

Informe sobre la encuesta de la Sociedad Argentina de Urología (SAU): Utilización de PSA por parte de la población urológica argentina

Survey by the Sociedad Argentina de Urología (SAU): Use of PSA by the Argentinian Urological Population

Gonzalo J. Vitagliano, Leandro Blas, Hernando Ríos Pita, Pablo Contreras, Osvaldo Mazza, Carlos Ameri

Sociedad Argentina de Urología (SAU), CABA, Argentina.

Objetivos: Aunque existen guías de práctica clínica para el diagnóstico del cáncer de próstata, el manejo suele ser individual entre cada urólogo y paciente. El objetivo de este trabajo es documentar la utilización del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) en urólogos de Argentina y compararlo con estándares nacionales e internacionales.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo y transversal. Se encuestó a médicos urólogos que asistieron al 52º Congreso Argentino de Urología 2015. Las preguntas de la encuesta contenían la siguiente información: edad de solicitud de la primera y última medición de PSA en pacientes sin antecedentes familiares. Intervalos, variaciones de PSA y apoyos para indicar biopsias. Se analizaron los datos obtenidos y se los comparó con las guías de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Urología (SAU), *American Urological Association* (AUA) y *European Association of Urology* (EAU).

Resultados: En total se completaron y analizaron 477 encuestas. La medición del PSA es solicitada por los urólogos a partir de cierta edad, de acuerdo con los siguientes porcentajes: 71% (50 años), 18% (45 años), 6% (40 años), 4% (55 años) y 1% (no solicita ninguna medición). Las edades a partir de las cuales los urólogos dejan de solicitar la medición del PSA son las siguientes: 59% (80 años), 31% (75 años), 5% (70 años) y 5% (nunca dejan de solicitar dicha medición). Con respecto a la frecuencia en la solicitud de PSA en pacientes sin factores de riesgo se observan los siguientes valores: 85% (12 meses), 5% (18 meses), 9% (24 meses) y 1% (no solicita ninguna medición). Los parámetros en los que se apoyan los urólogos para efectuar una biopsia se detallan a continuación: 75% (PSA total más libre), 20% (PSA total más velocidad), 5% (PSA total más densidad) y menos del 1% (solo PSA total). Antes de indicar la realización de una biopsia el 42% repite la medición de PSA luego de un tratamiento antibiótico y/o antiinflamatorio, el 39% repite la medición de PSA, el 13% efectúa la biopsia y el 6% se apoya en imágenes.

Conclusiones: Se observa una baja tasa de adhesión a las guías de práctica clínica para el diagnóstico del cáncer de próstata.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata, PSA, urólogos argentinos.

Objectives: The management for prostate cancer diagnosis is usually case-by-case, despite there are availability of Clinical Practice Guidelines. The aim of this paper is to document the use of prostate-specific antigen (PSA) by Argentinian urologists and compare it to national and international standards.

Materials and methods: A descriptive and transversal study was made by means of survey performed at the urologists who attended to the LII Argentinian Congress of Urology 2015. Age of application for the first and last PSA in patients with no family history. Intervals, changes to indicate PSA and supports biopsies were surveyed. The data obtained were analyzed and compared with the clinical practice guidelines of the Argentinian Society of Urology (Sociedad Argentina de Urología, SAU), American Urological Association (AUA) and European Association of Urology (EAU).

Results: In all, 477 surveys were completed and analyzed. PSA was screened at age 50, 45, 40, 55 in 71%, 18%, 6% and 4%, respectively (1% do not screen PSA). PSA was screened stopped at age 80, 75, 70 in 59%, 31% and 5% respectively (5% do not never stop screening PSA). In patients without risk factors PSA was screened at every 12 months, 18 months and 24 months in 85%, 5% and 9% respectively (1% do not screen PSA). To trigger a biopsy 75% of urologists rely on PSA total plus free, 20% on PSA plus velocity, 5% on PSA plus density and 1% only on total PSA. Before indicating a biopsy 42% repeat the PSA after added antibiotic and/or anti-inflammatory, 39% repeat the PSA, 6% is based on imaging and 13% do not need further workup.

Conclusions: There is a low rate of adherence to clinical practice guidelines for diagnosis of prostate cancer.

