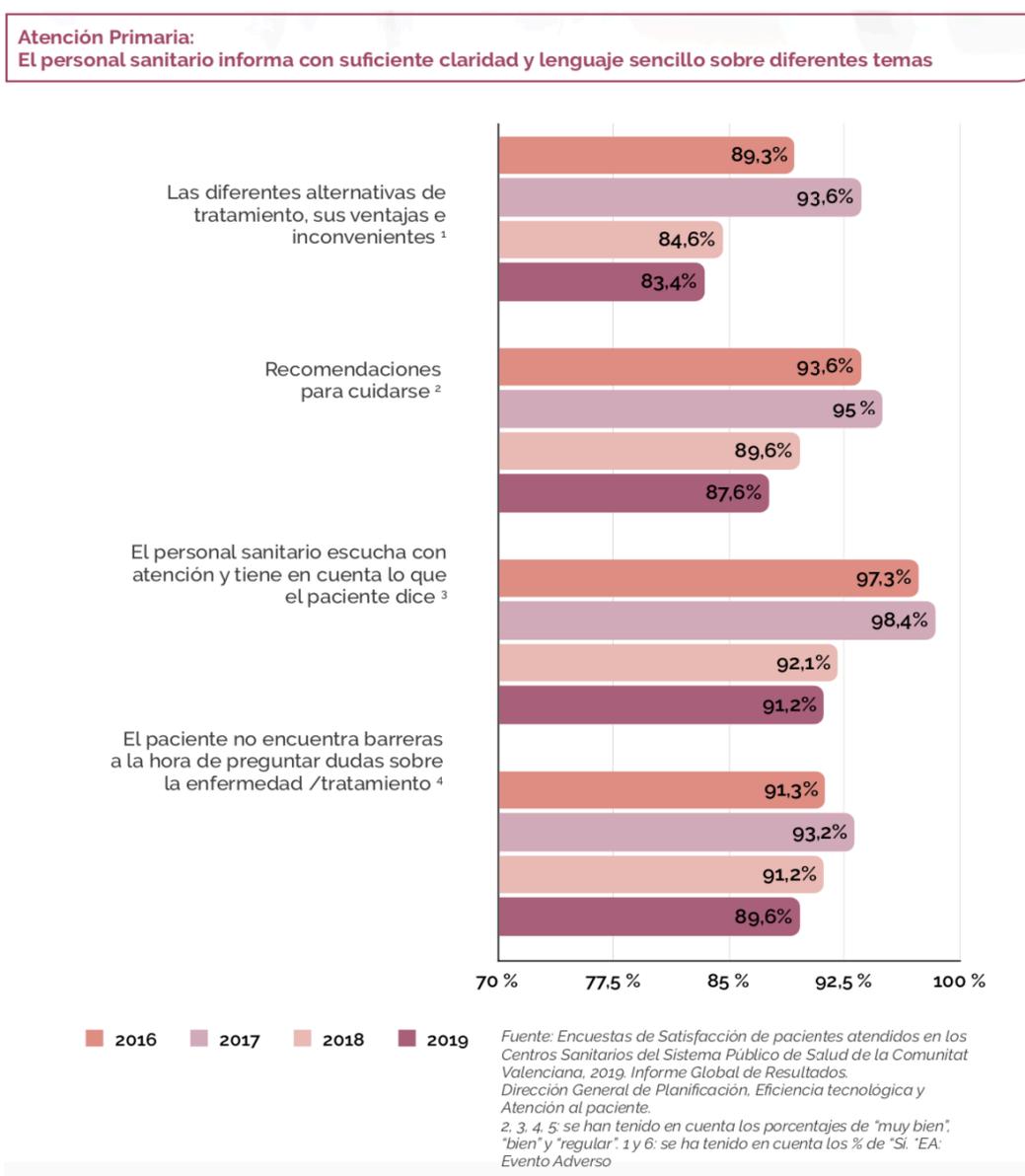


Figura 46. Fragmento de la encuesta sobre la satisfacción de los pacientes con los médicos de Atención Primaria de la Memoria de Gestión de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de 2019

VI.4 Nivel y satisfacción de los conocimientos que se disponen acerca del cribado

En relación al porcentaje de médicos a los conocimientos que se disponen acerca del marcador y su correcto uso, según Panach-Navarrete et al. (2016)¹¹⁴ un 83,5% de los facultativos afirma tener suficiente conocimiento, por el contrario, en el trabajo de Chesa-Ponce (2002)¹¹⁸ sólo un 36% contestaron de manera afirmativa.

En el artículo de *Tasian* et al. (2012)¹²³ también se observan porcentajes de satisfacción más elevados que en nuestro trabajo en lo referente a periodicidad (73% de satisfacción vs 56,6% observado en nuestro trabajo), inicio del screening (satisfacción de 83% vs 60,5% en nuestro trabajo) y conocimiento de los factores de riesgo (80% vs 61,2%, respectivamente) (figura 47 y 48).

Sin embargo, tanto en el presente estudio como el del autor se ha observado asociación estadísticamente significativa entre la satisfacción con los conocimientos relacionados con el inicio del cribado y el porcentaje final de varones cribados ($p=0.013$, $V= 0.202$, $C=0.198$). La fuerza de asociación entre ambas variables es baja, sin observarse una influencia direccional entre ambas.

También se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la satisfacción en los conocimientos referentes a la periodicidad del screening con la frecuencia de solicitud.

DISCUSIÓN

Satisfacción en los conocimientos referentes a:

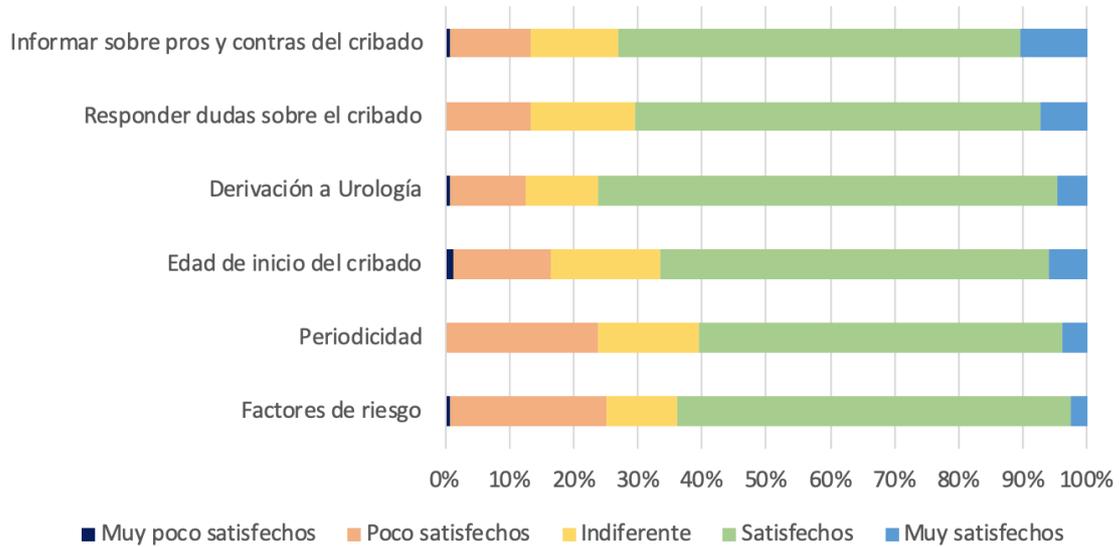


Figura 47. Porcentajes de satisfacción de los conocimientos relacionados con el cribado observados en este trabajo.

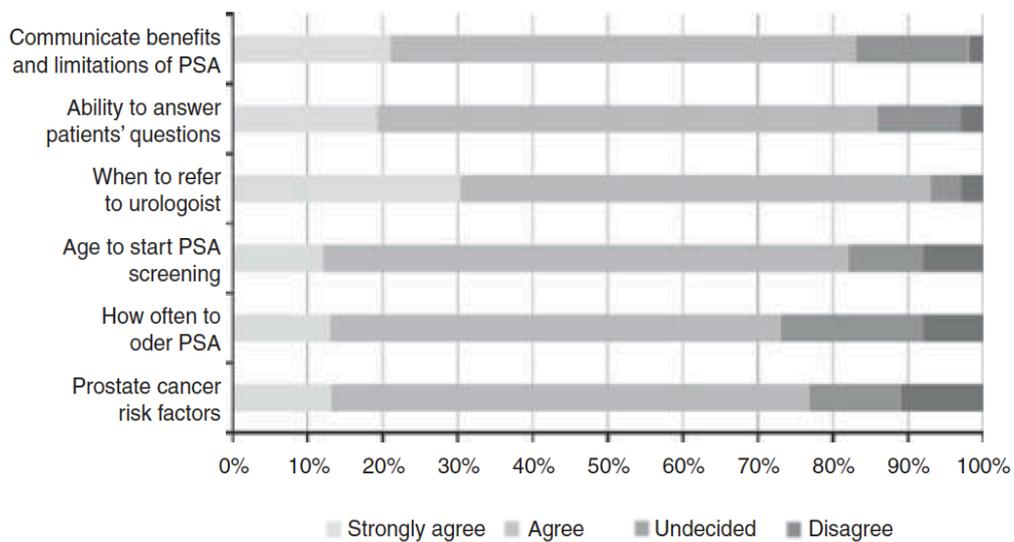


Figura 48. Porcentajes de satisfacción de los conocimientos relacionados con el cribado observados según Tasian et al (2012)

A pesar de reflejar unos resultados heterogéneos, la tendencia general ha ido en aumento y puede explicarse por una generalización de su uso con el paso de los años, que en cierta manera ha obligado a los profesionales a formarse y actualizarse en este campo. No obstante, la carencia en formación es un hecho en el que la mayoría de estudios coincide, y está de acuerdo en la necesidad de aplicar políticas de formación que disipen las dudas que plantea el cribado¹¹⁸⁻¹²⁷⁻¹³³.

VI.5 Factores que motivan la solicitud del cribado con PSA

Según los datos ofrecidos por *Tasian et al. (2012)*¹²³ también se observa una coincidencia en la causa principal que motiva la tendencia al cribado: los antecedentes familiares.

Sin embargo, el hecho que es especialmente llamativo, es que la petición por el propio paciente se repite, de forma constante, en todos los trabajos como uno de los motivos más influyentes a la hora de solicitar el PSA, siendo en nuestro trabajo referido por 57,2% de la muestra, ocupando la segunda posición (figura 49) y en otros como el de *Curran et al (2009)*¹³⁵, el *Hayat et al. (2013)*¹²⁴ recibiendo una puntuación de 6 sobre 7 en una escala que medía la importancia de las variables para el MAP o el de *Tasian et al (2012)*¹²³ en cuyo trabajo también se sitúa en la segunda posición por orden de importancia (figura 49). El hecho de que la petición por el varón sea uno de los motivos principales de solicitud de PSA, y no la etnia, la edad o la esperanza de vida, tal y como recomiendan las guías clínicas, y que tal y como se refleja en nuestro estudio, se pondera como motivos de importancia media-baja, debe interpretarse como un claro reflejo de la preocupación que tienen los varones por su propia salud y la inquietud que suscita

DISCUSIÓN

la posibilidad de padecer cáncer de próstata frente a un colectivo médico de atención primaria que se resiste a solicitar un cribado oportunista.

