|  |  |
| --- | --- |
| Marc **B. Garnick es** médico e investigador experta en cáncer de próstata en la facultad de medicina de Harvard y en el Centro Médico Diaconisa Beth Israel de Boston, así como redactor jefe del informe anual de enfermedades prostáticas de la Universidad de Harvard. | _Pic343 |

EL OTOÑO PASADO, EL GRUPO DE TRABAJO DE LOS Servicios Preventivos de EE.UU. dejó caer una bomba al indicar que los hombres sanos de­berían dejar de someterse a análisis de san­gre sistemáticos para la detección del cáncer de próstata. Se argumentaba que los datos demostraban un escaso o nulo beneficio a lar­go plazo de la prueba del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) en la mayoría de los hombres que ca­recían de síntomas de la enfermedad.

La detección sistemática no estaba salvando vidas. En realidad, estaba exponiendo inne­cesariamente a centenares de miles de hombres que habían dado positivo a la prueba a complicaciones como impotencia, incon­tinencia urinaria (tras la eliminación quirúrgica de la próstata) y hemorragia rectal (a causa de la radioterapia). De hecho, el grupo de trabajo estimó que, debido a la prueba del PSA, desde 1985 se había tratado a más de un millón de hombres que de otro modo no se habrían sometido a ningún tratamiento. De ellos, al menos 5000 fallecieron poco después; otros 300.000 sufrieron impotencia, incontinencia o ambos trastornos. Pero en lugar de recibir elogios por intentar salvar a más hombres de un destino similar, el anuncio despertó la indignación y las réplicas de varios grupos de profesionales médicos, entre ellos la Asociación Americana de Urología.

La controversia no es nueva. Los expertos han debatido du­rante mucho tiempo acerca de la utilidad de la prueba del PSA, pero hasta ahora, el peso de la opinión en [EE.UU. se](http://EE.UU.se) inclinaba a favor de realizarla, Sin embargo, como oncólogo especializa­do en cáncer de próstata, estoy de acuerdo con la valoración que hizo el grupo de trabajo.

La mayoría de las personas aje­nas a la comunidad médica no se percatan de la escasa solidez de los datos a favor de la detección sistemática. (No obstante, hay que tener en cuenta que la prueba del PSA todavía propor­ciona una valiosa información después de que se haya diagnos­ticado un cáncer de próstata.) La población tampoco es cons­ciente de la elevada frecuencia de las complicaciones, incluso de ciertos tratamientos que los defensores anuncian como los más avanzados.

Mientras continúa el debate sobre la prueba del PSA, la controversia se centra también en torno a otra pregunta: ¿re­sulta necesario tratar a los hombres que han dado positivo en la prueba? Y, en caso afirmativo, ¿cuándo conviene hacerlo? Aquí también, los datos apuntan a que se debería realizar un cambio de rumbo, en concreto, evitar un tratamiento agresi­vo temprano para todos y adoptar un enfoque más cauto y personalizado.

A raíz de esos cambios de actitud se está constatando que el cáncer de próstata evoluciona de modo muy distinto en cada paciente y que un tratamiento precoz no constituye la panacea que la mayoría de los médicos pensábamos que era.

**EL ORIGEN DE LA CONTROVERSIA**

La polémica surgió al descubrir las profundas deficiencias de la prueba de detección y los tratamientos. En un mundo perfecto, una prueba de detección identificaría solo los tumores letales. Los hombres a quienes se detectara un tumor reducido y cura­ble podrían recibir tratamiento y salvarían sus vidas. De modo ideal, el tratamiento no solo debería mostrarse eficaz, sino tam­bién carecer de efectos secundarios graves. Tal suposición jus­tificaría el examen colectivo a gran escala y el tratamiento de los individuos que dieran positivo.

