



# INAHITA

*Proyecto de Colaboración*

## *Detección Precoz del Cáncer de Próstata*

**Síntesis y Actualización de la Evidencia**  
Presentación de resultados

Tore Schersten, M. Angeles Baile,  
José Asua, Egon Jonsson

Enero 1999

**Proyecto de Colaboración INAHTA**

# **Detección Precoz del Cáncer de Próstata**

**Síntesis y Actualización de la Evidencia  
Presentación de Resultados**

Tore Schersten\*, M. Angeles Baile #  
José Asua #, Egon Jonsson\*

\* The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU).  
Sweden

# Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. (OSTEBA). Dpto de Sanidad  
del Gobierno Vasco

Enero 1999

© Copyright Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba.  
Dpto de Sanidad del Gobierno Vasco. 1999

Publicado en nombre de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA) por:

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba.  
Dpto de Sanidad del Gobierno Vasco.  
C/Donostia-San Sebastian, 1  
01010- Vitoria-Gasteiz  
Tel.: 34 945 019250  
Fax: 34 945 019192  
e-mail: [Ostebs-san@ej-gv.es](mailto:Ostebs-san@ej-gv.es)  
<http://www.euskadi.net/sanidad>

Depósito Legal: VI-654/99

Documento original en inglés, disponible en formato electrónico en el web de INAHTA : [www.inahta.org](http://www.inahta.org).

Traducido al castellano por:

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba.  
Dpto de Sanidad del Gobierno Vasco.

Este informe debe ser referenciado como: Schersten T, Baile MA, Asua J, Jonsson E. *Detección precoz de cáncer de próstata. Síntesis y Actualización de la Evidencia. Presentación de Resultados.* (Proyecto de Colaboración INAHTA). Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. 1999

La Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA) se ha formado para intercambiar la información y para emprender actividades de colaboración en la evaluación de tecnologías sanitarias. En la Reunión Anual de INAHTA en 1997; el cribado del cáncer de la próstata fue identificado por un número de agencias como apropiado para realizar un Proyecto de Colaboración INAHTA. Mientras que el informe ha sido elaborado en nombre de INAHTA, las opiniones expresadas son las de los autores y no reflejan necesariamente la opinión general de INAHTA.

### **Agradecimientos**

Los autores y las agencias implicadas en la preparación de este manuscrito agradecen y reconocen los comentarios y provechosas sugerencias a las siguientes personas, quienes revisaron el borrador del documento.

Martin Erlichman. Center for Practice and Technology Assessment, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). EE UU

Harry Handelsman. Center for Practice and Technology Assessment, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). EE UU

Maurice McGregor. Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (CETS). Canada.

Berit Mørland. The Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM) SINTEF Unimed. Noruega

Vicky Newman. Medicare Services Advisory Committee (MSAC). Australia

Ken Stein. U.K. NHS National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA). Reino Unido

Este documento está suscrito por las siguientes organizaciones, miembros de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA):

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III (AETS)  
España

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). España

Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). Canada

Assistance Publique Hôpitaux de Paris (CEDIT). Francia

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA). Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Canada

Agència d'Avaluació de Tecnologia Médica (AATM). Catalunya

Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FINOHTA). Finlandia

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. (ANAES). Francia

Medical Technology Section. Swiss Federal Office of Social Security MTS-SFOSS. Suiza

New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA). Nueva Zelanda

Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMT). Noruega

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Suecia

TNO Prevention and Health (TNO). Países Bajos

Evaluación de Tecnologías de Salud (ETESA). Chile

La Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) está auspiciando actualmente una actualización sobre el cribado del cáncer de próstata y otros servicios preventivos en EE UU, mediante el Preventive Services Task Force. EE UU.

# Índice

Resumen	6
Introducción	
Metodología	8
Cribado	9
Carga de la enfermedad	10
1. Factores de riesgo	11
2. Curso natural del cáncer de próstata	12
3. Tasas de mortalidad	13
Métodos de cribado poblacional	14
1. Tacto rectal (TR)	14
2. Ecografía transrectal (ETR)	15
3. Antígeno prostático específico (PSA)	16
Tratamiento	18
1. Prostatectomía radical	18
a. Selección del paciente	19
b. Resultados clínicos	20
2. Radioterapia	21
a. efectos secundarios	22
3. Vigilancia expectante	22
Análisis de costes	23
Consideraciones éticas	24
Discusión	26
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexo	38

## Resumen

**Objetivo:** Sintetizar la evidencia científica disponible sobre la efectividad y el coste-efectividad del cribado poblacional del cáncer de próstata.

**Métodos:** Síntesis de nueve revisiones sistemáticas de la evidencia científica sobre el cribado de cáncer de próstata realizadas por las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, pertenecientes a INAHTA y otras revisiones sistemáticas relevantes. Para actualizar la información se añadieron a la síntesis estudios primarios de alta calidad.

**Resultados:** El cáncer de próstata es un importante problema de salud pública con altos costes sociales y una considerable carga individual para el paciente. La incidencia del cáncer de próstata parece aumentar en la mayoría de los países debido a la mejoría y al uso de las pruebas diagnósticas, particularmente la determinación del antígeno prostático-específico (PSA), a un envejecimiento de la población y, probablemente, a un aumento real de la incidencia.

Generalmente, el cáncer de próstata crece lentamente y muchos hombres con la enfermedad nunca experimentarán problemas derivados de ella y morirán sin que el cáncer alcance significación clínica.

No existen métodos disponibles para distinguir entre crecimiento precoz lento, tumores benignos, y agresividad precoz, cánceres amenazantes de la vida.

El manejo del cáncer localizado se realiza mediante tres tipos de tratamientos: prostatectomía radical, radioterapia y vigilancia expectante. Los tratamientos activos, prostatectomía radical y radioterapia, se asocian con efectos secundarios significativos.

No hay evidencia de que el cribado poblacional del cáncer de próstata mejore la supervivencia. Se ha observado que mejorías en la supervivencia en hombres con enfermedad en estadio precoz podrían explicarse más por sesgos longitudinales u otros artefactos estadísticos que por un verdadero avance clínico real o mejoría en los resultados.

**Conclusión:** No se recomienda el cribado poblacional del cáncer de próstata debido a la falta de evidencia sobre sus beneficios y al importante riesgo de efectos adversos secundarios a su tratamiento.

## Introducción

El cáncer de próstata es un importante problema de salud en el mundo occidental y su incidencia está en aumento en la mayoría de los países.<sup>1</sup> El riesgo de desarrollar un cáncer de próstata aumenta con la edad, empieza a ser significativo a los 50 años elevándose después de los 65. Debido a que la extensión local a través de la cápsula raramente se asocia con síntomas, más de 50% de los pacientes presentan ya un crecimiento extracapsular local o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico clínico.<sup>2</sup> Este hecho, junto con la morbilidad asociada a la progresión del cáncer prostático, tales como la obstrucción del tracto urinario o el dolor óseo importante secundario a metástasis, ha contribuido a estimular el interés en la detección precoz con las pruebas de cribado generalmente disponibles: *tacto rectal (TR)*, determinación de marcadores tumorales, como el *antígeno prostático-específico (PSA)*, y la *ecografía transrectal (ETR)*. El valor de referencia para estas pruebas es la confirmación histológica.

Sin embargo, existe controversia entre los profesionales sanitarios sobre el cribado poblacional del cáncer de próstata en hombres asintomáticos. Aquellos a favor del cribado refieren unas mejores tasas de supervivencia en hombres con enfermedad tratada en estadio precoz con cirugía o con radioterapia radical, mientras que otros apuntan hacia la falta de datos epidemiológicos reseñables o ensayos controlados de diseño aleatorio que muestren una mejoría en la morbilidad o en la mortalidad. Por ello, queda aún por probar el beneficio de tratar cánceres de próstata detectados mediante el cribado.

En los últimos años, varias agencias de evaluación de tecnologías sanitarias han publicado revisiones sistemáticas de la evidencia científica sobre el cribado del cáncer de próstata. Este documento es una síntesis de estas revisiones, de otras revisiones críticas relevantes y de estudios primarios identificados en búsquedas bibliográficas adicionales.

## Metodología

Este informe es una síntesis de revisiones sistemáticas de la evidencia científica sobre el cribado poblacional del cáncer de próstata realizadas por agencias de evaluación de tecnologías (miembros de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias –INAHTA-) y otras revisiones relevantes. La información sobre el cribado ha sido actualizada incluyendo estudios primarios de alta calidad encontrados en la búsqueda bibliográfica realizada durante el periodo 1996 a noviembre de 1998: *Medline*, *HealthStar* y la *Cochrane Library*. Los criterios de inclusión son los establecidos por: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) *Literature Searching and Evidence Interpretation for Assessing Health Care Practices*. 1993).

### Revisiones analizadas:

- Green CJ, Hadorn D, Bassett K, Kazanjian A. *Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer*. Vancouver, B.C: Centre for Health Services and Policy Research. BC Office of Health Technology Assessment (BCOHTA). 1993.
- U.S. Congress, Office of Technology Assessment. *Costs and Effectiveness of Prostate Cancer Screening in Elderly Men*. OTA-BP-H-145 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office) 1995.
- Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (CETS). *Le Dépistage du Cancer de la Prostate: Évaluation des Avantages, des Effets Indésirables et des Coûts*. Montréal, CETS, 1995, xxii-96.
- Johansson JE, Abrahamsson PA, Adami HO, Carlsson P, Damber JE, Gustavsson O, et al. *Mass Screening for Prostate Cancer* (SBU). *Int J Cancer* 1996; Supl 9.
- Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC). *Prostate Cancer Screening*. Canberra: Commonwealth Department of Health and Family Services, Australian Health Technology Advisory Committee. 1996.
- Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J. *The Diagnosis, Management, Treatment and Costs of Prostate Cancer in England and Wales*. *Health Technol Assess* 1997; 1(3).
- Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. *Diagnosis, Management, and Screening of Early Localized Prostate Cancer*. *Health Technol Assess* 1997; 1(2).
- Oortwijn W. Preventive Technologies in the Netherlands. *The Case of Mammography Screening, PSA-screening, and Third Trimester Ultrasonography in Normal Pregnancy*. TNO Prevention and Health, 1997. (Working Paper).
- Albisu A, Lantaron G, Lecumberri D, Pertusa C, Asua J, Baile MA. *Hiperplasia Benigna de Próstata: Diagnóstico y Tratamiento*. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad Gov Vasco. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. 1997.

