



## Tamizaje en el cáncer de próstata: evolución y perspectivas actuales

### Prostate Cancer Screening: Current Evolution and Perspectives

Julián Chavarriaga<sup>1\*</sup>, Diego Camacho<sup>1</sup>, Sandra Leguizamón<sup>1</sup>, Leonardo Rojas<sup>1</sup>, Jairo Zuluaga<sup>1</sup>, Marino Cabrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Funcional Clínica de Urología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 12 febrero 2025

Aceptado: 28 marzo 2025

\*Correspondencia: Julián Chavarriaga. chavarriagajulian@gmail.com

#### Resumen

El tamizaje del cáncer de próstata sigue siendo un tema controvertido. Este cáncer rara vez presenta síntomas en sus etapas iniciales y, generalmente, solo se detecta en estadios avanzados. Este artículo ofrece una revisión narrativa del tamizaje del CaP, abordando su desarrollo histórico, estudios clave, y las controversias y políticas actuales. También analiza el papel de técnicas de imagen como la RNM de próstata y biomarcadores moleculares como el 4Kscore y el Stockholm3 en la mejora de la precisión del tamizaje. Aunque el PSA ha sido fundamental en la detección temprana, su uso generalizado ha provocado sobrediagnóstico y sobretratamiento de cánceres de bajo riesgo, exponiendo a los pacientes a intervenciones innecesarias y efectos adversos.

**Palabras Clave:** Cáncer de próstata. Antígeno prostático específico. Tamizaje. Cáncer. Tacto rectal. Biomarcadores.


#### Abstract

Prostate cancer (PCa) screening remains a controversial topic, yet it should not be. PCa often presents no symptoms in its early stages and is typically detected only at an advanced stage. Effective screening programs must be designed to maximize the benefits of early detection while minimizing overdiagnosis of clinically insignificant cancers and the risk of missing aggressive tumors. This article provides a narrative review of PCa screening, covering its historical development, key studies, and current controversies and policies. It also explores the role of imaging techniques like prostate MRI and molecular biomarkers such as 4Kscore and Stockholm3 in enhancing screening accuracy. The widespread use of PSA has played a crucial role in early detection but also led to overdiagnosis and overtreatment of

Med 2025; 47(1): 71-86

<https://doi.org/10.56050/RM-47-1-007>

[www.revistamedicina.net](http://www.revistamedicina.net)

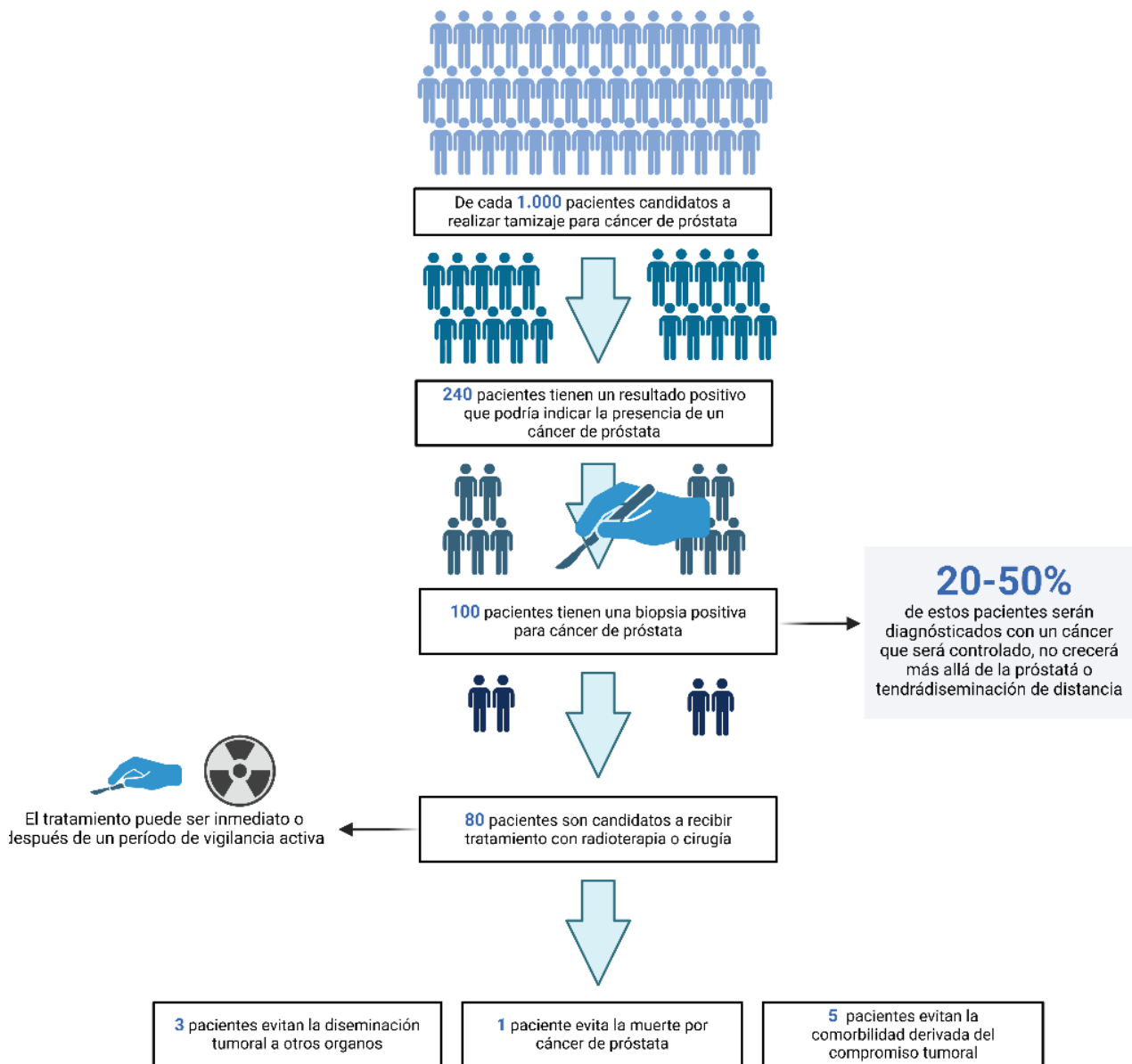
© 2025 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con  **index** en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

low-risk cancers, exposing patients to unnecessary interventions and adverse effects. Future strategies must focus on balancing the detection of clinically significant cancers with the avoidance of low-risk tumors unlikely to impact survival or quality of life.

**Keywords:** Prostate cancer. Prostate-specific antigen. Screening. Cancer. Digital rectal examination. Biomarkers.

## Resumen gráfico

### Tamizaje en el Cáncer de Próstata: Evolución y Perspectivas Actuales



### Puntos clave

- El PSA ha sido clave en la detección temprana del CaP, pero su uso generalizado ha generado sobrediagnóstico y sobretratamiento.
- La RNM de próstata mejora la precisión en la selección de pacientes para biopsia, reduciendo procedimientos innecesarios y detectando cánceres clínicamente relevantes.
- Biomarcadores como el 4Kscore y Stockholm3 avanzan en la estratificación del riesgo, pero se requieren estudios específicos en poblaciones hispanas.