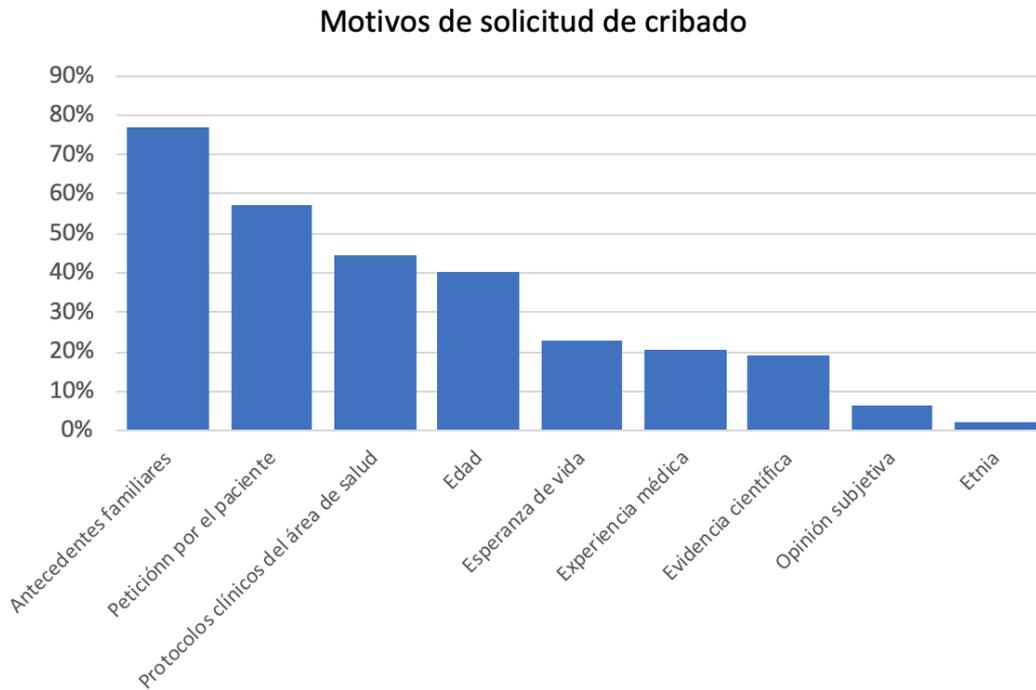


Figura 49. Principales motivos de solicitud de PSA observados en este estudio

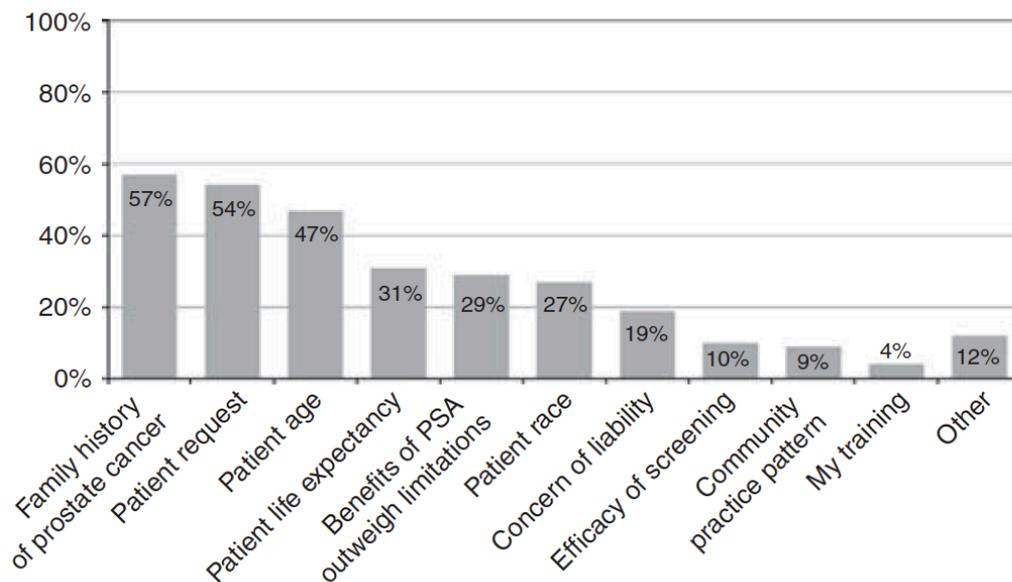
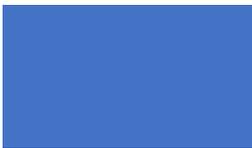


Figura 50. Principales motivos de solicitud de PSA. Figura tomada de *Tasian et al.* (2012)



VI.6 Factores que afectan negativamente la decisión realizar cribado

Las barreras que hemos observado en nuestro trabajo (figura 51) que influyen negativamente en la decisión de cribar varones para el cáncer de próstata difieren de las observadas en el trabajo de *Taisan et al. (2012)*¹²³ en el que se puede observar un orden completamente a la inversa (figura 52). Según el citado autor, los factores que mayor influencia ejercen sobre los MAP a la hora de cribar a los pacientes tienen que ver con su estado funcional y la pluripatología de base, tras una valoración global del estado de salud de los mismos. Sin embargo, en el este trabajo se observa una actitud más academicista por parte del médico que parece que se centra en seguir las recomendaciones de las guías clínicas de una forma rigurosa, ya que los principales factores que afectan negativamente a la decisión de cribar que se han referido se centran criterios objetivos como la edad fuera de rango. Esta conducta refleja una voluntad por adecuarse interés a las guías clínicas a costa de expresar una falta de visión global de la patología del cáncer de próstata. Este hecho tiene un punto positivo y es la intencionalidad de los médicos por ser fieles a las recomendaciones de las guías, perdiendo por otra parte, la perspectiva centrada en el paciente.

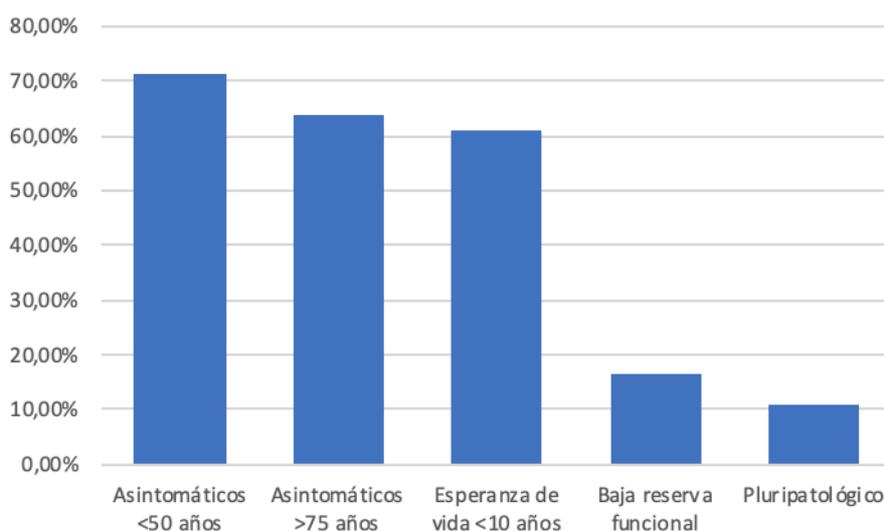


Figura 51. Factores que afectan negativamente a la solicitud de cribado en nuestro estudio.

DISCUSIÓN

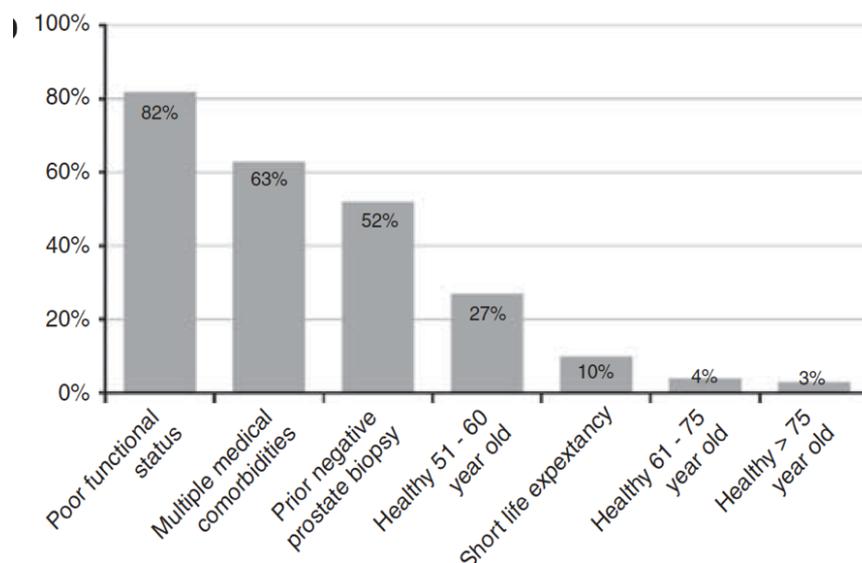


Figura 52. Factores que afectan negativamente a la solicitud de cribado. Figura tomada de *Tasian et al (2012)*

VI.7 Factores que se toman en cuenta a la hora de remitir un paciente a atención especializada

Los factores más comunes que un MAP tiene en cuenta para solicitar una valoración urológica comparten exactamente el mismo orden prioritario que los referidos por *Tasian et al. (2012)*¹²³ En primer lugar destaca el nódulo prostático palpable, tras el cual se sitúa un valor de PSA > 4 ng/mL y, finalmente, una velocidad de PSA > 0,75 ng/mL al año. De la misma manera, la minoría de la muestra posiciona el ratio del PSA < 20% y el PSA de 3 + factor de riesgo asociado como los factores menos importantes. Por último, en nuestro estudio se sitúa la petición por el propio paciente. No obstante, los porcentajes difieren de los del citado autor, siendo prácticamente el mismo únicamente en el nódulo prostático. Los demás porcentajes se distribuyen de una forma más homogénea, que en el trabajo de *Tasian et al (2012)*¹²³.

	Tasian et al (2012)	Nuestro estudio
Nódulo prostático palpable	91%	87%
PSA > 4 ng/mL	76%	60%
Velocidad PSA > 0,75 ng/mL	74%	53,3%
Ratio PSA < 20%	15%	52,6%
PSA > 3 ng + FR asociado	22%	24,3%
Petición por el paciente	-	11,2%

Tabla 26. Motivos más frecuentes de remisión a urología observados según *Tasian et al.* (2012) y en nuestro estudio

VI.8 Limitaciones que se encuentran en la consulta de AP que influyen negativamente en la solicitud del screening

Las limitaciones que encuentran lo MAP a la hora de ejecutar el screening se han registrado como respuestas a la pregunta: **“Si Usted no realiza el cribado por cáncer de próstata en su consulta, ¿cuáles son sus motivos?”**. A continuación, se exponen las principales respuestas obtenidas extraídas de los cuestionarios:

1. *“Falta de mas evidencia científica, evitar sobrediagnóstico y sobretratamiento, falta de consensos entre Urólogos y Médicos de Familia”*
2. *“Información controvertida y falta de formación. Además de una ausencia de estrategia departamental definida...”*

DISCUSIÓN

3. *“No hay evidencia científica”*
4. *“Razones de costo eficacia; no lo hago en pacientes asintomáticos; Muchas biopsias con hallazgos NO CONCLUYENTES Y PSA ALTO”*
5. *“Indicación de evitar el screening en el Departamento”*
6. *“Realizo cribado, pero no generalizado”*
7. *“USPSTF lo desaconsejaba por superar los perjuicios a los beneficios. Exceso de falsos positivos”.*
8. *“No hago cribado con PSA a no ser que esté sintomático, y lo suelo hacer con tacto rectal.”*
9. *“Las evidencias al respecto que yo conozco hasta la actualidad no estaban a favor del mismo; mucha controversia al respecto”*
10. *“Se trata de un cáncer generalmente poco agresivo y de muy lenta evolución, - Para su diagnóstico se requiere de una biopsia, la cual es una prueba invasiva, muy molesta para el paciente y presenta complicaciones que pueden ser potencialmente graves y limitantes en la vida habitual del paciente.; Hasta el momento, en los estudios de cohortes europeos, se había objetivado un aumento de la incidencia de cáncer de próstata al instaurar el cribado con PSA, con un aumento de la cascada diagnóstica y terapéutica posterior, sin haber conseguido una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad”.*
11. *“Per qué la mayoría de neo de próstata no son agressius; Sol. licite PSA si ha clínica prostàtica ,en malalt simptomàtic o en malalt assimptomàtic que insisteix molt en saber el seu PSA.; ; Evitar tractaments quirúrgics agressius amb disfunció erètil, ejaculació retrògrada; ; No correlació PSA amb neoplasia pròstata; ; Si pense en un malalt amb neo pròstata de 56 anys que va morir amb metàstasis per l' agressivitat del tumor em sembla que estaria fent una medicina defensiva o davant*