## Cribado

En 1951 la Comisión de EE UU sobre Enfermedades Crónicas definió el cribado como: "la presunta identificación de una enfermedad desconocida o ausente mediante la aplicación de pruebas, exámenes u otros procedimientos que pueden ser aplicados rápidamente. Las pruebas de cribado discriminan entre personas aparentemente sanas que tengan una enfermedad de aquellas que probablemente no la tengan. Una prueba de cribado no intenta ser diagnóstica. Las personas con resultados positivos o sospechosos deben ser referidas a sus médicos para el diagnóstico y el necesario tratamiento."

El objetivo fundamental del cribado es detectar una enfermedad o una alteración en un estadio precoz asintomático (estadio preclínico) para prevenir el desarrollo de la enfermedad y reducir el sufrimiento por morbilidad precoz y muerte prematura.

Se han descrito diferentes tipos de cribado <sup>3</sup>

- Cribado poblacional: programa de cribado global para un segmento completo de población, por ejemplo, ciertos grupos de edad o un determinado sexo.
- Cribado selectivo: engloba a segmentos de población de alto riesgo
- Cribado oportunista: pruebas en pacientes seleccionados utilizando instrumentos de cribado. Esto deriva de la consulta entre los paciente y los médicos.

Según Wilson y Jugner,<sup>3</sup> y modificado por Cochrane y Holand,<sup>4</sup> existen cuatro criterios que deberían tenerse en cuenta antes de considerar un cribado poblacional:

**Gravedad de la enfermedad:** El cribado debería limitarse a enfermedades importantes desde la perspectiva de la salud pública, por ejemplo, aquellas que sean frecuentes o que impliquen consecuencias graves para los individuos en términos de morbilidad y riesgo de muerte.

**Método diagnóstico:** El método de cribado debe tener alta sensibilidad, es decir, capacidad de detectar enfermedad cuando existe. También, debe ser capaz de detectar la enfermedad en un estadio precoz anterior al comienzo de los síntomas. Además de alta sensibilidad, necesita tener alta especificidad, es decir, capacidad de excluir con toda seguridad la posibilidad de enfermedad en individuos sanos.

Además, el método debe ser aceptado por el grupo invitado al cribado, no debe ser doloroso, molesto o desagradable.

**Disponibilidad de tratamiento:** Los tratamientos disponibles deben ser capaces de cambiar el curso natural de la enfermedad en sentido positivo. Idealmente, los efectos del tratamiento deberían ser documentados mediante ensayos controlados de diseño aleatorio (ECAs).

**Costes:** Los costes de un programa poblacional de cribado, incluyendo el diagnóstico y tratamiento derivado del mismo, deberían corresponderse de forma razonable con los efectos alcanzados.

## Carga de la enfermedad

Las estimaciones realizadas en 1990 sobre los 17 cánceres más importantes encontraron que el cáncer de la próstata ocupaba el sexto lugar en frecuencia entre todos los tipos de cánceres y el cuarto más frecuente en el hombre, tras el cáncer de pulmón, estómago y colo-rectal en ese orden. La incidencia estandarizada por edad más alta aparecía en Estados Unidos, seguido de Europa Occidental, Australia, y Nueva Zelanda. Todos los países asiáticos refirieron bajas tasas de incidencia.<sup>5</sup>

En 1993, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) describió las tendencias temporales sobre incidencia y mortalidad del cáncer de próstata.<sup>1</sup> La incidencia variaba siete veces, desde un 10 por 100.000 entre la población no judía de Israel a un 70 por 100.000 entre hombres suecos. Durante el tiempo de observación aumentaron tanto la incidencia como la mortalidad entre todas las poblaciones. Sin embargo, la tasa de incremento era generalmente más lenta para la mortalidad que para la incidencia.

Es imposible determinar la prevalencia real del cáncer de próstata. La frecuencia de detección de cánceres mediante autopsia oscila entre un 30% a un 40% en hombres mayores de 50 años de edad y se identifica cáncer de próstata entre el 10% al 20% de los hombres intervenidos por hiperplasia benigna de próstata.

Tabla 1: **Incidencia del cáncer de próstata usando tasas estandarizadas con la población mundial por 100.000 y año**

Pais	Tasa Cruda	Tasa estandarizada a la población mundial
Australia	70,39	51,51
Canada	86,55	64,73
Dinamarca	58,30	31,02
Francia	71,54	46,55
Alemania	35,21	25,68
Italia	50,86	24,73
Holanda	59,49	39,57
España	33,98	20,22
Suecia	119,53	55,26
Suiza	93,90	54,01
EE UU (blancos)	142,17	100,79
EE UU (negros)	116,60	136,97

**Fuente:** Internacional Agency for Research on Cancer. International Association of Cancer Registries, Cancer Incidence in Five Continents VII- 1988-92

Entre 1970 y 1984, un estudio americano analizó los años de vida perdidos por cáncer y por persona. La esperanza de vida en los hombres afectados por el cáncer de próstata disminuía en 9,1 años en 1970 y en 9,0 años en 1984 <sup>6</sup>, Se encontró una relativa menor pérdida de esperanza de vida en hombres que morían de cáncer de próstata (es decir, el cáncer de la próstata reduce menos la esperanza de vida de una persona que otros cánceres). Esto sitúa al cáncer de próstata en el último lugar de los 21 tipos de cánceres analizados .

Una gran proporción de cánceres detectados mediante cribado por PSA podrían ser cánceres latentes, que probablemente no producirían sintomatología clínica o afectarían a la supervivencia. Los estudios de necropsias en EE UU indican que existe

evidencia histológica de cáncer de próstata en casi el 30% de los hombres mayores de 50 años de edad. La prevalencia del cáncer de próstata en hombres sin conocimiento previo de cáncer prostático en vida oscila entre el 10% al 42% a los 50-59 años de edad; del 17% al 38% entre los 60-69 años; del 25% al 66% a los 70-79 años, y del 18% al 100% en hombres de 80 o más años <sup>6-9</sup>.

Sin embargo, en EE UU menos de 40.000 hombres mueren cada año por cáncer de próstata, lo que indica que sólo un grupo de tumores son clínicamente significativos en la población. Debido a que los medios para distinguir entre cánceres inocentes, progresivos y agresivos no están aún disponibles, la amplia difusión del cribado poblacional probablemente va a detectar una gran proporción de tumores con un efecto incierto en la morbilidad y mortalidad.

Las variaciones internacionales y las tendencias temporales en las tasas de incidencia pueden explicarse en parte por diferencias de edad entre las distintas poblaciones y en parte por la intensidad de los diagnósticos y la codificación. En los años 80, el antígeno prostático-específico (PSA) comenzó a utilizarse de forma amplia como método de cribado poblacional del cáncer de próstata. Cuando se observa un aumento en la tasa de incidencia después de la introducción de un nuevo método de diagnóstico o de cribado, debe esperarse una disminución subsecuente de tantos casos prevalentes como aquellos identificados en la población. Esto se ha observado recientemente en el estado de Utah (EE UU) <sup>7</sup>. Se observó un rápido incremento de las tasas de incidencia entre 1988 y 1991; en 1992 la incidencia alcanzó su pico máximo para disminuir durante 1993 y 1994. Puede esperarse que este mismo fenómeno ocurra en otras poblaciones que utilizan el PSA como método de cribado y que utilizan también la resección transuretral (RTU) para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata <sup>8</sup>.

Varios estudios implicados en el examen microscópico postmortem de la próstata, en hombres que murieron por causas diferentes al cáncer de próstata, han demostrado un inesperado incremento de pequeños carcinomas en grupos de edad (menores de 50 años) donde raramente aparecen cánceres prostáticos sintomáticos <sup>9,10</sup>.

## **1. Factores de riesgo**

No hay datos epidemiológicos que definan suficientemente a los grupos de riesgo para la aplicación de cribado.

- La edad es considerada un importante factor de riesgo. La incidencia en diagnóstico y en la mortalidad por cáncer de próstata aumenta con la edad.
- La historia familiar es un determinante de riesgo, se han documentado un incremento del riesgo relativo entre dos a tres veces en hombres cuyo padre o hermano tenían cáncer de próstata. La afectación de dos miembros de la familia incrementa el riesgo aproximadamente en cinco veces. Se han descrito recientemente un grupo de predisposición hereditaria de cáncer de próstata en familias que podrían ser responsables de alrededor del 40% de los casos de cáncer de próstata en hombres menores de 55 años y que supone el 10% del total de cánceres prostáticos <sup>11,12</sup>.
- La raza es un factor de riesgo para el cáncer de próstata. Los hombres afro-americanos tienen un riesgo de 1,3 a 1,6 veces más alto de presentar un cáncer de

próstata que un hombre no afro-americano. El riesgo es 2 veces más alto en el grupo de edad entre los 50 a 54 años.

- Existe una posible asociación entre el cáncer de próstata y la dieta, y especialmente la grasa de la dieta. Este supuesto se basa en estudios caso-control, pero existen diversos factores de confusión, en los que se incluyen la raza, el estado civil, la masa corporal, la actividad física, el tabaco, el alcohol, la profesión, la vasectomía, y otros factores no lipídicos de la dieta <sup>13-18</sup>.
- Los portadores del gen BRCA-1, recientemente clonado, tienen un riesgo significativamente elevado de presentar un tumor de próstata, así como de cáncer de mama y de ovario <sup>19</sup>.

## 2. Curso natural del cáncer de la próstata

El curso natural de una enfermedad hace referencia al curso de la enfermedad cuando no está influida por el tratamiento. Los resultados de las autopsias sugieren que el cáncer de la próstata presenta a menudo una evolución latente prolongada <sup>20</sup>. Actualmente, la información sobre el curso natural de la enfermedad procede de estudios donde se ha administrado el tratamiento, únicamente, después de que los pacientes muestren síntomas de enfermedad. Generalmente, el tratamiento ha sido castración hormonal paliativa o administración de estrógenos.

Se han publicado varios estudios <sup>21,22,23,24</sup> de diseño aleatorio en el que el grupo de control no es tratado inicialmente, se compara la administración de un placebo en tabletas con la prostatectomía radical. Se administraba tratamiento hormonal cuando la enfermedad se hacía sintomática. Tras 15, 20 y 23 años de seguimiento no se observó ninguna diferencia en las tasas de supervivencia. Debido al pequeño tamaño de la muestra los resultados deben ser interpretados con cautela.