KEY WORDS: Prostate Cancer, PSA, Argentinian Urologists.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más común en individuos mayores de 70 años de edad en Europa¹. La incidencia bruta de cáncer de próstata en Argentina varía entre 41,71 y 68,18 casos cada 100.000 hombres con una edad media de diagnóstico de 67,1 años (rango de 45 a 89)². En Argentina, según el Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud de la Nación (INC) y GLOBOCAN 2012 (*International Agency for Research on Cancer-World Health Organization* [Organización Mundial de la Salud]) se registraron 11.202 casos nuevos de cáncer de próstata, representando el cáncer más frecuente en hombres con el 20,4% del total. Es la segunda causa de mortalidad por cáncer con 3.783 muertes por año por detrás del cáncer de pulmón³.

En Europa, el cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia de 214 casos por 1.000 varones, superando en número al cáncer de pulmón y colorrectal⁴.

El cáncer de próstata constituye la segunda causa de cáncer y la quinta de muerte por cáncer en hombres, con una estimación de 1.111.689 casos nuevos y de 307.471 muertes durante el año 2012, a nivel mundial³. Es la segunda causa de muerte por cáncer en individuos mayores de 60 años de edad⁵. Uno de cada seis hombres tendrá cáncer de próstata a lo largo de su vida⁶.

La mortalidad ha descendido en la mayoría de los países de occidente, pero la magnitud de dicha reducción varía entre los países. La mortalidad reducida en Estados Unidos parte de una política de detección (*screening*) adoptada en todo el país. No obstante, todavía no hay evidencia nivel 1 de que el *screening* con antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) reduzca la mortalidad por cáncer de próstata. Actualmente, el *screening* con PSA constituye uno de los temas más controversiales en la literatura urológica⁷.

Con el aumento previsto de la expectativa de vida y, por consecuencia, en la incidencia de cáncer de próstata, se espera que la carga económica de la enfermedad en Europa aumente sustancialmente. Se estima que los costos económicos totales de cáncer de próstata en Europa superan los 8.430 millones de euros, con una alta proporción de los costos de la atención en el primer año después del diagnóstico⁸.

Hasta la fecha la sospecha de cáncer de próstata se basa en una curva alterada de PSA o tacto rectal sospechoso de tumor, y el diagnóstico del cáncer de próstata se basa fundamentalmente en la biopsia de próstata.

Los grupos de riesgo para cáncer de próstata acorde con *European Association of Urology* (EAU) son los siguientes:

- Mayores de 50 años de edad.
- Mayores de 45 años de edad con antecedentes familiares de primer grado de cáncer de próstata.
- Afroamericanos.
- Pacientes con PSA > 1 ng/dl a los 40 años o de 2 ng/dl a los 60 años de edad.

Tener un familiar de primera línea con cáncer de próstata duplica el riesgo y tener dos o más lo multiplica entre 5 y 11 veces.

Las guías y consensos facilitan la detección oportuna con la optimización de los estudios utilizados para detección temprana de cáncer de próstata. Por este motivo, evaluar su adherencia es de importancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y transversal. A todos los médicos urólogos que asistieron al 52° Congreso Argentino de Urología 2015 desde el 7 al 9 de octubre de 2015 al realizar la inscripción, conjunto con el carnet habilitante se les entregó una encuesta voluntaria y anónima. Los asistentes son médicos urólogos y residentes de urología de diversas edades y de todo el país. Las preguntas de la encuesta fueron las siguientes, a saber:

- 1) ¿A qué edad solicita la primera medición de PSA en pacientes sin antecedentes familiares? Opciones: a) no solicito PSA; b) 40 años; c) 45 años; d) 50 años; e) 55 años.
- 2) ¿A qué edad deja de solicitar la medición del PSA? Opciones: a) no solicito PSA; b) 70 años; c) 75 años; d) 80 años;
- 3) ¿Cada cuánto repite la medición del PSA en pacientes sin factores de riesgo? Opciones: a) no solicito PSA; b) 12 meses; c) 18 meses; d) 24 meses.