## Introducción

El tamizaje del cáncer de próstata (CaP) continúa siendo un tema controvertido, pero no debería serlo. Este tipo de cáncer rara vez presenta síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad, y generalmente no se detecta hasta que alcanza un estadio avanzado. Es fundamental que los programas de tamizaje se diseñen de manera que maximicen los beneficios de la detección temprana, evitando tanto la sobre-detección de casos de CaP no clínicamente significativos como la falta de diagnóstico de tumores agresivos. La implementación de estrategias de tamizaje personalizadas, basadas en factores de riesgo específicos, podría mejorar considerablemente los resultados a largo plazo, garantizando un enfoque más efectivo y menos perjudicial para la salud pública. De esta manera, se puede equilibrar la necesidad de identificar a quienes se beneficiarán de un tratamiento temprano, mientras se minimizan los riesgos de intervenciones innecesarias.

El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión narrativa sobre el cáncer de próstata, abarcando la historia del tamizaje prostático, el desarrollo y los estudios clave en esta área, así como las controversias y políticas recientes relacionadas con el tamizaje prostático. También se analizarán los biomarcadores y las técnicas de imagen que complementan el proceso de tamizaje, junto con las estrategias futuras y las lecciones aprendidas a lo largo de la evolución del enfoque diagnóstico y preventivo.

## Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas estructuras en PubMed incluyendo la literatura disponible sobre tamizaje en

cáncer de próstata, enfocándonos en la incidencia, diagnóstico, historia, estrategias de tamizaje, biomarcadores y optimización del tamizaje. Los términos de búsqueda utilizados fueron "cáncer de próstata", "tamizaje", "antígeno prostático específico", "tacto rectal" y "cáncer". No se establecieron límites en la fecha de publicación, pero se excluyeron estudios en idiomas diferentes al inglés y español, estudios en animales, editoriales/cartas y reportes de casos. Se identificaron un total de 73,551 artículos, de los cuales se revisaron 298 y se determinó que 28 eran relevantes. Además, se evaluó la lista de referencias de los 28 artículos restantes, identificando e incluyendo 7 artículos adicionales en esta revisión narrativa.

## Discusión

### Estado actual del cáncer de próstata en Colombia y el mundo

En Colombia, el CaP es la principal causa de cáncer y la segunda causa de mortalidad por cáncer en la población masculina. La mediana de edad de los hombres diagnosticados con CaP es de 70 años, lo que refleja que, en su mayoría, esta enfermedad afecta a individuos de edad avanzada. Aproximadamente más de la mitad de los pacientes (52%) residen en las regiones Caribe y Central del país, y cerca del 70% están afiliados al régimen contributivo de salud, lo que permite un acceso más regular a los servicios de diagnóstico y tratamiento<sup>1</sup>. Considerando que la medición y clasificación del PSA (antígeno prostático específico) facilita la toma de decisiones clínicas, resulta relevante que, en los casos nuevos reportados en el último periodo, se haya realizado en un alto porcentaje la clasificación de Gleason

(94%) y la prueba de PSA (91%) al momento del diagnóstico. Esto sugiere un adecuado seguimiento de las pautas médicas actuales para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Al momento del diagnóstico, los estadios más comunes fueron los localizados: el estadio clínico II con un 46% y el estadio I con un 22%, lo que indica que, en muchos casos, el cáncer es identificado en etapas tempranas, lo que mejora las probabilidades de tratamiento exitoso<sup>2</sup>.

En cuanto al sistema de aseguramiento en salud en Colombia, a partir del 1º de enero de 2024, la Cuenta de Alto Costo (CAC) reportó un total de 65.333 casos prevalentes de cáncer de próstata<sup>2</sup>. La mayoría de estos casos se concentran en hombres de 65 años o más (83%), y el 50% reside en la región Central del país o en Bogotá, D.C., lo que refleja una distribución geográfica que podría estar relacionada con el acceso a servicios de salud especializados.

A nivel mundial, el cáncer de próstata ocupa el cuarto lugar en incidencia dentro de la población general y el segundo lugar en los hombres, con 1.467.854 casos reportados según GLOBOCAN. De estos casos, aproximadamente el 15% corresponden a la región de Latinoamérica y el Caribe. Además, se estima que la mortalidad por esta enfermedad es de 10 defunciones por cada 100.000 habitantes, ubicándose en el octavo lugar en frecuencia de muertes, con un promedio de 397.430 fallecimientos en 2022. Estos datos reflejan la magnitud del problema a nivel global y subrayan la importancia de continuar con los esfuerzos de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado<sup>3</sup>. Se estima que en 2025 la incidencia global alcanzará los 1.8 millones de casos, con 500.000 muertes relacionadas con la enfermedad. Además, la mayoría de los hombres desarrollarán CaP si viven lo suficiente. En hombres blancos estadounidenses mayores de 80 años, se estima que el 47% tendrá cáncer de próstata en la autopsia, mientras que en hombres negros entre 70-79 años, la prevalencia es del 51%<sup>4</sup>.

## **Historia del tamizaje prostático**

Desde los primeros intentos de detección temprana del cáncer de próstata, el enfoque ha evolucionado

significativamente. En 1971, el gobierno alemán "*German Statutory Early Detection Program*" recomendó los exámenes rectales digitales anuales para los hombres mayores, lo que marcó uno de los primeros esfuerzos formales para la detección del cáncer de próstata en la población masculina de riesgo. Por su parte, en Japón, la Sociedad Japonesa contra el Cáncer, a través de su filial en Miyagi, realizó un estudio piloto sobre el tamizaje de enfermedades prostáticas mediante ecografía transrectal el cual involucró a 132 hombres que previamente participaban en la detección de cáncer gástrico. En este primer estudio piloto, se detectó hiperplasia prostática benigna en el 14% de los participantes, lo que subrayó la viabilidad de este enfoque para identificar afecciones prostáticas comunes. Posteriormente, en 1976, se llevó a cabo un estudio piloto específico para el tamizaje del cáncer de próstata en una zona restringida de Kyoto (Japón) marcando un paso importante en la investigación sobre métodos de detección no invasivos para esta enfermedad<sup>5</sup>. Sin embargo, fue la introducción del PSA en la década de 1980 lo que transformó radicalmente la detección y el tratamiento del cáncer de próstata. A partir de 1987, la medición de PSA se implementó de manera generalizada en los Estados Unidos, lo que resultó en un cambio sustancial en la epidemiología del cáncer de próstata. La adopción masiva de este marcador biológico llevó a un aumento significativo en la incidencia de cáncer de próstata, ya que más casos fueron detectados tempranamente. Este fenómeno provocó un aumento vertiginoso en las tasas de diagnóstico en la década de 1990. A pesar de las críticas iniciales, que señalaban la falta de evidencia que demostrara que la detección temprana mejoraba los resultados a largo plazo para los pacientes, la detección con PSA continuó expandiéndose en todo el mundo<sup>6</sup>.

La aprobación del PSA por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1986 para el monitoreo de pacientes con cáncer de próstata conocido, y posteriormente en 1994 como una herramienta auxiliar en la detección de cáncer de próstata en hombres mayores de 50 años, marcó un hito en la medicina oncológica. Sin embargo, esta expansión de la prueba de PSA también estuvo

acompañada por un aumento en la sobre-detección, ya que muchos casos de cáncer de próstata de bajo riesgo fueron diagnosticados y tratados, lo que generó un debate continuo sobre los beneficios y riesgos del tamizaje<sup>6</sup>.