En un análisis <sup>25</sup> agregado de 828 casos inicialmente no tratados de cáncer de próstata clínicamente localizados, se incluyen dos cohortes de Suecia <sup>26-29</sup>, dos cohortes de EE UU <sup>30,31</sup>, una de Israel <sup>32</sup>, y una de Gran Bretaña <sup>33</sup>, la supervivencia específica por enfermedad después de 10 años era del 87% en 492 pacientes con tumor grado 1, del 87% en 265 pacientes con grado tumoral 2 y del 34% en 63 pacientes con un tumor grado 3. El correspondiente porcentaje estimado de supervivencia libre de metástasis era del 81%, del 58% y del 26% respectivamente. El análisis multivariante mostró que los factores que influían en la supervivencia específica por enfermedad eran el grado tumoral 3 y la procedencia de Israel.

La mayoría de los estudios reflejan una mortalidad relativamente baja del cáncer de próstata en estadios localizados. El grado de diferenciación tumoral aparece como un indicador pronóstico de la progresión tumoral, del desarrollo de metástasis y de la mortalidad de la enfermedad.

Se ha estudiado el curso natural del cáncer de próstata en pacientes donde se ha detectado un cáncer fortuito tras cirugía de próstata secundaria a hiperplasia benigna <sup>27,34-36</sup>. Se estima un riesgo de progresión tumoral del 5% a los cinco años en tumores pequeños con menos de un 5% de cáncer en la muestra quirúrgica, del 15% al 20% después de 10 años, y del 25% al 35% después de 15 años. Menos del 10% de estos pacientes morirán de cáncer de próstata. Si el volumen tumoral es mayor del 5% en la muestra quirúrgica, el riesgo de muerte por cáncer de próstata es substancialmente más alto <sup>27</sup>.

Los resultados de estos estudios demuestran que generalmente el cáncer de próstata crece lentamente y que muchos hombres con esta enfermedad nunca experimentarán problemas derivados de ella puesto que no vivirán lo suficiente para que el cáncer alcance un nivel de importancia clínica.

### **3. Tasas de mortalidad**

Los datos de mortalidad por cáncer de próstata no reflejan el aumento en la incidencia declarada por la mayoría de los países, pero es contradictoria la evidencia relativa a las tasas de mortalidad. Algunos autores opinan que la mortalidad ha aumentado <sup>37</sup>, pero otros indican que la mortalidad no ha cambiado de forma apreciable en los últimos años <sup>38,39</sup>.

En la Comunidad Europea se ha encontrado una tasa de mortalidad entre un 12 y un 23 por 100.000 hombres por año <sup>40</sup>. Se estima un riesgo acumulado durante la vida del 3,9% y una mortalidad acumulada del 1,2% <sup>41</sup>.

En EE UU, la tasa de mortalidad por cáncer de próstata ajustada por edad aumentó en más del 20% entre 1973 y 1991. La probabilidad de riesgo de morir por cáncer de próstata a lo largo de la vida es del 3,4% en hombres americanos <sup>2</sup>.

## Métodos de cribado poblacional

Las principales pruebas de cribado poblacional del cáncer de próstata son el tacto rectal (TR), la ecografía transrectal (ETR), y la determinación serológica de marcadores tumorales, como el antígeno prostático-específico (PSA). El valor de referencia para estas pruebas es la confirmación histológica del cáncer. Generalmente, no se realizan biopsias en enfermos con resultados negativos de la prueba. Por lo tanto, la incompleta información sobre el número de resultados verdaderos y falsos-negativos hace imposible calcular exactamente la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas. Solamente, puede ser calculado con confianza, la probabilidad de cáncer cuando la prueba es positiva -valor predictivo positivo- (VPP).

### 1. Tacto rectal (TR)

Normalmente, se incluye el tacto rectal en todo examen general en hombres y se enseña a todos los estudiantes de medicina. Es un método subjetivo que requiere experiencia y entrenamiento continuo. La capacidad del método para detectar el cáncer es limitada debido a que el examen digital puede sólo palpar las zonas lateral y posterior de la glándula. Los estudios sugieren que del 20% al 35% de los tumores asientan en áreas de la próstata no accesible al examen rectal <sup>42,43</sup>.

El TR ha sido investigado como método de cribado poblacional en dos estudios randomizados <sup>44-45</sup>. El cáncer se detectó entre el 1,1% al 2,4% de la población cribada. Los diferentes grupos de edad de la población cribada fue la razón fundamental de los diferentes resultados de los estudios.

Otros estudios no-randomizados coinciden con esos resultados, muestran unas tasas de detección entre el 0,2% y el 2,2% <sup>46-51</sup>. Estos niveles son más bajos que los obtenidos con otros métodos de cribado poblacional, por lo que debe considerarse limitado el valor del TR como método de cribado poblacional. Ningún estudio reciente ha recomendado al TR como método de cribado único. De los tumores detectados tras el cribado con TR e intervenidos quirúrgicamente, al menos la mitad ya ha invadido la cápsula prostática, lo que significa una reducción de la posibilidad de curación.

Se ha determinado la sensibilidad relativa del TR para detectar cáncer de próstata comparando, principalmente, cuántos casos de cánceres en el mismo estudio de cribado son detectadas por otros métodos, independientemente de los hallazgos del TR. Varios estudios indican que entre el 30% al 50% de los cánceres no serán detectados tras el cribado con TR de forma única, cuando se compara con la ETR y/o PSA <sup>45,47,52</sup>.

Un estudio randomizado encontró un valor predictivo positivo del TR del 28% <sup>44</sup>. Otros estudios de cribado muestran amplias variaciones del VPP, que oscilan entre el 5% al 69% <sup>44,47,48,53,54</sup>. La pobre fiabilidad diagnóstica por hallazgos falso-positivos iniciales conduce a un gran tensión psicológica y a un alto coste por diagnósticos secundarios.

No hay estudios que muestren que el cribado con TR influya en la mortalidad del cáncer de próstata. El TR es, en estos momentos, inaceptable como único método de cribado poblacional para la detección del cáncer de próstata.

## 2. Ecografía transrectal (ETR)

La ETR de la próstata se realiza insertando un transductor de ultrasonidos en el recto. Proporciona una imagen detallada del contorno de la glándula prostática, de su arquitectura interna, y de las estructuras adyacentes. Además de analizar los patrones ecográficos de la próstata, también indica, el volumen prostático, que es utilizado para la determinación de la densidad del PSA.

El examen de la próstata por ETR es consumidor de recursos relativamente intensos, y requiere de un amplio entrenamiento. Por ello, tiene que ser realizada por urólogos o radiólogos especialmente entrenados. En EE UU los costes del equipo oscilan entre \$40.000 a \$100.000.

El cáncer de próstata aparece como áreas de baja ecogenicidad (negras) o isoecogénicas (indistinguibles del tejido de alrededor) <sup>55,56</sup>. También aparecen como cambios de baja ecogenicidad <sup>57,58</sup>, la hiperplasia benigna de próstata, las cicatrices quirúrgicas y la inflamación, lo que indica que no es un signo específico de cáncer. Se ha documentado que alrededor del 95% de los tumores de próstata son lesiones hipoecogénicas pero hay que tener en cuenta que no todas las lesiones hipoecoicas son malignas ya que alrededor del 50% pueden ser benignas.

Generalmente, la ETR no puede detectar un cáncer que aparezca en la zona de transición de la próstata, es decir, en el área periuretral, donde se origina la hiperplasia benigna <sup>45</sup>. Esta zona es la localización principal para el 20% al 30% de los cánceres de próstata no detectados por ETR <sup>42</sup>.

Hay una amplia variación en las tasas de sensibilidad y especificidad reportadas para la ETR, lo que refleja la incertidumbre de estas medidas. Sólo se documenta un único estudio con una población seleccionada de forma aleatoria en el que se reporta una sensibilidad del 89% <sup>45</sup>.

El valor predictivo positivo de la ETR es bajo debido a que no puede diferenciar entre nódulos benignos y malignos. Además, cuando los cánceres son detectados, la ETR infraestima a menudo el tamaño tumoral.

Según informes basados en estudios de cribado, el bajo VPP de la ETR conduce a una alta frecuencia de biopsias <sup>45,47,59</sup>. La alta tasa de biopsias tiene consecuencias psicológicas desfavorables debido al elevado número de pruebas con resultados falsos positivos <sup>60</sup> y también, a una alta frecuencia de infecciones derivadas de la biopsia, oscilando entre un 5% y un 6,2% <sup>61-63</sup>. Estas complicaciones son importantes razones del porqué las estrategias de cribado poblacional deberían dirigirse a reducir de forma manifiesta las tasas de biopsias sin la pérdida de tumores clínicamente significativos.

La utilización de la ETR como método primario de cribado poblacional requeriría recursos importantes. No hay evidencia directa que demuestre que el uso de la ETR como método de cribado poblacional mejore las tasas de supervivencia específica de la enfermedad. Su principal área de aplicación es en el diagnóstico secundario combinado con la histopatología.

### 3. Antígeno prostático-específico (PSA)

La elevación de ciertos marcadores séricos supone otro medio de cribado poblacional del cáncer de próstata. La fosfatasa ácido prostática se había utilizado durante muchos años como herramienta de cribado hasta que fué reemplazada por el antígeno prostático-específico (PSA). La fosfatasa ácido prostática tiene una sensibilidad mucho más baja que el PSA (entre el 12% y el 20%) para los estadios A y B de la enfermedad y un valor predictivo positivo menor del 5%.

El antígeno prostático-específico es una glicoproteína tejido específica, y una de las tres proteínas que predominan en el líquido seminal. Es un proteasa sérica <sup>64,65</sup> con una estructura parecida al grupo de proteasas llamadas Kalikreinas tisulares <sup>65</sup>. El PSA rompe los enlaces proteicos en el líquido seminal, lo que conduce a la disolución de la estructura del gel, mientras que al mismo tiempo el esperma progresivamente móvil queda libre en el semen líquido <sup>66</sup>.

Normalmente, el PSA se encuentra en sangre en bajas concentraciones y circula entre un 80% a un 90% en forma de complejos con inhibidores enzimáticos como la antitrombina (ACT) y probablemente la  $\alpha$ -macroglobulina.

El PSA es un marcador sérico tejido específico pero no cáncer específico y por ello aparece en concentraciones elevadas en sangre en condiciones de patología prostática diferentes al cáncer, como la prostatitis o la hiperplasia benigna de próstata. Cuatro importantes estudios <sup>67-70</sup> han investigado la relación entre la hiperplasia benigna y concentración sérica del PSA. Aparecían niveles de PSA superiores a 4 ng/ml. (*cut off*: valor diagnóstico) entre un 30% y un 50% de los pacientes examinados que presentaban hiperplasia benigna.

