

Screening para cáncer de próstata: Aportes recientes y recomendaciones de las principales organizaciones de salud.

*Prostate Cancer Screening: recent contributions
and recommendations from the principals health organizations*

Tristán Dellavedova. *Especialista jerarquizado en Urología*

FUCDIM (Fundación Urológica Córdoba para la Docencia e Investigación Médica)

En marzo de 2009, el *New England Journal of Medicine* dio a conocer los resultados de dos trabajos, uno norteamericano y otro europeo, muy novedosos por ser los primeros en evaluar en forma prospectiva los resultados de *screening* y mortalidad en cáncer de próstata,^{1,2} un tema largamente discutido. Los mismos aportan datos en alguna medida contradictorios, que llevaron a que muchos países cambiaran las pautas con respecto al *screening* del cáncer de próstata (CaP).

El *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO) se realizó entre 1993 y 2001, incluyendo 76.693 hombres de 55 a 74 años de 10 hospitales de EEUU. Se comparó *screening* anual vs control y fue diseñado para determinar los posibles beneficios de realizar PSA y TR periódicamente, en la mortalidad de CaP. Sus resultados no demostraron reducción de muertes por CaP en el grupo de *screening* a 7 y 10 años, aunque sí un **22% de incremento en el diagnóstico de CaP en este grupo**. Como riesgos relacionados al *screening*, se citan las molestias causadas por el tacto rectal y la extracción de sangre, los riesgos derivados de procedimientos diagnósticos (ecografía transrectal y biopsia) hasta los propios del tratamiento, como muerte, incontinencia urinaria o disfunción sexual. Los investigadores del ensayo llegaron a la conclusión de que en **el grupo de screening no se logró disminuir la mortalidad por CaP en comparación con el grupo control**¹.

El análisis de los resultados incluye probables explicaciones respecto de la falta de reducción en la mortalidad, siendo las más importantes el alto porcentaje de *screening* en el grupo control ("contaminación" del 40 al 52%), el hecho de que 44% de dicho grupo tenía uno o más dosajes de PSA previos al inicio del estudio y sobre todo, que el tiempo de seguimiento fue insuficiente para que se manifestaran los beneficios de la detección temprana por *screening*¹. El análisis de *US Preventive Services Task Force*, que se pronuncia contra el *screening*, reconoce que el período de tiempo necesario para que se manifieste un beneficio en la mortalidad debe ser mayor a 10 años³.

Conflictos de interés: ninguno

Conflicts of interest: none

FUCDIM (Fundación Urológica Córdoba para la Docencia e Investigación Médica)
Wenceslao Paunero 2193 Rogelio Martínez Córdoba (XHPB5014) (Argentina)
Tel. Fax (0351) 469 9335 E mail fucdim@fucdim.com.ar

El segundo trabajo, el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) tuvo como objetivo evaluar el efecto del *screening* con PSA en la mortalidad por CaP y constituye el primer trabajo con nivel de evidencia 1 al respecto. Comenzó a principio de los años 90 y tuvo un seguimiento aproximado de 9 años. La muestra fue de 162.387 hombres de 7 países europeos (Finlandia, Suecia, Italia, Holanda, Bélgica, Suiza y España). Los resultados demostraron que en el grupo de *screening* **aumentó el diagnóstico de CaP localizado, se redujo en 41% el diagnóstico de CaP avanzado, hubo mayor número de tumores con Gleason menor o igual a 6, y se obtuvo una reducción relativa de 20% en la mortalidad por CaP**, todo ello asociado con cierto riesgo de sobrediagnóstico. Se estimó que para prevenir una muerte por CaP se debió realizar *screening* a 1.410 pacientes y tratar a 48, siendo estos datos similares al uso de la mamografía para cáncer de mama y al estudio de sangre oculta en materia fecal para cáncer colorrectal. El mayor beneficio fue para hombres entre 55 y 69 años, y la tasa de sobrediagnóstico (definido como detección en hombres que no hubieran tenido síntomas en su vida) fue de 30 a 50% en el grupo de *screening*. Los efectos adversos más importantes del *screening*, sobrediagnóstico y sobretratamiento, son mucho más comunes que en cáncer de mama, colorrectal o de cuello de útero. El estudio demuestra que se disminuyó la mortalidad por CaP al realizar el *screening*, pero que la realización del mismo debe tener en cuenta la cobertura a la población, el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento, la calidad de vida, los costos y la ecuación costo-efectividad ².