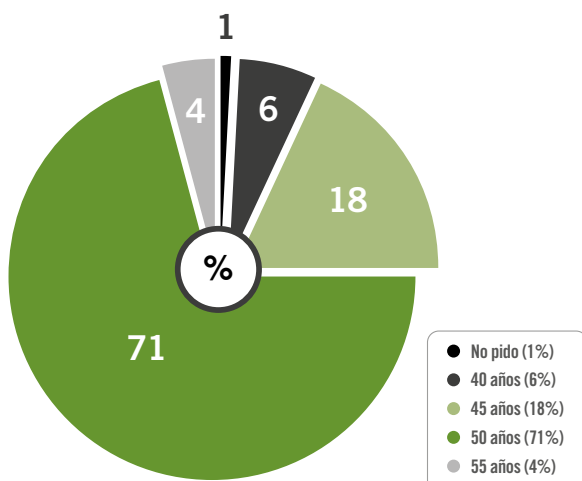
- 4) ¿Cuál de las siguientes variaciones de PSA considera más útil a la hora de indicar una biopsia de próstata? Opciones: a) PSA total más velocidad; b) PSA total más densidad; c) PSA total más libre; d) solo PSA total.
- 5) Antes de indicar una biopsia prostática usted: Opciones: a) repite la medición de PSA; b) repite la medición de PSA luego de un tratamiento antibiótico y/o antiinflamatorio; c) se apoya en algún diagnóstico por imágenes; d) no repito la medición de PSA y procedo a efectuar la biopsia.

Se analizaron los datos obtenidos y se los comparó con las guías de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Urología (SAU)⁹, American Urological Association (AUA)¹⁰ y EAU¹¹.

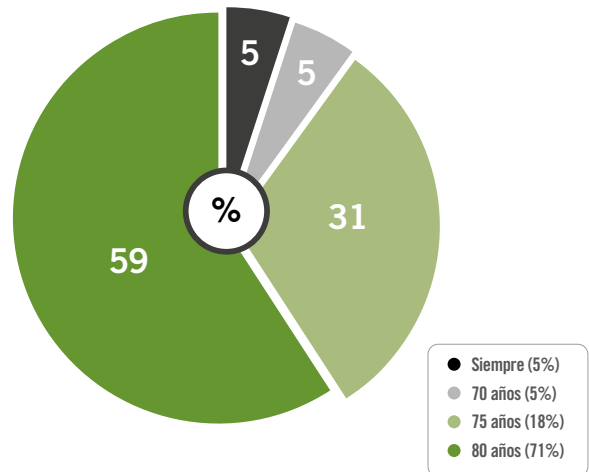
RESULTADOS

En total se completaron y analizaron 477 encuestas. Hubo tres encuestas contradictorias en las que los médicos respondieron en una pregunta “no solicito PSA” y luego en otra contestaron que dejaban de solicitarlo a determinada edad. Estas tres encuestas fueron descartadas en las primeras tres preguntas. Téngase en cuenta que la cantidad de opciones a elegir por pregunta no estaba indicada en las consignas, motivo por el cual varios médicos indicaron más de una respuesta.

Pregunta 1. La medición del PSA es solicitada por los urólogos a partir de cierta edad, de acuerdo con los siguientes porcentajes: 71% (50 años), 18% (45 años), 6% (40 años), 4% (55 años) y 1% (no solicita ninguna medición).

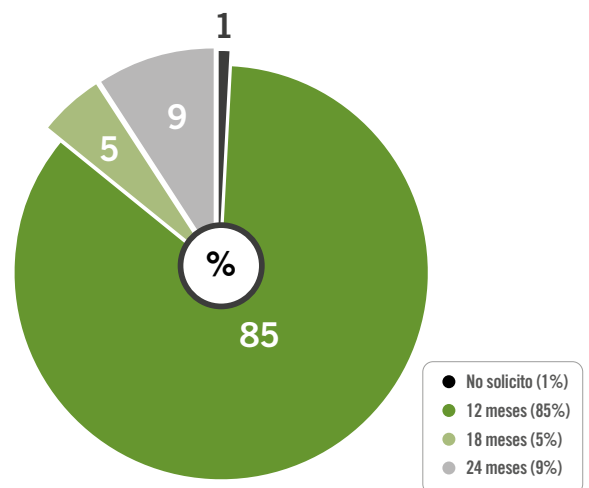


Pregunta 2. Excluyendo a aquellos que no solicitan mediciones de PSA, las edades a partir de las cuales los urólogos dejan de solicitar la medición del PSA son las siguientes: 59% (80 años), 31% (75 años), 5% (70 años) y 5% (nunca dejan de solicitar dicha medición).