Se han utilizado diversos valores para determinar los niveles de normalidad del PSA en sangre. Si el nivel normal de PSA en sangre se fija en 4 ng/ml., serán identificados el 80% de los tumores que pueden detectarse por las técnicas habituales de diagnóstico. El VPP del PSA es ligeramente superior al 32% no siendo substancialmente más elevado que el del cribado por TR de forma única (28%). Si se utiliza un *cut off* superior a 4 ng/ml., seguramente disminuirá el número de falsos positivos pero más carcinomas quedarán sin ser detectados por el cribado, es decir, disminuirá la sensibilidad de la prueba para la diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Para identificar un mayor número de tumores en estadio precoz se ha propuesto, como nivel normal del PSA en sangre, el *cut off* diagnóstico de 2 a 3 ng/ml. Esto aumentaría de forma clara los falsos positivos e incrementaría el uso de la ETR y de la biopsia.

Se han realizado muchos intentos de mejorar la detección precoz con PSA

- *Densidad de PSA*: relaciona la concentración del PSA en sangre y el volumen glandular medido por ultrasonidos. En la actualidad, no hay información disponible de ensayos que apoyen la efectividad de esta estrategia.
- *Velocidad de PSA*: Consiste en la medición de la concentración del PSA en sangre a lo largo del tiempo. Esto se basa en la asunción de que los pacientes con cáncer prostático tendrían incrementos rápidos de los niveles de PSA. Sin embargo, se ha documentado que del 25% al 30% de los hombres sin evidencia clínica de cáncer de próstata muestran un incremento mayor del 20% de la concentración del PSA durante el periodo de un año.

- *Relación PSA/edad:* Se ha demostrado que existe una relación directa entre las concentraciones del PSA y la edad. Sin embargo, no existe evidencia de la utilidad de los rangos de referencia específicos por edad en la detección precoz del cáncer de próstata.

La reproductibilidad de estos procedimientos es, sin embargo, pobre y por lo tanto de un valor cuestionable.

- *PSA libre versus ligado a complejos:* Una tecnología más prometedora es la identificación de diferentes formas moleculares de PSA en sangre que parece aumentar la precisión del diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

El PSA se une a la ACT sanguínea (ratio ACT/PSA) de pacientes con cáncer de próstata en mayor medida que en enfermos con hiperplasia benigna (90% y 70% respectivamente) <sup>67,68</sup>. Por consiguiente, la proporción de PSA libre en relación a la concentración total es menor en enfermos con cáncer de próstata. El análisis de la proporción de PSA ligado a complejos aumenta de forma importante la especificidad diagnóstica, desde un 55% por los métodos convencionales a un 75% de especificidad y un 90% de sensibilidad<sup>71</sup>.

La medición del PSA libre puede reducir el número de biopsias innecesarias en pacientes con los niveles de PSA de 4,0 a 10,0 ng/ml. que van a ser estudiados por cáncer de próstata, con una mínima pérdida de la sensibilidad para la detección del cáncer. En hombres con un tamaño de la próstata menor de 40 cm<sup>3</sup> un cutoff de PSA libre igual o menor a 13,7% eliminaría el 76% de las biopsias innecesarias mientras que todavía detectaría al menos el 90% de los cánceres. Aunque para hombres con glándulas más grandes se requeriría un cutoff del 20,5% para detectar el 90% de los cánceres, y eliminaría el 38% de las biopsias innecesarias <sup>72</sup>. Un cutoff del 25% de PSA libre detectaría el 95% de los cánceres mientras evitaría el 20% de las biopsias innecesarias <sup>73</sup>.

## Tratamiento

Existen tres tipos principales de abordaje en el cáncer de próstata localizado: la prostatectomía radical, la radioterapia y la vigilancia expectante. Los tratamientos hormonales se reservan, generalmente, para los casos con invasión localizada o enfermedad metastásica.

La mayoría de los estudios publicados sobre el tratamiento han sido de diseño observacional, por lo que sus resultados deben ser interpretados con gran cautela. Este tipo de estudios está sesgado por una serie de factores, como la selección de pacientes. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente suelen ser más jóvenes y presentar menos co-morbilidades que los enfermos tratados con radioterapia. Es también frecuente que los pacientes intervenidos tengan enfermedad localizada en mayor medida que los sometidos a radioterapia o tratamiento conservador. Existen algunos ensayos controlados randomizados que comparan tratamientos: el estudio de Paulson <sup>74</sup>, compara la cirugía radical frente a la radioterapia, y el estudio realizado por el Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) <sup>21,22,23,24</sup>, que compara la prostatectomía radical frente al tratamiento expectante.

### 1. Prostatectomía radical

La prostatectomía radical implica la extracción completa de la glándula prostática y de las vesículas seminales. Se considera un tratamiento curativo cuando el cáncer está localizado en la glándula prostática dentro de la cápsula prostática. El informe realizado por la agencia de evaluación sueca *Mass Screening for Prostate Cancer* refiere que la supervivencia específica de la enfermedad después de 10 a 15 años es superior al 90%. La probabilidad de encontrar metástasis en los nódulos linfáticos regionales es alrededor de un 10% y de un 18% la probabilidad de encontrar cáncer fuera de la glándula prostática y más allá del tejido resecado en la cirugía. La mortalidad quirúrgica es menor del 1%. La incontinencia urinaria total es relativamente infrecuente siendo algo más común la impotencia permanente.

En un estudio prospectivo aleatorio controlado de prostatectomía radical y placebo frente a placebo sólo (VACURG), 142 pacientes con cáncer prostático previamente no tratado fueron aleatoriamente distribuidos a prostatectomía seguida de placebo oral diario o placebo oral diario sin intervención <sup>21,22,23,24</sup>. A los 15, 20 y 23 años de seguimiento ni el estadio ni el tratamiento fueron encontrados como predictivos de resultados. Los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela puesto que el estudio no tenía la suficiente fuerza estadística para detectar diferencias en la supervivencia específica por cáncer entre los grupos.

Actualmente están en curso otros tres ECAs con el fin de evaluar el abordaje radical frente al conservador. Un ensayo escandinavo <sup>75</sup> estudia la vigilancia expectante frente a la prostatectomía radical. Compara las tasas de mortalidad a los cinco y diez años de hombres aleatorizados a prostatectomía radical o vigilancia expectante, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de metástasis y mediciones en la calidad de vida y coste económico. Este ensayo debería alcanzar una conclusión definitiva en el manejo de los tumores bien y moderadamente bien diferenciados, no proporcionará información sobre la tasa de curación de los tumores pobremente diferenciados, que son los que con mayor probabilidad podrían mejorar mediante cirugía radical

En Estados Unidos, un estudio de colaboración entre el Department of Veterans Affairs y el National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Intervención Prostática versus Ensayo Observacional (Prostate Intervention Versus Observation Trial: PIVOT) <sup>76</sup> compara las tasas de mortalidad por todas las causas entre la vigilancia expectante y la prostatectomía radical, difiere del ensayo escandinavo en su mayor fuerza estadística y en el hecho de que se incluyen todos los grados histológicos. En el Reino Unido, un ECA financiado por el Medical Research Council, el ensayo PRO6 <sup>77</sup>, compara la supervivencia entre los pacientes tratados mediante vigilancia expectante, prostatectomía radical o radioterapia radical. También se compara la calidad de vida y los costes económicos. Ambos estudios tienen serios problemas de captación de enfermos y llevará muchos años disponer de cualquier conclusión.

La evidencia sobre la prostatectomía radical se basa en gran parte en datos observacionales retrospectivos de estudios americanos. Según estos datos la supervivencia total a los diez años en hombres con enfermedad localizada es igual o mayor que en hombres del mismo grupo de edad en la población general. La diferenciación tumoral parece ser el mejor predictor de la progresión de la enfermedad tras la prostatectomía.

El riesgo de complicaciones aumenta con edad, especialmente en hombres mayores de 75 años <sup>78</sup>. El modelo de efectividad del tratamiento tras realizar una revisión estructurada de la literatura indica que los beneficios esperados de la cirugía disminuyen rápidamente con el incremento de la edad, es probable que sólo se alcance beneficio en hombres de 60-65 años. Este estudio también indicó que los hombres con los tumores bien diferenciados probablemente sufren un daño neto con el tratamiento radical, así como la mayoría de los hombres sexualmente activos con cáncer moderadamente diferenciados <sup>78,79</sup>.

#### **a. Selección de pacientes**

No debería existir signos de metástasis y el tumor debería estar confinado en la cápsula glandular.

El esqueleto es un lugar habitual para las metástasis a distancia. El método principal para descartar metástasis óseas es la gammagrafía ósea isotópica <sup>80</sup>. Es el método de estadiaje estándar en EE UU pero no se utiliza de forma rutinaria en todos los países europeos por el tiempo que consume y ser demasiado costoso. Se ha encontrado que el nivel de PSA es un buen marcador de metástasis óseas, la sensibilidad del PSA para detectar depósitos secundarios con niveles superiores a 100 microgramos/l. era del 93,75%, el valor predictivo positivo del 95,7% y el valor predictivo negativo para niveles inferiores a 5 microgramos/l era del 90,6% <sup>80</sup>.

La precisión de los métodos actuales de detección de metástasis linfáticas regionales como la linfagiografía, la TAC o la IRM es bastante pobre. En los últimos años se ha venido utilizando ampliamente la disección laparoscópica del nódulo linfático <sup>81</sup>, pero no hay disponible ninguna evaluación científica sobre su seguridad y eficacia. El PSA presenta un valor predictivo negativo alrededor del 95% como marcador para N<sub>0</sub> (al menos en los grados I y II).

Generalmente, el tamaño tumoral y su extensión local son evaluadas mediante TR y ETR. Ninguno de estos métodos es particularmente preciso y ni la TAC ni la IRM son de ayuda para determinar la extensión local de la enfermedad <sup>82,83</sup>.

## b. Resultados clínicos

**Supervivencia:** Es difícil la comparación de la supervivencia entre los diversos estudios debido a que varían considerablemente los tipos de supervivencia presentados, se puede incluir la supervivencia total, la supervivencia causa-específica, la supervivencia libre de metástasis, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de recurrencias locales.

En Estados Unidos es común intervenir a pacientes con pequeños tumores fortuitos detectados por un análisis anatómico-patológico de rutina tras la cirugía por hiperplasia benigna de próstata. Se ha documentado una supervivencia causa-específica a los diez años del 100% en pequeños tumores focales y del 97% en tumores grandes de crecimiento difuso <sup>84</sup>.

En otras series, se ha informado de un periodo libre de enfermedad a los diez años de seguimiento del 62% al 69%, mientras que la supervivencia causa-específica a los diez años de seguimiento varía entre el 88% y el 97% <sup>85-93</sup>. Las series de pacientes son seleccionadas de forma amplia, van desde metástasis linfáticas regionales hasta cáncer de crecimiento extenso extracapsular que fueron detectados al inicio de la intervención que era habitualmente interrumpida. Por lo tanto, estos estudios no son comparables a la supervivencia con radioterapia o vigilancia expectante.

