

EL CÁNCER DE PRÓSTATA CONFINADO AL ÓRGANO: DIAGNÓSTICO EXCESIVO Y TRATAMIENTO INNECESARIO

César David Vera Donoso^a

Fechas de recepción y aceptación: 28 de marzo de 2011, 3 de mayo de 2011

Resumen: El sobrediagnóstico y el sobretratamiento son, muy probablemente, los efectos adversos más importantes del cribado en el cáncer de próstata. Asociadas a ellos tenemos que aceptar incertidumbres negativas en cuanto a la calidad de vida, el costo y la rentabilidad. Un porcentaje importante de los pacientes –aproximadamente un 40%– se encuadran dentro de lo que llamamos grupo de *bajo riesgo de progresión*. Este “cáncer” no implica una progresión inexorable a la metástasis y la muerte, por lo tanto su mejor forma de tratamiento sea, probablemente, la vigilancia clínica.

Palabras clave: cáncer de próstata, bajo riesgo, vigilancia.

Abstract: Over-diagnosis and over-treatment are very likely the most significant adverse effects of screening on prostate cancer. Associated with them we have to accept negative uncertainties as to the quality of life, cost and profitability. A significant percentage of patients –approximately 40%– falls within what we call low-risk group for progression. This «cancer» does not imply an inexorable progression to metastasis and death and therefore its best form of treatment is likely clinical surveillance.

Keywords: prostate cancer, low risk, monitoring.

^a Servicio de Urología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.
E-mail: cdveradonoso@gmail.com.



INTRODUCCIÓN

La irrupción de la determinación sérica del PSA como método de detección del cáncer de próstata (CaP) en la década de los ochenta y el consecuente desarrollo de la técnica de biopsia prostática en sextante mediante agujas finas dirigidas con ecografía transrectal, junto a una demanda social *in crescendo* para la detección precoz de la enfermedad, ocasionaron un incremento sustancial de los casos con diagnóstico de adenocarcinoma prostático.

Incidencia y prevalencia

La incidencia del CaP en Europa es variable. Ello es debido a que en una población determinada, este parámetro está influenciado por factores de riesgo no modificables (**raza y edad**) y otros que sí lo son (**programas de cribado o detección precoz con PSA, indicaciones de la biopsia prostática y número de cilindros por biopsia**). Esto origina una tasa más o menos alta de detección de tumores prostáticos según la región que se analice.

El CaP es la tercera localización tumoral más frecuente en varones españoles (excluyendo los tumores de piel no melanoma) y la tercera causa de muerte por cáncer, en ambos casos por detrás de los cánceres de pulmón y colorrectal. Se estima que uno de cada seis varones desarrollará CaP a lo largo de su vida (1). La probabilidad de desarrollar un CaP aumenta con la edad, de forma que **nueve de cada diez casos aparecen en mayores de 65 años**. Si se realiza una autopsia a cadáveres de ochenta años que han muerto por otras causas, cerca del 80% de estos sujetos mostrarán este tipo de cáncer. El cáncer latente aumenta un 1% cada año a partir de los 50 años. La **carga de enfermedad** [BoD (*burden of disease*)] es una medida de salud pública que toma en cuenta la mortalidad y la morbilidad de una enfermedad que se evalúa a través de los años de discapacidad ajustada (**DALYs**), y en España la mayor parte de esta carga de enfermedad es atribuible a los cánceres de pulmón, colorrectal, mama, estómago y próstata (2). Todos estos datos nos dan una idea de la magnitud social del problema.

En España se detectan al año 18.872 nuevos casos de cáncer de próstata (81 casos cada 100.000 habitantes). Así se desprende del primer Registro Nacional de Cáncer de Próstata, que ha sido presentado en el LXXVI Congreso Nacional de Urología, celebrado en Málaga, en junio de 2011.



