

EL CRIBADO DEL CANCER DE PRÓSTATA.

Situación del cáncer de próstata en España

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en los hombres españoles, con más de 25000 nuevos diagnósticos anuales ¹. Cuatro de cada cinco casos se diagnostican en varones mayores de 65 años, por lo que el aumento en la esperanza de vida y el envejecimiento de la población conllevan un importante aumento en el número de casos. Durante los años 70 y 80, se observa un crecimiento gradual en las tasas estandarizadas de 1,3% al año ². Sin embargo, a partir del año 1990, la tendencia de ascenso se hace más pronunciada (7% anual) y de forma mucho más llamativa en varones menores de 65 años, en los que la incidencia asciende un 14,6% cada año ². Este aumento de incidencia se ha relacionado con el cambio en las técnicas diagnósticas y en especial la difusión del test de PSA, que conlleva un aumento en el número de casos detectados, incluyendo aquellos menos agresivos con un comportamiento más o menos silente ^{2;3}. La mortalidad por este tumor muestra una tendencia descendente desde mediados de los años 90, determinada por el diagnóstico precoz y los avances terapéuticos ⁴. A pesar de este descenso, unos 5500 varones fallecen cada año a consecuencia de este tumor en nuestro país, lo que supone un 2,8% del total de defunciones registradas en la población masculina española ⁵.

El cribado de cáncer de próstata: eficacia y efectos adversos

La decisión de implantar un Programa organizado de cribado de cáncer, y también la oferta de este cribado de manera oportunista, debe estar basada en el cumplimiento de unos requisitos relativos a la enfermedad (enfermedad importante y con una fase pre-sintomática detectable), a la prueba de cribado (simple, segura, válida), a la demostración del beneficio del cribado (reducción de la mortalidad por el cáncer que se criba) y a un balance favorable entre estos beneficios y los posibles efectos adversos del cribado (falsos positivos, falsos negativos, sobrediagnóstico, etc.) ⁶. El estándar para demostrar la eficacia de un cribado de cáncer es el ensayo controlado aleatorizado con la mortalidad por el cáncer en cuestión como resultado principal. Los diseños observacionales son susceptibles de sesgos ampliamente conocidos que limitan su validez.

El cribado de cáncer de próstata mediante determinación del antígeno prostático específico (PSA) ha sido motivo de una larga controversia por su utilización generalizada de manera oportunista, especialmente en determinados países, sin tener resultados de ensayos que demostraran su eficacia (su beneficio) y por la existencia de indicios claros de efectos adversos importantes (sobrediagnóstico) en cuanto a su frecuencia y consecuencias ^{7;8}. La facilidad de realizar el cribado, una simple determinación sanguínea, ha tenido, con toda seguridad, un papel relevante en esta amplia difusión.

La publicación en 2009 de los primeros resultados del *US Prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) screening trial* ⁹ y del *European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC)* ¹⁰ y de las posteriores actualizaciones con mayor seguimiento (13 y 11 años

respectivamente) ^{11;12} han aportado valiosa información sobre este cribado pero no han despejado todas las dudas.

El estudio PLCO, con una estrategia de cribado intensiva (PSA anual más tacto rectal los primeros 4 años y con punto de corte del PSA de 4ng/mL) no ha demostrado una reducción de la mortalidad por cáncer de próstata mientras que el estudio ERSPC, con una estrategia menos intensiva (PSA cada 4 años con punto de corte de 3 ng/mL) ha demostrado una reducción de mortalidad por el tumor estadísticamente significativa del 21% (RR 0,70, IC95% 0,68-0,91; última actualización ⁷). En esta última actualización, la reducción en términos absolutos a los 11 años de seguimiento ha sido de 1,07 muertes por 1000 hombres y el NNI ⁶ para prevenir una muerte por cáncer de próstata es de 1055. El beneficio se observa en el grupo de edad de 55-69 años pero no por encima ni por debajo de este rango ¹⁰ y tarda más de 9 años en materializarse ¹².

Los dos ensayos coinciden, sin embargo, en un significativo aumento de los casos diagnosticados en el grupo cribado en comparación con el grupo control. Este exceso puede ser debido, principalmente, a dos motivos: al adelanto en el momento del diagnóstico (lead time) de tumores que se hubieran diagnosticado posteriormente o al sobrediagnóstico (diagnóstico mediante cribado de tumores que no hubieran tenido un diagnóstico clínico). En el ERSPC se observó un exceso de casos del 63% en el grupo cribado (RR 1,63, IC95% 1,57-1,69) con una diferencia absoluta de 34,8 casos por 1000 hombres a los 11 años de seguimiento y con un NND ⁷ de 35 para evitar una muerte ¹². El sobrediagnóstico se estimó en este ensayo en el 50% de los casos detectados mediante el cribado ¹³. En el PLCO, el exceso relativo de tumores de próstata fue del 12% (RR 1,12, IC95% 1,07-1,17) ¹¹ sin que se evitara ninguna muerte.