Pero la realidad es muy diferente. La prueba del PSA no in­dica si un hombre padece cáncer; solo que podría padecerlo. Se mide la cantidad de antígeno prostático específico, una proteí­na que se produce en las células de la próstata y cuyos niveles pueden ascender por diversas razones, entre ellas, el crecimien­to benigno de la próstata asociado a la edad, una infección, la actividad sexual o la proliferación de células malignas. Un re­sultado positivo significa que el paciente debe someterse a una biopsia, una intervención que implica cierto malestar y ries­go. La biopsia permite distinguir a los hombres que padecen cáncer de los que probablemente no lo sufrirán. El problema es que los médicos no disponen de un método fiable para confir­mar cuáles de esos tumores de tamaño muy reducido identifi­cados en la biopsia tal vez resulten peligrosos y cuáles no mo­lestarán a un hombre en toda su vida. De hecho, los estudios de las autopsias demuestran que en EE.UU. más de la mitad de los hombres en su quinta década de vida, y tres cuartas partes de aquellos en su octava década, padecían cáncer de próstata, pero murieron por otro motivo. Debido a esta incertidumbre, los mé­dicos desconocen quién necesita el tratamiento para sobrevivir y quién no.

Tal ambigüedad carecería de importancia si los tratamien­tos no presentaran riesgos. Sin duda, el esfuerzo y costo adicio­nales de tratar a todo el mundo para salvar a los pocos que real­mente lo necesitasen merecerían la pena. Por desgracia, la próstata se halla cerca del recto, la vejiga y el pene, lo que hace

*EN SINTESIS*

*Los estudios demuestran que realizar análisis de sangre para detectar el cán­cer de próstata no disminuye de modo significativo la mortalidad.*

***Cientos de miles*** *de hombres proba­blemente hayan sufrido efectos secun­darios graves como consecuencia de un tratamiento innecesario.*

***Sin embargo,*** *muchos facultativos y sociedades médicas creen que la de­tección sistemática en la población salva vidas.*

***En la mayoría de los casos,*** *realizar pruebas de detección pero aplazar el tratamiento representarla una solución intermedia eficaz.*

Difícil su extirpación quirúrgica o la radioterapia sin causar com­plicaciones a largo plazo.

A cada tipo de tratamiento se le asocian ciertos efectos se­cundarios. La cirugía (prostatectomía radical abierta) suele dar lugar a pérdidas de orina, ya que la extirpación de la próstata exige desconectar la parte inferior de la vejiga del conducto uri­nario que atraviesa el pene. El cirujano conecta posteriormen­te la vejiga a la uretra, pero el daño al músculo cercano que con­trola la micción puede llevar a incontinencia. Además, durante la cirugía tal vez se corten nervios y vasos sanguíneos que controlan la erección, Lo que ocasiona disfunción eréctil (impoten­cia). A pesar de que la publicidad ensalza la cirugía asistida por robot por conllevar menos complicaciones, no se han realizado grandes estudios independientes para comparar de forma rigurosa ambas técnicas.

Además de la impotencia, la radioterapia de la próstata suele acabar dañando el recto y la vejiga, ya que es difícil evitar la dispersión de la radiación, que llega a la parte frontal del recto y a la base de la vejiga. De hecho, la hemorragia rectal y el manchado fecal constituyen efectos secundarios frecuentes, no siempre informados, de la radioterapia (incluidos los implantes de semillas radiactivas) y las técnicas quirúrgicas. Además, entre los efectos adversos de los tratamientos contra el cáncer en estado avanzado (hormonoterapia, inmunoterapia o quimioterapia) se incluyen la inapetencia sexual, impotencia, aumento de peso, adelgazamiento de los huesos, sofocos y alteraciones cardíacas y hepáticas. Así pues, cuando se toma la decisión de ofrecer un tratamiento, se deben sopesar con cuidado los riesgos reales frente a los beneficios potenciales.

**ACTUALIZACIÓN DE LOS PROTOCOLOS**

Los indicios en contra de la detección sistemática del PSA han ido en aumento desde hace algún tiempo. En 2008, el Grupo de Trabajo de los Servicios Preventivos, en la última revisión de los protocolos del PSA, recomendaba no realizar la prueba a los hombres asintomáticos mayores de 75 años. Los datos demostraban que la mayoría de los que sufrían cáncer de próstata a esa edad solían morir por otra causa. Apenas un año más tarde, se publicaron dos grandes estudios prospectivos que también apuntaban en ese sentido en el caso de hombres más jóvenes.