ESTAMOS DIAGNOSTICANDO EN EXCESO

La segunda parte de este artículo comienza con una interrogación, a la espera de que se publiquen los datos del estudio PIVOT (*Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial*), pero la primera parte de mi análisis ya se puede escribir en afirmativo: **Estamos diagnosticando en exceso**. En abril del 2009, el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* publicó su informe acerca del cribado y la mortalidad en el CaP en Europa (3). En su análisis de los datos de siete centros europeos, el cribado con PSA se asoció a una reducción absoluta significativa de 0,71 muertes por cáncer de próstata cada 1000 hombres, después de un promedio de seguimiento de 8,8 años (media de 9,0). Este hallazgo se corresponde con una reducción relativa del 20% en la tasa de mortalidad por cáncer de próstata para los hombres, con edades comprendidas entre 55 y 69 años en el momento de entrar en el estudio, un promedio de intervalo de detección de 4 años y una tasa de cumplimiento del 82% entre los que aceptaron la oferta de cribado. Para evitar una muerte por cáncer de próstata, tendrían que ser controlados 1.410 hombres (en realidad se sometieron al cribado 1.068); además, deberían ser tratados otros 48 hombres. El elevado número de individuos que habría que tratar podría reducirse, si se evitaran el diagnóstico y el tratamiento de los cánceres indolentes durante la fase de cribado o si se mejorara el tratamiento en los restantes hombres con CaP. **La tasa de sobrediagnóstico del cáncer de próstata** (definida como el diagnóstico en los hombres que no presentarán síntomas relacionados con el CaP durante su vida) se estima que **llega hasta un 50% en el grupo de cribado** (4). Se ha calculado de modo consistente la tasa de sobrediagnóstico (un tercio de los cánceres detectados en cribado) mediante la identificación de cánceres de próstata posiblemente indolentes según sus características clínicas y patológicas (5, 6 y 7).

El **sobrediagnóstico y el sobretratamiento son, muy probablemente, los efectos adversos más importantes del cribado en el cáncer de próstata**, manifestándose de modo mucho más común que en los cribados de cánceres de mama, colorrectal o cervical (8). Y asociados a ellos tenemos que aceptar incertidumbres negativas en cuanto a la calidad de vida, el coste y la rentabilidad.

De lo que actualmente llamamos cáncer de próstata, un porcentaje importante de los pacientes se encuadra dentro del grupo de bajo riesgo de progresión. En el estudio PIVOT, estos pacientes representan un 43% del total de casos de cáncer de próstata clínicamente confinado al órgano. Lo que descubre este ensayo es que este “cáncer” no conlleva una progresión inexorable hacia la metástasis y la muerte. Y ya no podemos soslayar nuestra responsabilidad, argumentando que tenemos que intervenir porque no podemos ver la diferencia. Este aumento del número de las personas diagnosticadas con



cáncer de próstata en España tiene graves consecuencias. Coloca la carga psicológica del diagnóstico de cáncer a miles de personas y genera en ellas un miedo innecesario. Pero además distrae atención, tiempo y recursos materiales que son necesarios para identificar y centrarnos en los tumores que necesitan un tratamiento más agresivo o tratamientos individualizados, cuando nuestros enfoques actuales no tienen éxito. El cáncer de próstata es una enfermedad grave, pero **tenemos que redefinir lo que es realmente el cáncer de próstata.**

Todas las intervenciones que realizamos para encontrar y tratar el CaP tienen un coste muy alto para nuestra sanidad pública o privada. Los urólogos indicamos y evaluamos biopsias que se realizan sólo para asegurarnos ante un PSA (antígeno prostático específico) anormalmente alto que no representa un cáncer porque el 70% de las biopsias son negativas. Al exigir una mayor sensibilidad para la detección de cáncer, bajamos nuestro umbral para la biopsia. Aparentemente, el coste es benigno y bien recibido, pero en realidad no lo es. Porque cuando le comunicamos al paciente que su biopsia es negativa para cáncer de próstata pero que debemos vigilarlo porque no lo hemos descartado del todo, aquél sigue en su espiral de ansiedad a la espera de una nueva biopsia, con cada vez más cilindros, hasta que aparece algún cilindro positivo que *tranquiliza más al médico que al propio paciente*, quien se ve abocado a un tratamiento posiblemente innecesario. Todos los procedimientos de diagnóstico tienen costes directos (gastos financieros, de oportunidad, etc.) e indirectos (tiempo fuera del trabajo y estar alejados de las familias, por ejemplo), y se asocian a un riesgo de complicaciones y consecuencias emocionales negativas.

¿ESTAMOS TRATANDO A QUIEN NO LO NECESITA?