Gerber y colaboradores <sup>94</sup> evaluaron los resultados de la prostatectomía radical en hombres (2.578) con cáncer de próstata precoz. Encontraron una tasa de mortalidad causa-específica a los 10 años en pacientes con adenocarcinomas bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados del 6%, del 20% y del 23% respectivamente. Las metástasis a distancia a los 10 años de la intervención fueron del 13%, del 32% y del 48% con grado de malignidad del 1, 2 y 3 respectivamente.

**Mortalidad quirúrgica:** La mortalidad quirúrgica es, en estos momentos, inferior al 1% <sup>93-101</sup>. La causa más frecuente de muerte ha sido la insuficiencia cardiorespiratoria.

**Función urinaria:** La mayoría de los pacientes son incapaces de controlar el flujo urinario, inmediatamente a la intervención. Este problema desaparece, generalmente, tras los tres primeros meses, pero se han observado problemas permanentes en más del 24% de los enfermos. Aunque han mejorado las técnicas quirúrgicas, la incontinencia sigue siendo un problema significativo a largo plazo <sup>99,102,103</sup>.

**Función sexual:** La función sexual postoperatoria está influida por varios factores como la potencia preoperatoria, la edad, el estadio de la enfermedad, y la técnica quirúrgica utilizada. El problema de la evaluación de la impotencia secundaria a la prostatectomía radical, se debe a que son pocos los estudios que han evaluado los niveles de potencia preoperatoria para realizar comparaciones y existen diferencias entre los hombres en la definición de potencia e impotencia.

Un estudio realizado por entrevista en hombres con prostatectomía, tratados por Medicare, encontró que un 61% de los que decían ser sexualmente activos antes de la intervención podrían no tener erecciones satisfactorias tras la cirugía, solamente un 11% reportaba erecciones suficientemente firmes para el coito <sup>100,103,104</sup>.

**Calidad de la vida:** Solamente unos pocos estudios han evaluado la calidad de vida de los pacientes tras la prostatectomía total. Un único estudio prospectivo, conducido por Pederson y col., investigó sistemáticamente la calidad de vida tras la cirugía

encontrado que la única influencia negativa en la vida diaria era la impotencia. En ese estudio, el grado de incontinencia no aumentó el disconfort de los pacientes a los tres meses de la intervención <sup>105</sup>.

**Efectos secundarios:** Las tasas de complicaciones precoces (dentro de los 30 días tras la intervención) oscilan entre el 7% y el 16%, y las tasas de complicaciones tardías (después de 30 días) van del 1% al 14%.

El tratamiento de casos con cáncer de próstata localizado mediante prostatectomía radical conduciría a:

- incontinencia: alrededor de 300 de cada 100.000 hombres explorados en el cribaje
- impotencia: alrededor de 1.500 de cada 100.000 hombres atendidos en el cribaje
- incontinencia e impotencia: de 400 a 500 de cada 100.000 hombres explorados en el cribaje

## 2. Radioterapia

La radioterapia se aplica principalmente mediante radiación externa. Otras técnicas serían implantes radioactivos y radioterapia externa con planificación en tres dimensiones.

El cáncer de próstata es relativamente poco radiosensible. Se necesitan altas dosis de la radiación para conseguir un efecto permanente. Por ello, los efectos colaterales son inevitables, y debe buscarse un equilibrio razonable entre los resultados y los efectos colaterales tardíos para optimizar la selección del método. Son órganos a riesgo la mucosa del recto y de la vesícula, el intestino delgado y las cabezas femorales. Antes del tratamiento se calcula mediante el TAC el volumen prostático y el volumen tumoral <sup>106-108</sup>.

Dependiendo del tamaño y del estadio tumoral se utilizan dosis entre 50 y 70 Gray. Hoy en día, lo más habitual es el fraccionamiento convencional con una dosis diana de 2 Gray por fracción <sup>109</sup>.

La mejora en la planificación de las dosis y en el equipo terapéutico está conduciendo a un tratamiento más refinado e individualizado. Puede aumentarse el volumen de la dosis diana planificada aumentando la posibilidad de curación mientras se minimiza la dosis en los órganos a riesgo y por tanto se reducen los efectos colaterales.

La mayoría de los estudios de resultados tras la radioterapia son retrospectivos observacionales. Los estudios sobre radioterapia externa en el cáncer de próstata casual <sup>110-113</sup> han documentado una tasa de recurrencias locales entre el 0% al 20% y una tasa de supervivencia a los cinco años entre el 74% y el 100%.

Series de pacientes con cáncer limitado a la próstata encontraron una recurrencia local entre el 0% y el 23%, supervivencia total a los cinco años de un 67% a un 93% y supervivencia a los diez años entre el 20% y el 70% <sup>110-112</sup>.

### **a. Efectos secundarios**

Los efectos colaterales precoces como tenesmo, diarrea, urgencia miccional y fatiga general aparecen de forma temporal y son controlables médicamente.

Los efectos colaterales tardios son más serios y difíciles de tratar. Incluyen la inflamación y el sangrado intestinal, la estenosis uretral, la incontinencia urinaria, la necrosis ósea y la impotencia.

La incidencia de complicaciones documentada en la literatura varía entre un 8% y un 95%<sup>106,109,111-115</sup>. Una razón para explicar esta amplia variación sería que algunos estudios informan de todas las complicaciones, mientras que otros sólo consideran las complicaciones serias. No es posible una comparación real entre los diferentes estudios.

La evidencia disponible sugiere que la radioterapia puede ser beneficiosa en los grupos de edad más baja, de 60 a 65 años, pero probablemente sería perjudicial en otros grupos<sup>79</sup>.

### **3. Vigilancia expectante**

La vigilancia expectante implica un tratamiento no activo hasta que los pacientes presenten sintomatología de la enfermedad, por ejemplo obstrucción urinaria o dolor secundario a metástasis óseas.

Debido a que el curso del cáncer de próstata es poco conocido, se hace difícil la evaluación de la vigilancia expectante. Se han publicado varios ensayos controlados de diseño aleatorio con un grupo control inicialmente no tratado<sup>21,22,23,24</sup> que comparan la prostatectomía radical con pastillas placebo. Existen dos artículos que publican un *pooled analysis* de los estudios publicados desde 1985<sup>25,116</sup>. Un estudio englobó a 828 casos de pacientes tratados de forma conservadora. Los resultados indican que para hombres con tumores localizados de grado I o II la vigilancia expectante es una opción a considerar<sup>25</sup>, y tal vez, para todos los pacientes con cáncer prostático<sup>116</sup>. Se necesita un ensayo de diseño aleatorio que compare la vigilancia expectante versus la prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata detectado mediante el cribado.

## Análisis de costes

Hay pocos estudios que hayan investigado los costes de programas de cribado poblacional del cáncer de próstata. Además, es difícil comparar los costes del cribado poblacional entre los países. Un ejemplo de esto es la diferencia substancial de costes entre un estudio de cribado basado en la atención primaria sueca <sup>117</sup> y otro británico<sup>118</sup>. El coste por cáncer detectado era mucho más alto en Gran Bretaña que en Suecia.

Los beneficios del tratamiento curativo en el cáncer de próstata localizado son inciertos, lo que significa que el análisis coste-efectividad se basa en asunciones sobre los efectos del tratamiento. Los estudios coste-efectividad cuyo objetivo es examinar si los beneficios totales del programa superan a los costes totales son inevitablemente incómodos.

Sin embargo, es posible un análisis coste-efectividad cuyo objetivo sea examinar la eficiencia del programa en relación a las alternativas utilizando resultados como el coste por cáncer detectado o el coste por paciente que recibe tratamiento potencialmente curativo. Un estudio global examinó los costes de las distintas estrategias de cribado poblacional <sup>119</sup>. Los investigadores estudiaron el coste paciente y el coste indirecto de seis estrategias de cribado poblacional en hombres de 55 a 70 años de edad. En cada estrategia se valoró el coste total por 1.000 individuos cribados, el coste por el cáncer detectado, el coste por el cáncer pequeño detectado, y el coste por cáncer tratado. La opción más costosa por 1.000 individuos fue también la más efectiva (cribado utilizando los tres métodos de cribado). La alternativa más coste-efectiva en términos de coste por cáncer tratado fue inicialmente el cribado con PSA seguido de la utilización de la ETR en todos los individuos con el nivel de PSA mayor de 4 ng/ml.

## Consideraciones éticas

El cribado poblacional, que significa la búsqueda de enfermedad en individuos no sintomáticos, genera muchas consideraciones éticas. Entre las cuestiones a valorar se incluye:

- ¿Existen riesgos de consecuencias negativas serias en individuos con resultados falso-positivos o falsos negativos en las pruebas de cribado poblacional?
- ¿Hay métodos de tratamiento efectivos para prevenir la muerte prematura o la morbilidad significativa?
- ¿Existen tratamientos con riesgo de efectos colaterales que produzcan más daño que beneficio?
- ¿Cuáles son los riesgos para la gente que recibe un tratamiento innecesario?
- ¿Los beneficios en unos superan los riesgos de perjudicar a otros?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido los criterios que deben existir en los programas de cribado poblacional para que sean médica y éticamente aceptables:

- 1 La enfermedad debe ser detectada antes de que sea sintomática. Hay tiempo disponible para el diagnóstico y tratamiento antes de que la enfermedad progrese a una estadio peligroso.
- 2 Se dispone de pruebas practicables y razonablemente económicas para la detección precoz del cáncer.
3. La detección precoz mediante cribado poblacional está justificada para algunos pacientes.
4. Son aceptables los efectos colaterales en relación a los beneficios del tratamiento.

Hay muy pocos, si es que existe algún programa de cribado poblacional que cumple de forma íntegra todos estos criterios como se observa en los programas de cribado poblacional más comunes (tabla 2).

Otro criterio que debería añadirse a la lista de la OMS sería que el coste de un programa de cribado poblacional debe ser en relación razonable a los costes de la atención sanitaria de la propia enfermedad y a los costes de los efectos médicos alcanzados. Si la detección precoz no produce ninguna diferencia, es difícil defender el coste.

