

Evidencias del screening de cáncer de próstata con PSA

Evidence in prostate cancer screening with PSA

Juan Ignacio Monzó Gardiner*, Fernando Secin**

*Servicio de Urología, Sección Uro-oncología, Hospital Dr. Federico Abete, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

** Servicio de Urología, Sección Uro-oncología, Hospital Dr. Federico Abete, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Servicio de Urología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas-CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Recientemente, el United States Preventative Services Task Force (USPSTF) publicó un trabajo desestimando el beneficio del screening en cáncer de próstata mediante el dosaje del antígeno prostático específico (PSA) sérico¹. Los autores llegan a esta controvertida conclusión basándose en 5 ensayos clínicos, 4 de ellos con cuestionamientos metodológicos severos².

Tanto la American Urological Association y la Society Urologic Oncology han expresado su preocupación y rechazo a dicha recomendación, argumentando la mala calidad de los trabajos que cuestionan el screening con PSA.

Sin embargo, es obligado reconocer que los dos trabajos con el mayor número de casos en el mundo, el European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)³ y el PLCO⁴ (prostate, lung, colorectal and ovarian), han arrojado resultados contradictorios en cuanto a los beneficios del screening.

Frente a esta controversia: ¿cómo debemos afrontar los urólogos una enfermedad que para el año 2030 podría llegar a afectar a 1.7 millones de personas y pudiendo ocasionar 499.000 muertes por año en todo el mundo?⁷

Antes de entrar en el análisis de los ensayos clínicos mencionados, es interesante observar cómo han evolucionado la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata a lo largo de las últimas décadas, período de máxima expansión de este test. Según los datos publicados por GLOBOCAN⁷ (International Agency for Research on Cancer, World Health Organization) en 2008 y analizados por Center y cols.⁸, en ese año se calcularon 899.000 nuevos casos diagnosticados de cáncer de próstata y 258.000 muertes por esta causa. El 72% de todos los casos y el 53% de todas las muertes ocurrieron en los países desarrollados, representando menos del 20% de la población mundial. En cuanto a la tendencia en la incidencia se observó un aumento en 32 países de los 40 estudiados, con un promedio de cambio porcentual anual desde el 2-3% en Suecia, Reino Unido y Tailandia, hasta el 12-16% en China, Corea y Lituania. La incidencia se estabilizó en Estados Unidos, Canadá (excepto Quebec), Australia y Nueva Zelanda como también en numerosos países de Sudamérica, norte de Europa y Asia. Sin embargo, la mortalidad disminuyó en 27 de los 53 países incluidos en el análisis de esta variable, aumentó en 16 y se mantuvo estable en los restantes 10. La disminución se observó en Estados Unidos, Oceanía, oeste de Europa y en algunas naciones del norte europeo. El aumento generalmente ocurrió en países localizados en Europa central y del este, partes de Asia y África. Puntualmente en Latinoamérica la mortalidad aumentó en Brasil, Colombia y Ecuador, disminuyó en Argentina, Chile y Costa Rica y se mantuvo estable en México. Si tomamos como ejemplo a EE.UU., observamos que el promedio del cambio porcentual anual ha sido de -4,3%, lo que arroja un descenso en la mortalidad por cáncer de próstata en un poco más del 40% en una década.

La mortalidad por cáncer de próstata muestra una tendencia decreciente en los países más desarrollados, mientras que el efecto contrario ocurre en los países en desarrollo. Estas diferencias podrían ser explicadas, al menos en parte, por las mejoras en los tratamientos y/o por el diagnóstico del cáncer en estadios más tempranos. Sin embargo, es muy difícil discernir cuál de estos factores ha tenido mayor impacto en las mejoras de la supervivencia. Los avances en los tratamientos potencialmente curativos, como son la cirugía y la radioterapia, se producen junto con la masificación del uso del PSA a mediados de la década del 80. Esto ha motivado el desarrollo de estudios prospectivos y aleatorizados tanto en los Estados Unidos de Norteamérica como en Europa cuyos resultados contradictorios han profundizado la controversia.