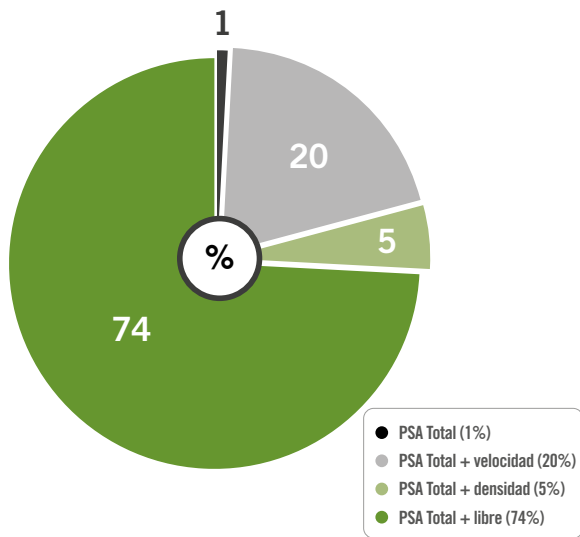
Un médico indicó como correctas las respuestas b y c (70 años y 75 años, respectivamente); otro, las respuestas c y d (75 años y 80 años, respectivamente); dos médicos agregaron la opción “nunca dejo de solicitar PSA” y 22 no contestaron la pregunta, con lo que se obtuvo un total de 453 respuestas.

Pregunta 3. En relación con la frecuencia en la solicitud de PSA en pacientes sin factores de riesgo, se observan los siguientes valores: 85% (12 meses), 5% (18 meses), 9% (24 meses) y 1% (no solicita ninguna medición).



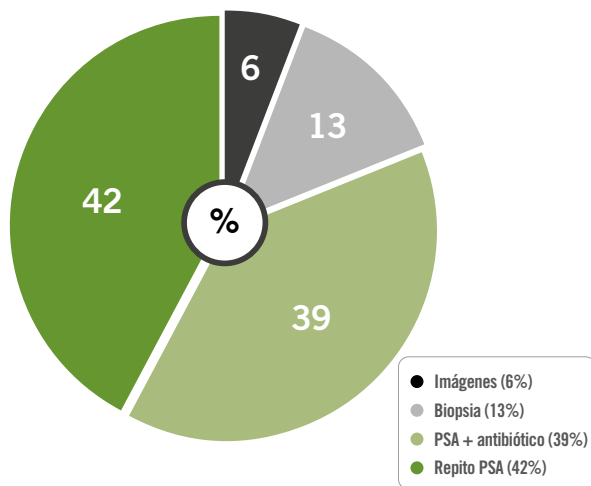
Un médico indicó como correctas las preguntas b y c (12 meses y 18 meses, respectivamente); otro, las respuestas b y d (12 meses y 24 meses, respectivamente), con un total de 476 respuestas.

Pregunta 4. Los parámetros en los que se apoyan los urólogos para efectuar una biopsia son los siguientes: 74% (PSA total más libre), 20% (PSA total más velocidad), 5% (PSA total más densidad) y 1% (solo PSA total).



Diecisiete médicos indicaron como correctas las respuestas a y c (PSA total más velocidad y PSA total más libre, respectivamente); 3 médicos, las respuestas a, c y d (PSA total más velocidad, PSA total más libre y solo PSA total, respectivamente); otro, indicó las respuestas b y c (PSA total más densidad y PSA total más libre, respectivamente); otro, indicó las respuestas c y d (PSA total más libre y solo PSA total, respectivamente); y 2 médicos no contestaron la pregunta, con lo que se obtuvo un total de 499 respuestas.

Pregunta 5. Antes de indicar la realización de una biopsia el 42% repite la medición de PSA luego de un tratamiento anti-biótico y/o antiinflamatorio, el 39% repite la medición de PSA, el 13% efectúa la biopsia y el 6% se apoya en imágenes.



Dos médicos indicaron como correctas las respuestas a y b (repite la medición de PSA y repite la medición de PSA luego de un tratamiento anti-biótico y/o antiinflamatorio, respectivamente); 2 médicos, las respuestas a, b y c (repite la medición de PSA, repite la medición de PSA luego de un tratamiento anti-biótico y/o antiinflamatorio y se apoya en algún diagnóstico por imágenes, respectivamente); 7 médicos, las respuestas b y c (repite la medición de PSA luego de un tratamiento anti-biótico y/o antiinflamatorio y se apoya en algún diagnóstico por imágenes, respectivamente); 2 médicos, las respuestas a y c (repite la medición de PSA y se apoya en algún diagnóstico por imágenes, respectivamente); un médico, las respuestas c y d (se apoya en algún diagnóstico por imágenes y no repito la medición de PSA y procedo a efectuar la biopsia, respectivamente); 2 no contestaron, con lo que se obtuvo un total de 491 respuestas.