Existe un número creciente de formas de tratar el cáncer de próstata localizado (prostatectomía radical –abierta retropúbica o perineal, laparoscópica o robótica–, terapia hormonal, radioterapia externa o braquiterapia, crioterapia o vigilancia activa) y cada una de ellas tiene un valor de control oncológico y unas repercusiones sobre la calidad de vida del enfermo. La prostatectomía radical es la más agresiva y eficaz de todas ellas. Así, las principales opciones terapéuticas deben ser analizadas de forma diferenciada, con el objeto de conseguir un ajuste óptimo de éstas entre la situación personal de cada enfermo y el tratamiento que recibe (9, 10 y 11). Desafortunadamente, a pesar de estos logros terapéuticos, las **consecuencias de la enfermedad y del propio tratamiento prescrito tienen un gran impacto en la calidad de vida del paciente durante años** (12).

El reciente Congreso Anual de la Asociación Norteamericana de Urología en Washington tuvo un capítulo que el firmante, presente en la sala de conferencias, podría ca-



lificar de histórico. El 17 de mayo de 2011, el Dr. Timothy Wilt, profesor de Medicina en la Universidad de Minnesota e investigador principal del Centro para la Investigación de Resultados en Enfermedad Crónica del Departamento de Asuntos de los Veteranos, presentó los resultados del estudio PIVOT (*Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial*: 'Cáncer de próstata, intervención frente a observación'). Estos resultados eran esperados con ansiedad por la comunidad urológica. Por eso, luego de su escueta y precisa presentación, un silencio lleno de interrogantes inundó la sala ocupada por miles de asistentes.

Iniciado en 1994, este estudio encontró a 5.023 pacientes elegibles en 52 centros médicos de todo Estados Unidos, pero de manera sorprendente –o no– solo 731 hombres aceptaron entrar en el ensayo para ser sometidos, de manera aleatoria, a prostatectomía radical o conducta expectante. Para ser elegibles, los pacientes debían tener menos de 75 años, cáncer de próstata clínicamente localizado y un valor de PSA menor de 50 ng/mL. La edad media fue de 67 años, y casi una tercera parte eran afroamericanos. Aproximadamente, el 85% de la población del estudio se describió como totalmente activa. La media y la mediana del PSA fueron 10,2 ng/ml y 7,8 ng/ml, respectivamente. Según la clasificación de riesgo tumoral, que incorpora los valores de PSA, Gleason y estadio del tumor, en torno al 40% tenían tumores de bajo riesgo, el 33% tumores de riesgo intermedio y el 22% tumores de alto riesgo.

Los investigadores completaron el reclutamiento en 2002 y siguieron a los pacientes hasta el año 2010 (con una mediana de seguimiento de 10 años). Se determinaron las tasas acumulativas de muerte en momentos específicos del seguimiento mediante el análisis por intención de tratar.

Los nuevos hallazgos provienen de un análisis final de 12 años. Tras este periodo, 354 de los 731 hombres (48,4%) habían muerto, con una reducción absoluta en la mortalidad general y la mortalidad específica de la enfermedad, aproximadamente del 3% en el grupo de la prostatectomía radical en comparación con el grupo de observación. En concreto, la reducción absoluta de la mortalidad general fue del 2,9% (un hazard ratio de 0,88) y la reducción absoluta de la mortalidad del cáncer de próstata fue del 2,7% (HR = 0,63), valores que no son estadísticamente significativos.

El efecto de la cirugía en la mortalidad general y en la mortalidad específica de la enfermedad no varió con la edad, la raza, la autopercepción del estado de salud o la presencia de comorbilidades. Tampoco hubo un efecto significativo de la cirugía en las tasas de mortalidad de los hombres cuando se clasificaron sólo por sus puntuaciones de Gleason (6 o menos frente a 7-10).

En los hombres con **enfermedad de bajo riesgo**, hubo una diferencia absoluta de la mortalidad del cáncer de próstata entre los grupos de tratamiento de **1,4% a favor de la observación**. Pero en los hombres con **enfermedad de alto riesgo**, la diferencia



absoluta fue del **8,4%, en favor de la cirugía**, una diferencia que es importante, pero en la frontera de la significación estadística. Una transmisión de audio y las diapositivas de la presentación plenaria del Dr. Wilt están disponibles en el sitio web de la AUA.

