

Limitaciones en la prevención del cáncer de próstata

Sr. Director: el caso clínico de Subirá et al, acerca del cáncer de próstata¹, ilustra con viveza y claridad un problema frecuente en la práctica. La frecuencia del cáncer de próstata obliga a que el médico general tenga una opinión propia tanto respecto al cribaje como al tratamiento del cáncer de próstata. Pero, por la vía de los hechos, el médico general abandona su papel de agente del paciente y tolera que se estén implantando pautas rutinarias de bajo contenido científico, tanto en prevención, el cribaje a través de la determinación del antígeno específico prostático (PSA) y del tacto rectal, como respecto al tratamiento, técnicas quirúrgicas (prostatectomía) y farmacológicas (supresión androgénica) de dudosa eficacia si se aplican rutinariamente y si se tienen en cuenta la calidad de vida de los pacientes y la mortalidad evitada²⁻⁸. A los médicos generales nos agobian con cifras de incidencia, prevalencia y mortalidad, que ayudan a justificar la implantación de las pautas citadas, pese a su dudosa eficacia. Conviene, pues, que los médicos generales cooperemos con las propuestas lógicas y científicas de los urólogos, y que sepamos informar con propiedad a los pacientes respecto a las alternativas propuestas, sus ventajas e inconvenientes, sus beneficios y perjuicios.

Respecto a una cuestión que suscitan los autores, al final del texto comentado¹, la quimioprevención del cáncer de próstata con finasteride no es una decisión fácil. Existe sólo un ensayo clínico al respecto, y los resultados publicados no son claros^{9,10}. El *Prostate Cancer Prevention Trial* contó con la participación de 18.882 hombres sanos de 55 y más años, y en la rama experimental se administraron 5 miligramos de finasteride diarios durante 7 años seguidos. Como resultado, la incidencia de cáncer de próstata fue del 18,4% en el grupo experimental, y del 24,4% en el grupo control. Se deduce, pues, una disminución de la incidencia estadísticamente significativa con el uso de finasteride. Los problemas urológicos fueron menores en el grupo experimental, en el que hubo mayor frecuencia de efectos adversos de tipo sexual⁹.

En el ensayo clínico comentado lo importante es la significación clínica; es decir, el impacto de los resultados en la calidad de vida y en la mortalidad. No se trata de evitar cánceres de próstata indolentes y localizados (con los que los hombres pueden morir de otra causa después de una digna ancianidad), sino de mejorar la calidad de vida de los pacientes y de evitar cánceres de próstata agresivos y metastásicos que conlleven una muerte precoz. Llama la atención en el *Prostate Cancer Prevention Trial* que el uso de finasteride provoque el aumento de los cánceres de próstata menos diferenciados y más agresivos (Gleason de 7 a

10), desde el 5,1% en el grupo control, al 6,4% en el grupo experimental. Como no hay datos acerca de la mortalidad, no sabemos si el tratamiento con finasteride disminuye la incidencia global de cánceres de próstata a costa de bajar la frecuencia de los indolentes y localizados, y de aumentar la de los cánceres agresivos¹⁰. Este efecto paradójico de finasteride es esperable, y además científicamente plausible¹¹.

El tratamiento con finasteride bloquea la transformación de la testosterona en su metabolito activo en la próstata. Con ello se deja de activar el receptor androgénico de las células prostáticas. El ambiente libre de andrógenos conlleva una ventaja extraordinaria para el crecimiento de células cancerígenas agresivas no dependientes de andrógenos¹¹. Además, provoca un fenómeno rebote de supersensibilidad de dicho receptor, con enorme aumento de su cantidad, y cambios en su conformación. El receptor androgénico aumenta su presencia, se transforma, y se hace sensible a concentraciones mínimas de andrógenos y a los antagonistas de los mismos (pasan de antagonistas a agonistas)¹². Ambos cambios explican el fracaso de los tratamientos antiandrogénicos en el tratamiento del cáncer de próstata, y la acción paradójica de finasteride, que puede provocar cánceres más agresivos y peligrosos¹⁰.