La combinación de respuestas más frecuentes con 61 repeticiones fueron las siguientes:

- Se comienza a solicitar medición del PSA a los 50 años en pacientes sin factores de riesgo y se deja de solicitar a los 80 años de edad.
- La medición de PSA se repite cada 12 meses.
- Para indicar una biopsia de próstata se apoyan en el PSA más relación PSA libre/total y se repite la medición de PSA luego de la administración de un tratamiento anti-biótico y/o antiinflamatorio.

DISCUSIÓN

La extrapolación de los resultados de una población a otra debe ser efectuada con cautela, dado que los beneficios del *screening* dependen de la incidencia de base de PSA y mortalidad de cáncer sin *screening*, el protocolo específico de *screening*, criterios de biopsia y *compliance* (cumplimiento) con recomendaciones de biopsia (AUA).

La evidencia disponible permite recomendar el *screening* con limitada confianza en el grupo de pacientes de 55 a 69 años de edad (la mayoría de la información proviene de hombres entre 55 y 69 años de edad). La evidencia para el *screening* en pacientes menores de 50 años y mayores de 69 años de edad es muy escasa (AUA).

Con respecto a la **pregunta 1**, tanto el consenso de la SAU como AUA no recomiendan la detección en pacientes menores de 55 años de edad (nivel de evidencia C),

por considerar que los riesgos superan a los beneficios, aunque existen algunas evidencias de que obtener un PSA basal posee un alto valor predictivo en el futuro. Para hombres entre 55 y 69 años de edad la decisión de efectuar la prueba de PSA consiste en comparar el beneficio de prevenir el cáncer de próstata en 1 de cada 1.000 hombres en quienes se solicita el estudio contra los daños potenciales conocidos asociados a la detección y el tratamiento. Por este motivo se recomienda compartir la decisión con el paciente de entre 55 a 69 años de edad, considerando el *screening* con PSA y procediendo basado en los valores del paciente y sus preferencias (Estándar, Grado de recomendación B).

Los daños potenciales del *screening* son psicológicos y físicos. La biopsia transrectal o transperineal conlleva riesgo de hematuria, hematoquecia, hemoespermia, disuria, retención urinaria, dolor e infección. La hospitalización en los primeros 30 días posteriores a una biopsia por cualquier causa es del 4%^{12,13}. Un diagnóstico de cáncer de próstata indolente (o sobrediagnóstico) lleva al paciente a enfrentar el tratamiento debido a la asunción de que el diagnóstico que presenta malignidad debe necesariamente ser tratado. Se estima que el sobrediagnóstico varía entre menos del 5% a más del 75%, dependiendo de la población. El impacto psicológico conlleva un aumento de estrés, aumento de suicidios y enfermedad cardiovascular¹⁴.

Los grupos de riesgo para cáncer de próstata acorde con las *Guías Europeas de Cáncer de Próstata* (EAU) son individuos mayores de 50 años de edad, mayores de 45 años con antecedentes familiares de primer grado de cáncer de próstata, afroamericanos, pacientes con PSA >1 ng/dl a los 40 años o de 2 ng/dl a los 60 años de edad (Nivel de Evidencia 2b, Grado de Recomendación A).

En síntesis, se recomienda efectuar mediciones de PSA a partir de los 50 años (EAU) y 55 años de edad (AUA).

En nuestro caso, y a partir de la encuesta realizada, se observa un 71% de médicos que siguen la conducta de EAU y solo el 1% la de AUA. El 28% sigue otras conductas (y 4% de los urólogos no solicita mediciones de PSA).

En referencia a la **pregunta 2**, tanto SAU como AUA no recomiendan solicitar PSA a individuos mayores de 70 años de edad o en hombres con menos de 10 a 15 años de expectativa de vida (por comorbilidades severas)

por ser más riesgoso que beneficioso (Recomendación, Grado de Evidencia C), aunque aclaran que algunos pacientes mayores de 70 años de edad con excelente *performance status* pueden beneficiarse con el *screening* de PSA. El *screening* se realizará a todos los pacientes que lo soliciten.

