

*Editorial***Al fin, ERSPC y PLCO**

Alvaro Páez Borda

Servicio de Urología. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

Durante años, las estrategias de prevención del cáncer de próstata se han basado en evidencias parciales y en la asunción –no exenta de sentido común, por otra parte– de que la anticipación del diagnóstico tiene que resultar beneficiosa. La popularidad de las estrategias de prevención entre los ciudadanos, los medios de comunicación y la industria farmacéutica, ha convertido a la detección precoz en una auténtica obligación para usuarios y profesionales de la salud. Quizá esa atmósfera haya movido al padre de la medicina basada en las pruebas a calificar las actividades preventivas de “presuntuosas y arrogantes”¹.

La reciente publicación de los primeros resultados del estudio Randomizado Europeo de Screening para el Cáncer de Próstata (ERSPC)² y del ensayo norteamericano PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian)³ constituye uno de los sucesos más relevantes en la reciente historia de la urología. Por fin han llegado a nuestras manos productos potencialmente dotados de la máxima evidencia científica.

El ERSPC es un grupo formidable donde han trabajado, y siguen trabajando, urólogos, epidemiólogos, ingenieros, informáticos, estudiantes de medicina, doctorandos, médicos de familia, psicólogos, bioquímicos, patólogos, estadísticos, oncólogos médicos, genetistas, enfermeras..., y hasta veinte profesiones diferentes². En su diseño se tuvieron en cuenta hasta los más mínimos detalles, en particular todo lo relacionado con la aleatorización de los participantes, los procedimientos de seguimiento, los registros del cáncer, la contaminación del grupo control (por determinación de PSA) y el establecimiento de las causas de muerte⁴. La custodia y el tratamiento de la información se descentralizó y depositó en manos de investigadores británicos (el Reino Unido no participa en el ERSPC). En España, la perseverancia de Antonio Berenguer y la disciplina de Marcos Luján han hecho posible mantener

operativo el proyecto durante más de una década⁵. Para ilustrar brevemente alguna de las innumerables dificultades sorteadas, la inexistencia de un registro del cáncer en la Comunidad de Madrid (España) obligó a ingeniar un método para obtener una certificación de las causas de muerte de los participantes en el estudio; finalmente, y en consideración a la trascendencia del proyecto, el Instituto Nacional de Estadística de España (INE) accedió a abrir periódicamente sus archivos al estudio, algo que ha sucedido en muy contadas ocasiones desde su fundación en 1945.

Impulsado desde Rotterdam por el extraordinario Fritz Schröder, el ERSPC ha superado vicisitudes de tanta trascendencia como la escasa operatividad de la alianza transatlántica IPSTEG (International Prostate Screening Trials Evaluation Group) –puesta en marcha para facilitar el intercambio de información entre el ERSPC y PLCO, y aumentar el poder estadístico de ambos estudios–⁶ y la retirada prematura del proyecto del grupo de Quebec (Canadá) al demostrar un efecto positivo del screening en su sub-estudio⁷. Como no podía ser de otro modo, ese efecto fue fuertemente cuestionado desde ERSPC al hacerse evidentes algunos errores metodológicos en un nuevo análisis de los datos⁸.

En definitiva, el ERSPC ha afrontado en solitario su proyecto, lo que probablemente haya dotado al estudio de mayor homogeneidad e independencia. Con independencia de los paralelismos metodológicos entre los dos estudios (cuya enumeración excede al propósito de estas líneas), existen puntos de conexión muy singulares entre las dos experiencias: probablemente los más relevantes sean la utilización de la mortalidad causa específica como indicador principal^{2,3} y el análisis según la intención de la aleatorización (esto es, análisis según el brazo del estudio al que fue asignado cada paciente, con independencia de si esa asignación fue respetada a lo

largo del estudio). No obstante, las diferencias entre el PLCO y el ERSPC son muy importantes: son diferentes los intervalos de screening, las pruebas empleadas y los niveles de PSA utilizados para decidir la biopsia de próstata, entre otros. Los participantes en uno y otro estudio también son diferentes, al tratarse los norteamericanos de individuos expuestos a una elevadísima probabilidad de determinación del PSA antes y durante el estudio. Pero, por encima de todo, son las particularidades de la medicina estadounidense (control de la práctica médica por organizaciones profesionales, judicialización del acto médico, poderosa implantación de la atención médica de reembolso...) las que impiden que un ensayo clínico de esta naturaleza sea viable en el escenario americano^{9,10}.