Conocidos como el estudio europeo y el estudio estadounidense, respectivamente, los dos ensayos se realizaron sobre hombres sanos, la mayoría de ellos en su quinta y sexta década de vida, a quienes se separó al azar en dos grupos. A un grupo se le hizo un examen periódico para detectar cáncer de próstata con la prueba del PSA o tacto rectal (en el que el médico introduce un dedo en el recto para identificar alteraciones en la próstata), o ambas pruebas. Si cualquiera de ellas daba un resultado anómalo, se practicaba una biopsia, y si esta indicaba cáncer, se recomendaba el tratamiento. El segundo grupo no se sometió a las pruebas de rutina, sino que recibió la atención médica habitual en caso de necesidad. Por ejemplo, si empezaban a mostrar síntomas de cáncer de próstata, como dificultad para orinar (que es también un signo de hipertrofia prostática benigna), se les realizaban las pruebas. Al final de los períodos de estudio especificados, se evaluó a los pacientes a tenor de dos resultados importantes:

* **Datos desalentadores**

¿Vivieron más tiempo los hombres examinados sistemáticamente y tratados que aquellos que no lo fueron?

A partir de los años noventa del siglo xx, el uso generaliza­do de la prueba del PSA para detectar el cáncer de próstata conllevó un aumento de los casos diagnosticados *(azul).* Poco después, el número de muertes por cáncer de próstata (rojo) comenzó a caer. Pero estas tendencias no demuestran una relación de causa-efecto. De hecho, en 2009 dos estudios pros­pectivos revelaron que la prueba de detección del PSA no dis­minuye la mortalidad por cualquier causa, o apenas lo hace. El menor número de fallecimientos observado en la gráfica podría deberse a los cambios en el estilo de vida o tal vez al mayor uso de estatínas, fármacos para el colesterol cuyo efecto antiinflamatorio podría proteger contra el cáncer.

¿Disminuyó la mortalidad por cáncer de próstata en los hombres examinados sistemáticamente y tratados con respecto a los que no lo fueron?

Cabe destacar que los participantes asignados al examen periódico y posterior tratamiento no vivieron más tiempo en ninguno de ambos estudios; en el europeo, presentaron una probabilidad un 20 por ciento inferior de morir por cáncer de próstata, disminución que no se observó en el estadounidense.

El estudio europeo prosiguió para calcular el número de hombres a los que se debería examinar y tratar para evitar una sola muerte por cáncer de próstata. La determinación de este índice, denominado número de personas que se necesitan supervisar (NNS), ha ido cobrando cada vez mayor importancia a la hora de identificar las pruebas de detección más útiles. Los in­vestigadores europeos estimaron que para evitar una muerte por cáncer de próstata deberían realizarse las pruebas a unos 1400 hombres y tratar a 48 de ellos. Es decir, 47 hombres reci­birían un tratamiento innecesario (muchos de los cuales sufrirían efectos secundarios graves) para que un hombre no falleciera por esa enfermedad. Sin embargo, a pesar de impedir una muerte por cáncer de próstata, la utilidad de las pruebas es discutible, incluso para esa única persona, ya que la mortalidad general por todas las causas resultó idéntica en ambos grupos (el que fue sometido al examen periódico y el que no). Análisis más recientes de los subgrupos en el estudio europeo han suge­rido que el número de pacientes que se necesitaría tratar ascen­dería solo a 12. Sin embargo, los resultados más favorables pro­ceden de una sola zona de Suecia, por lo que no se pueden apli­car de forma generalizada.

Como sucede siempre en los estudios médicos, hay que te­ner en cuenta algunas advertencias. Mientras que los datos in­dican claramente que la mayoría de los hombres sanos asinto­máticos no deberían someterse a la detección sistemática, aque­llos que poseen antecedentes familiares de cáncer de próstata (por ejemplo, hombres cuyo padre, tío o abuelo hayan fallecido por esa enfermedad antes de los 70 años de edad) pueden deci­dir realizarse la prueba del PSA. En términos prácticos, como médico, me sería difícil negarles ese análisis, especialmente si lo solicitan. Tal vez hayan heredado una predisposición genéti­ca a la enfermedad que, a diferencia de la población general, los hace más vulnerables a ella. Dentro de unos años puede que nos valgamos de pruebas genéticas específicas para identificar y vi­gilar más de cerca a los individuos de mayor riesgo.