Table 2: **Relación entre criterios y programa de cribado poblacional**

	<b>Detectable en fase asintomática?</b>	<b>Disponibilidad de pruebas fiables?</b>	<b>Valor predictivo</b>	<b>Tratamiento precoz significativo?</b>	<b>Riesgo de efectos secundarios por sobretratamiento</b>
Mama	Si	Sí	Moderado	Sí	Ligeros
Cervix	Si	Sí	Moderado	Sí	Severos
Pulmón	Si	No?	Pobre	No?	Moderados
Próstata	Si	Sí	Moderado	?	Severos

**Source:** Johansson JE, Abrahamsson PA, Adami HO, Carlsson P, Damber JE, Gustavsson O, et al. *Mass Screening for Prostate Cancer*. Int J Cancer 1996, 9

La decisión del cribado o no cribado en el cáncer de próstata, y lo que eso significa y lo que engloba, depende de varios factores, como el peligro y la tratabilidad de la enfermedad, métodos de cribado poblacional fiables y, como mínimo normas y valores subyacentes. En este contexto pesa el análisis ético sobre el valor esperado o probable del cribado poblacional en la población interesada frente a los riesgos probables o asumidos de efectos físicos o psicológicos adversos para los afectados, de realizar o no el cribado poblacional. Lo que es una ventaja en un grupo puede ser una desventaja en otro y no está claro cómo equilibrar estas ventajas y desventajas.

Es obvio que el cribado poblacional del cáncer de próstata reúne pocos de esos criterios éticos, y, lo más importante, que el cribado poblacional producirá un gran número de falsos positivos de modo que producirá un daño y ansiedad innecesaria en muchos individuos. Puede incluso cuestionarse si los ensayos epidemiológicos prospectivos randomizados son éticamente justificados. Ellos deben agrupar a poblaciones de voluntarios de gran tamaño sin signos clínicos de cáncer prostático para que el efecto marginal esperado alcance una significación estadística. Un número importante de éstos voluntarios serán tratados por tumores benignos e innecesariamente expuestos a significativos efectos colaterales perjudiciales.

Habitualmente, los programas de cribado poblacional de cáncer de próstata no reúnen todos los requerimientos y principios éticos para evitar el daño y hacer el bien.

## Discusión

Este informe es una revisión de la evidencia científica actual disponible sobre la eficacia, la seguridad, la efectividad y el coste-efectividad del cribado poblacional del cáncer de próstata.

Es enorme la información disponible en la literatura médica sobre el cribado poblacional del cáncer de próstata. Durante los cinco últimos años se han publicado más de 1.000 artículos, y la mayoría de ellos tratan sobre la precisión, el valor predictivo positivo y negativo, o las pruebas diagnósticas. Los estudios sobre la efectividad del cribado poblacional del cáncer de próstata son escasos, con la publicación de un sólo ensayo controlado de diseño aleatorio que compara la prostatectomía radical con la vigilancia expectante. Hay, sin embargo, varios ensayos en marcha.

Ha comenzado, recientemente, un ensayo multicéntrico europeo con la participación de 6 países (Bélgica, Países Bajos, Italia, Portugal, Finlandia, y Suecia) <sup>120,121</sup>. El objetivo del ensayo es comparar la mortalidad del cáncer de próstata en hombres aleatorizados a un grupo con cribado y a un grupo control. Debido a las diferencias en los protocolos entre los centros, los resultados podrían ser difíciles de interpretar con evidencias basadas en la población.

En los Estados Unidos, el National Cancer Institute ha financiado un ensayo aleatorizado de cribado poblacional del cáncer de próstata <sup>122</sup>. A los hombres del grupo estudio se les ofertará cuatro pruebas anuales de cribado mediante TR y PSA. Este estudio tiene sus defectos. El método de captación, por anuncios locales y por grupos de voluntarios, ha creado problemas de contaminación del grupo control en el estudio piloto.

En estos momentos se están desarrollando cuatro ensayos que cuestionan el tratamiento radical frente al abordaje conservador, dos en Escandinavia, uno en el Reino Unido y otro en EE UU.

Catorce centros del centro de Suecia, Finlandia e Islandia, están participando en un ensayo dirigido para comparar las tasas de mortalidad a los 5 y 10 años en hombres aleatorizados a prostatectomía radical o a vigilancia expectante <sup>75</sup>. Los criterios de inclusión son edad menor de 75 años, estadio clínico T<sub>1b</sub>-T<sub>2</sub>, N<sub>x</sub>, M<sub>0</sub>, grado histológico bien o moderadamente bien diferenciado y PSA ≤ 50 ng/ml. Aproximadamente se han incluido 700 pacientes en este estudio.

El ensayo americano, *Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)*, es parecido. Compara las tasas de mortalidad por todas las causas entre la prostatectomía radical y la vigilancia expectante <sup>76</sup>. El tamaño de muestra es más grande y por lo tanto este estudio tiene un mayor poder estadístico. Además, este estudio incluye todos los grados histológicos. Completar este estudio puede llevar muchos años debido a problemas con la captación de pacientes.

El estudio británico financiado por el Medical Research Council, el ensayo PRO6 <sup>77</sup> compara la supervivencia de los pacientes sometidos a vigilancia expectante, prostatectomía radical o radioterapia radical. Hasta ahora, la captación de pacientes ha sido muy lenta y se cuestiona si será posible completar el ensayo.

Se ha puesto en marcha un ensayo escandinavo sobre vigilancia expectante frente a radioterapia radical con la participación del centro de Suecia y Dinamarca. La duda

entre los urólogos participantes en ofertar la vigilancia expectante obstaculizará probablemente el cumplimiento del estudio.

Estos estudios tienen el potencial de responder a un importante número de preguntas, pero permanecerán sin resolver muchas de las cuestiones más importantes.

Las pruebas de cribado poblacional disponibles, especialmente el PSA junto con el resto, tienen sensibilidad para detectar cánceres con significación clínica en estadio precoz, pero también van a detectar cánceres de importancia clínica incierta. Nuestro conocimiento actual sobre la historia natural del cáncer de próstata es demasiado pobre para determinar qué cánceres van a producir síntomas y afectar a la supervivencia, es decir, crecen agresivamente y cuáles permanecerán latentes.

Hasta ahora, no hay evidencia de que el cribado poblacional del cáncer de próstata mejore la supervivencia. La mejoría documentada de la supervivencia en hombres con enfermedad en estadio precoz puede atribuirse más a sesgos y otros artefactos estadísticos que a avances clínicos reales con mejoría en los resultados.

De los estudios relevantes sobre el cribado poblacional del cáncer de próstata, identificados en la base de datos *Medline* (1966 a 1985), se construyó un modelo coste-efectividad con la determinación del TR y del PSA en un único tiempo para examinar los posibles resultados <sup>123</sup>. Si se utiliza un sistema de asunciones favorable, la determinación del TR y del PSA pueden aumentar la esperanza de vida en dos semanas aproximadamente a un coste marginal razonable en hombres entre 50 a 69 años de edad. Si se utilizan asunciones menos favorables, disminuye el beneficio neto estimado y la razón coste-efectividad aumenta drásticamente. Incluso con asunciones favorables el modelo sugiere que el cribado poblacional añade solamente unos pocos días al promedio de esperanza de vida en hombres mayores de 69 años. Con asunciones menos favorables, se perjudicaría a hombres de mayor edad.

Esto ilustra la pertinencia de la pregunta: *¿Es la curación necesaria en quienes puede ser posible, y es la curación posible en aquellos en los que es necesaria?*<sup>2124</sup>. El cribado poblacional someterá a muchos hombres a un tratamiento agresivo con riesgo de muerte, incontinencia, impotencia, y otras secuelas sin evidencia clara de beneficio. La ausencia de prueba de que el cribado poblacional disminuye la mortalidad por cáncer de próstata y el relativamente alto riesgo de incrementar la morbilidad ligada al tratamiento son argumentos contra una política de cribado poblacional en hombres asintomáticos.

Sin embargo, la ausencia de prueba no es una prueba de ausencia por lo que existen buenas razones para seguir investigando. Las áreas de investigación de mayor interés son la historia natural del cáncer de próstata, factores que determinan la actividad biológica del cáncer, estudio de la eficacia del tratamiento precoz y el refinamiento de pruebas pronósticas.

## **Conclusión**

El TR, la ETR y el PSA, sólo o en conjunto pueden ser utilizados para identificar a pacientes con cáncer de próstata. El cribado de casos prevalentes, es decir, la primera vuelta del cribado, la tasa de detección podría ser relativamente alta. Los resultados de repetir el cribado (cribado de casos incidentes) son en gran parte desconocidos. Estas pruebas usadas sólo carecen de sensibilidad y especificidad. Si se utilizan de forma conjunta la sensibilidad y la especificidad aumentan aunque siguen siendo relativamente pobres.

El cáncer de próstata es un importante problema de salud pública en la mayoría de los países desarrollados (fuera de Asia) con una considerable carga humana y elevados costes sociales. No obstante, no se recomienda el cribado poblacional del cáncer de próstata debido a la falta de beneficio y al considerable riesgo de efectos adversos.

## Bibliografía

1. Coleman M, Esteve J, Damiecke P, Arslam A, Renard H. *Trends in cancer incidence and mortality*. IARC Sci Publ 1993; (121):1-806
2. Mettlin C, Jones GW, Murphy GP. *Trends in prostate cancer care in the US, 1974-1990: observations from the patient care evaluation studies of Am Coll Surg's Commission on Cancer*. CA Cancer J Clin 1993; 43:83-91
3. Wilson JMG, Jugner G. *Principles and practice of screening for disease*. Bol Oficina Sanit Panam 1968; 65(4):281-393
4. Cochrane AL, Holland WW. *Validation of screening procedures*. Br Med Bull 27(1):3-8
5. Parkin DM. *The global burden of cancer*. Cancer Biology 1998; 8:219-35
6. Horm JW, Sondik EJ. *Person-years of life lost due to cancer in the US, 1970 and 1984*. Amer J Publ Health 1989; 79(11):490-1493
7. Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP, James BC, Janerich DT, Dibble RL. *The fall in incidence of prostate specific antigen induced peak in incidence -data from Utah Cancer Registry*. Cancer 1996; 77(7):1342-1348
- 8- Potosky AR, Kessler L, Gridley G, Brown CC, Horm JW. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. J Natl Cancer Inst 1990; 82:1624-7
9. Lundberg S, Berge T. *Prostatic carcinoma. An autopsy study*. Scand J Urol Nephrol 1970; 4(2):93-97
10. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B et al. *Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas*. Int J Cancer 1977; 20(5):680-688
11. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate 1990; 17(4):337-347
12. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI. *Pathological features of hereditary prostate cancer*. J Urol 1995; 153(3 Pt 2):987-992
13. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser. *Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men*. Cancer 1989; 64(3):598-604
14. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, Bostwick DG, Williams AW, Moorw BJ et al. *Cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(10):823-833
15. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. *Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer*. J Natl Cancer Inst 1995; 87(23):1767-1776
16. Rao GN. *Influence of diet on tumors of hormonal tissues*. Prog Clin Biol Res 394: 41-56

17. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ. *Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer.* J Natl Cancer Inst 1994; 86(9):281-286
18. Wang Y, Corr JG, Thaler HT, Tao Y, Fair WR, Heston WD. *Decreased growth of established human prostate LN-CaP tumors in nude mice fed a low fat diet.* J Natl Cancer Inst 1995; 87(19):1456-1462
19. Ford D, Easton D, Bishop T, Narod S, Goldgar D. Breast Cancer Linkage Consortium. *Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers.* Lancet 1994; 343:692-5
20. Franks IM, Duch MB. *Latency and progression in tumors: the natural history of prostate cancer.* Lancet ii 1965; 1037-1039
21. Graverson PH, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO, Nielsen KT. *Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stage I and II prostatic cancer. A fifteen year follow-up.* Urology 1990; 36:493-498
22. Madsen PO. *Prospective randomized study of radical prostatectomy vs. delayed treatment in early carcinoma of the prostate, a 20-year follow-up.* Int Urol Soc 23rd Congress 1994, 18-22
23. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. *Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study.* Scand J Urol Nephrol Suppl 1995; 172:65-72
24. Madsen P, Graverson PH, Gasser TC, Corle DK. *Treatment of localized prostate cancer. Radical prostatectomy versus placebo. A 15 year follow-up.* Scand J Urol Nephrol 1988; 110:95-100
25. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. *Results of conservative management of clinically localized prostate cancer.* N Eng J Med 1994; 330(4):242-248
26. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom 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
27. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo. *High 10-year survival rate in patients with early untreated prostatic cancer.* JAMA 1992; 267(16):2191-2196
28. Johansson JE. *Watchful waiting for early stage prostate cancer.* Urology 1994; 43(2): 138-142
29. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. *Deferred treatment in clinically localized prostatic carcinoma.* Br J Urol 1992; 69 (2):183-187
30. Whitmore WE Jr., Warner JA, Thompson IM. *Expectant management of localized prostate cancer.* Cancer 1991; 67(4):1091-1096
31. Jones GW. *Prospective conservative management of localized prostate cancer.* Cancer 1992; 70 (1 Suppl): 307-310

32. Moskovitz B, Nitecki A, Levin D. *Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment?* Urol Int 1987; 42(1):49-52
33. Goodman CM, Busuttil A, Chisholm GD. *Age and size and grade of tumor predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate.* Br J Urol 1988; 62 (6):576-580
34. Sheldon CA, William RD, Fraley EE. *Incidental carcinoma of the prostate. A review of the literature and critical reappraisal of classification.* J Urol 1980; 124(5):626-631
35. Beynon LL, Bussuttil A, Newsam JE, Chisholm GD. *Incidental carcinoma of the prostate: selection for deferred treatment.* Br J Urol 1983; 55 (6):733-736
36. Blute ML, Zincke H, Farrow GM. *Long-term follow-up of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate* J Urol 1986; 136(4):840-843
37. Demers RY, Swansson M, Weiss LK, Kau TY. *Increasing incidence of cancer of the prostate. The experience of black and white men in the Detroit metropolitan area.* Arch Intern Med 1994, 154 (11):1211-1216
38. Menegoz F, Colonna M, Exbrayat C, Mousseau M, Orfeuvre H, Schaerer R. *A recent increase in the incidence of prostatic carcinoma in a French population: Role of ultrasonography and prostatic specific antigen.* Eur J Cancer 1995; 31 A (1):55-58
39. Lu-Yao GL, Greenberg ER. *Changes in prostate cancer incidence and treatment in the USA.* Lancet 1994; 343(8892):251-254
40. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. *Cancer in the European community and its member states.* Eur J Cancer 1990; 26 (11-12):1167-1256
41. Schroder FH *Prostate cancer: to screen or not to screen?* BMJ 1993; 306 (6875):407-408
42. McNeal JE. *Origin and development of carcinoma in the prostate.* Cancer 1969; 23 (1): 24-34
43. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA *Patterns of progression in prostate cancer.* Lancet 1986; 1 (8472):60-63
44. Varenhorst E, Carlsson P, Capik E, Lofman O, Pedersen KV. *Screening for carcinoma of the prostate in a randomly selected population using duplicated digital rectal examination.* Acta Oncol 1991; 31 (8):815-821
45. Gustafsson O, Norming U, Almgård LE, Fredriksson A, Gustafsson G, Harving B, et al. *Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men.* J Urol 1992; 148:1827-1831
46. Imai K, Zinbo S, Shimizu K, Yamanaha F, Soto Z, et al. *Clinical characteristics of prostate cancer detected by mass screening.* Prostate 1988; 12 (3):199-207
47. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. *The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on detection of early prostatic cancer in 2,425 men.* Cancer 1991; 67 (12):2949-2958

48. Mettlin C. *Early detection of prostate cancer following repeated examinations by multiple modalities: results of the American Cancer Society National Cancer Detection Project.* Clin Invest Med 1993; 16 (6):440-447
49. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. *Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination.* J Urol 1989; 141 (5):1136-1138
50. Waaler G, Ludvigsen TC, Runden TO, Stenehjem E, Ogreid P, Schei OM *Digital rectal examination to screen for prostate cancer.* Eur Urol 1988; 15 (1-2):34-36
51. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC. *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 (5):1283-1290
52. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. *Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen.* J Urol 1992; 147:841-845
53. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. *Comparison of prostate-specific antigen concentration versus prostate-specific antigen density in early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves.* J Urol 1994; 151 (6 Pt 1):2031-2036
54. Baran GW, Golin AL, Bergsma CJ, Stone TE, Wilson PR, Reichardt BD et al. *Biologic aggressiveness of palpable and nonpalpable prostate cancer: assessment with ultrasonography.* Radiology 1991; 178 (1):201-206
55. Lee F, Gray J, McLeary RD, Meadows TR, Kumasaka GH, Borlaza GS et al. *Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology and staging.* Prostate 1985; 7 (2):117-129
56. Dahnert WF, Hamper UM, Eggelston JC, Walsh PC, Sanders RC. *Prostatic evaluation by transrectal sonography and histopatologic correlation.* Radiology 1986; 158 (1):97-102
57. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. *Ultrasound-guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate.* J Urol 1989; 142 (1):66-70
58. Hamper UM, Shet S, Walsh PC, Heltz PM, Epstein JI. *Stage B-adenocarcinoma of the prostate. Transrectal US and pathologic correlation of non-malignant hypo-echoic peripheral zone lesions.* Radiology 1991; 180 (1):101-104
59. Nesbitt JA, Drago JR, Badalament RA. *Transrectal ultrasonography. Early experience with use as prostate-cancer detection tool.* Urology 1989; 134 (3):120-122
60. Gustafsson O, Theorell T, Norming U, Perski A, Ohstrom M, Nyman CR. *Psychological reaction in men screened for prostate cancer.* Br J Urol. 1995; 75 (5):631-6
61. Gustafsson O, Norming U, Nyman CR, Ohstrom M. *Complications following combined transrectal aspiration and core biopsy of the prostate.* Scand J Urol Nephrol 1990; 24 (4):249-251

62. Aus G, Hermansson CG, Hugosson J, Pedersen KV. *Transrectal ultrasound examination of the prostate: complications and acceptance by patients*. Brit J Urol 1993; 71 (4):457-459
63. Norberg M. *Transrectal ultrasound and core biopsies for the diagnosis of prostate cancer*. A study of pretreatment investigation strategy for patients with suspected prostate cancer. Acta Radiol Suppl 1994; 393:1-21
64. Lilja H. *A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal-vesicle protein*. J Clin Invest 1985; 76 (5):1899-1903
65. Watt K, Lee PJ, Timkulu T, et al. *Human prostatic-specific antigen: structural and functionally similarity with serine proteases*. Proc Natl Acad Sci USA 1986, 83 (10): 3166-3170
66. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. *Seminal-vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen*. J Clin Invest 1987; 80 (2):281-285
67. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. *Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer*. J Urol 1987; 138 (5):1181-1184
68. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW Jr, Bruzek DJ, Rock RC. *Prostate-specific antigen in the pre-operative and post-operative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy*. J Urol 1988; 139 (4):766-772
69. Armitage TG, Cooper EH, Newling WW, Robinson MR, Appleyard I. *The value of the measurement of serum prostate-specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer*. Br J Urol 1988; 62 (6):584-589
70. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona, WJ. *Clinical use prostate-specific antigen in patients with prostate cancer*. J Urol 1989; 142 (4) :1011-1017
71. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. *Serum prostate-specific antigen complexed to 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer*. J Urol 1993; 150 (1):100-105
72. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. *Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening*. JAMA 1995; 274(15):1214-20
73. Catalona WJ, Partin AW, Slawin K, Brawer M, Flanigan R, Patel A et al. *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. A prospective multicenter clinical trial*. JAMA 1998; 279(19):1542-7
74. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. *Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate*. J Urol 1982; 128(3):502-4
75. Norlen BJ. *Swedish randomized trial of radical prostatectomy versus watchful waiting*. Can J Oncol 1994; 4(Suppl 1):38-40

76. Wilt TJ, Brawer MK. *Prostate cancer intervention versus observation trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer.* J Urol 1994; 152(5 Pt 2):1910-1914
77. MRC working party on prostate cancer total prostatectomy, radiotherapy or no immediate treatment for early prostate cancer. A randomised trial (PRO6). Cambridge: MRC Cancer Trials Office, 1994
78. Wennber JE. Prostate disease patient outcomes research team (final report) Rockville, MD:Agency for Health Care Policy and Research. 1995
79. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. Jama 1993; 269(20): 2650-8
80. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin M, et al. *A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer.* Br J Radiol 1993; 66 (788):672-676
81. Wolfe JS, Sinohara K, Kerlikowske KM, et al. *Selection of patients for laparoscopic pelvic lymphadenectomy prior to radical prostatectomy.* Urology 1993; 42:680-688
82. McSherry SA, Levy F, Schiebeler ML, et al. *Pre-operative prediction of pathological tumor volume and stage in clinically localized prostate cancer: comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography and magnetic resonancr.* J Urol 1991;146 (1): 85-89
83. Kwon ED, Williams RD. *Magnetic resonance imaging in the evaluation of prostate cancer.* Wld J Urol 1989; 7:17-21
84. Zincke H, Blute ML, Fallen MJ, Farrow GM. *Radical prostatectomy for stage A adenocarcinoma of the prostate: staging errors and their implications for treatment recommendations and disease outcome.* J Urol 1991, 146(4):1053-1058
85. Kerr LA, Zinzke H. *Radical retropubic prostatectomy for prostate cancer in the elderly and the young: complications and prognosis.* Urol 1994, 25 (2):305-312
86. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. *Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.* J Urol 1994; 152 (5 Pt 2):1850-1857
87. Gibbons RP, Correa RA, Brannen, GE, Mason J' *Total prostaectomy for localized prostate cancer.* J Urol 1984, 131 (1):73-76
88. Gibbons RP, Correa RA, Brannen GE, Weissma RM. *Total prostatectomy for localized prostate cancer: long-term results.* J Urol 1989; 141(3):564-566
89. Paulsson DF, Moul JW, Walther PJ. *Radical prostatectomy for clinical stage T1-2, N0, M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results.* J Urol 1990; 144 (5):1180-1184
90. Frohmuller H, Theiss M, Wirth MP. *Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: long-term follow-up of 115 patients.* Europ Urol 1991; 19 (4):279-283

