



### Documento de Base

**Early Detection of Prostate Cancer: American Urological Association** (disponible en <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf>)

### Objetivo

Esta guía aborda la detección precoz del cáncer de próstata (CP) con el fin de reducir la mortalidad. El documento original no distingue entre la detección precoz y la pesquisa de CP. Tanto la detección precoz como la pesquisa implican el diagnóstico de la enfermedad en una etapa temprana y presintomática (prevención secundaria). Por consiguiente, el documento de base no se enfocó en la detección de CP en hombres sintomáticos, en quienes los síntomas podrían estar relacionados con formas localmente avanzadas o metastásicas.

### Métodos

La *American Urological Association* encargó a un grupo independiente para llevar a cabo una revisión sistemática y metanálisis de la bibliografía publicada sobre la detección y pesquisa del CP. La búsqueda cubrió artículos en inglés, publicados entre 1995 y 2013. Cuando existían pruebas suficientes, a la evidencia de una intervención en particular se le asignó una calificación de fortaleza de A (alta), B (moderada) o C (baja).

### Recomendaciones

1. El panel de expertos no recomienda la pesquisa con antígeno prostático específico (PSA) en menores de 40 años.

La prevalencia de CP en menores de 40 años es extremadamente baja, del orden de 0.1% en estudios poblacionales. En series de autopsias se han podido identificar casos clínicamente indetectables de CP en varones tan jóvenes como de 20 años, pero la prevalencia ha sido baja aún en estos estudios retrospectivos de pequeñas cohortes de varones. Los estudios estadounidenses revelaron una prevalencia mayor de 2% a 29% de CP no diagnosticado en autopsias aún en varones menores de 40 años, particularmente en afroamericanos, comparado con estudios de Europa y Asia. La prevalencia en pacientes europeos de alrededor de 20 años es menor de 5%, mientras que aumenta de 5% a 10% hacia los 30 años. Incluso en los varones menores de 40 años en quienes se encontró CP en autopsias, la enfermedad tendía a ser de baja magnitud y con reducido grado de Gleason.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	01/10	15/10



Ninguno de los estudios prospectivos aleatorizados que evaluaron los beneficios de la pesquisa con PSA para el CP incluyó varones menores de 40 años. Por lo tanto, no hay datos disponibles para estimar el beneficio de esta estrategia en ese grupo etario. Sin embargo, el componente deletéreo asociado con la pesquisa (efectos adversos de las biopsias diagnósticas y, tal vez, del tratamiento posterior) seguramente puede aplicarse en este grupo. Por consiguiente, debido a la relativamente baja prevalencia de CP clínicamente detectable en menores de 40 años, la ausencia de cualquier evidencia que demuestre beneficio y los conocidos daños, la pesquisa se desaconseja en estos pacientes.

## **2. El panel no recomienda la pesquisa rutinaria en varones entre los 40 y 54 años de edad con riesgo promedio.**

El panel de expertos no recomienda la pesquisa sistemática en varones entre los 40 y 54 años que no tengan un riesgo aumentado de CP basado en la raza o los antecedentes familiares: no hay evidencia de alta calidad para apoyar esta práctica en la población general.

Específicamente, los grandes estudios aleatorizados como *European Randomized Study of Screening for Prostate* (ERSPC) y las evaluaciones con la modalidad *Patient population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) no incluyeron varones menores de 55 años, y por lo tanto, no informan la decisión. Si bien existe evidencia de baja calidad acerca de una reducción absoluta en la mortalidad por CP que puede estar asociada con la pesquisa en pacientes de 40 años con riesgo promedio, el beneficio es relativamente pequeño. Howard y colaboradores señalaron que la pesquisa anual con PSA en varones en esa edad se asocia con una mortalidad específica por CP en 10 años de 0.037 muertes por cada 1000 sujetos, en comparación comparado con 0.041 muertes por cada 1000 varones si no se hace pesquisa. Mientras que la evidencia de beneficio de la pesquisa en varones de 40 a 55 años indica que el efecto es, como mucho, marginal (al menos en términos de mortalidad por CP), el peso y la calidad de la evidencia que demuestra los daños de la pesquisa permanecen altos. El panel concluyó que los daños secundarios a la pesquisa en esta población son al menos iguales al beneficio, si no son mayores; en este punto, se recomendó que la pesquisa no debe ser una práctica de rutina.

Al hacer esta recomendación, el panel reconoció que podría haber otros beneficios asociados con la pesquisa que no se hayan considerado ni hayan sido demostrados por la bibliografía actual. Se reconoce que la ausencia de evidencia no constituye evidencia de ausencia; como tal, no se declaró en forma explícita que la pesquisa deba ser activamente desaconsejada en este grupo de varones. La bibliografía es dinámica y futuros estudios pueden documentar beneficios adicionales en esta población joven. Por



ejemplo, Lilja y colaboradores han documentado en un gran estudio ( $n = 21227$ ) que una única medición de PSA tomada entre los 33 y 50 años es altamente predictiva de un subsecuente diagnóstico de CP y de estadio avanzado al diagnóstico. Ya sea que esta información lleve o no lleve a descenso en la morbimortalidad por CP, el beneficio de esta estratificación de riesgo es incierto.