**LA DECISIÓN DEL SR. H.**

Da la casualidad de que uno de mis pacientes, sin saberlo, se adelantó en 16 años a la posición del Grupo de Trabajo de los Servicios Preventivos, cuando él contaba 54 años de edad. En 1996, en contra del consejo de cada oncólogo al que consultó, decidió renunciar a cualquier tratamiento después de que una prueba de rutina del PSA indicase un diagnóstico de cáncer de próstata. La lectura de la bibliografía disponible lo llevó a concluir que su cáncer no iba a matarlo, por lo menos, en un futuro próximo. Además, razonó, el retraso podía resultar beneficioso si en los siguientes años aparecían nuevos tratamientos más eficaces. Por lo tanto, rechazó el tratamiento inmediato, aunque adoptó hábitos más saludables y adelgazó. Año tras año aconsejaba al Sr. H. (tal y como me referiré a él) que se sometiese al tratamiento, y año tras año, rechazaba con firmeza mi recomendación.

Dieciséis años después, el Sr. H. sigue todavía vivo y el tu­mor permanece confinado en su próstata. No se ha expuesto a cirugía, radioterapia o tratamientos farmacológicos contra el cáncer. Su nivel de PSA ha aumentado de 7 a 18 unidades, un incremento muy lento, lo que indica que el tumor está creciendo muy despacio. (Por supuesto, de haber conocido tal evolución, la decisión de no tratarle habría resultado más sencilla.) Al exigir información sobre las pruebas que se recomendaban por entonces, fue capaz de tomar una decisión razonada y evitó enfrentarse a daños *casi* seguros a cambio de obtener beneficios inciertos.

**CAMBIO DE SUPUESTOS**

De hecho, cuando conocí al Sr. H., nues­tras recomendaciones no se basaban en ensayos clínicos sólidos, sino en una idea errónea de cómo se comportaba el cáncer de próstata a lo largo del tiempo. Sabíamos que algunos de esos tumores presentaban un crecimiento lento y otros eran muy agresivos. Sin embargo, suponíamos que en la mayoría de los casos los tumores cancerosos pequeños terminaban por transformarse en otros de mayor tamaño, y estos a su vez se convertían en tumores metastásicos que se extendían por todo el cuerpo y se volvían incurables. Por tanto, detectar un cáncer en sus primeras etapas y extirparlo o destruirlo en ese momento significaría casi siempre salvar una vida. Esa suposición, en apariencia lógica, nos llevó a aconsejar a nuestros pacientes que se sometiesen a un tratamiento siempre que el cáncer se diagnosticara en sus fases iniciales. De hecho, esta misma estrategia se aplica en todos nuestros programas de detección de cáncer.

Por desgracia, los datos de mortalidad que se han recopilado durante los últimos 25 años demuestran que la historia natural del cáncer de próstata no es tan sencilla como creíamos. Es cierto que la tasa de mortalidad por cáncer de próstata ha caído desde su valor máximo, en el decenio de los noventa. Si bien los defensores de la detección sistemática argumentan que tal disminución debe estar relacionada con la prueba del PSA, su conclusión no se apoya en estudios prospectivos, según hemos corroborado. Además, si nuestro conocimiento acerca del crecimiento y evolución del cáncer de próstata hubiese estado en lo cierto, el descenso de la mortalidad habría resultado más pronunciado y más rápido. De hecho, ahora sabemos que muchos tumores de próstata no progresan en absoluto. Su crecimiento es extremadamente lento o se halla estancado.

A medida que se descubren más ejemplos de tumores que se diagnostican por sus alteraciones celulares, pero que crecen tan despacio que ni se extienden ni se convierten en mortales, se habla de darles otra denominación, como tumor inactivo o de escasa malignidad. Se subraya así el hecho de que no es necesario tratarlos durante un largo período de tiempo, o quizá nunca. Desde luego, en un primer diagnóstico se desconoce si un tumor es inactivo, pero podemos realizar suposiciones sólidas, en función de sus características, que podremos confirmar mediante el seguimiento de los pacientes.