A pesar de la controversia en torno a los beneficios del tamizaje, los efectos a largo plazo fueron claros: entre 1990 y 2015, la mortalidad por cáncer de próstata disminuyó aproximadamente un 50%. Esta reducción se atribuye en gran parte a la detección temprana y al tratamiento más efectivo que se facilitó a través del uso generalizado del PSA. Sin embargo, a partir de 2009, las tasas de incidencia comenzaron a caer, lo que se ha relacionado con un cambio en las pautas de tamizaje y una disminución en el uso rutinario del PSA en algunos países, a medida que se comenzó a reconocer la necesidad de un enfoque más selectivo<sup>6</sup>.

## **Papel del tacto rectal**

El tacto rectal (TR) se utilizaba antes de la introducción del PSA para identificar áreas sospechosas palpables en la próstata y evaluar su tamaño (por ejemplo, el volumen prostático). Con la llegada del PSA como biomarcador de tamizaje y detección temprana, el valor del TR en la detección de cáncer ha disminuido de manera constante. Los resultados del ensayo de tamizaje de cáncer PLCO mostraron que solo el 2% de los casos con hallazgos sospechosos en el TR presentaban CaP clínicamente significativo, a pesar de tener niveles de PSA por debajo del umbral establecido. En la detección primaria, el rendimiento diagnóstico del TR tiende a ser de moderado a deficiente, con una variabilidad significativa en la interpretación de los hallazgos entre los clínicos<sup>7</sup>.

Considerando estos hallazgos, el TR podría ser potencialmente omitido de las estrategias de tamizaje y detección temprana, especialmente porque la incorporación de la resonancia magnética (RM) tiene el potencial de mejorar estos protocolos. Además, el TR es un examen que suele resultar incómodo para los pacientes y es una de las razones por las

cuales muchos hombres evitan acudir a su proveedor de salud, lo que puede provocar un retraso en el diagnóstico de CaP y otros impactos negativos en la salud<sup>8</sup>. En una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó el desempeño del tacto rectal (TR), se identificaron ocho estudios que incluyeron a 85.798 participantes, de los cuales tres fueron ensayos controlados aleatorizados y cinco fueron estudios prospectivos de diagnóstico. Estos estudios informaron el valor predictivo positivo (VPP) y la tasa de detección de cáncer tanto para el TR como para el PSA en la misma cohorte. Este análisis reveló un VPP combinado de 0,21 (IC95% 0,13-0,33) para el TR, similar al VPP del PSA (HR 0,22, IC95% 0,15-0,30; P=0.9), sin demostrar un beneficio adicional<sup>8</sup>. Similarmente, en un estudio.

En un análisis exploratorio del ensayo multicéntrico y aleatorizado PROBASE, que incluyó a más de 46.000 hombres a partir de los 45 años para evaluar el tamizaje de antígeno prostático específico (PSA) adaptado al riesgo para el CaP. En una de las ramas del ensayo, se analizó el TR como una prueba única de tamizaje a los 45 años en 6.537 hombres. De 57 hombres con TR sospechoso a los 45 años, se identificaron tres casos de CaP. La tasa de detección por TR fue del 0,05%. Comparado con la tasa de detección de PSA que fue 4 veces mayor (0,21%)<sup>9</sup>. Tomando en cuenta todo lo anterior, el TR como única prueba de tamizaje podría causar daño en al menos dos direcciones: i.) dado su bajo nivel de sensibilidad, las personas podrían sentirse engañados por una falsa sensación de seguridad si obtienen un resultado negativo en el examen; y debido a su alta tasa de falsos positivos, los resultados positivos podrían generar preocupaciones y ansiedad entre los asistentes, implicando costos evitables para estudios diagnósticos destinados a descartar la sospecha de cáncer. Además, considerando la baja aceptación del TR, eliminarlo de los algoritmos de tamizaje podría mejorar la adherencia al programa en las estrategias de tamizaje organizado y adaptado al riesgo que se están estableciendo en la actualidad. ii.) Por otro lado, la prueba de PSA ha demostrado ser una prueba de

tamizaje claramente superior en grandes ensayos aleatorizados, y su aplicación efectiva debe ser investigada y preparada para su implementación a nivel poblacional con un énfasis significativo. La resonancia magnética (RM), como prueba de confirmación en hombres con PSA >3 ng/ml, proporciona información más precisa sobre el volumen prostático y permite calcular la densidad de PSA<sup>9</sup>.

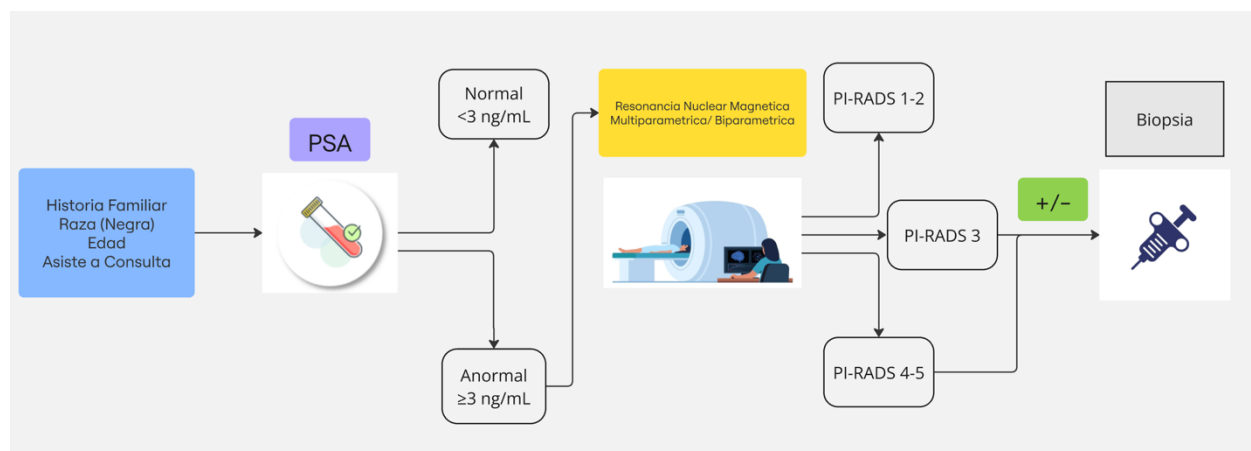
### Papel del PSA en el tamizaje prostático

El PSA funciona como una serina proteasa que exhibe actividad proteolítica similar a la quimotripsina, cortando los enlaces peptídicos en el carboxilo de ciertos residuos de leucina y tirosina. El PSA es reconocido como un miembro de la familia humana de calicreínas, con su gen denominado hKLK3. En 1979, Wang y colaboradores purificaron y caracterizaron el PSA, sugiriendo aplicaciones clínicas potenciales como biomarcador para el CaP. Este hallazgo sentó las bases para el desarrollo del análisis de PSA en sangre. En 1984, se otorgó una patente al estado de Nueva York y al Instituto Roswell Park, y la tecnología fue transferida a la industria biomédica para la comercialización. El PSA recibió aprobación de la FDA en 1986 para monitorear la respuesta al tratamiento y detectar la recurrencia del CaP<sup>10</sup>.