Modelos matemáticos para evaluar el impacto del PSA en el descenso de la mortalidad por cáncer de próstata en EE.UU. adjudican al screening entre un 45% y un 70% de responsabilidad directa sobre esta tendencia⁹.

Otros 3 modelos publicados por el mismo grupo de investigadores adjudican a los tratamientos (cirugía, radioterapia y hormonoterapia) un impacto de tan solo del 16% al 23% en el descenso de la mortalidad por cáncer de próstata¹⁰. Sin embargo, estos datos resultan aún insuficientes para brindar un nivel de evidencia que respalde esta conducta.

Incluso, dependiendo del modelo matemático utilizado y de la prevalencia del cáncer de próstata en la población evaluada, el screening ha demostrado adelantar el momento del diagnóstico de cáncer prostático (lead time) entre 5,4 y 10 años promedio, con un sobrediagnóstico de la enfermedad de entre un 23% y un 66% con todas las potenciales complicaciones derivadas del sobretratamiento¹¹. De todos modos, ni el ERSPC ni el PLCO han publicado aún sus resultados acerca del impacto del screening sobre la calidad de vida.

En gran medida, parte de las recomendaciones del USPSTF se basan en los trabajos incluidos también en el metaanálisis de la Cochrane¹². Para esta revisión se incluyeron las investigaciones sobre screening de Quebec^{13,14}, Norrköping^{15,16}, Stockholm^{17,18}, PLCO⁴ y ERSPC³. Los tres primeros trabajos, además del PLCO, tienen serios problemas metodológicos y de diseño, poniendo en duda la validez de los resultados de este metaanálisis¹⁹.

En la misma revisión se califican a los trabajos de Quebec, Norrköping y Stockholm como ensayos con

alto riesgo de sesgos y al PLCO y ERSPC como de bajo riesgo¹². No queda claro, entonces, por qué fueron incluidos esos trabajos en el metaanálisis, cabiéndole la misma consideración al USPSTF.

De hecho, hasta las publicaciones del PLCO y ERSPC en el año 2009, los 3 primeros ensayos clínicos no habían sido considerados determinantes para tomar alguna decisión acerca del valor del screening y, el hecho de que estos datos estén incluidos en un metaanálisis no los hace más válidos, sino que solo relativizan el valor de este último.

El trabajo prospectivo y aleatorizado del grupo de Göteborg con 20.000 hombres de entre 50 y 64 años, demostró una reducción relativa en la mortalidad cáncer específica a favor del screening del 44% frente al grupo control (IC 95%: 0,39-0,82; $p=0,002$)²⁰. Aquí, el dosaje de PSA sérico se realizó cada 2 años en el grupo screening (en vez de cada 4 años como en el resto de los países que componen el ERSPC) y el seguimiento fue de 14 años. Asimismo, 293 hombres necesitaron ser invitados a participar del screening (NNS) y 12 necesitaron ser diagnosticados con cáncer de próstata para prevenir una muerte por la enfermedad. Es posible que este brazo del estudio ERSPC haya mostrado mejores resultados que el ERSPC a favor del screening, dada la menor edad (50 a 64 versus 55 a 69 en el global del ERSPC) de los pacientes involucrados y la mayor probabilidad de recibir tratamiento con intento curativo con cirugía o radioterapia. Esto sugeriría que el screening podría ser menos beneficioso en hombres >65 años, lo cual es consistente con el hallazgo que la prostatectomía radical no confiere un beneficio de supervivencia tan evidente en comparación con la observación en hombres en este rango etario²¹. El número necesario de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata para prevenir una muerte por la enfermedad no está demasiado alejado del de otros estudios de screening como el del uso de la mamografía para prevenir la muerte por cáncer de mama, cuyo NNT es de 10 y, un NNS de 377 para mujeres entre 60-69 años, de 1339 para mujeres entre los 50-59 años, con un RR (Riesgo Relativo) de 0,68 y 0,86 respectivamente^{22,23}.