El panel reconoció que, en ciertos subgrupos de varones de 40 a 54 años, pueden obtenerse otros beneficios de la pesquisa precoz. Los sujetos con riesgo aumentado para CP, como aquellos con fuerte antecedente familiar o de raza afroamericana, pueden beneficiarse de la detección temprana, dada la mayor incidencia de la enfermedad. Estos pacientes deben ser informados tanto de los daños conocidos como de los potenciales beneficios de la pesquisa precoz; la decisión compartida debe basarse en que no hay datos comparativos que demuestren que los varones con un riesgo mayor al promedio para CP se beneficien más de la pesquisa que aquellos con un riesgo promedio. En el futuro, es posible que los individuos con alto riesgo de CP letal puedan ser identificados en una edad temprana mediante pruebas genéticas y/o nuevos biomarcadores. Estos individuos podrían luego ser objeto de una pesquisa más intensa, aún en edades más tempranas.

En resumen, dada la interpretación de la evidencia concerniente a los daños de una pesquisa anual en varones de 40 a 55 años que no tienen un riesgo aumentado de CP, así como de la rareza del CP fatal en esta edad, el panel no recomienda esta práctica como rutinaria. Se advierte que esto no implica que no exista un beneficio absoluto de la pesquisa en este grupo de edad, sino que existen significativos y suficientes daños asociados con el cribado y, por lo tanto, los beneficios difícilmente sean tan grandes como para sobrepasar los daños.

- 3. Para los varones de 55 a 59 años, el panel reconoce que la decisión de realizar pesquisa con PSA involucra sopesar los beneficios de prevenir la mortalidad por CP en un varón por cada 1000 pacientes en una década, contra el conocido daño potencial asociado con la pesquisa y el tratamiento. Por esta razón, el panel recomienda fuertemente que se considere una toma de decisión compartida para la pesquisa con PSA entre los 55 y 69 años, y que los procedimientos se basen en los valores y preferencias del paciente.**

Se admiten considerables daños asociados con la pesquisa (calidad de la evidencia de grado A). No obstante, el panel de expertos advirtió que, para los varones de 55 a 69 años, existe suficiente certeza de que los beneficios de la pesquisa pueden sobrepasar a los daños, por lo que una toma de decisión compartida está justificada. El panel propuso que la prueba de cribado no debe ser ofrecida en un escenario en la cual no resulta práctica.



Las evidencias sobre beneficios de la pesquisa en este escenario son moderadas y derivadas de grandes ensayos aleatorizados y controlados. Los resultados del ERSPC documentaron reducción de la mortalidad específica por CP del 21% con un seguimiento de 11 años. Aunque la disminución absoluta de la mortalidad por CP fue relativamente pequeña (0.10 muertes por cada 1000 personas/año, ó 1.07 muertes por cada 100 varones aleatorizados), esto puede representar una infraestimación del beneficio dado el tiempo del seguimiento del estudio y el grado de no adherencia en el grupo de intervención. El panel reconoce que el componente de próstata del PLCO falló en mostrar un beneficio de la pesquisa con un seguimiento promedio de 13 años, pero atribuye este hallazgo a la alta tasa de cribado en el grupo de control, con sesgo del estudio.

Cualquier discusión de los beneficios y daños de la pesquisa de CP en varones de 55 a 69 años debe considerar la expectativa de vida individual. Estudios previos han documentado que, en varones con menos de 10 a 15 años de expectativa de vida, son poco probables los beneficios de un tratamiento agresivo del CP localizado. Por lo tanto, la detección de enfermedad precoz asociada con la pesquisa quizá sea menos beneficiosa o incluso no se asocie con ventajas. La toma de decisiones compartida debe incluir una discusión del riesgo de la mortalidad de base por otras condiciones comórbidas, el riesgo individual de CP (raza, antecedente familiar), el grado en el que la pesquisa puede influenciar la expectativa de vida global y la probabilidad de experimentar morbilidad por el CP o su tratamiento.

- 4. Para reducir los daños de la pesquisa, un intervalo de al menos 2 años podría preferirse al cribado anual en aquellos varones que decidieron participar en la toma de decisión compartida y realizar la pesquisa. En comparación con la pesquisa anual, se espera que los intervalos de 2 años preserven la mayoría de los beneficios y reduzcan el sobrediagnóstico y los falsos positivos.**

Mientras que en los estudios aleatorizados y controlados se usaron intervalos de pesquisa de 2 y 4 años, no existe evidencia directa que apoye un intervalo específico de cribado. La evidencia disponible se basa sobre todo en modelos y parte de la información puede obtenerse de ensayos aleatorizados. Sin embargo, en ninguno de esos protocolos se dividió a los participantes de forma aleatoria para diferentes intervalos como criterio principal de valoración. En modelos de análisis, se proyectó que la pesquisa cada 2 años preservaría la mayoría (al menos hasta el 80%) de las vidas salvadas en comparación con el cribado anual, al tiempo que se reduce materialmente el número de determinaciones, la probabilidad de falsos positivos y el sobrediagnóstico.