En 1994, un estudio demostró que un umbral de 4,0 ng/mL de PSA era efectivo para seleccionar a los pacientes para biopsia. De cada 100 hombres

evaluados, aproximadamente 85 tenían PSA <4,0 ng/mL; los 15 restantes podrían someterse a una biopsia prostática, de los cuales 4–5 serían diagnosticados con CaP. La FDA aprobó la prueba de PSA como una ayuda para la detección temprana de CaP utilizando este umbral. Sin embargo, estudios posteriores mostraron que muchos casos de CaP clínicamente significativos se pasan por alto con un umbral de PSA de 4.0 ng/mL, especialmente en hombres con niveles de PSA en el rango de 2.5–4.0 ng/mL, donde los cánceres tienen características más favorables y tasas de supervivencia libre de progresión más altas<sup>11</sup>.

La probabilidad de diagnóstico de cáncer de próstata (CaP) aumenta a medida que suben los niveles de PSA en suero. El ensayo *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) reveló que el 15% de los hombres con niveles de PSA  $\leq 4,0$  ng/mL y un examen rectal digital (TR) normal fueron diagnosticados con CaP, y más del 20% de los hombres con PSA entre 2-4 ng/mL. Para aquellos con niveles de PSA entre 4-10 ng/mL, la probabilidad de diagnóstico de CaP es de aproximadamente 30-35%, mientras que más del 67% de los hombres con PSA >10 ng/mL son diagnosticados con este tipo de cáncer. Los niveles de PSA no solo se correlacionan con la probabilidad de diagnóstico, sino también con la proporción de pacientes con tumores de alto grado, la tasa de supervivencia libre de progresión y la mortalidad asociada al CaP (**Figura 1**)<sup>12</sup>.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico actual para la detección temprana del CaP.

## Tamizaje Ideal: Criterios de Wilson y Jungner

Los criterios de tamizaje de Wilson y Jungner, establecidos en 1968 por los médicos ingleses Archie Wilson y Sir Edgar Jungner, son una serie de directrices que ayudan a determinar si un programa de tamizaje es adecuado para una enfermedad en particular. Estos criterios son ampliamente utilizados para evaluar la efectividad y la ética de los programas de tamizaje, y son fundamentales en la salud pública<sup>13</sup>. Los criterios son los siguientes:

1. La enfermedad en cuestión debe ser una causa significativa de morbilidad y mortalidad, afectando a una parte considerable de la población.
2. Debe existir un tratamiento aceptado y efectivo para la enfermedad.
3. La detección temprana debe ser beneficiosa: Se debe demostrar que detectar la enfermedad en sus etapas iniciales mejora los resultados de salud del paciente, ya sea mediante la curación, la reducción de complicaciones o la mejora de la calidad de vida.
4. La prueba utilizada debe ser confiable, es decir, que tenga una alta sensibilidad para identificar a los pacientes enfermos y una alta especificidad para evitar diagnósticos erróneos. Además, debe ser aceptable para la población objetivo, con pocos riesgos o molestias.
5. La enfermedad debe estar en una etapa subclínica o detectable antes de que aparezcan los síntomas.
6. El programa de tamizaje debe ser costo-efectivo, considerando tanto los costos de la prueba como los costos asociados con el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados.
7. El programa de tamizaje debe ser organizado y accesible.
8. El programa debe proporcionar más beneficios que problemas, lo que significa que los

beneficios de detectar y tratar la enfermedad superan los posibles efectos adversos de las pruebas, tales como falsos positivos, sobre-detección o ansiedad innecesaria.

## Estudios pivótales sobre el tamizaje para CaP

### *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*

Iniciado en la década de 1990, este estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado incluyó a 162.388 hombres de 55 a 69 años. El tamizaje consistió en mediciones de PSA cada 4 años, con un umbral de biopsia de 3,0 ng/mL. El grupo de control no fue sometido a tamizaje, aunque las tasas de tamizaje fueron bajas. Los resultados mostraron que la tasa de mortalidad por cáncer de próstata fue 20% más baja en el grupo de tamizaje en comparación con el grupo de control a los 16 años (razón de riesgo 0,80, IC95% 0,72- 0,90). A pesar de que el número necesario para invitar a screening para evitar una muerte por cáncer de próstata era 781 en 3 años y 570 a 16 años, el análisis ajustado mostró una reducción más significativa en la mortalidad cuando se consideraban los participantes que fueron invitados a participar, pero no aceptaron<sup>14</sup>. El tamizaje resultó en una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por cáncer de próstata, con un número necesario a invitar (NNI) de 570 y un número necesario a tratar (NNT) de 18 para prevenir una muerte por la enfermedad<sup>14,15</sup>.

### *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Trial*

Comenzado en 1993, este estudio incluyó a 76.683 hombres de 55 a 74 años y evaluó el impacto del tamizaje con PSA y examen rectal digital (DRE). La tasa de adherencia al tamizaje fue del 85-89%, pero el grupo de control también recibió tamizaje de PSA en una proporción considerable. A los 15 y 17 años, no se observó una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de próstata (razón de riesgo a 15 años de 1,04, IC95% 0,87-1,24). Sin embargo, a los 17 años, la tasa de diagnóstico de cáncer de

próstata de grado alto fue menor en el grupo de intervención (razón de riesgo 0,89, IC95% 0,80-0,99)<sup>15</sup>.

### ***U.K. Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP)***

Este ensayo controlado aleatorizado asignó a 419.582 hombres de 55 a 69 años a un grupo de intervención (tamizaje con PSA) o control (sin tamizaje). En el grupo de intervención, el 36% de los participantes recibieron tamizaje con PSA. En total, 12.013 hombres en el grupo de intervención y 12.958 hombres en el grupo de control fueron diagnosticados con CaP. El riesgo acumulado a 15 años fue del 7,08% (IC 95% 6,95%-7,21%) en el grupo de intervención y del 6,94% (IC 95% 6,82%-7,06%) en el grupo de control. Con una mediana de seguimiento de 15 años, 1.199 hombres en el grupo de intervención (0,69%) y 1.451 hombres en el grupo de control (0,78%) murieron a causa de cáncer de próstata (RR 0,92, IC95% 0,85-0,99; P=0,03)<sup>16</sup>.

### ***Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial***

El ensayo clínico aleatorizado *Göteborg*, asignó aleatoriamente 20.000 hombres a un grupo de tamizaje (invitados a realizarse pruebas de PSA cada 2 años) o a un grupo control (no invitados). A los hombres del grupo de tamizaje se les ofrecieron pruebas adicionales, como el TR y biopsias, si los niveles de PSA eran elevados. Con una mediana de seguimiento de 14 años, el estudio mostro que los hombres del grupo de tamizaje tenían una tasa de diagnóstico de cáncer de próstata más alta (12,7%) en comparación con el grupo control (8,2%). El grupo de tamizaje tuvo una reducción absoluta del riesgo acumulado de muerte por cáncer de próstata de 0,40%, y la tasa de muerte fue 0.56 veces menor en el grupo de tamizaje. El estudio concluyó que por cada 293 hombres invitados (NNI) al tamizaje, se podría prevenir una muerte por cáncer de próstata, siendo necesarios 12 pacientes tratados (NNT) para prevenir una muerte<sup>17</sup>.