Ambos trabajos tuvieron, según analistas de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), un defecto común, incluyeron a muy pocos hombres con alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata avanzado, como son aquellos con antecedentes familiares o afroamericanos, que son justamente quienes se beneficiarían del diagnóstico temprano a través del *screening*. Mark Kawachi, a cargo de las Guías Para la Detección Temprana de CaP de la NCCN, declaró que “el test de PSA ha salvado miles de vidas y continúa siendo una herramienta importante en la lucha contra el CaP”, y agregó que “es más probable que disminuyamos la mortalidad del CaP si nos enfocamos en hombres jóvenes que tienen mayor posibilidad de muerte por CaP que por otras causas, y en diagnosticar tumores agresivos”. Estas guías concluyen di-

ciendo que “no hay una respuesta correcta sobre el PSA para cada persona, pero que cada hombre debe tomar una decisión bien consensuada con su médico” ^{4,5}.

Los avances en diagnóstico del cáncer de próstata en los últimos años han provocado un aumento en la detección del mismo. A partir de 1980, cuando el PSA pudo ser dosable en suero, el uso del mismo como herramienta diagnóstica, asociado con las mejoras técnicas de la biopsia prostática (de la “sextante” hasta la biopsia “por saturación”) y la disminución del punto de corte del PSA, todo ha llevado a detectar mayor número de neoplasias. Surge entonces el tema del sobrediagnóstico. Se estima que la tasa de sobrediagnóstico es de 27% a los 55 años y de 56% a los 75 años ^{28,29,30}. Para Stephen Jones, no existe el concepto de sobrediagnóstico, sino que se hace o no se hace el diagnóstico. Lo importante, para él, citando a Carroll, es “desvincular la detección de la enfermedad del tratamiento, porque son procesos separados” ⁶. Esto debe conllevar una mayor educación e información al paciente, ya que actualmente 90% de los hombres con CaP eligen alguna forma de tratamiento activo (cirugía, radioterapia u hormonoterapia ³¹). Por este motivo, se deben incrementar los esfuerzos para ofrecer tratamiento activo sólo a pacientes potencialmente curables con CaP clínicamente significativo y riesgo significativo de muerte por esta enfermedad ⁷.

Uno de los inconvenientes de diagnosticar y no tratar la enfermedad es decidir qué alternativas se les pueden ofrecer a los pacientes: Por un lado, la observación atenta (*watchful waiting*), actualmente en desuso por la pasividad que implicaba intervenir sólo ante enfermedad sintomática, y por otro lado la vigilancia activa (*active surveillance*), sólo aplicable a pacientes de bajo riesgo, con estrictos criterios de inclusión, variables según los diferentes autores, pero con la posibilidad de hacer el rescate con tratamiento activo ante indicadores de progresión. Las desventajas de esta última opción son la falta de estudios con seguimiento a largo plazo que la avalen, el riesgo de subestadificación por biopsia (comparado con la pieza quirúrgica) que es de 27 al 57%, la falta de precisión de criterios de inclusión actuales, ya que 8 a 20% de los tumores podrían no ser curables (por margen positivo o enfermedad extraprostática), y por último el impacto psicológico que genera en el paciente el diagnóstico, la incertidumbre y ansiedad ante cada control, y el deterioro en la calidad de vida del paciente ^{7,8,32,33,34,35}. Hay datos que avalan que una

gran proporción de pacientes con CaP localizado sin tratamiento tienen una evolución clínica favorable y expectativa de vida normal^{40,41,42}, aunque estos resultados empeoran con el seguimiento a largo plazo⁴³. Los criterios actuales para clasificar a tumores como “significativos” son por los datos de la biopsia^{44,45,46,47,48,49,50,51} o por nomogramas que incorporan otros datos, como PSA y estadio clínico^{52,53,54,55,56}. De todos ellos, el grado tumoral (Gleason) es el factor pronóstico más fuerte^{37,44}; el volumen tumoral, que se considera significativo si es mayor a 0,5 cc, se asocia con posibilidad de recidiva bioquímica y progresión^{38,39}. La evidencia actual sugiere que la combinación de PSA, estadio clínico y Gleason de la biopsia aumentan la habilidad para predecir estadio patológico y resultados tras el tratamiento^{51,52,53,57}.