DISCUSIÓN

qualsevol malalt asimptomàtic estaria pensant que pot tindre una neo pròstata agressiva”

12. *“Las recomendaciones de USPSTF, NICE y PAPPs; Los resultados del estudio ERSPC tras 16 años de seguimiento, aunque reducen los NND y NNI para prevenir una muerte por CaP, mantiene un dudoso balance daño/beneficio, por lo que considero que es imprudente recomendar el cribado poblacional de CaP, cosa que ninguna entidad hace, aunque la EAU de forma enmascarada sí lo hace al considerar como población de alto riesgo para el CaP a los varones > 50 años”.*
13. *“No estaba indicado el cribado universal”.*
14. *“Según práctica clínica de mi tutora de atención primaria”*
15. *“Mayor rendimiento proceder atendiendo a la clínica del paciente + tacto rectal + ecografía, si procede”.*
16. *“En pacientes asintomáticos, considero que los perjuicios son mayores que los beneficios”.*
17. *“Falta de tiempo”.*
18. *“El cribado que yo llevo a cabo es preguntar si tiene síntomas de prostatismo. Si el paciente está asintomático y no tiene antecedentes familiares de interés no le recomiendo el PSA pero si él lo pide y prefiere hacerlo tras la información que le doy lo solicito”.*
19. *“Elevado número de falsos positivos y consecuencias que acarrea”.*
20. *“Nos han vendido de la moto de que los inconvenientes superan las ventajas, entre otras cosas porque cirugía prostática en nuestro departamento no todos los urólogos hacen”*
21. *“Hoy por hoy no tengo claro su utilidad; Hay mucha controversia; Toma conjunta de decisiones con el paciente”*

DISCUSIÓN

22. *“La posibilidad de entrar en una escalada de pruebas complementarias innecesarias”.*
23. *“No recomendación por alta probabilidad de falsos positivos, me guio por las recomendaciones de la SEMFyC”.*
24. *“No conocer la evidencia al respecto”.*
25. *“No hay clara indicación”.*
26. *“No hay acuerdo. pero aún son mayoría las que no lo recomiendan. Las sociedades de M preventiva, MdF y de oncología sigue sin recomendarlo. Los urólogos siguen yendo aparte”.*
27. *“La edad (avanzada, mayor 80), si enfermedad grave o terminal, en jóvenes”.*
28. *“Bombardeo urológico para no realizarlo”.*
29. *“En las jornadas departamentales nos sugieren que seamos cautos y no demasiado espléndidos pidiendo PSA. Creo que las razones son simplemente que en el servicio hay pocos facultativos que realicen intervenciones quirúrgicas Para que se va a diagnosticar si no se va a operar”.*
30. *“Lo hago a medias, en parte por falta de datos que lo justifiquen, heterogeneidad de criterios al respecto y la prolongada y lenta evolución de la enfermedad que no siempre justifica la intervención”.*
31. *“No realizo el cribado en asintomáticos porque el PSA se eleva por otras causas y eso genera consultas y pruebas innecesarias con el consiguiente estrés para el paciente”.*
32. *“Falta coordinación entre atención primaria y urología y unificación de criterios en los departamentos de salud”.*
33. *“En pacientes asintomáticos no considero que aporte beneficio la determinación de PSA”.*

34. *“Por la saturación en la consulta”.*

35. *“La tasa elevada de falsos positivos, primo la clínica de los pacientes, evitar intervenciones y medidas innecesarias”.*

36. *“No considerarse PSA como técnica de cribado”.*

37. *“Porque entre otros motivos el PAPPS refiere que no es un cribado poblacional”*

Las limitaciones descritas observadas en nuestro estudio, coinciden en su mayoría con las reportadas por *Giménez et al (2018)*¹¹⁵, que se encuentran detalladas en la tabla 27, aunque en el presente trabajo hemos detectado más impedimentos que dificultan su ejecución. A grandes rasgos, se observa que, en el trabajo de dicho autor, parece que el problema se enfoca principalmente en una pobre interacción entre los servicios de Urología y Atención Primaria; el peso que tiene la demanda por el propio paciente para la solicitud del marcador que, aparentemente, contrasta con la opinión del médico y la creencia subjetiva del médico que piensa que no se debe solicitar el marcador en varones asintomáticos.

Tabla 5 Respuestas a la sección sobre sugerencias

Sugerencias de los médicos de familia, 15% (17/114)

«Divergencias importantes entre industria/laboratorios/urólogos/oncólogos y atención primaria en diagnóstico e información. Habría que ponerse de acuerdo. Importante desviación de la información de periódicos (Vanguardia) y ¿Qué hacer?»

«Aunque intento seguir las recomendaciones, ante un paciente que a pesar de ser informado de pros y contras sigue empeñado en que se le determine el PSA, se lo solicito, aunque yo no lo vea necesario»

«Considero que podría educarse al paciente, ya que un porcentaje muy alto de ellos son muy demandantes en la consulta. Sobre todo pacientes de edades 40-50 años. Mayor interacción entre urólogos y atención primaria. Los urólogos solicitan PSA anual a pacientes con PSA bajos sin riesgo según clínica»

«Falta una buena “conexión” entre atención primaria y especializada, porque los médicos de familia no hacemos cribado, explicamos al paciente y el urólogo pide PSA a todos»

«Para solicitar PSA valoro la clínica y/o los antecedentes familiares de neoplasia de próstata»

«Solo solicito PSA si hay CaP»

«Yo utilizaría el International Prostate Symptom Score previo a PSA»

Sugerencias de los participantes en curso marcadores tumorales, 12% (12/96)

Tabla 27. Motivos principales que impiden la consecución del screening referidos por los MAP.
Tabla tomada de *Giménez et al. (2018)*

DISCUSIÓN

Además de estas, las quejas que demandan los médicos de nuestro estudio, se centran fundamentalmente en:

- Falta de evidencia científica, y controversia en relación al tema.
- Falta de criterio robusto por parte del médico de AP que se deja influenciar infraestimando el screening por el miedo al sobrediagnóstico y sobretratamiento o sobreestimándolo por la demanda del propio paciente.
- Pobre conexión y ausencia de estrategia departamental entre médicos de atención primaria y urólogos.
- Deficiencia en los conocimientos que se tienen sobre el tema por parte de los MAP.
- Adhesión a guías clínicas que lo desaconsejan (PAPPS, USPSTF...).
- Miedo a caer en la práctica de una medicina defensiva por solicitarlo.
- Limitaciones impuestas por los departamentos de salud para su solicitud.
- Discordancia entre los resultados de las biopsias y las cifras de PSA elevado.
- Miedo a los falsos positivos.
- Influencia de la práctica de otros compañeros de Atención Primaria (tutores sobre residentes, o entre facultativos).

VI.9 Propuestas de mejora

El objetivo principal de la presente tesis ha sido identificar las barreras que impiden la sistematización del screening del cáncer de próstata en una consulta de Atención Primaria y, en este sentido, lanzar unas propuestas de mejora ofreciendo herramientas que simplifiquen la toma de decisiones respecto al diagnóstico precoz facilitando su consecución. Ha quedado demostrado que el médico de familia es el agente principal en el cribado y por tanto su influencia en la mortalidad del cáncer de próstata es indiscutible.

El cáncer de próstata es la neoplasia más prevalente en el varón y la quinta causa de muerte por cáncer en varones en todo el mundo, por tanto, las estrategias de prevención secundaria deben basarse en unos criterios bien establecidos e ir dirigidas a detectar el mayor número de casos en su fase precoz.

Se ha demostrado que el tratamiento de enfermedad avanzada metastásica es muy costoso y sólo mejora ligeramente la supervivencia¹³⁶. Mientras que el coste de una prostatectomía radical mediante robot no excede los 15.000€¹³⁷, los costes del manejo de pacientes resistentes a la castración, en estadio no curable pueden elevarse de 140.000 € a 300.000€ al año durante la vida del paciente en los países occidentales¹³⁸.

Se ha demostrado también que, tras 20 años de seguimiento, el número necesario de pacientes a cribar y diagnosticar ha disminuido de 101 a 13, respectivamente, para prevenir una muerte por cáncer de próstata^{95,139}. En comparación, para el diagnóstico del cáncer de mama, los números necesarios de pacientes para el screening varían entre 111 y 235, y para el cáncer de colon 850. Por lo tanto, el cribado con PSA con un seguimiento comparable es incluso más eficaz en comparación con el de mama o el de colon.

Estos datos relacionados con la costo-efectividad del PSA como herramienta de screening son más que suficientes para trasladarlos a las instituciones estatales encargadas de la política sanitaria pública y hacerlos partícipes de esta problemática, proponiendo la implantación del cribado del cáncer de próstata con PSA de una forma universal como lo es la mamografía en el cáncer de mama, la citología en el cáncer de cérvix o el test de sangre oculta en heces en el cáncer de colon.

DISCUSIÓN

A un nivel departamental, ha quedado constatada la dificultad que encuentran los facultativos de Atención Primaria para comunicarse con los servicios de Urología de los diferentes hospitales. Consideramos que sería interesante la convocatoria de reuniones entre los servicios de Medicina de Familia y Urología con una periodicidad establecida, facilitando la comunicación entre ambas especialidades, en las que se pudiese llevar a cabo un abordaje multidisciplinar de esta patología, así como resolver dudas relacionadas con el protocolo de derivación, de las opciones terapéuticas disponibles y del seguimiento ambulatorio de cada paciente.

Si bien es cierto que existen jornadas anuales en los hospitales, organizadas por los Servicios de Urología de los departamentos que han participado en el estudio, destinadas a la actualización de los profesionales urólogos y médicos de familia con un contenido puramente formativo, no consideramos, que el foco del problema sea una deficiencia de conocimientos pues ha quedado bien reflejado que los médicos de atención primaria están bien formados al respecto. Sin embargo, sí ha quedado demostrado que entre ellos se plantean muchas dudas que no se llegan a resolver por la pobre conexión entre los servicios.

También sería conveniente fomentar el servicio de Urología como destino de MEF (mes de formación específica). El mes específico de formación es un periodo voluntario en el que los tutores y tutoras de Atención Primaria tienen la posibilidad de dedicarse, en su jornada laboral, a asistir a cursos, realizar estancias formativas en otros centros o servicios o realizar trabajos de investigación mientras el residente a su cargo, de 4º año pasa la consulta. En el trabajo de *Pelayo-Álvarez et al. (1998)*¹⁴⁰ se vio que los servicios más frecuentemente elegidos para realizar estas estancias son dermatología, cardiología, radiología y reumatología y que el objetivo principal del MEF es el reciclaje clínico en el 87% de los casos, el 8,6%

investigación y 3,8% otras actividades. Promover el servicio de Urología y, concretamente la sección de patología prostática, como destino para el MEF sería una buena forma de mantener al médico de familia actualizado y entrenado respecto al screening.

Por otra parte, pensamos que sería beneficioso la creación e implementación de un circuito rápido de patología oncológica prostática, como se ha hecho con otras patológicas oncológicas como el cáncer de mama, a través del cual, tras el hallazgo de un PSA patológico, se pudiese derivar de una forma preferente a un paciente para ser visto en menos de 48/72 horas, con dos objetivos minimizar el tiempo de respuesta entre la sospecha inicial en la consulta de atención primaria y la confirmación diagnóstica en la que participa el urólogo, entre otros profesionales y descongestionar la consulta de atención primaria.