91. Blute ML, Nativ O, Zincke H, Farrow GM, Therneau T, Lieber MM. *Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy.* J Urol 1989; 142(5):1262-1265
92. Paulson DF, Walther PJ. *Is grade or stage of primary importance in determining the outcome after radical prostatectomy for disease confined to the prostate?* Br J Urol 1989; 63 (3):301-305
93. Lepor H, Kimball AW, Walsh PC. *Cause-specific actuarial survival analysis: a useful method for reporting survival data in men with clinically localized carcinoma of the prostate.* J Urol 1989; 141(1):82-84
94. Gerber G, Thisted R, Scardino P, Frohmuller H, Schroeder F, Paulson D et al. *Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. Multi-institutional pooled analysis.* JAMA 1996; 276(8):615-9
95. Myers RP, Flemming TR. *Course of adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy.* Prostate 1983; 4(5):461-472
96. Benson RC, Tomera KM, Zincke H, Fleming TR, Utz DC. *Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate.* J Urol 1984; 131(6):1103-1106
97. Middleton RG, Smith JA, Melzer RB, Hamilton PE. *Patient survival and local recurrence rate following radical prostatectomy for prostatic carcinoma.* J Urol 1986; 136(2):422-424
98. Drago JR, Nesbit JA, Badalment RA, York JP. *Radical nerve-sparing prostatectomy: the first 30 patients treated with epidural anesthesia.* J Surg Oncol 1989; 40(3):182-184
99. Linder A, DeKernion JB, Smith RB, Katske FA. *Risk of urinary incontinence following radical prostatectomy.* J Urol 1983; 129(5):1007-1008
100. Walsh PC. *Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control. The controversy.* Urol Clin North Amer 1987; 14(4):663-673
101. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yoa GL, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. *Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience. 1988-1990 (updated June 1993).* Urology 1993; 42 (6):622-629
102. Kerr LA, Zincke H. *Radical retropubic prostatectomy for prostate cancer in the elderly and the young: complications and prognosis.* Eur Urol 1994; 25(4):305-11
103. Catalona WJ, Basler JW. *Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy.* J Urol 1993; 150(3):905-7
104. Quilan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. *Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles.* J Urol 1991; 145(5):998-1002
105. Pedersen KV, Carlsson P, Rahmqvist M, Varenhorst E. *Quality of life after radical prostatectomy retropubic for carcinoma of the prostate.* Eur Urol 1993; 24(1):7-11

106. Davies AH, Davis HL, Durrant KD, Fellows GJ. *External beam radiation for carcinoma of the prostate*. Eur Urol 1990; 18(2):117-119
107. Amdur RJ, Parson JT, Fitzgerald LT, Million RR. *Adenocarcinoma of the prostate treated with external beam radiation therapy: 5 year minimum follow-up*. Radiother Oncol 1990; 18 (3):235-246
108. Aristizabal SA, Stenbronn D, Heusinkveld RS. *External-beam radiotherapy in cancer of the prostate. The University of Arizona experience*. Radiother Oncol 1984; 1(4):309-315
109. Kurup P, Kramer TS, Lee MS, Phillips R. *External-beam irradiation of prostate cancer. Experience in 163 patients*. Cancer 1984; 53(1):37-43
110. Kuten A, Nitetsky S, Tatcher M, Cohen Y, Robinson E. *Experience in the treatment of localized carcinoma of the prostate by definitive external irradiation*. Int Urol Nephrol 1989; 21(3):325-332
111. Holtzman M, Carlton CE, Scardino PT. *The frequency and morbidity of local tumor recurrence after definitive radiotherapy for stage C prostate cancer*. J Urol 1991; 146:1578-1582
112. Greskovich FJ, Zagars GK, Sherman NE, Johnson DE. *Complications following external beam radiation for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy*. J Urol 1991; 146(3):798-802
113. Gren N, Treible D, Wallack H. *Prostate cancer: post-irradiation incontinence*. Urol 1990; 144(2 Pt 1):307-309
114. Nilsson I, Lindholm CE, Landberg T, Abrahamsson PA, Sundkvist L, Lindholm K. *Radical radiotherapy in prostate carcinoma*. Acta Oncol 1989; 28(2):261-266
115. Sack H, Nosbuesch H, Stuetzer H. *Radiotherapy of prostate cancer. results of treatment and complications*. Radiother Oncol 1987; 10(1):7-15
116. Chodak. *The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer*. J Urol 1994; 152 (5 Pt 2):1766-1788
117. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, Lofman O, Berglund K. *Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population*. BMJ 1990; 300(6731):1041-1044
118. Chadwick DJ, Kemple T, Astley JP, MacIver AG, Gillat DA, Abrams P et al. *Pilot study of screening for prostate cancer in general practice*. Lancet 1991; 338(8767):613-616
119. Gustafsson O, Carlsson P, Norming U, Nyman CR, Svensson H. *Cost-effectiveness analysis in early detection of prostate cancer. An evaluation of six screening strategies in a randomly selected population of 2,400 men*. Prostate 1995; 26 (6):299-309
120. Schroder FH, Denis LJ, Kirkels W, Koning HJ, Standaert B. *European randomized study of screening for prostate cancer. Progress report of Antwerp and Rotterdam Pilot Studies*. Cancer 1995; 341:760-772

121. Auvinen A, Rietbergen JBW, Denis LJ, Schroder FH, Prorok PC, et al. *Prospective evaluation plan for randomized trials of prostate cancer screening: The International Prostate Cancer Screening Trial Evaluation Group*. J Med Screening 1996; 3(2):97-104
122. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE. *Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial of the National Cancer Institute*. J Urol 1994; 152(5 Pt 2):1869-1873
123. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG. *Early detection of prostate cancer. Part II: Estimating the risks, benefits, and costs*. Am Coll Phys Ann Intern Med 1997; 126(6):468-479
124. Whitmore WJ. *Natural history of low-stage prostatic cancer and the impact of early detection*. Urol Clin North Amer 1990; 17(4):689-697

## Anexo

### Detección poblacional de cáncer de próstata utilizando antígeno prostático específico (PSA)

#### ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation Médicale)

Autor: B. Cuzin del Grupo de Trabajo de ANAES

Fecha: Enero de 1998

**Antecedentes:** En Francia, la tasa de incidencia del cáncer de próstata estandarizada por edad oscila entre el 24,9 y 37,9 por 100 000 según departamentos. Ha aumentado de forma regular en todo el mundo, en las dos últimas décadas, pero en estos momentos, es posible una disminución debido a una mejora en la detección precoz que ha reducido el total de cánceres en hombres asintomáticos. También, ha disminuido ligeramente la mortalidad del cáncer de próstata específica por edad y ahora se sitúa en 16,7 por 100 000 en Francia.

**Objetivo:** Determinar la posible relevancia de un cribado poblacional sistemático en el cáncer de próstata utilizando PSA.

**Método:** Análisis crítico de la literatura científica utilizando los criterios de la OMS

#### Evidencia clínica

- El número de los años de la vida perdidos por cáncer de próstata es mucho menor que el número de pérdidas por cáncer de pulmón o del tracto gastrointestinal.
- No se ha establecido el tratamiento más efectivo para el tratamiento del cáncer de próstata localizado. La vigilancia expectante es una opción bastante común debido a la morbilidad de los tratamientos disponibles y a sus efectos adversos en calidad de vida.
- No es posible, aún, distinguir entre tumores latentes y tumores amenazantes para la vida. El mejor factor pronóstico es el grado de diferenciación tumoral.
- Hombres jóvenes con antecedentes familiares del cáncer de próstata (alrededor del 9% de los pacientes) pueden suponer una población de alto riesgo.
- En este momento, la estrategia óptima de cribado en el cáncer de próstata sería el estudio del Antígeno Prostático Específico (PSA) en sangre, asociado a tacto rectal. Si cualquiera de estas pruebas es positiva, se realiza una biopsia. La estrategia no puede ser considerada como prueba de referencia debido a) los niveles de PSA y los valores de referencia, dependen de los kits usados y (b) desconocemos el valor predictivo positivo de ninguna de las pruebas en el cribado de rutina.
- Los ensayos aleatorizados en curso en Europa y en EE UU que prueban los beneficios del cribado poblacional están encontrando las dificultades esperadas y no es cierto que sus resultados vayan a ser fáciles de interpretar debido a la heterogeneidad de las características basales, las variables pronósticas desconocidas y a la dificultad en asegurar un adecuado seguimiento a largo plazo. Claramente, en ausencia de factores pronósticos y tratamientos adecuados, se requieren otros tipos de estudios que aumenten nuestra base de conocimiento de la enfermedad y que evalúe las preferencias y necesidades del paciente.

**Punto de vista económico:** El coste del cribado por PSA no es prohibitivo en sí mismo, pero, antes de decidir la distribución de cualquier recurso, necesitamos más información sobre cuánto aumentaría la esperanza de vida y también sobre los resultados de los estudios coste-efectividad que tengan en cuenta la puesta en marcha del programa de cribado. Por ahora, el uso de un programa poblacional con PSA parece prematuro aunque no debería ser descartada la prueba individual.

**Conclusión:** En base al conocimiento actual, la ANAES no recomienda un cribado poblacional sistemático con PSA en el cáncer de próstata en hombres asintomáticos. Por otro lado, un punto a discusión sería si la población masculina francesa estaría preparada para aceptar un cribado poblacional. Se requieren estudios adicionales sobre la información dirigida a los enfermos y sobre cuándo se debería prescribir la monitorización del PSA en un paciente individual.