A la luz de los dos estudios antes mencionados, muchas organizaciones médicas y urológicas, asistenciales o académicas, han modificado sus algoritmos. Por ejemplo, el *National Health Service* (NHS) del Reino Unido considera que **en screening de cáncer de próstata, los beneficios no superan a los riesgos, por lo que recomienda que no se introduzca en su país un programa de screening para esta patología**⁹. Se basan en la declaración de 10 principios que deberían regir un programa nacional de *screening*, desarrollados por Wilson y Jungner de la Organización Mundial de la Salud, en 1968. Estos son:

1. La condición es un importante problema de salud.
2. Su historia natural es bien conocida.
3. Es reconocible en estadios tempranos.
4. Su tratamiento es mejor en estadios tempranos.
5. Se dispone de tests apropiados.
6. Existen tests aceptables.
7. Hay recursos para hacer frente a las anormalidades detectadas.
8. El screening se hace a intervalos repetidos cuando el comienzo es insidioso.
9. La posibilidad de dañar es menor que la de beneficiar.
10. La relación costo-beneficio es aceptable.

Según el NHS, el cáncer de próstata cumple solo la primera condición⁹. En EEUU, la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) actualizó sus recomendaciones respecto de screening y cáncer de próstata a fines del 2008, y tras analizar los datos disponibles (no estaban publicados los resultados de PLCO y ERSPC) concluyó que **la evidencia actual es insuficiente** para evaluar el balance entre beneficios y daños del *screening* de CaP en menores de 75 años y a la vez se manifiesta **en contra del screening en hombres de 75 años o más**, porque los daños son mayores que los beneficios³.

Otras organizaciones médicas de los EEUU, como la *American Medical Association*, el *American College of Preventive Medicine*, el *American College of Physicians* y la *American Academy of Family Physicians* recomiendan discutir los beneficios potenciales y daños conocidos del *screening*, considerar las preferencias del paciente e **individualizar las decisiones de screening**³.

Por el contrario, la *American Cancer Society* recomienda **ofrecer PSA y tacto rectal anualmente** a todos los hombres mayores de 50 años, o desde los 45 años para afroamericanos y quienes tengan antecedentes familiares, y comenzar a los 40 años para quienes tengan múltiples familiares de primer grado con CaP a edad temprana¹⁰.

La *National Comprehensive Cancer Network* de EEUU aconseja **hacer evaluación de riesgo** con antecedentes familiares, medicación, enfermedades prostáticas previas, valores de PSA e isoformas, resultados de biopsia y velocidad de PSA. **Independiente del riesgo, sugiere comenzar con PSA y tacto rectal a los 40 años** para tener un valor basal, si el mismo es mayor a 1 ng/ml, o el paciente es afroamericano o tiene antecedentes familiares, debe repetirlo anualmente, pero si el PSA es menor a 1 ng/ml, debe reevaluarse a los 45 años de edad¹¹. Está demostrado que el valor de PSA basal es un factor predictivo de CaP más importante que la raza o la historia familiar⁽²¹⁾ y que el valor de PSA a los 40 años es predictivo de diagnóstico de cáncer muchos años después^{25,26}. Los antecedentes familiares tienen en cuenta la cercanía y el número de personas afectadas y la edad al diagnóstico¹⁵; se ha encontrado que los CaP familiares tienen un curso más agresivo, con mayor grado y estadio al diagnóstico y mayor riesgo de muerte por la enfermedad^{22,27,28}. A diferencia de lo recomendado por la USPSTF, el *screening* en mayores de 75 años

no se desaconseja, sino que se debe evaluar en forma individual, ya que ante tumor agresivo, el test de PSA tiene beneficios sustanciales²⁰.