En este sentido, otro inconveniente que han reflejado los facultativos es que el poco tiempo en consulta dificulta la solicitud del cribado con PSA. En este contexto proponemos la creación en SIA (Sistema de Información Ambulatoria) de un perfil bioquímico dirigido a varones mayores de 50 años en el que se incluyesen parámetros básicos de salud que estudiaran la patología crónica: HTA, dislipemia, diabetes anual) e incorporase por defecto el PSA. En caso de observarse un valor alterado, el MAP únicamente debería remitirlo a través del circuito rápido.

Nuestras propuestas están dirigidas a solventar los principales problemas a los que se enfrenta el MAP en su práctica diaria en torno al cribado del cáncer de próstata, a un nivel autonómico, provincial o departamental de uso sistemático del PSA.

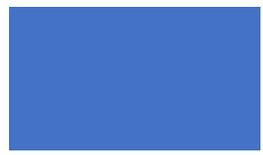
No obstante, a un nivel estatal y europeo, la implementación del screening basado en PSA para disminuir la mortalidad, así como la mejora de la calidad de

DISCUSIÓN

vida del paciente, debe ser discutida y debería incluirse en la agenda de la Comisión Europea tal y como sugiere el Policy Blue Paper de la EAU⁷⁷ para el cáncer de próstata que propone utilizar el IPAAC (Innovative Partnership for Action Against Cancer) para vehicular el problema y crear una política actualizada relacionada con el problema. Las Council Recommendations de 2003 basadas en el screening poblacional deberían incluir el cáncer de próstata. La nueva Comisión Europea debería ser dirigida, por este u otros mecanismos, por el Parlamento Europeo y los Estados Miembros de la Unión Europea para elaborar guías de cáncer de próstata que apoyen a los estados miembros de la Unión Europea.

Por último, las guías de la EAU podrían asentar la base a partir de la cual se elaboren estas recomendaciones ya que están basadas en evidencia clínica y están desarrolladas desde un punto de vista multidisciplinar.



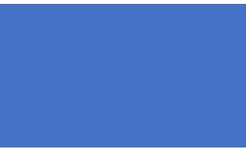


VII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES:

1. Hasta un tercio de los de médicos (32,8%) no se adhieren a guías clínicas/protocolos departamentales y un alto porcentaje de los que se adhieren a recomendaciones van en contra del cribado (23,7%). Las mujeres cuentan con una probabilidad 2,4 veces mayor de no adherirse a ninguna guía clínica respecto a los varones debido probablemente a una falta de sensibilización con el problema.
2. Hay deficiencia en solicitudes de PSA: más de la mitad de los médicos no solicita el PSA a la mayoría de sus pacientes. Los médicos y médicas satisfechos presentan 2,73 veces más probabilidad de informar sobre las ventajas e inconvenientes del cribado a la mayoría de sus pacientes que los insatisfechos y someten a más varones a cribado.
3. La demanda por el propio paciente del PSA como 2º causa de solicitud del cribado y no la presencia de factores de riesgo o antecedentes familiares indica que los pacientes se preocupan por su salud y tienen temor a padecer cáncer de próstata frente al médico que lo ve como una demanda innecesaria.
4. Hay diferencias estadísticamente significativas entre las edades de inicio y fin del cribado de nuestra muestra y las que recomienda la guía de la EAU. Las edades medias de inicio y fin observadas en este trabajo son: 52,05 y 76,3 años vs los 50 y los 75 años recomendados.
5. En este sentido, los médicos más jóvenes conocen mejor las recomendaciones de la edad de inicio que los más veteranos (50 años vs 56,88 años) y los médicos varones se ajustan más a la edad objetivo de finalización del screening que las médicas mujeres (74,85 años vs. 77,4 años).

6. Los médicos y médicas que se sienten satisfechos con sus capacidades informativas sobre las ventajas y desventajas del cribado informan a un porcentaje mayor de pacientes que los insatisfechos. En cuanto a las diferencias por sexo, las médicas satisfechas informan a más porcentaje de pacientes que las insatisfechas.
7. Hay asociación estadísticamente significativa entre el grado de satisfacción en los conocimientos relacionados con la periodicidad a la que debe solicitarse el screening con la frecuencia a la que se solicita el screening.
8. A mayor porcentaje de pacientes informados sobre ventajas y desventajas del cribado, mayor número de pacientes se atienden con cáncer de próstata. Probablemente los pacientes que disponen de más información optan por someterse al cribado y esto se traduce en un mayor número de diagnósticos.
9. Se ha observado una actitud mayoritariamente academicista en los médicos de nuestra muestra que se basan criterios objetivos como una edad fuera de objetivo, frente a una valoración global desfavorable del estado de salud del paciente para decidir no realizar el cribado.
10. Las principales barreras que encuentra el MAP a la hora de plantearse el cribado son: la controversia en relación al tema y una ausencia de estrategia departamental bien definida con una pobre comunicación entre Atención Primaria y los servicios de Urología.
11. En este sentido, hasta el 70% de médicos de nuestra muestra está dispuesto a cambiar su práctica clínica tras conocer algunos datos informativos sobre los beneficios del screening, las nuevas recomendaciones y el posicionamiento actual de la EAU.



X. BIBLIOGRAFÍA

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int*. 2002 Jul;90(2):162–73.
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp*. 2013 Jan 1;37(1):12–9.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Amiou R, Waldron W. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage Populations). National Cancer Institute, Bethesda [Internet]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10–29.
7. Hayes JH, Barry MK. Screening for prostate cancer with prostate- specific antigen test. A review of current evidence. *JAMA*. 2014;311:1143–9.
8. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Estrategia contra el cáncer en la comunidad Valenciana 2019-2022. Direcció General de Salut Pública [Internet]. 2019; Available from: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/ECCancer_2019-



2022_cas.pdf

9. Hatcher D, Daniels G, Osman I, Lee P. Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity. *Am J Transl Res*. 2009 Apr 20;1(3):235–48.
10. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143–8.
11. Eeles RA, Olama AAA, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):385–91, 391e1-2.
12. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer: Screening in prostate cancer families. *Int J Cancer*. 2016 Jun 1;138(11):2579–91.
13. Ferris-i-Tortajada J, Garcia-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2011 May;35(5):282–8.
14. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer Risks for Male Carriers of Germline Mutations in BRCA1 or BRCA2: A Review of the Literature. *JCO*. 2004 Feb 15;22(4):735–42.
15. Breast Cancer Linkage Consortium T. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Aug 4;91(15):1310–6.
16. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HFA, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005 Sep;42(9):711–9.
17. Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E, et al.

- 
- Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Sep 19;104(18):1363–72.
18. Cohen SA, Pritchard CC, Jarvik GP. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2019 Aug 31;20(1):293–307.
 19. FitzGerald LM, McDonnell SK, Carlson EE, Langeberg W, McIntosh LM, Deutsch K, et al. Genome-wide linkage analyses of hereditary prostate cancer families with colon cancer provide further evidence for a susceptibility locus on 15q11–q14. *European Journal of Human Genetics.* 2010 Oct;18(10):1141–7.
 20. Prostate cancer in young men: an important clinical entity | *Nature Reviews Urology* [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrurol.2014.91>
 21. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARA. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones.* 2016 Jul;48(3):228–38.
 22. Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2019 Dec 29]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
 23. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1989 Nov;16(4):635–55.
 24. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol.* 2016 Jan 1;34(1):91–101.
 25. Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W. Evidence Supports a Faster Growth Rate and/or Earlier Transformation to Clinically Significant Prostate Cancer in Black Than in White American Men and Influences Racial Progression and Mortality Disparity. *J Urol* [Internet]. 2010 May [cited 2019 Nov 28];183(5). Available from:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840791/>

26. Robbins AS, Whittemore AS, Thom DH. Differences in Socioeconomic Status and Survival among White and Black Men with Prostate Cancer. *Am J Epidemiol*. 2000 Feb 15;151(4):409–16.
27. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*. 1977 Nov 15;20(5):680–8.
28. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010 Apr;100(4):693–701.
29. Huggins C, Hodges CV. The effect of castration of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. *1941;1:293–7*.
30. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jul 17;349(3):215–24.
31. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Apr 1;362(13):1192–202.
32. Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, Justice R, Keegan P, Pazdur R. The risks and benefits of 5- α reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):97–9.
33. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*. 2015

- 
- Jan;193(1):80–6.
34. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013 Feb;36(2):132–9.
 35. Swyer G. The cholesterol content of normal and enlarged prostates. *Cancer Res*. 1942;2:372–5.
 36. Schaffner CP. Prostatic cholesterol metabolism regulation and alteration. *Prog Clin Biol Res*. 1981;75A:279–324.
 37. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Jul;24(7):1086–93.
 38. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin Use and Prostate Cancer Risk. *European Urology*. 2014 Dec 1;66(6):1012–20.
 39. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Dec;23(12):2936–42.
 40. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*. 2015 Nov;26(11):1603–16.
 41. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*.



2016 Sep;27(9):1049–58.

42. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016 Dec;16(1):845.
43. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*. 2014;202:39–46.
44. Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2015 Jul 4;66(5):587–9.
45. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J* [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2019 Nov 25];14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687294/>
46. Zhang M, Wang K, Chen L, Yin B, Song Y. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*. 2016;4(4):745–56.
47. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, Jordan G, Batai K, Dixon M, et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1345–9.
48. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):106–17.

- 
49. Wagenlehner FME, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, et al. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):733–7.
 50. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, Carter HB. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol.* 2012 Apr;187(4):1241–6.
 51. Gambert SR. Screening for prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2001;33:249–57.
 52. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42:365–74.
 53. Carvalhal, G.F. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999;(161):835.
 54. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007 Dec;70(6):1117–20.
 55. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):581–8.
 56. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *Journal of Urology [Internet].* 2017 Feb [cited 2020 Jan 5];197(2S).
 57. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL,



et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239–46.

58. Mottet N, Van den Bergh, R.C.N, Cornford, P. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2018. Disponible en: www.uroweb.org/guidelines/.
59. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992 Apr;267:2215.
60. Schmidt HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71:2031.
61. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D’Amico A, Figg WD, Freedland SJ. Prostate specific antigen working group guidelines on prostate specific antigen doubling time. 2008. 179:2181.
62. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*. 79:104.
63. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Fanigan RC, Patel A. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 279:1542–7.
64. Leyten GHJM, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate

- cancer. *Eur Urol.* 2014;65:534.
65. Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, Vickers AJ, van Leenders GJLH, Steyerberg EW. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol.* 2014;66:1109.
66. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤ 65 years. *BJU int.* 117:72.
67. Bryant RJ, Sjoberg D, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107.
68. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *The Adv Urol.* 2014;6:74.
69. De la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol.* 2015;194:65.
70. Salinas CA, Tsodikov A, Ishak-Howard M, Cooney KA. Prostate cancer in young men: an important clinical entity. *Nat Rev Urol.* 2014 Jun;11(6):317–23.
71. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *WHO Chronicle.* 1968;22(11):281–393.
72. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

- 
73. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Jul 17;105(14):1050–8.
 74. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo.* 1994 Jun;8(3):439–43.
 75. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in Management for Patients With Localized Prostate Cancer, 1990-2013. *JAMA.* 2015 Jul 7;314(1):80–2.
 76. Chun F, Haese A, Ahyai S, Walz J, Suardi N, U C, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer.* 2008 Aug 1;113(4):701–9.
 77. Van Poppel H, Chapple C, Montorsi F, Gandaglia G, Robool M, Mottet N. Policy Paper on PSA Screening for Prostate Cancer. EAU [Internet]. Available from: http://epad.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU_policy-briefing_PSA.pdf
 78. Van Poppel H, Chapple C, Montorsi F, Wirth M, Bach T, Bossi A. Prostate Cancer: recommendations to lower the risk and mortality rate of the most frequent cancer in men. EAU [Internet]. 2018; Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU_WhitePaper_PCa_final.pdf
 79. Ganz PA, Barry JM, Burke W, Col NF, Corso PS, Dodson E, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference: Role of Active Surveillance in the Management of Men With Localized Prostate Cancer. *Ann Intern Med.* 2012 Apr 17;156(8):591–5.
 80. LAG, Eisner, MP, Kosary, CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-

- 
1999. National Cancer Institute, Bethesda. 2002;
81. Scosyrev E, Wu G, Mohile S, Messing EM. Prostate-specific antigen screening for prostate cancer and the risk of overt metastatic disease at presentation. *Cancer*. 2012;118(23):5768–76.
 82. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. SEER. [cited 2019 Dec 29]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html
 83. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008 Mar 1;19(2):175–81.
 84. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320–8.
 85. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1310–9.
 86. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 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 Jan 18;104(2):125–32.
 87. 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(4):592–9.
 88. 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 International*. 2019 May 1;123(5):854–60.