### ***ProScreen***

El ensayo ProScreen, recientemente publicado y realizado en Finlandia, asignó aleatoriamente a 61.193

hombres de entre 50 y 63 años sin diagnóstico previo de cáncer de próstata en una proporción 1:3 a ser invitados o no a participar en un protocolo de tamizaje organizado. La estrategia incluyó una prueba inicial de PSA, seguida de un panel de cuatro y kallikreina humana (4-kallikrein risk score (PSA total, PSA libre, PSA intacto, y kallikrein-2 humana), en hombres con un PSA  $\geq 3$  ng/mL. Aquellos con un puntaje  $\geq 7.5\%$  fueron referidos a una resonancia multiparamétrica (mpMRI), y los hombres con una lesión PI-RADS  $\geq 3$  se sometieron a biopsia de próstata. Este protocolo permitió detectar un cáncer de alto grado adicional por cada 196 hombres y un cáncer de bajo grado por cada 909 hombres en el grupo de tamizaje en comparación con el grupo control (Tabla 1)<sup>18</sup>.

### ***Políticas para tamizaje prostático, historia reciente e implicaciones (USPSTF)***

El USPSTF (United States Preventive Services Task Force) fue creado en 1984 como un comité asesor para Medicare. Está compuesto por 16 voluntarios que sirven por períodos de 4 años y es financiado por la Agencia de Investigación y Calidad en Salud (AHRQ, por sus siglas en inglés). Su misión es evaluar los beneficios y daños de los servicios de salud y hacer recomendaciones para los médicos de atención primaria<sup>19</sup>. En 2008, el USPSTF emitió una recomendación de Grado D en contra del tamizaje para el cáncer de próstata en hombres mayores de 75 años, a pesar de que los datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados que respaldaran esta recomendación eran limitados. Un año después, tras los primeros informes de los ensayos ERSPC y PLCO, el USPSTF inició una nueva revisión de la evidencia, y le dio al tamizaje para cáncer de próstata una recomendación de "grado C", se habría requerido que los médicos aconsejaran a los hombres sobre las pruebas. Sin embargo, el Task Force emitió una recomendación de "grado D", concluyendo que los daños superan los beneficios en la tamización del CaP<sup>20</sup>. Después de las recomendaciones de "grado D" del USPSTF en 2008 y 2012, las pruebas de PSA disminuyeron en EE. UU. entre un 25% y un 30%, lo que redujo significativamente las tasas generales de incidencia de cáncer de próstata y evito la detección temprana de muchos pacientes<sup>19</sup>.

**Tabla 1.** Estudios claves en tamización y vigilancia del CaP.

Estudio	Año de Inicio	Población Estudiada	Intervención	Resultados Clave
<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)</i> <sup>14</sup>	1993	162.389 hombres de 55 a 69 años	Tamizaje con PSA cada 4 años, umbral de biopsia de $\geq 3,0$ ng/mL	20% menor tasa de mortalidad por CaP en el grupo de tamizaje (16 años de seguimiento). NNI: 570.
<i>Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Trial</i> <sup>15</sup>	1993	76.683 hombres de 55 a 74 años	Tamizaje con PSA y TR anual por 5 y 3 años, respectivamente	Sin reducción significativa en la mortalidad por CaP a los 17 años (RR: 1,05).
<i>U.K. Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP)</i> <sup>16</sup>	2001	415.357 hombres de 50 a 69 años	Tamizaje con PSA (Invitación única) umbral de biopsia $\geq 3,0$ ng/mL	Reducción del riesgo de muerte por CaP en el grupo de tamizaje (RR: 0,97). NNI: 1.199.
<i>Göteborg Randomized Population-based Prostate-Cancer Screening Trial</i> <sup>17</sup>	1994	20.000 hombres	Tamizaje con PSA cada 2 años	Reducción del riesgo de muerte por CaP de 40% (RR 95% CI 0,17–0,64) NNI: 293, NNT: 12 para prevenir una muerte por CaP.
ProScreen <sup>18</sup>	2010	61.193 hombres de 50-63 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamizaje con PSA y si PSA <math>\geq 3,0</math> ng/mL</li> <li>Panel 4K, si el score <math>\geq 7,5</math></li> <li>mpMRI</li> </ul>	<p>Detectó un cáncer de alto grado adicional por cada 196 hombres.</p> <p>RR 0,11% (95% CI, 0,03%-0,20%) para CaP bajo grado</p> <p>RR 0,51% (95% CI, 0,33%-0,70%) para CaP alto grado</p>
STHLM3-MRI <sup>23</sup>	2010	12.750 hombres de 50 a 74 años (Suecia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamizaje con PSA, Stockholm3.</li> <li>Si PSA <math>\geq 3,0</math> ng/mL y Stockholm3 <math>&gt; 0,11</math></li> <li>mpMRI/bpMRI y biopsia dirigida.</li> </ul>	El área bajo la curva ROC para la detección de CSPC fue de 0,76 (IC 95%: 0,72–0,80) para Stockholm3 y de 0,60 (IC 95%: 0,54–0,65) para PSA. En el grupo experimental, un valor de Stockholm3 $\geq 0,11$ fue no inferior a un PSA $\geq 3$ ng/mL.
GÖTEBORG-2 <sup>24</sup>	2010	37.887 Hombres de 50 a 60 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamizaje con PSA y si PSA <math>\geq 3,0</math> ng/mL</li> <li>mpMRI</li> </ul>	Menor detección de cáncer Gleason 6 y mayor detección de CSPC, RR 0,81 (95% CI, 0,60-1,1) para detección de CSPC
GÖTEBORG-2 PC <sup>26</sup>	2010	38.000 Hombres de 50-60 años fueron invitados a tamizaje con PSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si PSA <math>\geq 3</math> ng/mL</li> <li>mpMRI</li> <li>4Kscore como prueba complementaria</li> </ul>	Por cada 1.000 hombres 4k Score llevo a evitar en el 41% mpMRI, y redujo en un 28% la necesidad de biopsia, con menos cánceres de bajo riesgo detectados (reducción 23%) y sin retraso en diagnóstico de CSPC.

Las críticas de estas recomendaciones incluían que El USPSTF colocó el tamizaje en un contexto que se aplicaría a toda la población, lo que subestima los beneficios y sobrestima los daños cuando se utiliza de manera razonable en candidatos adecuados. Supuso erróneamente que todos los hombres con resultados anormales en las pruebas de tamizaje se someterían a una biopsia y que todos los hombres diagnosticados con CaP recibirían tratamiento definitivo. El sobrediagnóstico y el sobretratamiento son inherentes a todos los programas de tamizaje para cáncer. Según estudios de modelado estadístico, se ha estimado que el sobrediagnóstico de CaP con tamizaje puede oscilar entre un 17% y un 66%. La verdadera extensión del sobrediagnóstico no se puede determinar para pacientes individuales y solo puede estimarse de manera aproximada en poblaciones utilizando los casos adicionales diagnosticados en el grupo de tamizaje de un ensayo clínico aleatorizado.

La crítica más importante a la metodología del USPSTF es su énfasis excesivo en los resultados del estudio PLCO, en el cual se reveló más tarde que casi el 90% de los controles habían recibido pruebas de PSA antes o durante el ensayo. Al llegar a su recomendación de grado D, el USPSTF se basó en la tasa erróneamente reportada de 50% de pruebas de PSA en el grupo de control en el informe de PLCO de 2009. Este dato incorrecto influyó en la interpretación de los resultados, subestimando la efectividad del tamizaje y llevando a una conclusión equivocada sobre los beneficios del PSA en la detección temprana del cáncer de próstata. Este error metodológico ha sido uno de los puntos más críticos en la evaluación del USPSTF sobre el tamizaje para cáncer de próstata<sup>21</sup>.