En una actualización reciente del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)²⁴ con mayor tiempo de seguimiento (92% de los pacientes con seguimiento a 10 años y 57% a 13 años), se observó que la incidencia de cáncer de próstata fue de 9,66 casos/100.000 habitantes en el grupo screening y de 5,95 casos/100.000 habitantes en el grupo control (RR en el grupo screening: 1,63, IC

95%: 1,57-1,69). El exceso de incidencia se produjo a expensas de un mayor número de tumores bien diferenciados. La incidencia de tumores avanzados (T3, T4 o M+) y tumores agresivos (Gleason 8 a 10) fue menor en el grupo screening. La reducción del riesgo relativo a morir por cáncer de próstata fue del 21% a favor del screening (IC 95%: 0,68-0,91, $p=0,001$). Luego de ajustar los resultados eliminando los sesgos de selección y aquellos pacientes que no adhirieron al protocolo, la diferencia se amplió hasta un 29%. El porcentaje de pacientes con Gleason ≥ 7 fue mayor en el grupo control (45,2%) frente al grupo screening (27,8%), junto con un 40% más de incidencia de pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica. El número de hombres que necesitaron ser invitados a participar del screening para prevenir una muerte por cáncer de próstata fue de 936. El número de hombres que necesitaron ser diagnosticados para prevenir una muerte por la enfermedad fue de 33. Esto representa una mejora en los resultados comparados con la presentación del año 2009³, cuyos valores eran de 1410 y 48, respectivamente. Sin embargo, no se encontró una reducción en la mortalidad por cáncer en los pacientes seguidos durante 13 años (RR 1,09, IC 0,87-1,36), lo que sugiere que las diferencias de resultados entre el ERSPC y el PLCO no estaban relacionadas con la duración del seguimiento.

El estudio PLCO (prostate, lung, colorectal and ovarian) publicado inicialmente en el año 2009⁴ y actualizado en enero de 2012, alcanzando 13 años de seguimiento, no encontró ninguna evidencia a favor del screening en cuanto al beneficio en la mortalidad por cáncer de próstata²⁵.

Sin embargo, el 44% de los pacientes en ambos grupos se realizaron al menos un PSA en los tres años previos al inicio del estudio, constituyendo un gran problema metodológico denominado "efecto pre-screening". Continúa, además, con el dosaje de PSA ocurrido durante el estudio en el grupo control, llegando hasta un 52% de los pacientes. El menor porcentaje de tumores T3 y Gleason alto en el estudio PLCO comparado con el ERSPC pudo estar en relación con este efecto pre-screening. Estos sesgos hacen que el estudio PLCO caiga en descrédito dentro de la comunidad urológica¹⁹.

Lo que resulta por demás interesante es que el 92% de los pacientes a los que se les diagnosticó cáncer de próstata en el grupo control, presentaron una enfermedad localizada. Posiblemente la contaminación del grupo control haya tenido un impacto significativo en la falta de reducción en la mortalidad entre los grupos.

Además, los sesgos de este trabajo podrían reducir la potencia del estudio a un 40-50%, obteniendo como consecuencia un riesgo muy alto de caer en un error tipo 2 (error tipo β o falso negativo)¹⁹.

Recientemente, Crawford y cols. publicaron un subanálisis de la misma base de datos del PLCO comparando ambos grupos pero entre pacientes con ninguna o mínima morbilidad frente a aquellos con al menos una comorbilidad significativa. Los resultados demostraron una reducción significativa en la mortalidad cáncer específica a favor del screening (22 muertes frente a 38; hazard ratio ajustado: 0,56; IC 95%: 0,33-0,95; $p=0,03$) con una NNT a 10 años de 5²⁶.

Se debe reconocer que éste es un análisis post-hoc y es un generador de hipótesis. Sin embargo, abre un interrogante sobre el verdadero potencial beneficio del screening en la población adecuada⁶. Estos datos nunca fueron incluidos en la revisión del USPSTF.