- 
89. 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 May;123(5):854–60.
 90. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Controlled Clinical Trials.* 2000 Dec;21(6 Suppl):273S-309S.
 91. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, 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. *The Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027–35.
 92. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review: SCREENING FOR PROSTATE CANCER. *BJU International.* 2011 Mar;107(6):882–91.
 93. Luján M, Páez Á, Berenguer A, Rodríguez JA. Mortality due to prostate cancer in the Spanish arm of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Results after a 15-year follow-up. *Actas Urol Esp.* 2012 Jul 1;36(7):403–9.
 94. Luján Galán M, Páez Borda Á, Llanes González L, Romero Cajigal I, Berenguer Sánchez A. Resultados de la rama española del Estudio Randomizado Europeo de Screening del Cáncer de Próstata (ERSPC). Actualización tras 21 años de seguimiento. *Actas Urol Esp* 2020; 44(6):430-6.
 95. Osses DF, Remmers S, Schröder FH, van der Kwast T, Roobol MJ. Results of Prostate Cancer Screening in a Unique Cohort at 19yr of Follow-up. *Eur Urol.* 2019;75(3):374–7.
 96. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate

- 
- cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3519.
97. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G. Screening decreases prostate cancer mortality: 11- year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 2004;59:311–8.
 98. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Long-term outcome of a single intervention population based prostate cancer screening study. *J Urol*. 2018;200:82–8.
 99. 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 06;319(9):883–95.
 100. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1294–302.
 101. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5;149(3):185.
 102. Moyer VA. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 17;157(2):120.
 103. Shoag J, Halpern JA, Lee DJ, Mittal S, Ballman KV, Barbieri CE, et al. Decline in Prostate Cancer Screening by Primary Care Physicians: An Analysis of Trends in the Use of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen Testing. *The Journal of Urology*. 2016 Oct 1;196(4):1047–52.
 104. Bell N, Connor Gorber S, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-



specific antigen test. CMAJ. 2014 Nov 4;186(16):1225–34.

105. 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 Jul;51(1):141–9.
106. American Academy of Family Physicians. Prostate cancer: clinical preventive service recommendation. 2012; Available from: <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/prostate-cancer.html>
107. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland S, Greene KL. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. J Urol. 2013;190:419.
108. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2015 May 19;162(10):718–25.
109. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection, version 2. 2016; Available from: (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf).
110. Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS. Prostate Cancer Screening — A Perspective on the Current State of the Evidence. New England Journal of Medicine. 2017 Mar 30;376(13):1285–9.
111. AUA response to 2011 U.S. Preventive Services Task Force Draft Recommendations on Prostate Cancer Testing. Available at: <http://www.auanet.org/>.
112. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. Screening for Prostate Cancer:

- 
- US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;319(18):1901–12.
113. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. Eur Urol. 2013;64:347–54.
 114. Panach-Navarrete J, Gironés-Montagud A, Sánchez-Cano E, Doménech-Pérez C, Martínez-Jabaloyas JM. Uso del antígeno prostático específico en atención primaria (PSA). Semergen. 2017 Apr 1;43(3):189–95.
 115. Giménez N, Filella X, Gavagnach M, Allué JA, Pedrazas D, Ferrer F. Cribado del cáncer de próstata mediante antígeno prostático específico: perspectiva del médico en atención primaria y en el laboratorio clínico. Semergen. 2018 Sep 1;44(6):409–19.
 116. Ilic D, Murphy K, Green S. What do general practitioners think and do about prostate cancer screening in Australia? Aust Fam Physician. 2013 Dec;42(12):904–8.
 117. Brett J, Watson E, Hewitson P, Bukach C, Edwards A, Elwyn G, et al. PSA testing for prostate cancer: an online survey of the views and reported practice of General Practitioners in the UK. BMC Family Practice. 2005 Jun 9;6(1):24.
 118. Chesa Ponce N, Orengo Valverde JC. Conocimientos sobre el PSA en los Médicos de Atención Primaria. Archivos Españoles de Urología. 2002;55(2):113–6.
 119. Jonler M, Eddy B. Prostate-specific antigen testing in general practice: a survey among 325 practitioners in Denmark. Scand J Urol Nephrol. 2005;39:214–8.
 120. Ross LE, Hall IJ, Howard DL, Rim SH, Richardson LC. Primary Care Physicians Beliefs about Prostate-Specific Antigen Evidence Uncertainty, Screening



Efficacy, and Test Use. *Journal of the National Medical Association*. 2018 Oct 1;110(5):491–500.

121. Purvis Cooper C, Merritt TL, Ross LE, John LV, Jorgensen CM. To screen or not to screen, when clinical guidelines disagree: primary care physicians' use of the PSA test. *Prev Med*. 2004 Feb;38(2):182–91.
122. SEMERGEN. Análisis sobre la situación de los médicos de familia en España. 2013; Disponible en www.semergen.es
123. Tasian GE, Cooperberg MR, Potter MB, Cowan JE, Greene KL, Carroll PR, et al. PSA screening: determinants of primary-care physician practice patterns. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Jun;15(2):189–94.
124. Hayat Roshanai A, Nordin K, Berglund G. Factors influencing primary care physicians' decision to order prostate-specific antigen (PSA) test for men without prostate cancer. *Acta Oncologica*. 2013 Nov;52(8):1602–8.
125. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. 2020; Disponible en www.redecan.org
126. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 3;167(7):449–55.
127. Cepeda Piorno J, Rivas del Fresno M, Fuente Martín E, Gonzalez García E, Muruamendiaraz Fernandez V, Fernandez Rodriguez E. Advantages and risks of the use of prostate-specific antigen (PSA) in the health-care area No. 4 of Gijon (Asturias). *Arch Esp Urol*. 2005;58(5):403–11.
128. Ward J, Young J, Sladden M. Australian general practitioners' views and use of tests to detect early prostate cancer. *Aust N Z J Public Health*. 1998;22(3 Suppl):374–80.

- 
129. Morris J, McNoe B. Screening for prostate cancer: what do general practitioners think? *N Z Med J.* 1997 May 1;110(1044):178–82.
 130. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(4):395–7.
 131. Castillejo-Marzo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro, B, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, Vilarrubí-Estrella, M. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria.* 50:41–65.
 132. Barth JH, Misra S, Aakre KM, Langlois MR, Watine J, Twomey PJ, et al. Why are clinical practice guidelines not followed? *Clin Chem Lab Med.* 2016 Jul 1;54(7):1133–9.
 133. Davis K, Haisfield L, Dorfman C, Krist A, Taylor KL. Physicians' attitudes about shared decision making for prostate cancer screening. *Fam Med.* 2011 Apr;43(4):260–6.
 134. Conselleria de Sanitat. Memoria de Gestión de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Generalitat Valenciana; 2019. Disponible en www.san.gva.es
 135. Curran V, Solberg S, Mathews M, Church J, Buehler S, Wells J, et al. Prostate cancer screening attitudes and continuing education needs of primary care physicians. *J Cancer Educ.* 2005;20(3):162–6.
 136. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):630–42.
 137. Forsmark A, Gehrman J, Angenete E, Bjartell A, Björholt I, Carlsson S, et al. Health Economic Analysis of Open and Robot-assisted Laparoscopic Surgery for Prostate Cancer Within the Prospective Multicentre LAPPRO



Trial. Eur Urol. 2018 Dec;74(6):816–24.

138. Wu B, Li S, Tunceli O, Song J, Pericone C, Ding Z, et al. Cost of care for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer initiating on docetaxel versus oral targeted therapies in the United States. JCO. 2018 Sep 25;36(30_suppl):88–88.
139. 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 Goteborg randomized populationbased prostate cancer screening trial. Eur Urol. 2015;68(3):354–60.
140. Pelayo Álvarez M, Albert i Ros X. Mes de formación específica en tutores y residentes de medicina familiar de Valencia: evaluación de 3 años. Aten Primaria. 1998 Jan 1;21(1):23–8.



XI. ANEXOS

XI. ANEXOS

Anexo I. ENCUESTA DEL ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMOLÓGICAS DE LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

1. Indique Ud. si se trata de:

Hombre Mujer

2. Pertenece a la siguiente franja etaria:

a. 25 a 35 b. 36 a 45 c. 46 a 55 d. 56 a 65. e. más de 65

3. Indique en qué tipo de centro sanitario trabaja Ud. como médico de Atención Primaria:

- a. Centro de Salud
- b. Clínica privada
- c. Centro Hospitalario
- d. Académico (universitario)

4. Cómo describiría el entorno laboral en el que trabaja?

- a. Urbano (población >100.000)
- b. Suburbano (poblaciones intermedias entre 100.000 y 500 habitantes)
- c. Rural (< 5000 habitantes)
- d. Otros

5. En qué año finalizó su residencia?

INFORMACIÓN RELATIVA AL PSA COMO MÉTODO DE SCREENING DEL CÁNCER DE PROSTATA

- 1. Indique el porcentaje aproximado de pacientes en su cupo médico que pertenecen a las siguientes etnias/grupos raciales:**
 - a. Afro-americanos
 - b. Sudamericanos
 - c. Caucásicos hispánicos
 - d. Caucásicos no hispánicos
 - e. Asiáticos

- 2. Cuántos pacientes con antecedentes personales de cáncer de próstata atiende al mes aproximadamente?**
 - a. Más de 5 al mes
 - b. Entre 2 y 5 al mes
 - c. 1 al mes (aproximadamente 12 al año)
 - d. Entre 5 y 10 pacientes al año
 - e. Entre 2-5 pacientes por año
 - f. 1 o menos de 1 paciente al año

- 3. Qué frase resumiría mejor lo que Ud. opina acerca del screening mediante PSA en varones de 50 a 70 años?**
 - a. Los beneficios superan a los perjuicios, por eso normalmente lo recomiendo a mis pacientes
 - b. Hay beneficios y perjuicios, lo más importante es individualizar cada caso y decidir si lo recomiendo o no.
 - c. Los perjuicios generalmente superan a los beneficios obtenidos por lo que no suelo recomendar el screening.