He dicho antes que, posiblemente, no fuera llamativo el hecho de que en los Estados Unidos de América la mayoría (75%) de los hombres mayores de 75 años de edad con CaP de bajo riesgo sean tratados de modo agresivo, usualmente con radioterapia, cirugía o deprivación androgénica (ADT), a pesar de que serían buenos candidatos para una actitud expectante (13 y 14). Esto se debe a que el sistema sanitario de aquel país es peculiar y no homologable a los sistemas europeos. Con independencia de si son “mínimamente invasivos” o realizados por expertos, estos tratamientos suelen ser costosos y no están exentos de riesgos para la calidad de vida del paciente (15). Este abordaje podría ser aceptable en hombres en riesgo importante de morir de su enfermedad, pero **no en aquellos que nunca se hubieran enterado de su cáncer de próstata si no se les hubiera realizado una biopsia.**

Existe una gran diferencia entre la incidencia y la mortalidad del cáncer prostático. Por ejemplo, durante el año 2007, en Estados Unidos se diagnosticaron 218.900 casos nuevos, y el número de defunciones fue de 27.050 (16). El riesgo que tiene un hombre de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida se sitúa entre el 15 y el 20%, con un riesgo de muerte del 3% (17). Por lo tanto, está comprobado que muchos pacientes que tienen cáncer de próstata mueren con su cáncer de próstata pero no por causa de él, y además mantienen una calidad de vida aceptable. *La alta tasa de comorbilidad y la subsiguiente alta tasa de mortalidad competitiva de muchos pacientes contraindica (porque los hace inútiles) los tratamientos primarios.*

La vigilancia expectante ha tenido aplicación y predicamento en los países nórdicos (18-21). Los estudios basados en pacientes de esos países son los que han brindado la información más completa sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y que rehusaron un tratamiento primario con prostatectomía o radioterapia. Recientemente, Ladjevardi y cols. evaluaron la supervivencia relativa en hombres con CaP potencialmente curable, provenientes del Registro Nacional de Cáncer de Próstata en Suecia (22). Un total de 31.903 hombres con tumores potencialmente curables (T1-T3, N0/NX, M0/MX, edad < 75 años, y antígeno prostático específico [PSA] < 20 ng/ml) fueron estudiados. De ellos, 19.606 (60,8%) fueron tratados con intención curativa y 12.645 (39,2%) recibieron tratamiento hormonal o manejo expectante. Concluyeron que **la supervivencia de los hombres con tumores bien diferenciados está cerca de la supervivencia de la población general, independientemente del tratamiento**, pero el resultado es sombrío para los hombres que tienen tumores pobremente diferenciados, con independencia del tratamiento que se aplique. **No obs-**



tante, los hombres con tumores pobremente diferenciados parecen beneficiarse más de un tratamiento curativo que los hombres con tumores bien diferenciados.

Pero hemos de analizar de manera preferente nuestra realidad. En España, el coste de los procedimientos terapéuticos para el cáncer de próstata se sitúa en torno a los 6.000 euros para la prostatectomía radical y la braquiterapia (23). En este trabajo de la Comunidad Autónoma de Cataluña, pertenecían al grupo de bajo riesgo el 43,3% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical, el 25,5% de los que recibieron radioterapia externa y el 96,7% de los pacientes que recibieron braquiterapia. En el informe de 2010 no se incluyó el coste de la prostatectomía radical robótica, que solo en material fungible añade casi 3.000 euros por paciente, sin contar el precio de la amortización de un robot quirúrgico cuyo importe de adquisición es un millón ochocientos mil euros, si es de cuatro brazos. *Grosso modo*, si multiplicamos este resultado por la mitad de los pacientes que se diagnosticaron en España el año 2010 (bajo riesgo), concluimos que su coste terapéutico ha sido 54 millones de euros. ¿Es un dispendio de recursos? Si se rescata 1/3 de los pacientes sometidos a vigilancia, aún encontramos un gasto de 42 millones de euros en tratamientos no necesarios.

Además, algunos tratamientos causarán daños colaterales al paciente. **Y nuestra obligación es entender que este informe del estudio PIVOT no es una “mala noticia”, sino una “buena noticia”,** porque aunque tal vez lesione muchos intereses, nos señala el camino en la búsqueda de la verdad –nos saca del error– y del beneficio de los pacientes. En primer lugar, debemos aceptar que el cribado de la población y las exploraciones diagnósticas detectan un número considerable de tumores indolentes y lesiones de comportamiento clínico benigno, además de la enfermedad potencialmente letal. Sólo entonces tendremos la seguridad de que podemos y debemos abordar el problema.

¿Cuál es el camino?