Acorde a la EAU no existe consenso acerca de la edad en la que se debe dejar de solicitar mediciones de PSA; no obstante, aquellos pacientes con menos de 15 años de expectativa de vida no se verían beneficiados¹⁵ (Nivel de Evidencia 3, Grado de Recomendación A). La expectativa de vida al nacer de varones en Argentina, acorde con el Ministerio de Salud de la Nación, es de 72,08 años¹⁶, si bien se aclara que en pacientes informados que solicitan diagnóstico temprano debe solicitarse medición de PSA y tacto rectal.

En nuestro caso, y a partir de la encuesta realizada, se observa un 5% de médicos que siguen la conducta de SAU y AUA. El 95% sigue otras conductas.

Con respecto a la **pregunta 3**, tanto la SAU como la EAU y la AUA coinciden en que, si bien los intervalos óptimos son desconocidos, se recomienda repetir la medición de PSA cada 24 meses. SAU y AUA explican que para disminuir los daños del *screening*, se aconseja un intervalo de 2 años o más en pacientes que han consensuado el *screening* con su médico. Comparado con el intervalo anual, preserva los beneficios de la detección temprana y reduce el sobrediagnóstico, el sobretratamiento y falsos positivos (Opcional, Grado de Recomendación C). EAU afirma que se debe realizar inicialmente cada 2 años y luego pospuesto cada 8 años en pacientes sin factores de riesgo (Nivel de Evidencia 3, Grado de Recomendación C).

Se observa un alto porcentaje de urólogos que solicitan mediciones de PSA anual. Esto puede deberse a la dificultad en el seguimiento en algunos casos.

Cabe mencionar que en un apartado el consenso de la SAU discrimina acorde con la Sociedad Americana de Oncología Clínica (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) y recomienda para PSA menores a 1 ng/dl control bianual con PSA y tacto rectal. Para PSA entre 1 ng/dl y 4 ng/dl se recomienda control anual.

En nuestro caso, y a partir de la encuesta realizada, se observa que solo el 9% de los médicos siguen la

conducta AUA y EAU. El 91% sigue otras conductas. Es interesante notar que en la pregunta donde las dos sociedades más importantes están de acuerdo es donde encontramos la menor tasa de adhesión a la conducta.

Con respecto a la **pregunta 4**, el consenso de la SAU discrimina acorde a la ASCO y recomienda para PSA entre 4 ng/ml y 10 ng/ml, obtener la relación PSA libre sobre PSA total x 100 a fin de disminuir la indicación de biopsias. Si el índice es igual o mayor a 18% es conveniente que el paciente sea controlado cada 6 meses y si es menor a 18%, realizar una biopsia transrectal. No se hace alusión a los otros métodos.

La EAU, de la misma manera, refiere que la relación de PSA libre/total se utiliza ampliamente para diferenciar HPB (hiperplasia prostática benigna) de cáncer de próstata. Estadifica el riesgo de cáncer de próstata en hombres con PSA 4-10 ng/dl y tacto rectal negativo. Se detectó cáncer de próstata por biopsia en el 56% de los hombres con relación menor a 0,10; pero solo en el 8% en pacientes con relación mayor a 0,25. No es de uso clínico si el PSA es mayor a 10 ng/dl o para seguimiento. Debe emplearse con precaución, ya que puede afectarse por muchos factores clínicos y preanalíticos (inestabilidad de PSA libre a 4°C, características variables del ensayo, HPB concomitante en próstatas grandes)²¹.

PSA-densidad es el nivel de PSA plasmático sobre el volumen prostático en ecografía transrectal. PSA-velocidad (PSAV) es el incremento absoluto anual de PSA (ng/ml/año). PSA *doubling time* (PSA-DT) mide el incremento exponencial de PSA plasmático. Tanto PSA-velocidad como PSA-DT podrían tener un rol pronóstico, pero limitado en el diagnóstico debido al ruido de fondo (volumen prostático total y HPB), intervalos diferentes entre las determinaciones de PSA, aceleración/desaceleración del PSA-velocidad y PSA-DT en el tiempo. Estas medidas no proveen información adicional al PSA solo¹⁷⁻²⁰.

La AUA afirma que los derivados de PSA, tales como PSA-densidad, PSA-velocidad, PSA-DT, relación PSA libre/total, pro-PSA y PCA3, y las imágenes prostáticas deben considerarse como pruebas secundarias con utilidad potencial para indicar una biopsia, pero sin beneficio probado como test primario. Existe falta de evidencia de que estas pruebas aumenten el beneficio sobre los riesgos.

El 74% de los urólogos se apoyan en PSA total más libre para efectuar una biopsia, el 20% PSA total más velocidad, el 5% PSA total más densidad y solo el 1% PSA total.