La *American Urological Association* modificó sus pautas en 2009, introduciendo dos cambios principales: bajó a **40 años la edad para comenzar el screening** y a 35 años para aquellos con antecedentes familiares o afroamericanos, y **eliminó el punto de corte para el valor de PSA**; el mismo es un dato más a tener en cuenta además de los antecedentes familiares, historia de biopsia previa negativa, edad y grupo étnico¹². De hecho, existen calculadores en Internet donde se cargan los datos e informa la posibilidad de diagnóstico histológico de CaP, y la probabilidad de que éste sea de alto riesgo¹³.

La Asociación Europea de Urología (AEU) adoptó las conclusiones del ERSPC y **reconoce los beneficios del screening en términos de reducción de la mortalidad, así como los efectos adversos del sobrediagnóstico y sobretratamiento**, que fueron cuantificados por primera vez en el marco de un estudio randomizado¹⁴.

La AEU formuló las siguientes declaraciones:

- *El CaP es un problema importante y una de las principales causas de mortalidad masculina. Sin embargo, los datos publicados hasta el momento son insuficientes para recomendar la adopción de screening poblacional como política de salud pública debido al gran efecto de sobretratamiento.*
- *El sobrediagnóstico lleva potencialmente a sobretratamiento, por ello, los urólogos deben desarrollar métodos seguros de vigilancia y monitoreo sin terapias invasivas. Éstas, de ser necesarias deben ser ajustadas a las necesidades del paciente y pronóstico de su enfermedad.*
- *Los algoritmos de screening actuales son insuficientes para detectar tumores agresivos que necesitan tratamiento, y se requieren con urgencia nuevos marcadores diagnósticos, pronósticos y de imágenes.*
- *La AEU aconseja a hombres que consideren hacer screening con PSA obtener previamente información de riesgos, beneficios y valoración individual de los mismos.*
- *La AEU desea dar apoyo a la investigación de protocolos confiables de active surveillance para cáncer de bajo*

*riesgo, marcadores pronósticos y terapias individualizadas para otorgar cuidados óptimos a los pacientes*¹².

Las Organizaciones del Cáncer de Próstata de América declararon que “a pesar de los últimos datos, la detección temprana y el tratamiento apropiado del cáncer de próstata clínicamente significativo sigue siendo una prioridad crítica, en especial en pacientes de alto riesgo”⁵.

Actualmente existen dos trabajos prospectivos randomizados, uno norteamericano (*US Prostate Intervention Versus Observation Trial-PIVOT*) y otro inglés (*UK Prostate Testing for Cancer and Treatment Study-PTCTS*) para identificar características de CaP diagnosticado por *screening* que pronostiquen malos resultados y sean indicadores de tratamiento y para comparar beneficios a largo plazo de tratamiento inmediato versus diferido en CaP detectado por *screening*³.

Las Guías para Detección Temprana de Cáncer de Próstata de la NCCN²⁰ incluyen puntos a discutir con el paciente respecto de los pros y contras del *screening*. Presentan al cáncer de próstata como el cáncer más frecuente en hombres mayores, excluyendo al de piel¹⁶, dan datos de incidencia (en EEUU, 1 hombre de cada 6)¹⁷, factores a tener en cuenta para indicar biopsia, posibilidad de PSA “falso positivo” (con PSA >4 ng/ml, sólo 1 cada 3 hombres tienen cáncer)¹⁸, y de “falso negativo” (ante PSA <4 ng/ml, 1 de cada 7 pacientes tiene cáncer de próstata)¹⁹. Reconoce que el *screening* se ha asociado con un cambio en el estadio del CaP al diagnóstico, comparado con la era pre-PSA, ya que actualmente 75% de los tumores son localizados, lo cual es mucho más que los detectados sólo por tacto rectal^{23,24,36,37,38,39} y que el uso del PSA puede, en parte, haber contribuido a la disminución en la mortalidad del CaP²⁰.