Posterior a pronunciamientos por la asociación americana de urología, en mayo de 2017, el *Task Force* se retractó con respecto a su recomendación de grado "D" y emitió un borrador de recomendación en el que instaba a los clínicos a informar a los hombres de entre 55 y 69 años sobre los posibles beneficios y daños del tamizaje con PSA. Sin embargo, la nueva recomendación en borrador mantiene el grado "D"

para hombres menores de 55 años y mayores de 69 años, justificando que no hay suficiente evidencia para recomendar a favor ni en contra de la detección temprana en estos grupos de edad más jóvenes y mayores.

### ***Evaluación de Biomarcadores, Resonancia Magnética y Herramientas de Predicción en el Tamizaje del Cáncer de Próstata***

La prueba Stockholm3, el cual combina proteínas (concentraciones plasmáticas de PSA total y libre, PSP94, GDF15 y KLK2), genética (101 SNPs) y datos clínicos del paciente (edad, antecedentes familiares de CaP, biopsias previas y uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa). Esta prueba genera un puntaje de riesgo para predecir la probabilidad de CaP clínicamente significativo<sup>22</sup>. El ensayo clínico aleatorizado pareado poblacional, STHLM3-MRI, invitó a participar a hombres suecos de entre 50 y 74 años. Un total de 12.750 participantes fueron sometidos a análisis de sangre, incluyendo pruebas de PSA y Stockholm3. Se realizó una resonancia magnética biparamétrica (bpMRI) en aquellos con PSA  $\geq 3$  ng/mL y/o un resultado de Stockholm3  $>0.11$  en hombres con PSA  $\geq 1.5$  ng/mL. Los pacientes con lesiones PI-RADS  $\geq 3$  fueron referidos a biopsias dirigidas y sistemáticas, mientras que aquellos con PI-RADS 1-2 fueron sometidos a biopsias estándar. El análisis patológico fue centralizado<sup>22</sup>. Los investigadores encontraron que la tasa de detección de cáncer clínicamente no significativo (Gleason 6, grado grupo 1) fue menor en el grupo experimental que en el grupo de biopsia estándar, mientras que la detección de cáncer clínicamente significativo fue mayor en el grupo con biopsias dirigidas por bpMRI positiva. El área bajo la curva de características operativas (ROC) para la detección de CaP clínicamente significativo fue 0,76 para Stockholm3, en comparación con 0,60 para el PSA. En el grupo experimental, un puntaje de Stockholm3  $\geq 0,11$  fue no inferior a un nivel de PSA  $\geq 3$  ng/mL para la detección de CaP clínicamente significativo (OR 1,18,  $P < 0,0001$ )<sup>23</sup>. Además, el porcentaje de biopsias benignas y procedimientos innecesarios fue menor en el brazo experimental. Estos hallazgos destacan que la realización de biopsias

solo en hombres con MRI positiva reduce el sobre-diagnóstico y la cantidad de biopsias necesarias en el tamizaje<sup>22</sup>.

De manera similar, en el ensayo GÖTEBORG-2, se invitó a hombres de entre 50 y 60 años a realizarse pruebas regulares de PSA. Aquellos con niveles de PSA  $\geq 3$  ng/mL fueron sometidos a RNM prostática, y si no se encontraron anomalías, no se realizó biopsia. Los participantes con RNM positiva fueron asignados aleatoriamente a un grupo de referencia, que recibió biopsias tanto sistemáticas como dirigidas a las lesiones sospechosas, o a un grupo experimental, que solo recibió biopsias dirigidas por MRI. La omisión de biopsias sistemáticas en favor de biopsias dirigidas redujo a la mitad la detección de cánceres Gleason 6, pero a costa de retrasar la detección de tumores de riesgo intermedio (Gleason 3+4) en una pequeña proporción de pacientes (N=10)<sup>24</sup>.

La validación de la prueba Stockholm3 en una cohorte multiétnica comparó su desempeño con el PSA en hombres asiáticos, negros e hispanos, grupos que suelen estar subrepresentados en los ensayos clínicos de CaP. Los investigadores encontraron que un umbral de Stockholm3  $\geq 0.15$  mostró una sensibilidad no inferior (0.95) en comparación con PSA  $\geq 4$  ng/mL y una especificidad casi tres veces mayor (2.91)<sup>25</sup>. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos raciales y étnicos, mostrando diferencias significativas en las curvas ROC (AUC) al comparar PSA con Stockholm3. En comparación con PSA, el uso de Stockholm3 podría reducir la necesidad de biopsias benignas e ISUP 1 en un 45% en la cohorte general, 46% en individuos asiáticos y negros, 53% en hispanos y 42% en blancos.

En un análisis exploratorio del estudio GÖTEBORG-2 PC, se evaluó el 4Kscore como una prueba complementaria al PSA. Este estudio comparó un umbral de PSA  $\geq 3$  ng/mL frente a una combinación de PSA  $\geq 3$  ng/mL y 4Kscore  $\geq 7.5\%$ . Se reportó que el área bajo la curva del 4Kscore antes de la resonancia magnética fue de 0,84 (IC95% 0,79-0,89) para la detección de cáncer de próstata de grado intermedio a alto. Con la incorporación del 4Kscore, por cada 1.000 hombres con PSA elevado, se habría

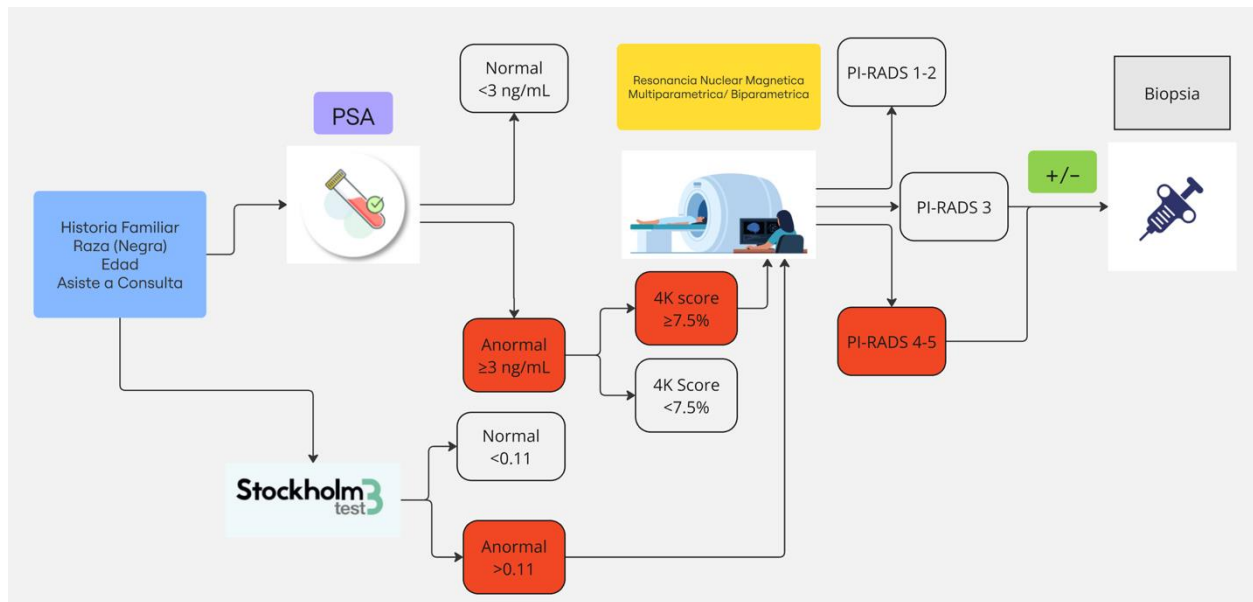
evitado la realización de 408 mpMRI (una reducción del 41%), disminuyendo la detección de 23 cánceres de bajo grado (reducción del 23%). Sin embargo, también se produjo un retraso en el diagnóstico de 4 casos (4%) de cánceres de grado intermedio (ISUP  $\geq 2$ )<sup>26</sup>. El futuro del tamizaje del CaP deberá incluir biomarcadores y paneles ya estudiados para tomar decisiones en conjunto con el PSA (como pruebas complementarias) o individualmente como se muestra en la **Figura 2**.