Con respecto a la pregunta 5, EAU recomienda repetir las mediciones de PSA.

El solo aumento del PSA no debería llevar a realizar una biopsia de próstata. La medición de PSA debe repetirse luego de unas pocas semanas utilizando el mismo ensayo para obtener condiciones estandarizadas (sin eyaculación, manipulaciones, infecciones del tracto urinario) en el mismo laboratorio²²⁻²³. Contraindica la administración de antibióticos o antiinflamatorios en pacientes asintomáticos²⁴. Cuando la sospecha de cáncer de próstata persiste a pesar de biopsias negativas, se debe efectuar una biopsia por fusión dirigida por RMN (resonancia magnética nuclear) (Grado de Recomendación B).

AUA contraindica el uso de antibióticos, ya que los mismos pueden aumentar el riesgo de sepsis posterior a la biopsia al seleccionar gérmenes resistentes. No hay ningún valor de PSA que indique con certeza la necesidad de realizar una biopsia de próstata. El valor predictivo positivo de una biopsia indicada por un PSA elevado es bajo, menor al 30%.

No hay un nivel de PSA debajo el cual se puede informar que no existe riesgo de padecer cáncer de próstata. El aumento del PSA incrementa el riesgo de cáncer de próstata y de alto grado. Es aceptable posponer o evitar una biopsia en pacientes con próstatas agrandadas; en pacientes añosos con estado de salud no excelente; si se sospecha inflamación prostática incluso con PSA superiores a 4 ng/dl (AUA).

Con respecto al uso de antiinflamatorios, no existe evidencia ni a favor ni en contra en ninguna de las guías, por lo que la indicación de los mismos no está contemplada. En nuestro caso, y a partir de la encuesta realizada, solo el 39% de los médicos siguen la conducta AUA y EAU. El 61% sigue otras conductas.

Considerando las opciones en las que no existe consenso respecto de cuáles son correctas y cuáles en las que se puede indicar más de una respuesta según una u otra guía, solo el 3% (15 de 477) respondió acorde a una o ambas guías.

CONCLUSIONES

Debido a la falta de evidencia clara para seguir una conducta sobre otra, toma fuerza la experiencia personal en la toma de conductas. El porcentaje de adhesión a las guías es bajo.

Es interesante notar que en la pregunta acerca del intervalo para solicitar la medición de PSA, donde las tres sociedades más importantes están de acuerdo, es donde nosotros encontramos la menor tasa de adhesión a la conducta recomendada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, y cols. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015 Jun; 51 (9): 1164-87.
2. Taley S, Goñi G, Soria M, y cols. Cáncer de próstata: Incidencia anual en la Policía Federal Argentina. *Rev Arg Urol*. 2015; 80 (2): 77-81.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, y cols. GLOBOCAN 2012, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
4. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 2005 Mar; 16 (3): 481-8.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, y cols. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr; 58 (2): 71-96.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, y cols. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
7. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*. 2014 Sep; 114 (3): 323-5.
8. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Nov; 14 (12): 1165-74.
9. Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Médica Argentina, Federación Argentina de Urología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Patología, Sociedad Argentina de Radiología, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Sociedad Argentina de Urología. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata.
10. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, y cols. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 Aug; 190 (2): 419-26.
11. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, y cols. Guidelines

on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2015.

12. Nam RK, Saskin R, Lee Y, y cols. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2013 Jan; 189 (1 Suppl): S12-7; discussion S17-8.

13. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu Z, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol.* 2012 Jun; 61 (6): 1110-4.

14. Fang F, Keating NL, Mucci LA, y cols. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Mar 3; 102 (5): 307-14.

15. Droz JP, Aapro M, Balducci L, y cols. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2014 Aug; 15(9): e404-14.

16. Indicadores básicos. Argentina 2014. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC)

17. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol.* 2008 Nov; 54 (5): 976-7; discussion 978-9.

18. Ramírez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol.* 2008 Aug; 54 (2): 291-300.

19. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, y cols. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1; 27 (22): 3591-7.

20. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20; 27 (3): 398-403.

21. 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.* 1997 Jan 1; 79 (1): 104-9.

22. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, y cols.; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA.* 2003 May 28; 289 (20): 2695-700.

23. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem.* 2006 Jan; 52 (1): 59-64.

24. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, y cols. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int.* 2013 Nov; 112 (7): 925-9.