Lo que necesitamos ahora en el campo del cáncer de próstata es la unión de los médicos y científicos de todas las disciplinas implicadas para reducir la mortalidad por CaP y el diagnóstico de CaP. Debemos abogar por la innovación en el diagnóstico y la gestión, impulsados por la ciencia, y restringir la indicación de las biopsias prostáticas. Un campo importante en este objetivo es la genética, que nos puede llevar a la diferenciación de fenotipos entre tumores agresivos e indolentes.

Hemos de desarrollar herramientas para reclasificar la enfermedad como indolente en el momento del diagnóstico. Posiblemente, como sugieren Esserman y Thompson (24,) hemos de plantear la eliminación del uso de la palabra *cáncer* y sustituirla por una



expresión como *tumor IDLE* (lesiones indolentes de origen epitelial) para la enfermedad de bajo riesgo (25).

Asimismo, hay que proponer, tal como sugieren las guías de la NCCN, la vigilancia activa o expectante como la primera opción terapéutica en los pacientes de bajo riesgo.

Por último, y no menos importante, se ha transmitir tranquilidad a los pacientes y mantener la calma ante un tumor que es, evidentemente, el menos malo entre los malos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herranz F, Arias F, Arrizabalaga M, Calahorra FJ, Carballido J, Diz R et al. El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. II. Presentación y diagnóstico. *Actas Urol Esp.* 2003; 27(5): 335-44.
2. Fernández de Larrea Baz N, Álvarez Martín E, Morant Ginestar C, Gènova Male-ras R, Gil A, Pérez Gómez B, López Abente G. Burden of disease due to cancer in Spain. *BMC Public Health.* 2009; 9: 42.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, Van Der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, De Koning HJ, Auvinen A. ERSPC INVESTIGATORS. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med.* 26 de marzo de 2009; 360(13): 1320-8.
4. Draisma G, Boer R, Otto SJ et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 868-78.
5. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Loddington P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Sweden section. *Int J Cancer.* 2007; 120: 170-4.
6. Roemeling S, Roobol MJ, Kattan MW, Van Der Kwast TH, Steyerberg EW, Schröder FH. Nomogram use for the prediction of indolent prostate cancer: impact on screen-detected populations. *Cancer.* 2007; 110: 2218-21.
7. Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, Van Der Kwast TH, De Koning HJ, Schröder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol.* 2007; 177: 107-12.



8. Hakama M, Auvinen A. Cancer screening. In: Heggenhougen K, Quah SR, eds. *International encyclopaedia of public health*. San Diego, CA: Academic Press; 2008: 464-80.
9. Hoffman RM, Barry MJ, Standford JL, Hamilton AS, Hunt WC, Collins MM. Health outcomes in older men with localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Am. J. Med.* 2006, 119 (5): 418-25.
10. Hoffman RM, Gilliland FD, Penson DF, Stone SN, Hunt WC, Potosky AL. Crosssectional and longitudinal comparisons of health-related quality of life between patients with prostate carcinoma and matched controls. *Cancer.* 2004, 101 (9): 2011-19.
11. Penson DF, Feng Z, Kuniyuki A et al. General quality of life 2 years following treatment for prostate cancer: what influences outcomes? Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1147-54.
12. Dalkin BL, Christopher BA, Shawler D. Health related quality of life outcomes after radical prostatectomy: attention to study design and the patient-based importance of single-surgeon studies. *Urol. Oncol.* 2006, 24 (1): 28-32.
13. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2141-9.
14. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol.* 2003; 170: 1804-7.
15. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 557-66.
16. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials.* 2009; 30(1): 81-7.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56(2): 106-30.
18. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet.* 1989; 1(8642): 799-803.
19. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF JR. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer.* 1993; 72(2): 310-22.



20. Olafsdottir EJ, Tulinius H, Jonasson JG. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*. 2006; 40(4): 265-71.
21. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology*. 2000; 56(3): 442-7.
22. Ladjevardi S, Sandblom G, Berglund A, Varenhorst E. Tumour Grade, Treatment, and Relative Survival in a Population-based Cohort of Men with Potentially Curable Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2009.
23. Becerra Bachino V, Cots F, Guedea F, Pera J, Boladeras A, Aguiló F, Suárez JF, Gallo P, Murgui L, Pont A, Cunillera O, Pardo Y, Ferrer M; Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Organoconfinado. *Gac Sanit*. Enero y febrero de 2011; 25(1): 35-43.
24. Esserman L, Thompson I. Solving the Overdiagnosis Dilemma. *JNCI*. 2010; (9)5: 582-3.
25. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA*. 2009; 302(15): 1685-92.