Intentando resumir toda esta información, se podría decir que no hay evidencia que avale la realización de *screening* con PSA y tacto rectal para cáncer de próstata como política de salud pública, pero sí se puede recomendar y realizar el *screening* individual, particularmente en pacientes con mayor riesgo, siempre que se provea al paciente de una completa información sobre los beneficios y riesgos derivados del mismo. Es aconsejable, al momento de pensar en indicar una biopsia prostática, tener en cuenta otros elementos además del valor aislado de PSA, como sus isoformas, antecedentes familiares, edad, raza e historia de

biopsias previas negativas. Al indicar un tratamiento para el CaP, se deben tener en cuenta las características del tumor y si el mismo es de bajo riesgo, ofrecer al paciente opciones menos invasivas, aclarando las limitaciones de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andriole GL, Grubb RL, Buys SS y col.: Mortality results from a randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *NEJM* 360(13):1310-1319; 2009.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and Prostate Cancer Mortality in a Randomized European Study. *NEJM* 360(13):1320-1328; 2009.
3. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Task Force Recommendations. Consultado el 01/10/09 en www.ahrq.gov/clinic/uspstff08/prostate/prostaters.htm
4. NCCN stresses importance of PSA-testing in high-risk men. Consultado el 08/10/09 en www.nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=218
5. PSA testing and patients at risk: the NCCN speaks. Consultado el 08/10/09 en www.prostatecancerinfolink.net/2009/08/10/psa-testing-and-patients-at-risk
6. Jones SJ.: Prostate cancer: are we over-diagnosing or under thinking?. *Eur Urol* 53(1):10-12, 2008.
7. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A et al Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: from Definitions to Clinical Implications. *Eur Urol* 55(6):1321-1332; 2009.
8. Mohd Zam NAB, Hoon Tan P, Gee Sim H y col.: Correlation between prostate needle biopsies and radical prostatectomy specimens: can we predict pathological outcome?. *Pathology* 40(6):586-591; 2008.
9. United Kingdom, National Health Service, Cancer Screening Programmes, Prostate Cancer. Consultado el día 01/10/2009 en www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/index.html
10. American Cancer Society Guidelines for the early detection of Cancer. Prostate Cancer. Consultado el 01/10/09, en www.cancer.org/docroot/ped/content/acs_cancer_detection_guidelines
11. Mohler J, Amling CL, Bahnson RR y col.: National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines on Oncology. Prostate Cancer, 2009.
12. Carroll P, Albertsen PC, Greene K y col.: Prostate Specific Antigen, Best Practice Statement: 2009 Update. American Urological Association, 2009.
13. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C y col.: Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 98(8):529-534; 2006.
14. Anders-Abrahamsson P, Artibani W, Chapple CR y col.: EAU position statement on screening for prostate cancer. *Eur Urol* 56(2):270-271; 2009.
15. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A. Detection of Life –Threatening Prostate Cancer Using Prostate Specific Antigen Velocity During a Window of Curability. *J Natl Cancer Inst* 98(21): 1521-1527; 2006.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E y col.: Cancer Statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 56:106-130; 2006.
17. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, 2007. Consultado en www.seer.cancer.gov/csr/1975_2004.
18. Andriole GL, Grubb RL, Buys SS y col.: Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: Findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97:433-438; 2005.
19. Thompson IM y col.: Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with initial PSA of 3 ng/ml or lower. *JAMA* 294:66-70; 2005.
20. Kawachi M, Babaian RJ, Bahnson RR y col.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection, 2010.
21. Mondo DM, Roehl KA, Loeb S y col.: Which is the most important risk factor for prostate cancer: Race, family history or baseline PSA level? *J Urol* suppl 179:abstract 417; 2008.
22. Klein EA, Kupelian PA, Witte JS.: Does a family history of prostate cancer result in more aggressive disease?. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1:297-300; 1998.
23. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR.: 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* 151:1283-1290; 1994.
24. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, y col.: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening. *JAMA* 270: 948-954; 1993.
25. Loeb S, Roehl KA, Antonor JA y col.: Baseline

- prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 67:316-320; 2006.
26. Lilja H, Ulmert D, Bjork T.: 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*; 25:431-436; 2007.
 27. Bratt O.: Hereditary Prostate Cancer: clinical aspects. *J Urol* 168:906-913; 2002.
 28. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD y col.: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3367-3371; 1992.
 29. Ciatto S, Gervassi G, Bonardi R.: Determining overdiagnosis by screening with DRE/TRUS or PSA (Florence pilot studies 1991-1994) *Eur J Cancer* 41:411-416; 2005.
 30. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 19:175-182; 2008
 31. Cooperberg MR, Broening JM, Kantoff PW y col.: Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. Sixth Cambridge Conference on Innovations and Challenges in prostate cancer. *J Urol* 178:514-519; 2007.
 32. Draisma G, Boer S, Otto SJ y col.: Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the ERSPC. *J Natl Cancer Inst* 95:868-873; 2003.
 33. Etzioni R, Penson DF, Legler JM y col.: Overdiagnosis due to prostate—specific antigen screening: lessons from US prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 94:981-986; 2002.
 34. Ragavan N, Philip J, Balasubramanian SP y col.: A randomized, controlled trial comparing lidocaine periprostatic nerve blok, diclofenac suppository and both for transrectal ultrasound guided biopsy of prostate. *J Urol* 174 510-515; 2005.
 35. Sanda MG, Dunn RL, Michalsky J et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate cancer survivors. *N Engl J Med* 358:1250-1261; 2008.
 36. Etzioni R, Bulati R, Falcon S y col.: Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the US: a surveillance modeling approach. *Med Decis Making* 28: 323-332; 2008.
 37. Zincke H. Re: Is tumor volume and independent predictor of progression following radical prostatectomy?. *J Urol* 151:435-436; 1994.
 38. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW y col.: Is tumor volume and independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow up. *J Urol* 149:1478-1482; 1993.
 39. Brawn PA, Speights VO, Kuhl D. Prostate specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates. *Cancer* 68:1592-1597; 1991.
 40. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE.: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 274:626; 1995.
 41. Coley CM, Barry MJ, Fleming C y col.: Early detection of prostate cancer: II estimating the risks, benefits and costs. *Ann Intern Med* 126:468-473; 1997.
 42. Klotz L.: Active surveillance with selected delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 24:46-53; 2006.
 43. Johansson JE, Andren O, Andersson SO y col.: Natural history of early localized prostate cancer. *JAMA* 291:2713-2718; 2004.
 44. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M y col.: Pathological and clinical findings to predict tumor extent of non palpable (stage T1c) prostate cancer. *Cancer* 71:3582-3588; 1993.
 45. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC.: Correlation of pathologic findings with progression after radical prostatectomy. *Cancer* 71:3582-3597; 1993.
 46. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot y col.: Prediction of progression following radical prostatectomy: A multivariate analysis of 721 men with long term follow-up. *Am J Surg Pathol* 20:286-290; 1996.
 47. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330:242-249; 1994.
 48. Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF.: The percentage of positive biopsy cores as a predictor of disease recurrence in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 96:1258-63; 2005.
 49. Ochiai A, Troncoso P, Chen ME y col.: The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended prostate biopsy: Implications for expectant management. *J Urol* 174: 2164-2173; 2005.

50. Cheng L, Poulos CK, Pan CX.: Preoperative prediction of small volume cancers (less than 0.5 cc) in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 174:898-902; 2005.
51. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM y col.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 58:843-850; 2001.
52. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM y col.: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:766-772; 1998.
53. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP y col.: The University of California, San Francisco Cancer of the prostate risk assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 173:1938-1843; 2005.
54. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA y col.: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 351:125-132; 2004.
55. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B y col.: Pretreatment PSA Velocity and risk of death of prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 294:440-450; 2005.
56. Stamey TA, Freiha FS, Mc Neal JE y col.: Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 71: 933-938; 1993.
57. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP y col.: Combination of prostate specific antigen, clinical stage and cancer: A multiinstitutional update. *JAMA* 277:1445-1453; 1997.