Como resultado de todo lo anterior, y considerando que el 44% de los individuos aleatorizados ya había sido sometido a determinaciones del PSA (lo que eliminó los tumores más agresivos), no es de extrañar que la mortalidad por cáncer de próstata en el PLCO³ sea inferior a la del ERSPC². La gran contaminación del grupo control por utilización de PSA en el PLCO (52% en el sexto año del estudio) implica que el incremento en la determinación de PSA en el grupo de screening fue muy poco superior a la del grupo control. La contaminación, cuando alcanza cifras elevadas, anula las diferencias entre las ramas de un estudio aleatorizado, eliminando virtualmente las posibilidades de identificar algún efecto. En definitiva, el escaso tamaño muestral del estudio, la utilización extensiva previa del PSA y la fuerte contaminación, parecen explicar la ausencia de efecto del estudio PLCO sobre la mortalidad. El ERSPC también ha sufrido la contaminación, aunque en menor medida (17% en la sección española del estudio)¹¹. Y lo que es más importante, todo parece indicar que la contaminación no ha superado las previsiones utilizadas en la definición original del tamaño muestral del estudio.

Otro aspecto a considerar cuando se valora el estudio PLCO es el inmovilismo en los planteamientos originales cuando se compara con la plasticidad que ha demostrado ERSPC a lo largo de los años para adaptarse a las evidencias que generaba el propio estudio: en 2002, los responsables del PLCO comunicaron que una ampliación de los intervalos entre rondas de screening se traduciría en una reducción del 55% en las determinaciones de PSA, sin privar a los participantes de los potenciales

beneficios del diagnóstico precoz del cáncer de próstata¹². El ahorro anual producto de esa estrategia se estimó entonces en 10.000 millones de dólares al año. Sorprendentemente, esos datos nunca fueron publicados en revistas de impacto, y tampoco se tradujeron en una atenuación de los estrictos esquemas de screening dentro del PLCO (PSA y tacto rectal anuales) como parecía esperable. El aspecto menos vistoso del ERSPC es la variedad de criterios de inclusión, esquemas de aleatorización, y estrategias de screening y seguimiento en los centros participantes². Sin embargo, esa heterogeneidad no se tradujo en diferencias en la mortalidad aportada por cada uno de los centros participantes², lo que podría constituir una prueba indirecta de la validez de la aproximación holística al análisis de los datos del estudio.

El éxito editorial de New England Journal of Medicine (publicar en un mismo número los dos mayores estudios sobre screening de cáncer de próstata no está al alcance de cualquier editor) ha sido precedido por la también ansiada –aunque descafeinada– revisión de la Cochrane Collaboration sobre el tema¹³. Como estaba previsto, los revisores no encontraron pruebas suficientes para apoyar o rechazar el uso sistemático del screening a nivel poblacional. En las primeras semanas del año 2009, sin embargo, Lancet Oncology publicaba un estudio de notable lucidez en relación a los programas para la detección precoz del cáncer de próstata¹⁴. Entre otras reflexiones del máximo interés, su autor establece las siguientes puntualizaciones en relación a la determinación de las causas de muerte:

Diagnóstico de las causas de muerte: variaciones mínimas en la especificidad para establecer las causas de muerte debilitan el poder estadístico del estudio para detectar diferencias en la mortalidad causa específica. Ese efecto puede compensarse aumentando el tamaño muestral; por ejemplo, un estudio con una especificidad del 97% para establecer la causa de muerte (en lugar del ideal 100%) requeriría más del doble del número de participantes. La utilización de la mortalidad causa específica como variable indicadora no puede basarse en los diagnósticos contenidos en los certificados de defunción cuya especificidad y sensibilidad son habitualmente inferiores al 95%. La inclusión de comités para el establecimiento de las causas de muerte tampoco asegura una precisión absoluta.