### ***Seguimiento extendido y repetición del tamizaje en ensayos poblacionales***

En el seguimiento extendido a 4 años del ensayo poblacional dirigido por Hugosson y colaboradores<sup>27</sup>, una estrategia de tamizaje basada en mpMRI, que omitió la biopsia en pacientes con resultados negativos en la imagen, redujo más de la mitad de los diagnósticos de cáncer de próstata clínicamente insignificante: ISUP grado, grupo 1, con un riesgo relativo (RR) de 0,43. Recientemente, los datos del ensayo clínico aleatorizado STHLM3-MRI, basado en invitación poblacional, evaluaron la detección de cáncer en la segunda ronda de tamizaje (2-3 años). Se encontró que el 73% de los individuos sin mpMRI previa aún tenían resultados negativos y el 86% de las mpMRI realizadas fueron negativas. Solo el 3% de los participantes con mpMRI previamente negativa desarrollaron nuevas lesiones (PI-RADS  $\geq 4$ ) y el 6% presentaron lesiones PI-RADS 3. La detección de cáncer en la segunda ronda de tamizaje fue muy limitada: ISUP 1: 0,7%, ISUP  $\geq 2$ : 3%, ISUP  $\geq 3$ : 0,8%<sup>28</sup>. Estos hallazgos plantean más preguntas que respuestas sobre cómo diseñar estrategias de repetición del tamizaje más eficientes. Es crucial optimizar el tamizaje para generar valor aditivo tanto para el paciente como para el sistema de salud, aumentando la detección de cánceres clínicamente significativos y evitando el sobre-diagnóstico de tumores de bajo riesgo.

### ***¿Es el tamizaje del cáncer de próstata costo-efectivo?***

Un estudio de evaluación económica desde una perspectiva de salud a lo largo de la vida utilizó un



**Figura 2.** Direcciones futuras para el tamizaje del CaP.

modelo de microsimulación para comparar la ausencia de tamizaje con diferentes estrategias de detección en hombres adultos en Suecia, empleando parámetros del estudio STHLM3-MRI (NCT03377881). Los resultados mostraron que, en comparación con la ausencia de tamizaje, las estrategias evaluadas redujeron la mortalidad por cáncer de próstata entre un 6% y un 9%. El costo por QALY (año de vida ajustado por calidad) en comparación con la no realización de tamizaje fue de \$53,736, lo que se considera un costo moderado en Suecia. Se determinó que el tamizaje basado en mpMRI es una estrategia costo-efectiva en comparación con el tamizaje tradicional con PSA y biopsias estándar<sup>28</sup>.

En las evaluaciones económicas del estudio STHLM3-MRI, la incorporación de pruebas basadas en biomarcadores, como el Stockholm3, mostró un costo moderado por QALY (€47,000) cuando se comparó la estrategia Stockholm3 más MRI con la ausencia de tamizaje. La combinación de PSA  $\geq 2$  ng/ml + Stockholm3  $\geq 0,15$  más MRI y biopsia dirigida/sistemática presentó el menor costo por QALY. Además, el uso del Stockholm3 podría reducir la necesidad de realizar MRI en un 60%. Se predijo que la estrategia de tamizaje con la prueba Stockholm3, utilizando

un umbral de PSA  $\geq 2$  ng/ml seguido de MRI, sería costo-efectiva en Suecia<sup>29</sup>.

### **Tamizaje del cáncer de próstata en Europa: Lecciones para aprender**

El tamizaje o la detección temprana del cáncer de próstata en Europa avanza hacia programas estructurados, aunque persisten incertidumbres sobre si este proceso será una implementación rápida con decisiones políticas inmediatas o, como suele ocurrir en medicina, un proceso de adopción progresiva a largo plazo. El programa *PRAISE-U (PROstate cancer Awareness and Initiative for Screening in the European Union)*, parte del programa EU4Health, tiene como objetivo establecer un algoritmo organizado y costo-efectivo para la detección precoz del cáncer de próstata en la Unión Europea. Adaptado a las características y necesidades de cada país, el programa busca promover la conciencia pública sobre el cáncer de próstata, desarrollar un enfoque personalizado para la detección basado en factores como antecedentes familiares y riesgo genético, y optimizar el uso de tecnologías avanzadas como la resonancia magnética. Además, se enfoca en garantizar que los programas de tamizaje sean

económicamente viables, eficaces en la identificación de casos graves y en la reducción del sobrediagnóstico, mejorando así los resultados de salud y la sostenibilidad del sistema<sup>30</sup>

Suecia es un ejemplo destacado en el desarrollo e investigación de programas organizados de tamización para el cáncer de próstata. La implementación de un programa de detección mediante invitación ha proporcionado varias lecciones importantes. La centralización del proceso ha sido clave para asegurar la coherencia y eficiencia en la detección. Además, los procedimientos de derivación para evaluaciones adicionales después del tamizaje inicial han demostrado ser viables dentro de este modelo, subrayando la importancia del control de calidad en los programas de tamizaje. Aunque el programa ha logrado una tasa de participación del 35%, se ha observado una notable variabilidad regional en la proporción de pruebas de PSA positivas, lo que pone de manifiesto la necesidad de diseñar estrategias de tamizaje y seguimiento que se ajusten a las características demográficas y a la capacidad del sistema sanitario de cada región<sup>17,23,24,26,31,32</sup>.

## Conclusiones

Desde el descubrimiento del PSA y el inicio de su uso en la tamización del cáncer de próstata, este ha demostrado ser una estrategia crucial en la detección temprana del CaP, ofreciendo la oportunidad de acceder a tratamientos efectivos y oportunos. Sin embargo, el uso generalizado del PSA también ha traído consigo desafíos importantes, como el sobrediagnóstico y el sobretratamiento de cánceres no clínicamente significativos o de bajo riesgo, lo que puede exponer a los pacientes a intervenciones innecesarias y efectos adversos. Los retos futuros implican optimizar nuestras estrategias de tamizaje del cáncer de próstata, con el objetivo de aumentar la detección de cánceres clínicamente significativos y, al mismo tiempo, evitar la identificación de aquellos tumores de bajo riesgo que no impactarían la supervivencia ni la calidad

de vida de los pacientes. Este equilibrio es esencial para garantizar que el tamizaje sea verdaderamente beneficioso y reduzca los daños asociados al sobrediagnóstico.