Los dos grandes estudios de pesquisa dieron alguna evidencia directa acerca de los posibles beneficios de las distintas frecuencias de pesquisa. En el ERSPC, la comparación entre la sección Rotterdam (intervalo cada 4 años) y la sección sueca



(intervalo cada 2 años) sugirió que un intervalo de 2 años reduce significativamente la incidencia de enfermedad avanzada. La evidencia sobre la comparación de un intervalo cada 2 años con respecto a la pesquisa anual también existe en el PLCO. Este ensayo comparó pesquisas anuales con cribados cada 2 años. Las tasas de mortalidad por CP fueron similares en los 2 grupos con un seguimiento de 13 años, sugiriendo escaso beneficios de la pesquisa más frecuente. Además, datos del estudio Goteborg y de un estudio de casos y controles sugieren que, en un intervalo cada 4 años, es poco probable que se pierda un CP curable entre pacientes con un PSA menor a 1.0 ng/ml.

**5. El panel no recomienda pesquisa de PSA de rutina en varones de más de 70 años o en cualquier varón con una expectativa de vida menor de 10 a 15 años.**

El panel de expertos reconoció que los varones de más de 70 años pueden tener una expectativa de vida de más de 10 a 15 años. Asimismo, un pequeño subgrupo de estos pacientes cuenta con un excelente estado de salud y pueden beneficiarse de la pesquisa con PSA. Sin embargo, la evidencia para apoyar la magnitud de este beneficio en este grupo etario es extremadamente limitada. Cuando en estos pacientes se elige realizar el cribado, debe reconocerse que existe fuerte evidencia de que la relación entre daño y beneficio aumenta con la edad y que la probabilidad de sobrediagnóstico es muy alta, a predominio de los sujetos con bajo riesgo de enfermedad.

La evidencia del beneficio de la pesquisa en este escenario es poco clara e indirecta. Una reducción absoluta en la mortalidad es posible pero probablemente menor (calidad de evidencia C). Así, la calidad de la evidencia para el daño permanece alta o al menos tan elevada como el beneficio (A). La certeza en este equilibrio de daño y beneficio es moderada, justificando una recomendación contra la pesquisa de rutina basada en el PSA.

La racionalidad de la recomendación está basada en la ausencia de evidencia acerca del beneficio de la pesquisa en esta población, con clara evidencia de los daños. En el ensayo ERSPC, no se observó reducción de la mortalidad entre los varones de 70 años o más. Aún cuando los varones en este grupo de edad tienen alta prevalencia de CP y alta incidencia de tumores fatales, también tienen mayor mortalidad en comparación con sujetos más jóvenes y no existe evidencia de beneficios del tratamiento, especialmente en varones con una expectativa de vida limitada (menor a 10 a 15 años). Por lo tanto, dada la falta de evidencia directa del beneficio de la pesquisa más allá de los 70 años (especialmente después de los 74 años), como así de una mayor calidad de datos acerca de los daños, el panel desaconseja el cribado de rutina en este grupo de edad.

Los varones de más de 70 años que quieran hacer la pesquisa deben hacerlo luego de entender que el cociente entre beneficio y daño declina con la edad, aún cuando existe



evidencia de que los varones con alto riesgo de enfermedad en este rango de edad pueden beneficiarse del diagnóstico precoz y el tratamiento. Para poder identificar los pacientes añosos que más probablemente se beneficien de la terapia tras la pesquisa, el panel recomendó 2 enfoques:

- un aumento del umbral para biopsia, basado en la evidencia de que los varones con PSA por encima de 10 ng/ml se benefician más del tratamiento del CP que aquellos con PSA menor.
- la discontinuación de la pesquisa entre los varones con PSA menores a 3 ng/ml, dada la evidencia de que estos sujetos tienen una baja probabilidad de CP letal durante los años remanentes de vida.

La probabilidad de sobrediagnóstico aumenta con la edad y es particularmente alta para sujetos mayores con bajo riesgo de CP. Los estudios de modelos de sobrediagnóstico en la población de Estados Unidos han estimado que, entre los varones de 70 a 79 años, la mitad o más de los casos detectados en la pesquisa con PSA menor a 10 ng/ml y puntaje de Gleason  $\leq 6$  son sobrediagnosticados. Entre los pacientes de más de 80 años, al menos las tres cuartas partes de los casos detectados por pesquisa con PSA menor a 10 ng/ml y Gleason  $\leq 6$  son sobrediagnosticados. Debido a los daños de la biopsia y del sobretratamiento y sobrediagnóstico en esta población, la toma de decisión compartida y los valores individuales, preferencias y objetivos de calidad de vida son de extrema importancia.