Mortalidad por todas las causas: la utilización de la mortalidad por todas las causas es más relevante que la mortalidad causa específica, dado que toma en consideración posibles efectos secundarios del screening (falsos positivos, sobretratamiento, sobrediagnóstico...) y atribuciones inadecuadas de las causas de muerte.

Como conclusión, el autor señala que un ensayo clínico no puede aclarar si la detección del cáncer de próstata mediante screening es beneficiosa¹⁴. Hasta el momento de escribir estas líneas (abril de 2009), las anteriores objeciones no han sido rebatidas desde las páginas de Lancet Oncology.

Sea como fuere, el ERSPC y el PLCO proporcionan datos para compartir con los pacientes que deseen información detallada sobre el screening del cáncer de próstata. Del mismo modo, el profesional (urólogo, médico de familia...) dispone al fin de elementos para decidir por aquellos pacientes sin capacidad de hacerlo.

La reacción desde grupos de opinión tan influyentes como la Asociación Europea de Urología (EAU) no se ha hecho esperar, y en un reciente comunicado sugiere a los urólogos evitar el sobretratamiento, y alerta sobre la baja especificidad y falta de selectividad de los algoritmos de decisión. Del mismo modo, sugiere que los individuos interesados en el screening se informen sobre riesgos, beneficios y exposición individual¹⁵.

Las noticias procedentes del ERSPC son adversas para los profesionales con criterios poco asentados, porque van a ser zarandeados por los pacientes, por la industria y por las asociaciones científicas pro-screening. Para los defensores a ultranza del 'chequeo prostático', el ERSPC es el bálsamo esperado. Para el varón asintomático con afán de diagnóstico precoz, las noticias son atroces, dado que el sobrediagnóstico (definido como el diagnóstico en hombres que nunca hubieran experimentado síntomas) puede ser muy importante (hasta del 48% para el grupo de 55-67 años)¹⁶ mientras que el beneficio potencial (reducción del 20% en la mortalidad por cáncer de próstata)² puede resultar atractivo si no se consideran las medidas de efecto (número de pacientes necesario cribar, y número de pacientes necesario tratar para salvar una vida). ¿Puede justificarse mantener durante 10 años a 1.410 hombres en un programa de screening para salvar una vida? Probablemente sí, si nos atenemos al grado de implantación de estrategias preventivas

similares; alguna de las lectoras de este artículo, y muchas de nuestras mujeres, participan disciplinadamente en programas para la detección del cáncer de mama donde es necesario seguir a 1.000 mujeres durante el mismo período de tiempo para salvar una vida¹⁷. La reducción en la mortalidad por cáncer de próstata que ha probado el ERSPC es similar a la obtenida por los programas de prevención del cáncer de mama mediante mamografía (15- 20%)¹⁸. La diferencia esencial entre unos y otros programas radica en el sobrediagnóstico, que parece notablemente inferior en el screening para el cáncer de mama¹⁸.

Para mi práctica profesional, que no incluye la utilización rutinaria del PSA fuera del seguimiento del cáncer de próstata^{19,20}, el ERSPC proporciona elementos novedosos para compartir con el paciente antes de desaconsejarle que se someta a cualquier prueba relacionada con la detección anticipada del cáncer de próstata.

Con sus debilidades metodológicas y organizativas, los estudios ERSPC y PLCO han aportado pruebas en las que fundar una utilización cautelosa del PSA en la prevención del cáncer de próstata. A falta de las entregas relacionadas con la calidad de vida y el coste-efectividad, el ERSPC no ha probado que el screening basado en PSA esté justificado a nivel poblacional.

Algunas evidencias directas (un PSA anual por cada dos varones en Asturias, España)²¹ e indirectas (100 nuevos casos anuales de cáncer de próstata por cada por 100.000 varones en la Comunidad de Madrid, España)²² sugieren que la intensidad del screening puede ser tan importante en España como en Estados Unidos. Además, todo indica que las determinaciones de PSA se focalizan en los grupos etarios con menor probabilidad de beneficiarse de un diagnóstico anticipado^{19,21}. Es el momento de recapacitar y traducir en hechos los mensajes procedentes de ERSPC y PLCO. Veremos si alguna reinterpretación de los datos no corrige a la baja (o al alza, quién sabe) el modesto efecto protector del screening para el cáncer de próstata.