Ahora bien, surge un interrogante que la comunidad médica necesita esclarecer: ¿los ensayos clínicos para evaluar el uso del PSA como método de screening podrán obtener suficiente calidad metodológica como para diferir una conclusión contundente ya sea a favor o en contra de su utilización? ¿Son suficientes los datos epidemiológicos, los tiempos de seguimiento y los modelos matemáticos para adjudicar al PSA el descenso en la mortalidad en algunos países?

La respuesta parece inconclusa, pero desestimar de forma total el uso de PSA para la detección precoz del cáncer de próstata parece una medida desacertada que solo genera confusión entre los pacientes y los médicos.

El impacto de la erradicación completa del PSA como screening podría venir acompañado de un incremento de hasta un 75% de enfermedad avanzada con el consecuente aumento de pacientes sintomáticos, de la utilización de bloqueo hormonal y sus consecuencias, y el enorme gasto en tratamientos paliativos²⁷.

Desde nuestra práctica clínica habitual, podemos mejorar los resultados en la detección precoz del cáncer realizando una mejor selección de pacientes, informando adecuadamente sobre los beneficios y consecuencias del screening, optimizando el uso del PSA para reducir el número de biopsias innecesarias (PSA libre/total, velocidad y o densidad de PSA, etc.) y, por sobre todas las cosas, desligando la necesidad de tratamientos agresivos para tumores indolentes.

Mientras tanto, estos resultados deben movilizar a la comunidad urológica a continuar investigan-

do sobre los beneficios y riesgos del screening con PSA. Además, la investigación deberá estar dirigida a la búsqueda de nuevos marcadores inmunogenéticos que mejoren la sensibilidad y especificidad del PSA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chou R, Croswell JM, Dana T, y cols. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; 155(11):762-771.
2. Walsh PC. Re: Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *J Urol.* 2012; 187(4):1267-1268.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, y cols; ESRPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366(11):981-990.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, y cols; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(2):125-132.
5. AUA: http://www.auanet.org/content/press/press_releases/article.cfm?articleNo=266. Acceso el 12/05/12
6. Messing EM, Albertsen P, Andriole GL Jr, y cols. The Society of Urologic Oncology's reply to the US Preventative Services Task Force's recommendation on PSA testing. *Urol Oncol.* 2012; 30(1):117-119.
7. Ferlay J, Shin HR, Bray F, y cols. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
8. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, y cols. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012; 61(6):1079-1092.
9. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, y cols. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(2):175-181.
10. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, y cols. The prostate cancer conundrum revisited: Treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer.* 2012 May. [Epub ahead of print]
11. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, y cols. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(6):374-383.
12. Ilic D, O'Connor D, Green S, y cols. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011; 107(6):882-891.
13. Labrie F, Candas B, Dupont A y cols. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38:83-91.
14. Labrie F, Candas B, Cusan L y cols. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004; 59:311-318.
15. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, y cols. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004; 46:717-724.
16. Varenhorst E, Carlsson P, Capik E, y cols. Repeated screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *Acta Oncol* 1992; 31:815-821.
17. Kjellman A, Akre O, Norming U, y cols. Dihydrotestosterone levels and survival in screening-detected prostate cancer: a 15-yr follow-up study. *Eur Urol* 2007; 53:106-111.
18. Kjellman A, Akre O, Norming U, y cols. 15-Year follow up of a population based prostate cancer screening study. *J Urol* 2009; 181:1615-1621.
19. Kwiatkowski M, Klotz L, Hugosson J, y cols. Comment on the US Preventive Services Task Force's draft recommendation on screening for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012; 61(4):851-854.
20. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, y cols. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(8):725-732.
21. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, y cols. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian

- prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1144-1154.
22. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD001877.
23. Nelson HD, Tyne K, Naik A, y cols. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:727-737.
24. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, y cols; ESRPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012; 366(11):981-990.
25. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, y cols; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(2):125-32.
26. Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, y cols. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(4):355-61.
27. Catalona WJ, D'Amico AV, Fitzgibbons WF, y cols. What the U.S. Preventive Services Task Force Missed in Its Prostate Cancer Screening Recommendation. *Ann Intern Med*. 2012. [Epub ahead of print]