- 4. En qué porcentaje de pacientes entre 50 y 70 años Ud. informa de los pros y contras de realizar una determinación de PSA como screening para el cáncer de próstata por primera vez?**
 - a. <25%
 - b. Entre 26-50%
 - c. Entre 51 -75%%
 - d. Más de 75%

5. En qué porcentaje de varones entre 50 y 70 años Ud. solicita una determinación de PSA como cribado para el cáncer de próstata?
- a. <25%
 - b. Entre 26-50%
 - c. Entre 51 -75%%
 - d. Más de 75%
6. En un varón asintomático, a qué edad solicitaría la primera determinación de PSA? (dejar en blanco si no realiza cribado con PSA)
7. A qué edad deja Ud. de solicitar screening mediante PSA? (dejar en blanco si no realiza cribado con PSA).
8. Con qué periodicidad Ud. repite la determinación?
9. Qué factores cree Ud. que influyen su decisión a la hora de solicitar un screening mediante PSA? (elija los 3 que considere más importantes)
- a. Mi experiencia como médico
 - b. Los protocolos clínicos que se siguen en mi área médica
 - c. La petición por el propio paciente
 - d. La edad
 - e. La esperanza de vida
 - f. Los antecedentes familiares de cáncer de próstata
 - g. La etnia
 - h. La evidencia científica a favor del PSA como screening en la disminución de la mortalidad específica por enfermedad
 - i. Mi opinión personal sobre que los beneficios del PSA como screening superan a los perjuicios
10. A qué pacientes no les recomendaría el screening?
- a. Paciente pluripatológico (DM, HTA, cardiopatía...)
 - b. Esperanza de vida menor a 10 años
 - c. Hombres con baja reserva funcional

- d. Hombres sanos asintomáticos con más de 75 años
- e. Hombres asintomáticos con menos de 50 años

11. Cuál es la guía clínica que más influye en su práctica?

- a. EAU (Asociación Europea de Urología)
- b. AUA (Asociación Americana Urológica)
- c. United States Preventive Services Task Force
- d. No conozco ninguna

12. Qué criterios de derivación al Urólogo sigue?

- a. Petición del paciente
- b. PSA >4 ng/mL
- c. Aumento de > 0,75 ng/mL/año
- d. Nódulo prostático palpable en examen rectal
- e. PSA libre inferior al 25% del valor total del PSA
- f. Paciente con PSA de 3 ng/mL con otro factor de riesgo para cáncer de próstata asociado

13. Indique en qué grado está de acuerdo con las siguientes afirmaciones. Me siento satisfecho con mi:

	Muy poco	Poco	Indiferente	Suficiente	Mucho
Conocimientos sobre los factores de riesgo del cáncer de próstata					
Conocimientos sobre con qué frecuencia debo solicitar el PSA					

Conocimientos sobre con qué edad debe iniciarse el screening					
Conocimientos sobre cuándo debo derivar un paciente al Urólogo					
Capacidad para responder las dudas de los pacientes sobre el cribado con PSA					
Capacidad para informarle al paciente de los beneficios y las limitaciones del cribado					

17. La Asociación Europea de Urología (EAU) lanzó el pasado año una publicación en la que por primera vez aportaba evidencia científica suficiente para recomendar el cribado del cáncer de próstata. Algunos datos son:

- Reducción de la mortalidad por cáncer de próstata de hasta un 21% tras la realización del screening, equivalente a una muerte evitada por cada 781 hombres cribados.
- El numero necesario de pacientes a cribar y diagnosticar para prevenir una muerte son 101 y 13 respectivamente, comparado con las 111 y 235 mujeres que necesita el screening del cáncer de mama, lo cual demuestra una eficacia de cribado superior a la mamografía.
- Tratar un cáncer de próstata en estadio temprano estima un coste de 15.000 euros, mientras que tratar un proceso avanzado varía de 150.000 a 300.000 euros.

Sabiendo estos datos, cambiaría usted su forma de proceder actual?

- Sí
- No

18. Si Usted no realiza el cribado por cáncer de próstata en su consulta, ¿cuáles son sus motivos?

Policy Paper on

PSA SCREENING FOR PROSTATE CANCER

*Has the time come to reconsider structured
population-based PSA screening for prostate cancer?*



EAU
European
Association
of Urology

Table of Contents

- 1 EXECUTIVE SUMMARY
- 2 INTRODUCTION
- 3 IS PSA SCREENING REDUCING MORTALITY? NEW EVIDENCE PROVES IT IS.
- 4 CONCERNS ON OVERDIAGNOSIS AND OVERTREATMENT
 - 4.1 THE CONSEQUENCES OF NOT PERFORMING PSA SCREENING
 - 4.2 EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER: RECOMMENDATIONS ARE AVAILABLE
 - 4.3 NEW AND EMERGING TECHNOLOGIES AND PRACTICES ARE GAME CHANGERS IN REDUCING THE RISK OF OVERDIAGNOSIS AND OVERTREATMENT
- 5 CONCLUSIONS – URGENT ACTION REQUIRED!
- 6 LIST OF CONTRIBUTORS
- 7 REFERENCES

1. Executive Summary

INTRODUCTION: WHY THIS PAPER NOW?

Prostate cancer (PCa) is the most commonly diagnosed cancer in men, with more than 417,000 new cases and 92,000 deaths in Europe recorded each year. Last year, registry data have shown that death from prostate cancer has overruled death from colorectal cancer being the second most cause of cancer-related death in men behind lung cancer. Despite this significant public health burden, relatively little is performed on prostate cancer screening at EU level, particularly in comparison to breast, cervical and colorectal cancers.

- **Recent evidence demonstrates the efficacy of prostate cancer screening**

The European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) demonstrates that PSA screening **reduces disease-specific mortality by 21%, which is equivalent to one death prevented per 781 men invited for screening or one per 27 prostate cancer detected**. The evidence shows that after 20 yrs of follow-up the number of patients needed to screen and diagnose prostate cancer decreased to 101 and 13, respectively, to prevent one prostate cancer death^[8, 10]. As such, PSA screening results in mortality reduction are obviously better than in breast or colon cancer screening.

- **Worrying statistics on prostate cancer mortality where prostate cancer screening has been cut back**

Key evidence has emerged from two independent studies in 2017 and 2018 to demonstrate that a lack of prostate cancer screening is reversing the trends of declining death rates. Since practitioners in both the UK, and the USA have been advised not to perform PSA for early detection, worrying statistics are emerging to demonstrate that cancer mortality is increasing.^[17, 28]

- **Quality of Life**

Where mortality rate is always considered in screening options, the quality of life of a patient is seldom taken into account. Early treatment for prostate cancer lowers the risk of incontinence and impotence significantly, while treatment at metastatic phase has a negative effect on the quality of life. Hence, there is a big opportunity to improve the quality of life if early detection is achieved in combination with avoidance of overtreatment.

- **The availability of gold standard good practice and emerging new technologies**

Since PSA screening ultimately reduces the rate of men with metastatic PCa at diagnosis and, in turn, mortality, different organisations have reconsidered their views on screening. The European Association of Urology (EAU) released its recommendations on early detection in the year 2013^[33].

At the same time, individualised risk-adapted screening strategies, as well as mpMRI and biomarkers to select candidates for prostate biopsy will reduce the risk of overdiagnosis which has been a concern in the past. Moreover, the adoption of active surveillance as an option in patients with low-risk decreases overtreatment.

WHAT SHOULD THE EU DO?

The European Union can no longer continue to overlook the most common cause of cancer and the second most common cause of death from cancer in men in Europe. Urgent action is required to ensure the new Commission is mandated to support EU Member States in prostate cancer screening in their national cancer plans.

- The 2003 Council Recommendations on population-based screening need to be urgently reviewed, with prostate cancer added to the list of cancers to be addressed.
- Member States should already support a policy update on prostate cancer screening through their work on the EU Joint Action, the Innovative Partnership for Action Against Cancer (IPAAC)
- MEPs should ensure that European action on Prostate Cancer screening is included in the group manifestos as they prepare for European elections
- The new college of Commissioners mandated in 2019 should be empowered by the European Parliament and Member States to support Member States with European guidelines on prostate cancer screening.
- Member States should also bring good practice on prostate cancer screening to the Steering Group on Health Promotion, Disease Prevention and Management of non-communicable diseases, where the European Commission can assist in channelling necessary support and funding at EU level.

2. Introduction

Prostate cancer is the first most frequently diagnosed solid cancer and the second most common cause of cancer death among European men with more than 450,000 new cases and 107,000 deaths expected in 2018 in Europe [1,2]. Prostate cancer is characterised by slow development when diagnosed at an early stage [3]. Conversely, it is almost always too advanced to be cured when diagnosed late. The need for more extensive surgical approaches and/or hormonal or chemotherapies is associated with a negative impact on quality of life in men with advanced disease as compared to those men diagnosed at an early stage.

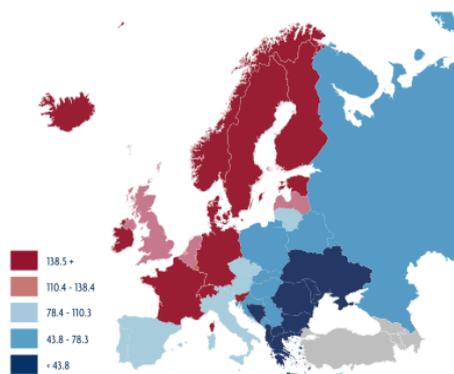


Figure 1: Estimated incidence prostate cancer in men, 2012

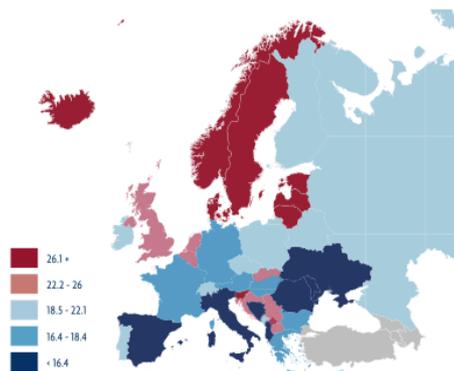


Figure 2: Estimated mortality from prostate cancer in men, 2012

The treatment of advanced and metastatic disease is very costly and only marginally improves survival [4]. While the costs of robot-assisted radical prostatectomy, which is one of the most used treatments for early prostate cancer, does not exceed €15,000 per patient [5], the costs for the management of patients with castration-resistant, non-curable PCa can be estimated in approximately €140,000 per patient per year up to €300,000 during a patient's lifetime in Western countries [6].

PSA stands for Prostate Specific Antigen, which is a protein that can be measured in the blood of men. Elevated PSA levels might be detected in men with prostate cancer and PSA has been proposed as a biomarker or indicator [7]. Screening based on PSA allows for the detection of PCa at an early stage, reducing cancer-specific mortality at long-term follow-up [7-11]. Nonetheless, many of the tumours detected by PSA develop slowly and men would not have experienced any symptoms during their lifetime [12,13].

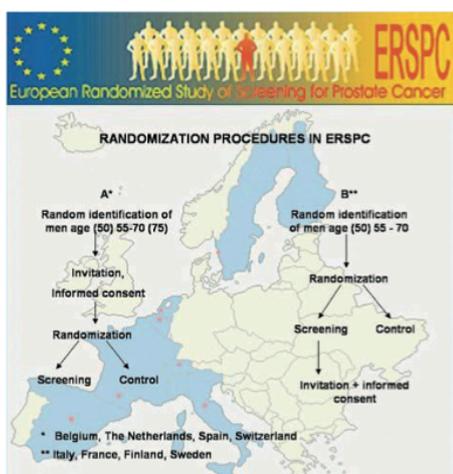
Given the risk of overdiagnosis (and overtreatment) associated with screening, in the year 2012 the US Preventive Services Task Force released a recommendation against its use [14]. The consequence of the release of these recommendations was a reduction in PSA-based screening [15]. This led to more men with advanced PCa and a tendency towards higher prostate cancer death rates [16-18].

Member States have so far mandated the European Commission to support population-based screening programmes for breast, colon and cervical cancer, while prostate cancer screening has been overlooked.

Due to recent developments, the Commission has proposed the EU's Joint Action on Innovation Partnership in Action Against Cancer as the best place to start the policy work on a possible inclusion of prostate cancer screening programmes in the National Cancer plans http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-8-2017-007165-ASW_EN.html.