Para fans del screening, Fritz Schröder organiza el próximo 26 de junio en Rotterdam la reunión Cancer Screening trials and modeling to guide public health policies (www.hetcongresbureau.nl).

Conflicto de intereses

El autor participó en el estudio ERSPC desde 1996 hasta 2003.

REFERENCIAS

1. Sackett D. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ* 2002; 167(4):363-364.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-1328.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360(13):1310-1319.
4. Schröder FH, Denis LJ, Roobol M, Nelen V, Auvinen A, Tammela T, et al. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* 2003;92(Suppl2):1-13.
5. Berenguer A, Luján M, Páez A, Santonja C, Pascual T. The Spanish contribution to the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* 2003; 92(Suppl2):33-38.
6. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97:237-244.
7. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38(2):83-91.
8. Boer R, Schröder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction. *Prostate*.1999; 40(2):130-134.
9. Yamey G and Wilkes M. Prostate Cancer Screening. Is It worth the pain? <http://www.sfgate.com/cgi-bin/article.cgi?f=/c/a/2002/01/18/ED135201.DTL> (último acceso 22/04/2009).
10. Yamey G and Wilkes M. The PSA storm. Questioning cancer screening can be a risky business in America. *BMJ* 2002; 324: 431
11. Luján M, Páez A, Pascual T, Angulo J, Miravalles E, Berenguer A. Extent of prostate specific antigen contamination in the Spanish section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2006;50(6): 1234-1240.
12. Crawford ED, Chia D, Andriole G, Redding D, Gelmann E, Gohagan J, et al. PSA testing interval reduction in screening intervals: data from the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) screening trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 (abstract 4).
13. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Cribaje (screening) para el cáncer de próstata (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (último acceso 22/04/2009).
14. Dubben HH. Trials of prostate-cancer screening are not worthwhile. *Lancet Oncol* 2009;10(3):294-298.
15. EAU Position Statement On Screening For Prostate Cancer. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/146428.php> (último acceso22/04/2009).
16. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. Lead times and overdetec-tion due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-878.
17. Hakama M, Coleman M, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer* 2008,44(10):1404-1413.
18. Gøtzsche PC, Nielsen M. Cribaje (screening) con mamografía para el cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). (último acceso 24/04/2009).
19. Páez A, Luján M, Llanes L, Romero I, de la Cal MA, Miravalles E, et al. PSA-use in a Spanish industrial area. *Eur Urol* 2002; 41(2):162-166.
20. Páez A, Luján M y Berenguer A. Por un uso apropiado del PSA. *Actas Urol.Esp* 2001; 25(4):251-252.
21. Rivas del Fresno M, Pérez-Carral JR, Fernández I, González I, Gil R, Rodríguez L, Cruceyra G, Muruamendiaraz V. Influencia de la edad en la eficacia del cribado mediante PSA del cáncer de próstata. XXVI Reunión Nacional del Grupo Urología Oncológica. Madrid. Abril 2009. Disponible en http://www.aeu.es/aeu_webs/reuniones/oncologia2009/internet/verpost-erco-mples.asp?IDCongreso=8&Numero=P-24&Numero=P-24 (último acceso 26/04/2009).
22. Herranz Amo F, Arias Funez F, Arrizabalaga Moreno M, Calahorra Fernández FJ, Carballido Rodríguez J, Diz Rodríguez R, et al. El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000: I - Incidencia. *Actas Urol Esp* 2003; 27(5):323-334.

Correspondencia autor: Dr. Álvaro Páez Borda
Servicio de Urología. Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, s/n - 28942 Fuenlabrada, Madrid
Tel.: 916 006 000
E-mail autor: apaez.hflr@salud.madrid.org
Información artículo: Editorial
Trabajo recibido: mayo 2009