Por último, en el *Prostate Cancer Prevention Trial*, la tasa de cánceres de próstata en el grupo control estuvo muy por encima de la esperada, del 24,4% frente al 6%¹⁰. Esta altísima tasa de cánceres de próstata entre los pacientes que tomaron placebo (el cuádruplo de la normal) no se explica muy bien, y pone en cuarentena todo el ensayo clínico.

¿Qué hacer? Lo prudente es esperar a la producción de más y mejor conocimiento científico. Y lo mejor, que fueran las autoridades las que nos facilitaran el trabajo. Es decir, seguir la pauta de los australianos, del *Australian Pharmaceutical Benefit Scheme*, y no incluir al finasteride entre los medicamentos en el mercado financiado, como sucede en Australia. Con ello ni los médicos generales ni los pacientes españoles nos veríamos sometidos a la presión de utilizar un medicamento en la prevención del cáncer de próstata, justificado con un solo ensayo clínico, quizás perjudicial incluso (aumento de la mortalidad por cánceres de próstata más agresivos). En cualquier caso, como en toda la quimioprofilaxis, deberíamos abandonar el paternalismo, practicar prevención cuaternaria y compartir nuestra ignorancia con los pacientes¹³.

J. GÉRVAS
Médico de Canencia de la Sierra. Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Subirá D, Alonso E, Martínez JI, Jara J, Hernández C. Terapia antiandrogénica como quimioprevención del cáncer de próstata. SEMERGEN 2004;30(9):190-2.

2. Ransohoff DF, Collins MM, Fowler FJ. Why is prostate cancer so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback. *Am J Med* 2002;113:663-7.
3. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corker ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002;325:740-6.
4. Fowler FJ, Collins MM, Corkery EW, Elliot DB, Barry MJ. The impact of androgen deprivation on quality of life after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:287-95.
5. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-9.
6. Walsh PC. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:839-40.
7. Schröder FH. Priorities in future research in prostate cancer screening. *Eur J Epidemiol* 2003;18:1021-3.
8. Coldman AJ, Phillips N, Pickles TA. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. *CMAJ* 2003;168:31-5.
9. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
10. Scardino PT. The prevention of prostate cancer. The dilemma continues. *N Engl J Med* 2003;349:297-9.
11. Morgentaler A, Brunning CO, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996;276:1904-6.
12. Isaacs JT, Isaacs WB. Androgen receptor outwits prostate cancer drugs. *Nature Biol* 2004;10:26-7.
13. Gérvás J. Quimioprofilaxis en el siglo xxi. Algunos problemas del uso de medicamentos para la prevención primaria de enfermedades. *FMC* 2003;10:680-3.

que no sólo compromete al urólogo sino también al médico de Atención Primaria. Una vez más se pone de manifiesto la necesidad de un constante diálogo e intercambio de conocimiento entre los especialistas médicos y los médicos de Atención Primaria, por ello los autores agradecen su publicación en su revista y la interesante reflexión de la carta al Director a propósito de nuestro trabajo.

Como queda claro en nuestro artículo, la quimioprofilaxis con agentes antiandrógenos (finasteride) constituye un vía de investigación apasionante y prometedora en la prevención del cáncer de próstata pero todavía en fase experimental y sin datos concluyentes que permitan desde el ámbito urológico indicar actualmente un uso generalizado. Si bien esta faceta de quimioprevención de los antiandrógenos, todavía en estudio, añadiría un efecto beneficioso muy atractivo en el manejo del paciente prostático al sumarse al efecto contrastado que finasteride y recientemente el dutasteride tienen en el tratamiento de la sintomatología prostática, ya que disminuyen el riesgo a largo plazo de retenciones de orina y de cirugía prostática así como mejoran la calidad de vida de los pacientes¹. Habrá que estar pendientes de próximos estudios que incidan en la quimioprevención del cáncer de próstata y el papel de los antiandrógenos.

D. SUBIRÁ RÍOS
Servicio de Urología. Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid.

Réplica

Sr. Director: sin duda la quimioprofilaxis del cáncer de próstata es un campo apasionante de investigación actual

BIBLIOGRAFÍA

1. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Addriole GL Jr, Dizon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349(25):2387-98.