3. Is PSA-based screening reducing mortality? New evidence proves it is.

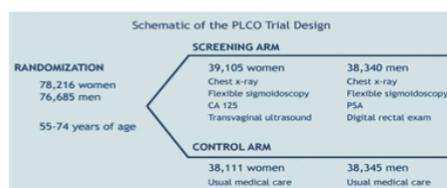
The implementation of structured screening programmes based on repeated measurements of PSA leads to the detection of prostate cancer at an early stage, improving our ability to cure the disease [19]. This reduces the risk of metastases during follow-up and of dying from the disease itself. The evidence assessing the role of screening based on multiple PSA testing rounds is dominated by two randomised trials [7,20,21].



The European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) randomised 182,000 men aged 50 to 74 years to PSA screening every 4 years vs. control [7]. At 13-year follow-up, PSA screening reduced disease-specific mortality by 21%, which is equivalent to one death prevented per 781 men invited for screening or one per 27 prostate cancer detected. After almost 20 years of follow-up the number of patients needed to screen and diagnose decreased to 101 and 13, respectively, to prevent one

prostate cancer death [8,10]. In comparison, for diagnosing breast cancer the numbers needed to screen vary between 111 and 235, while for diagnosing colon cancer is 850. Therefore, PSA screening with comparable follow-up is even more effective compared to breast or colon cancer screening.

The second trial was the prostate arm of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO), which randomised more than 76,000 men to annual PSA testing for 6 years vs. usual care [20]. After 17 years of follow-up, no differences in mortality were detected between the two arms [21]. However, one out of two men had undergone at least 1 PSA test before randomisation [20]. Moreover, up to 80% of men in the control group reported having undergone at least 1 PSA test during the trial [22]. As such, this study should be considered as the comparison between organised vs. opportunistic screening rather than an assessment of PSA screening. Recent analyses accounting for differences in the two studies suggest that the efficacy of screening in the PLCO setting might be consistent with what was observed in the ERSPC trial [9].



4. Concerns on Overdiagnosis and Overtreatment

Despite this compelling evidence on the efficiency of PCa screening, the medical community has historically been divided because of the risk of overdiagnosis and overtreatment.

Overdiagnosis is defined as the detection of a disease in men who don't experience any symptoms at the moment of detection and would not develop any symptoms during their lifetime if not identified by early detection activities [23]. The risk of overdiagnosis has been estimated to be as high as 40% in screen-detected prostate cancer [24] and is particularly important given the slow development of the disease itself [25]. Overdiagnosis applies particularly to older men or those with lower PSA values, where the beneficial effect of treatment is limited [12, 13].

Although PSA screening reduces the risk of mortality, its main drawback is a substantial number of unnecessary biopsies and detection of insignificant cancers, which could lead to overtreatment [26, 27].

The issues related to overdiagnosis and overtreatment were the main drivers for the strong recommendations against PSA screening released by the United States Preventive Services Task Force in the year 2012 [14].

Do these concerns remain valid? The EAU believes there are reasons why these concerns need to be readdressed and reviewed:

4.1 THE CONSEQUENCES OF NOT PERFORMING PSA SCREENING

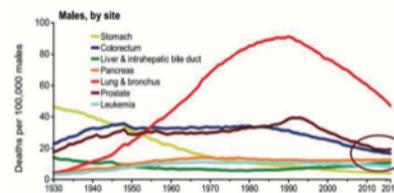
Recent studies demonstrate that cutting back on PSA screening has a direct correlation with a rise in mortality rates from Prostate Cancer:

1. In many European countries general practitioners and patients were informed not to perform PSA for early detection. In the

United Kingdom, 4 out of 10 prostate cancer diagnoses are currently diagnosed at a locally advanced or metastatic stage [28].

2. In the United States, after a documented long decline of death rates of prostate cancer, prostate cancer mortality is increasing for the 1st time since early 1990 [17]. This has happened in parallel with PSA screening decline, where a decrease by 10-18% of screening rates has been observed in recent years [30, 31]. Moreover, an increase in the number of patients with metastatic and advanced disease has been observed at the same time [30, 32].

Mortality



4.2 EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER: RECOMMENDATIONS ARE AVAILABLE

Since PSA screening ultimately reduces the rate of men with metastatic PCa at diagnosis and, in turn, mortality, different organisations have reconsidered their views on screening. The European Association of Urology (EAU) released its recommendations on early detection in the year 2013 [33]. The panel recommended that a baseline PSA level should be obtained at the age of 40-45 years to initiate a risk-adapted follow-up with the purpose of reducing metastatic prostate cancer and mortality. Screening should then be offered to well-informed men with a life expectancy ≥ 10 years and the intervals for screening should be adapted according to the baseline PSA obtained at the age of 40-45 years [34].

The American Urological Association (AUA) guidelines on screening recognise that the decision to undergo PSA screening involves weighing the potential benefits and harms and strongly recommends shared decision-making for well-informed men aged 55 to 69 years. An interval of two years or more may be preferred over annual screening to reduce the risk of overdiagnosis and overtreatment [35].

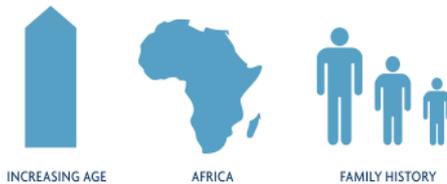
The US Preventive Services Task Force updated their 2018 version and recommends to leave the choice of PSA-based screening in well-informed men between the age of 55 to 69 years up to an individual decision [36]. However, they discouraged the use of screening in men at the age of 70 and older, where the potential benefits of PSA screening do not outweigh the harms [36].

4.3 NEW AND EMERGING TECHNOLOGIES AND PRACTICES ARE GAME CHANGERS IN REDUCING THE RISK OF OVERDIAGNOSIS AND OVERTREATMENT

Measures aimed at minimising the risk of overdiagnoses and overtreatment while maximising the benefits of PSA screening in terms of reduction of prostate cancer mortality are urgently needed.

INDIVIDUALISED PSA-BASED SCREENING

First, PSA should be considered in the context of other clinical characteristics such as age, family history, digital rectal examination and prostate volume. Several risk calculators that take other variables into account, have been developed and their use increases the diagnostic accuracy of PSA alone [37,61].



Secondly, one single assessment of PSA values has limited value as PSA values can fluctuate. In this context, a baseline PSA obtained at the age of 40-45 years should be considered for risk-stratification of future screening intensity [38-43].

Finally, the use of PSA screening should be discouraged in men with a short life expectancy, where the risk of dying from other causes is higher than cancer mortality [12, 13, 44, 45].

MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING (mpMRI) BEFORE PROSTATE BIOPSY

The availability of mpMRI substantially changed the diagnostic

paradigm of localised prostate cancer. MRI images are characterised by a high sensitivity and negative predictive value for aggressive disease [46, 47]. At the same time, it systematically overlooks insignificant prostate cancer [48]. Therefore, mpMRI has been proposed as a first test to identify men with elevated PSA levels who should be considered for a prostate biopsy [48].

The use of mpMRI before prostate biopsy would allow for the detection of a higher proportion of significant prostate cancers compared to random biopsies. This would lead to a reduction of more than 10% of diagnosing insignificant diseases and of 30% in the number of unnecessary biopsies [49]. The implementation of screening strategies that include mpMRI would avoid a substantial number of unnecessary prostate biopsies and other disease diagnoses [50, 51].

NOVEL MOLECULAR TESTS

Different molecular biomarkers have been proposed to identify men with significant prostate cancer. These tools based on algorithms including PSA or other proteins and clinical information can identify clinically significant disease with high accuracy and might further decrease the risk of overdiagnosis [52-55].

Nonetheless, they should not be considered as alternatives to PSA screening and should not be used as reflex tests. They provide complementary information that enhance prediction of high-grade prostate cancer. Their integration with other tools such as mpMRI might ultimately reduce the number of unnecessary biopsies without increasing the risk of missing a significant disease [57, 58].

ACTIVE SURVEILLANCE FOR MEN WITH LOW RISK PROSTATE CANCER

Well-selected men with low-risk prostate cancer might be included in active surveillance programmes with the aim of reducing the risk of overtreatment without losing the window of curability [59, 60]. Patients managed with active surveillance receive periodic assessments with PSA measurements, digital rectal examination, mpMRI, and eventually prostate biopsies. Treatment starts as soon as the aggressive but still curable disease is detected in men with an adequate life expectancy.

This approach reduces treatment-related side effects like urinary incontinence and erectile dysfunction in up to 65% of patients with low- or intermediate-risk disease at 15-year follow-up [60, 61]. As a consequence, active surveillance is currently recommended by the European Association of Urology for the management of all men with low-risk prostate cancer with an adequate life expectancy [59].

5. Conclusions – urgent action required!

The European Union can no longer continue to overlook the most common cause of cancer in men in Europe which developed to be the number two cancer killer in men. Urgent action is required to ensure the new Commission is mandated to support EU Member States in prostate cancer screening in their national cancer plans.

The implementation of PSA-based screening at a European level to decrease prostate cancer mortality and improve Quality of Life should be discussed again in the light of the current evidence and should be included in the policy agenda of the European Commission. IPAAC is a possible vehicle to introduce a policy update on prostate cancer screening.

The 2003 Council Recommendations on population-based screening should be updated to include Prostate Cancer. The new European Commission should be mandated by this or other mechanisms by the European Parliament and EU Member States to produce guidelines on Prostate Cancer Screening to support EU Member States.

The EAU Guidelines could form the foundation of these recommendations as they are evidence-based and developed from a multidisciplinary point of view.

EU Member States should also bring good implementation practice on Prostate Cancer Screening to the Steering Group on Health Promotion, Disease Prevention and Management of non-communicable diseases. This in turn should encourage the European Commission to channel appropriate support and funding to Prostate Cancer screening and research.

Let's use the opportunity of new elections and a new Commission to ensure that Prostate Cancer is given the priority at EU level that is needed!