**CAMBIO DE PRÁCTICA**

Modificar los hábitos arraigados resulta tan difícil en medicina como en otras áreas de la vida. No faltarán pacientes (por no hablar de sus médicos) a quienes les cueste renunciar a una prueba de PSA después de tantos años de recomendar lo contrario. Y algunas personas jurarán que la prueba del PSA les salvó la vida. Afortunadamente, creo que podemos prestarles atención médica sin tener que someterlos a trata­mientos innecesarios. Este enfoque ofrece también una solución al dilema de «tratar o no tratar». Consiste en retrasar el tratamiento hasta que se determine si el cáncer es inactivo, de crecimiento lento o potencialmente mortal.

En mi consulta, un porcentaje considerable de los hombres con cáncer de próstata a los que atiendo no están recibiendo ningún tratamiento en estos momentos. En vez de ello, están inscritos en un programa que solíamos denominar «espera vigilante», que ahora es más complejo y *se* conoce como «vigilancia activa con intención de tratar más tarde». En otras palabras, esos hombres han escogido someterse a la prueba del PSA y saben que presentan un tumor, pero han decidido que no se les trate de inmediato. En su lugar, se les controlan los niveles de PSA y se les realizan biopsias periódicas de la próstata para supervisar la actividad del tumor. El pasado mes de diciembre, un grupo de expertos convocado por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. examinó la información disponible y declaró que la vigilancia activa se había convertido en una opción viable que debe ofrecerse a los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo.

El tratamiento se recomienda cuando las sucesivas biopsias revelan que el tumor está creciendo, los valores de PSA han aumentado en poco tiempo o las células de la última biopsia presentan un aspecto peligroso al microscopio (lo que se determina mediante la puntuación Gleason).

Los resultados de un estudio a largo plazo realizado en Canadá indican que la mortalidad a causa de la enfermedad en hombres que eligen la vigilancia activa es del 1 por ciento en 10 años. En comparación, existe un riesgo del 0,5 por ciento de fallecer debido a complicaciones durante el primer mes después de la cirugía de cáncer de próstata.

Hay que subrayar que la decisión inicial de renunciar al tratamiento no tiene por qué ser definitiva. Cabe la posibilidad de recurrir más adelante a la cirugía, la radioterapia y otros tratamientos, y los datos indican que el resultado no se verá afectado negativamente por la demora. Aquellos que al final necesiten tratamiento podrían beneficiarse de las nuevas técnicas (mastectomía parcial de próstata o terapia focal) que destruyen solo la parte cancerosa de la próstata, con menos efectos secundarios (aunque los estudios comparativos sobre ese aspecto aún no han concluido).

Para el 4 por ciento de los estadounidenses con cáncer de próstata cuya enfermedad se ha propagado a los huesos u otros órganos aún no hay cura, pero, poco a poco, se descubren tratamientos más eficaces.

Los inhibidores de la testosterona, que frenan el crecimiento del tumor, constituyen el tratamiento de referencia para los casos avanzados. Pero, en última instancia, unas cuantas células tumorales superan los efectos de esa restricción y siguen causando estragos. Recientemente, la Agencia Federal de Fármacos y Alimentos de EE.UU. ha aprobado dos nuevas estrategias para tratar la enfermedad en estado avanzado.

La primera consiste en un proce­so bioquímico complejo que aumenta la ca­pacidad del sistema inmunitario para destruir las células malignas *[véase* «Vacunas contra el cáncer», de Eric von Hofe; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, diciembre de 2011].

La segunda es un medicamento, la abiraterona, que detiene la producción de testosterona en las células cancerosas de la próstata. Los estudios sobre ambos tratamientos demuestran que aumentan la supervivencia un promedio de cuatro meses. Otros tratamientos, dirigidos a las moléculas que las células cancerosas necesitan para crecer y propagarse, se encuentran en fase de investigación.

Hemos aprendido mucho sobre el cáncer de próstata desde que el Sr. H. decidió no tratarse lo que terminó siendo un tu­mor de crecimiento muy lento. Ese conocimiento está mejorando nuestra capacidad de personalizar los tratamientos, en lugar de aplicarlos a todos por igual. También nos ha enseñado a los médicos que debemos ser muy claros, con nosotros mismos y con nuestros pacientes, sobre lo que sabemos y sobre lo que no sabemos desde un punto de vista científico, y tener el coraje de actuar sobre la base de los datos disponibles, no de nuestras creencias.