Entre las estrategias innovadoras que se están explorando, la RNM de próstata se perfila como un recurso costo-efectivo, con el potencial de mejorar la precisión en la selección de pacientes que requieren biopsia, reduciendo el número de procedimientos innecesarios y aumentando la detección de cánceres clínicamente relevantes. La adopción sistemática de la RNM en la tamización podría transformar el enfoque diagnóstico en el corto plazo, alineándose con las tendencias internacionales que buscan una mayor personalización en el manejo del cáncer de próstata. Además, la implementación y validación de pruebas moleculares y biomarcadores como el 4Kscore y el Stockholm3 representan un paso adelante en la estratificación del riesgo, permitiendo una mejor diferenciación entre pacientes con alto riesgo de enfermedad significativa y aquellos con probabilidades bajas de progresión. Es fundamental llevar a cabo estudios específicos en poblaciones hispanas para evaluar el rendimiento y la aplicabilidad de estas herramientas en nuestros entornos, considerando las diferencias genéticas, epidemiológicas y de acceso a la atención médica.

El futuro del tamizaje del CaP se orienta hacia un enfoque más preciso y personalizado, que combine métodos de imagen avanzados, biomarcadores y herramientas de predicción de riesgo para maximizar los beneficios y minimizar los daños. La colaboración entre investigadores, clínicos y sistemas de salud será clave para lograr una implementación eficiente y equitativa de estas innovaciones, asegurando que todos los pacientes puedan beneficiarse de una atención oncológica de calidad.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Guía No GPC-2013-21 Bogotá: Minsalud; 2013 n.d.
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo - Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2020. Bogotá: CAC; 2021 2020.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
4. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer J Clin* 2025;75:10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
5. Ito K, Oki R, Sekine Y, Arai S, Miyazawa Y, Shibata Y, et al. Screening for prostate cancer: History, evidence, controversies and future perspectives toward individualized screening. *Int J Urol* 2019;26:956–70. DOI: 10.1111/iju.14039 .
6. Basourakos SP, Gulati R, Vince RA, Spratt DE, Lewicki PJ, Hill A, et al. Harm-to-Benefit of Three Decades of Prostate Cancer Screening in Black Men. *NEJM Évid* 2022;1 DOI: 10.1056/evidoa2200031.
7. Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Méd Res Opin* 2016;32:1663–9. DOI: 10.1080/03007995.2016.1198312
8. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Parizi MK, Laukhtina E, Klemm J, et al. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2024;7:697–704. DOI: 10.1016/j.euo.2023.12.005
9. Krilaviciute A, Becker N, Lakes J, Radtke JP, Kuczyk M, Peters I, et al. Digital Rectal Examination Is Not a Useful Screening Test for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2023; 6:566–73. DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.008
10. Sokoll LJ, Chan DW. PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN Its Discovery and Biochemical Characteristics. *Urol Clin North Am* 1997;24:253–9. DOI: 10.1016/s0094-0143(05) 70370-0
11. 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. *J Urol* 1994; 151:1283–90. DOI:10.1016/s0022-5347(17)35233-3.
12. Renzetti R. Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) update. *Curr Opin Urol* 1999;9:583–4. DOI:10.1097/00042307-199911000-00035.
13. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Heal Organ* 2008;86:317–9. DOI:10.2471/blt.07.050112.
14. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43–51. DOI 10.1016/j.eururo.2019.02.009.
15. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int* 2019;123:854–60. DOI:10.1111/bju.14580.
16. Martin RM, Turner EL, Young GJ, Metcalfe C, Walsh EJ, Lane JA, et al. Prostate-Specific Antigen Screening and 15-Year Prostate Cancer Mortality: A Secondary Analysis of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331:1460–70. DOI:10.1001/jama.2024.4011.
17. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725–32. DOI:10.1016/s1470-2045(10)70146-7.
18. Auvinen A, Tammela TLJ, Mirtti T, Lilja H, Tolonen T, Kenttämies A, et al. Prostate Cancer Screening With PSA, Kallikrein Panel, and MRI: The ProScreen Randomized Trial. *JAMA* 2024;331:1452–9. DOI:10.1001/jama.2024.3841.
19. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Méd Clin North Am* 2018;102:199–214. DOI:10.1016/j.mcna.2017.11.001.
20. Halpern JA, Shoag JE, Artis AS, Ballman KV, Sedrakyan A, Hershman DL, et al. National Trends in Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Volumes Following the US Preventive Services Task Force Guidelines Against Prostate-Specific Antigen Screening. *JAMA Surg* 2017; 152:192. DOI:10.1001/jamasurg.2016.3987.
21. Tsodikov A, Gulati R, Etzioni R. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med* 2018;168:608–9. DOI:10.7326/l17-0738.
22. Nordström T, Annerstedt M, Glaessgen A, Carlsson S, Clements M, Abbadi A, et al. Repeated Prostate Cancer Screening Using Prostate-Specific Antigen Testing and Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2354577. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.54577.
23. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1240–9. DOI:10.1016/s1470-2045(21)00348-x.

24. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcrona U, Carlsson SV, Egevad L, et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *N Engl J Med* 2022;387:2126–37. DOI:10.1056/nejmoa2209454.
25. Vigneswaran HT, Eklund M, Discacciati A, Nordström T, Hubbard RA, Perlis N, et al. Stockholm3 in a Multiethnic Cohort for Prostate Cancer Detection (SEPTA): A Prospective Multicentered Trial. *J Clin Oncol* 2024;42:3806–16. DOI:10.1200/jco.24.00152.
26. Josefsson A, Månsson M, Kohestani K, Spyrtou V, Wallström J, Hellström M, et al. Performance of 4Kscore as a Reflex Test to Prostate-specific Antigen in the GÖTEBORG-2 Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2024;86:223–9. DOI:10.1016/j.eururo.2024.04.037.
27. Hugosson J, Godtman RA, Wallstrom J, Axcrona U, Bergh A, Egevad L, et al. Results after Four Years of Screening for Prostate Cancer with PSA and MRI. *N Engl J Med* 2024;391:1083–95. DOI:10.1056/nejmoa2406050.
28. Hao S, Discacciati A, Eklund M, Heintz E, Östensson E, Elfström KM, et al. Cost-effectiveness of Prostate Cancer Screening Using Magnetic Resonance Imaging or Standard Biopsy Based on the STHLM3-MRI Study. *JAMA Oncol* 2023;9:88–94. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.5252.
29. Hao S, Heintz E, Östensson E, Discacciati A, Jäderling F, Grönberg H, et al. Cost-Effectiveness of the Stockholm3 Test and Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Microsimulation Study. *Eur Urol* 2022;82:12–9. DOI:10.1016/j.eururo.2021.12.021.
30. Beyer K, Leenen R, Venderbos LDF, Helleman J, Denijs F, Bramer W, et al. Health Policy for Prostate Cancer Early Detection in the European Union and the Impact of Opportunistic Screening: PRAISE-U Consortium. *J Pers Med* 2024;14:84. DOI:10.3390/jpm14010084.
31. Björnebo L, Nordström T, Discacciati A, Palsdottir T, Aly M, Grönberg H, et al. Association of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors With Prostate Cancer Mortality. *JAMA Oncol* 2022;8:1019–26. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.1501.
32. Nordström T, Aly M, Clements MS, Weibull CE, Adolfsson J, Grönberg H. Prostate-specific Antigen (PSA) Testing Is Prevalent and Increasing in Stockholm County, Sweden, Despite No Recommendations for PSA Screening: Results from a Population-based Study, 2003–2011. *Eur Urol* 2013;63:419–25. DOI:10.1016/j.eururo.2012.10.001.