6. List of Contributors

Hendrik Van Poppel

EAU Adjunct Secretary General Education, Belgium

Chris Chapple

EAU Secretary General, UK

Francesco Montorsi

EAU Adjunct Secretary General - Science, Italy

Giorgio Gandaglia

Urologist at Vita-Salute San Raffaele University, Italy

Monique Roobol

Professor Decision Making in Urology, The Netherlands

Nicolas Mottet

Chairman Prostate Cancer Panel EAU Guidelines Office, France

Peter Albers

Member EAU Scientific Congress Committee, Germany

Per-Anders Abrahamsson

Past EAU Secretary General, Sweden

André Deschamps

Chairman of EUomo, Belgium

ACKNOWLEDGEMENTS

Michelle Battye

EAU EU Policy Coordinator, Sheffield

Tony Beaman

Senior European Policy Manager, NHS European Office, Brussels

Jarka Bloemberg

EAU Manager Marketing & Communications, Arnhem

Sarah Collen

Senior European Policy Manager, NHS European Office, Brussels

Linsey Ronge

Secretary, Urology Department, Leuven

7. References

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
2. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*, 2018. 103: p. 356-387.
3. Hamdy, F.C., et al., 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(15): p. 1415-1424.
4. Cornford, P., et al., EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71(4): p. 630-642.
5. Forsmark, A., et al., Health Economic Analysis of Open and Robot-assisted Laparoscopic Surgery for Prostate Cancer Within the Prospective Multicentre LAPPRO Trial. *Eur Urol*, 2018. 74(6): p. 816-824.
6. Wu B, et al., Cost of care for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer initiating on docetaxel versus oral targeted therapies in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(30, suppl.): p. 88.
7. Schroder, F.H., 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(9959): p. 2027-35.
8. Osse, D.F., et al., Results of Prostate Cancer Screening in a Unique Cohort at 19yr of Follow-up. *Eur Urol*, 2018.
9. de Koning, H.J., et al., The efficacy of prostate-specific antigen screening: Impact of key components in the ERSPC and PLCO trials. *Cancer*, 2018. 124(6): p. 1197-1206.
10. Arnsrud Godtman, R., et al., Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*, 2015. 68(3): p. 354-60.
11. Tsodikov, A., et al., Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med*, 2017. 167(7): p. 449-455.
12. Vickers, A.J., et al., Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med*, 2014. 12: p. 26.
13. Vickers, A., et al., Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol*, 2012. 62(2): p. 204-9.
14. Moyer, V.A. and U.S.P.S.T. Force, Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2012. 157(2): p. 120-34.
15. Drazer, M.W., D. Huo, and S.E. Eggener, National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J Clin Oncol*, 2015. 33(22): p. 2416-23.
16. Negolita, S., After long decline, death rates from prostate cancer stop falling. *Washington Post*, 2018.
17. American Cancer Association, Cancer statistics, 2019.
18. <https://www.bbc.com/news/health-43669439>. 2018.
19. Vickers, A.J., et al., The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Recommendations for Prostate Cancer Screening. *Urology*, 2016. 91: p. 12-8.
20. Andriole, G.L., 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(2): p. 125-32.
21. Pinsky, P.F., et al., Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int*, 2018.
22. Shoag, J.E., S. Mittal, and J.C. Hu, Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med*, 2016. 374(18): p. 1795-6.
23. Marcus, P.M., et al., Conceptualizing overdiagnosis in cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(4).
24. Draisma, G., et al., Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(6): p. 374-83.
25. Abdollah, F., et al., Cancer-specific and other-cause mortality after radical prostatectomy versus observation in patients with prostate cancer: competing-risks analysis of a large North American population-based cohort. *Eur Urol*, 2011. 60(5): p. 920-30.
26. Martin, R.M., et al., Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018. 319(9): p. 883-895.
27. Loeb, S., et al., Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*, 2014. 65(6): p. 1046-55.
28. Orchid, U.C., Prostate Cancer: Britain's growing problem. <https://orchid-cancer.org.uk/news/prostate-cancer-britainsgrowing-problem/>, 2018.
29. Sanghera, S., et al., Cost-effectiveness of prostate cancer

- screening: a systematic review of decision-analytical models. *BMC Cancer*, 2018. 18(1): p. 84.
30. Jemal, A., et al., Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA*, 2015. 314(19): p. 2054-61.
 31. Cohn, J.A., et al., Primary care physician PSA screening practices before and after the final U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Urol Oncol*, 2014. 32(1): p. 41 e23-30.
 32. Hu, J.C., et al., Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncol*, 2017. 3(5): p. 705-707.
 33. Mottet, N., et al., EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2017. 71(4): p. 618-629.
 34. Heidenreich, A., et al., Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*, 2013. 64(3): p. 347-54.
 35. Carter, H.B., et al., Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*, 2013. 190(2): p. 419-26.
 36. Force, U.S.P.S.T., et al., Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2018. 319(18): p. 1901-1913.
 37. Louie, K.S., et al., Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol*, 2015. 26(5): p. 848-64.
 38. Lilja, H., et al., Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer*, 2011. 117(6): p. 1210-9.
 39. Preston, M.A., et al., Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34(23): p. 2705-11.
 40. Lilja, H., 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(4): p. 431-6.
 41. Preston, M.A., et al., Baseline Prostate-specific Antigen Level in Midlife and Aggressive Prostate Cancer in Black Men. *Eur Urol*, 2018.
 42. Stattin, P., et al., Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case-Control Study. *Eur Urol*, 2015. 68(2): p. 207-13.
 43. Vickers, A.J., et al., 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*, 2013. 346: p. f2023.
 44. Howard, D.H., Life expectancy and the value of early detection. *J Health Econ*, 2005. 24(5): p. 891-906.
 45. Heijnsdijk, E.A., et al., Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*, 2012. 367(7): p. 595-605.
 46. Gandaglia, G., et al., The Problem Is Not What to Do with Indolent and Harmless Prostate Cancer-The Problem Is How to Avoid Finding These Cancers. *Eur Urol*, 2016. 70(4): p. 547-548.
 47. Futterer, J.J., et al., Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2015. 68(6): p. 1045-53.
 48. Ahmed, H.U., et al., Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 2017. 389(10071): p. 815-822.
 49. Kasivisvanathan, V., et al., MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018. 378(19): p. 1767-1777.
 50. Grenabo Bergdahl, A., et al., Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Pilot Study Within the Goteborg Randomised Screening Trial. *Eur Urol*, 2016. 70(4): p. 566-573.
 51. Alberts, A.R., et al., Characteristics of Prostate Cancer Found at Fifth Screening in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam: Can We Selectively Detect High-grade Prostate Cancer with Upfront Multivariable Risk Stratification and Magnetic Resonance Imaging? *Eur Urol*, 2017.
 52. Vickers, A.J., E.A. Vertosick, and D.D. Sjoberg, Value of a Statistical Model Based on Four Kallikrein Markers in Blood, Commercially Available as 4Kscore, in All Reasonable Prostate Biopsy Subgroups. *Eur Urol*, 2018. 74(4): p. 535-536.
 53. Zappala, S.M., et al., Clinical performance of the 4Kscore Test to predict high-grade prostate cancer at biopsy: A meta-analysis of us and European clinical validation study results. *Rev Urol*, 2017. 19(3): p. 149-155.
 54. Loeb, S., et al., Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. *BJU Int*, 2017. 120(1): p. 61-68.
 55. Van Neste, L., et al., Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*, 2016. 70(5): p. 740-748.
 56. Punnen, S., et al., Optimizing patient's selection for prostate biopsy: A single institution experience with multi-parametric MRI and the 4Kscore test for the detection of aggressive prostate cancer. *PLoS One*, 2018. 13(8): p. e0201384.
 57. Fenstermaker, M., et al., Risk Stratification by Urinary Prostate Cancer Gene 3 Testing Before Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Among Men With No History of Biopsy. *Urology*, 2017. 99: p. 174-179.

- ^{58.} Briganti, A., et al., Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*, 2018. 74(3): p. 357-368.
- ^{59.} Klotz, L., et al., Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(3): p. 272-7.
- ^{60.} Klotz, L., et al., Active Surveillance Magnetic Resonance Imaging Study (ASIST): Results of a Randomized Multicenter Prospective Trial. *Eur Urol*, 2018.
- ^{61.} Pereira-Azevedo N, Verbeek JFM, Nieboer D, Bangma CH, Roobol MJ. Head-to-head comparison of prostate cancer risk calculators predicting biopsy outcome. *Transl Androl Urol*. 2018 Feb;7(1):18-26.



CONTACT DETAILS

European Association of Urology
Mr. E.N. Van Kleffensstraat 5
NL-6842 CV Arnhem
The Netherlands
T +31 (0)26 389 0680
E info@uroweb.org
W www.uroweb.org

Postal address:
PO Box 30016
NL-6803 AA Arnhem
The Netherlands



EUROPA UOM^o
The Voice of Men with Prostate Cancer in Europe

 **CanCon**
Cancer Control Joint Action

 **EUROPEAN
CANCER
PATIENT
COALITION**

eau European
Association
of Urology

ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS MÉDICOS DE AP

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PARTICIPANTES EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL ESTUDIO: Adhesión a las guías clínicas para el screening de cáncer de próstata en Atención Primaria e identificación de áreas de mejora.

CÓDIGO DEL ESTUDIO:

PROMOTOR: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio de Urología

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Joaquín Ulises Juan Escudero, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia Servicio de Urología

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello, tómese el tiempo necesario para leer detenidamente y con atención esta hoja informativa. Pida al investigador principal o al personal del estudio que le expliquen cualquier información que no comprenda con claridad, así como cualquier duda que le surja.

Si decide que desea participar, le solicitaremos que firme el documento adjunto de consentimiento informado. Le proporcionaremos una copia original de este documento firmado y fechado para que la conserve y el documento original quedará archivado con el resto de la documentación del estudio.

Asimismo, ha sido diseñado y se realizará de acuerdo con las recomendaciones establecidas en la Declaración de Helsinki y en las Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con el equipo investigador ni se produzca perjuicio alguno en su contra.

También debe saber que puede ser retirado del estudio si el promotor o los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o por otros motivos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

¿POR QUÉ SE REALIZA EL ESTUDIO?

Le invitamos a participar en el estudio porque se ha detectado una alta variabilidad en cuanto a la práctica clínica en torno al cribado de cáncer de próstata, que como Ud. sabe es un importante problema de Salud Pública. Dado que usted es Facultativo/Residente de Atención Primaria y en el desarrollo de su actividad laboral se lleva a cabo la solicitud del screening, nos gustaría analizar los diversos patrones de práctica clínica de los profesionales de Medicina de Familia y Comunitaria e identificar áreas de mejora en la problemática y controversia que rodea desde hace décadas al cribado del cáncer de próstata

¿CÓMO SE VA A REALIZAR EL ESTUDIO?

Se llevará a cabo la difusión de cuestionarios telemáticos anónimos y personales dirigido a los profesionales de Atención Primaria, tanto facultativos como residentes pertenecientes a todos los centros de salud de la provincia de Valencia a través de la

Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES), quien dispone de todos los contactos de médicos de familia y residentes de la especialidad y acepta la colaboración en el proyecto o de forma personal. El estudio se basa en la recogida y análisis estadístico de datos que se extraerán de los cuestionarios, sin llevar a cabo ningún otro procedimiento sobre los participantes encuestados.

Se estima una n necesaria de 100 participantes.

¿EN QUÉ CONSISTE MI PARTICIPACIÓN?

Su participación consistirá en la autocumplimentación de una encuesta enviada por vía telemática a través de la EVES (Escuela Valenciana de Estudios de la Salud) o entregada de forma personal, compuesta de 20 preguntas cuyo objetivo es analizar los diversos patrones de práctica clínica de los médicos de Atención Primaria y detectar posibles áreas de mejora en cuanto al cribado del cáncer de próstata mediante la determinación analítica de PSA.

La recogida de datos mediante encuesta tendrá una duración de 3 meses, a partir de la aprobación por el comité ético de nuestro centro.

La participación de los profesionales sanitarios consistirá en la respuesta los cuestionarios en una sola ocasión.

¿QUÉ RIESGOS O MOLESTIAS PUEDO SUFRIR POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

No se prevé ningún riesgo dado que no se le va a realizar ningún procedimiento sobre el participante.

¿QUÉ BENEFICIOS PUEDO OBTENER POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO? Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento no se espera que usted obtenga beneficio directo por participar, si bien contribuirá al avance del conocimiento y al beneficio social.

¿CÓMO SE PROTEGEN MIS DERECHOS?

El estudio se realizará cumpliendo todas las normas éticas y legales vigentes.

Confidencialidad

El investigador principal (IP) y los colaboradores se comprometen a que sus datos personales serán tratados de manera confidencial y se procesarán conforme a la normativa vigente sobre protección de datos personales y Reglamento [UE] 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo el IP del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la ley.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al IP del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación responsabilidad de la institución y se tratarán en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al IP del estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido. Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, número de historia clínica, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Derecho de revocación del consentimiento

Si cambiara de opinión en relación con la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a solicitar su destrucción o anonimización, a través del investigador principal del estudio. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales correspondientes.

Sea cual sea su decisión, tanto el promotor como el equipo de investigación quieren agradecer su tiempo y atención.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Adhesión a las guías clínicas para el screening de cáncer de próstata en Atención Primaria e identificación de áreas de mejora.

Yo, declaro que

- he leído la hoja de información que se me ha entregado;
- he podido hacer preguntas sobre el estudio;
- he recibido suficiente información sobre el estudio;
- he hablado con Joaquín Juan Escudero;
- comprendo que mi participación es voluntaria;
- comprendo que puedo retirarme del estudio
 - cuando quiera,
 - sin tener que dar explicaciones,
 - sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Al firmar el presente documento, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha:/...../.....

Fecha:/...../.....