Aunque el sobrediagnóstico ya conlleva en sí mismo efectos adversos en forma de impacto psicológico o de complicaciones de las biopsias de estudio, las mayores consecuencias se derivan del tratamiento de estos casos. El tratamiento del cáncer de próstata se asocia a efectos secundarios (disfunción eréctil, incontinencia urinaria, complicaciones cardiovasculares, muerte) en un porcentaje significativo de casos ¹⁴ que hay que considerar claros efectos adversos del cribado en los casos sobrediagnosticados.

Otro de los efectos adversos del cribado, los falsos positivos, fueron del 12-13% después de 3-4 rondas de cribado ¹⁵ y en el ERSPC, el 76% de las biopsias de próstata realizadas no detectaron cáncer ¹⁰.

La divergencia entre los resultados de estos dos ensayos puede ser debida a diferencias en el diseño y ejecución de los estudios ¹⁶ y, principalmente, a la importante "contaminación" (realización de cribado oportunista) del grupo control en el PLCO que diluye el posible efecto del cribado. El 52% del grupo control en el PLCO ⁹ se cribó con PSA mientras que en el ERSPC los resultados publicados se refieren sólo a un centro y sitúan la "contaminación" en el 20% ¹⁷⁻⁴⁸. Un factor que, al contrario, puede haber favorecido al cribado es el desequilibrio en favor de tratamiento en centros universitarios frente a no universitarios en el grupo cribado del ERSPC ¹⁹.

Un último elemento a tener en cuenta es que la historia natural de este cáncer, con un largo lead-time (4-8 años) ²⁰, determina la necesidad de un largo seguimiento para tener una cuantificación sólida de los potenciales beneficios y efectos adversos de este cribado y de su balance.

Las diferencias apuntadas en el diseño y ejecución en estos ensayos, con un impacto evidente en el resultado principal objetivo de los ensayos, y los problemas metodológicos de otros ensayos de menor tamaño ^{15;20} plantean, por otra parte, dudas sobre la utilidad de los metanálisis en casos como éste ^{21;22}.

En conclusión, los datos publicados hasta el momento sugieren un posible beneficio moderado del cribado de cáncer de próstata con PSA que se acompaña de efectos adversos importantes, mucho mayores que en cualquier otro cribado de cáncer, en forma de sobrediagnóstico principalmente. Es prudente esperar análisis adicionales que confirmen el beneficio y permitan una mejor cuantificación del balance beneficios/efectos adversos antes de recomendar la generalización o no de este cribado. En todo caso, parece necesario investigar estrategias para disminuir el sobrediagnóstico y/o el sobretratamiento del cribado con PSA (marcadores que permitan seleccionar que casos biopsiar o tratar) ²³.

Referencias

- (1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, and Parkin DM. Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. 2010. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer. IARC CancerBase No.10.
- (2) Larranaga N, Galceran J, Ardanaz E et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3: iii83-iii89.
- (3) Andren O, Garmo H, Mucci L et al. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. *Br J Cancer* 2009; 100: 170-173.
- (4) Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Martin VE, Candau BR . [Recent changes in prostate cancer mortality in Spain. Trends analysis from 1991 to 2005]. *Actas Urol Esp* 2008; 32: 184-189.
- (5) Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer and Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por Cáncer y Otras Causas en España. Año 2010. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2010.pdf>
- (6) Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. (http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacion_al.pdf)

- (7) Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Lessons From U.S. Prostate Cancer Incidence Trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981-90.
- (8) Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998 Dec;9(12):1297-300.
- (9) Andriole GL, Grubb RL, III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
- (10) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
- (11) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012 Jan 6;104:125-32.
- (12) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *New England Journal of Medicine* 2012 Mar 14;366(11):981-90.
- (13) Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RAM, Schroder FH, et al. Lead Times and Overdetection Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Estimates From the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2003 Jun 18;95(12):868-78.
- (14) Moyer VA. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012 May 21.
- (15) Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011 Oct 7.
- (16) Schroder FH, Roobol MJ. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol* 2010 Jul;58(1):46-52.
- (17) Ciatto S, Zappa M, Villers A, Paez A, Otto SJ, Auvinen A. Contamination by opportunistic screening in the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *BJU Int* 2003 Dec;92 Suppl 2:97-100.
- (18) Otto SJ, van der Crujisen IW, Liem MK, Korfage IJ, Lous JJ, Schroder FH, et al. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2003 Jun 20;105(3):394-9.
- (19) Wolters T, Roobol MJ, Steyerberg EW, van den Bergh RC, Bangma CH, Hugosson J, et al. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. *Int J Cancer* 2010 May 15;126(10):2387-93.

- (20) Finne P, Fallah M, Hakama M, Ciatto S, Hugosson J, de Koning H, et al. Lead-time in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur J Cancer* 2010 Nov;46(17):3102-8.
- (21) Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011 Mar;107(6):882-91.
- (22) Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
- (23) Thompson IM, Tangen CM. Prostate Cancer - Uncertainty and a Way Forward. *New England Journal of Medicine* 2012 Jul 18;367(3):270-1.