

Foro de debate 3. Controversias en la prevención del cáncer

Moderador: Dr. José Antonio Martínez Pérez.

Controversias del cribado de cáncer de próstata

Mercè Marzo Castillejo

Epidemióloga. Instituto Catalán de la Salud. División de Atención Primaria.
Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la semFYC. Centro Cochrane Iberoamericano.

El cáncer de próstata es un problema de salud importante y los beneficios y riesgos de su detección precoz son, todavía hoy, muy debatidos. Desde que en 1980 aparecieron publicados los primeros estudios sobre el antígeno prostático específico (APE), la literatura científica ha producido cientos de artículos sobre este tema. A pesar de ello, la comunidad científica no ha llegado a un acuerdo sobre la efectividad del APE en el cribado del cáncer de próstata.

Algunos autores argumentan que el APE, aun pudiendo ser un marcador sérico útil para la detección del cáncer de próstata antes de que aparezcan los signos y síntomas de la enfermedad y, en consecuencia, aumentar las probabilidades de supervivencia, lo que ha conseguido es curar los cánceres de próstata asintomáticos y deteriorar la calidad de vida de un número importante de hombres que hace unos años hubiera permanecido felizmente sin la ansiedad causada por la determinación de este marcador¹.

Los autores que están a favor del cribado con APE argumentan que éste sí aumenta la supervivencia por cáncer de próstata y defienden que la detección precoz permite diagnosticar la enfermedad localizada en la glándula prostática, ofrecer tratamientos menos agresivos y aumentar las probabilidades de curación. No obstante, al apoyarse en estudios de series de casos, estudios clínicos no randomizados u otros estudios observacionales² y no en los resultados de ensayos clínicos de calidad sobre el cribado del cáncer de próstata en términos de disminución de la mortalidad, no permite disponer de la evidencia científica deseada para confirmar las opiniones de estos autores.

En la actualidad se disponen de los resultados del *Quebec Prospective Randomised Controlled Trial*, pero éstos, aunque favorables, han sido ampliamente criticados por la incorrecta asignación aleatoria, la escasa participación (inferior al 25%) y la ausencia de un análisis por intención de tratar³. Actualmente se están realizando dos ensayos clínicos para valorar la eficacia del cribado y del tratamiento

precoz en la morbilidad y mortalidad del cáncer de próstata: el PLCO (*Prostate, Lung, Colon, Ovary*) trial del National Cancer Institute de EE.UU. y el *European Randomised Study of Prostate Cancer* (ERSPC), iniciados respectivamente en los años 1993 y 1994³. Los resultados de estos estudios en términos de mortalidad no estarán disponibles hasta más allá del año 2005.

A pesar de la no existencia de evidencias a favor o en contra del cribado del cáncer de próstata, éste se viene realizando de forma bastante masiva. Ello, como se refleja en las estadísticas del cáncer de próstata de EE.UU. y de algunos países europeos, ha comportado un importante aumento de su incidencia⁴. Aumento que ha duplicado las tasas de incidencia de los países donde este cribado con APE no estaba tan extendido y tasas que en estos últimos años, una vez detectados la mayoría de los cánceres prevalentes entre la población, empiezan a disminuir. La mortalidad por cáncer de próstata desde los inicios de la década de los 90 en EE.UU. y más recientemente en el Reino Unido, también ha iniciado un declive⁴. Las causas que podrían explicar esta disminución de la mortalidad también son actualmente un tema de debate y el acuerdo no es unánime.

La evaluación de todos los datos disponibles es compleja y muchos aspectos, además del cribado con APE, todavía no están clarificados: no se conoce de forma clara la etiología del cáncer de próstata, los tratamientos actuales influyen negativamente en la calidad de vida de los pacientes y existen muchas controversias en qué hacer ante un cáncer de próstata localizado⁵. Por otro lado, el hecho de que aproximadamente un 75% de los cánceres de próstata, de no haberse llevado a cabo el cribado con APE, nunca se hubieran diagnosticado, añade complejidad al tema¹.

Actualmente, la mayoría de sociedades científicas, agencias de evaluación y guías de práctica clínica no recomiendan el cribado sistemático de este cáncer^{3,6}. A pesar de ello, los clínicos se plantean día a día qué actitud tomar ante un paciente de 50 años que acude a la consulta y muchos optan por solicitar el APE. En Atención Primaria algunos estudios objetivan que el motivo principal de solicitud de un APE es el cribado y que éste es añadido a una petición de laboratorio solicitada por cualquier otro motivo³. En Atención Especializada, los urólogos suelen insistir en que a los pacientes que acuden a su consulta se les ha de diagnosticar el cáncer de próstata precozmente y que incluso sería

una mala praxis el no solicitar un APE a un hombre de 50-70 años que acude a la consulta, sin morbilidad, cuya esperanza de vida sea inferior a los 10 años.

El no disponer de una evidencia clara ni a favor ni en contra del cribado de cáncer de próstata hace que para algunos médicos las decisiones en su práctica clínica se conviertan muchas veces en un dilema. Algunas sociedades científicas que apoyan este cribado hacen énfasis en la necesidad de informar al paciente de los beneficios y riesgos de éste y que el médico actúe según la decisión del paciente^{3,6}. No obstante, esta recomendación, como muestran resultados de algunos ensayos clínicos⁷, no modifica prácticamente la decisión acerca del cribado y a menudo los pacientes prefieren que sea el médico quien decida.

Quizás en un futuro el control del cáncer de próstata, al igual que ha ocurrido con el cáncer de mama, pueda beneficiarse de opciones terapéuticas más eficaces y con menores efectos secundarios. Es necesario que los diversos profesionales, entre ellos urólogos, radioterapeutas y oncólogos, consensuen unas recomendaciones acerca de los diferentes tipos de tratamiento basadas en la evidencia científica disponible^{4,5}. La investigación debe dirigirse a perfeccionar la detección del cáncer de próstata: es necesario disponer de pruebas más sensibles y específicas, conocer qué subgrupos de población se podrían beneficiar realmente del cribado y aplicar los nuevos conocimientos de biología molecular y genética. El avance conjunto en todos estos aspectos permitirá mejorar la relación coste-efectividad del cribado del cáncer de próstata y de su tratamiento.

BLIBIOGRAFÍA

1. Tannock IF Eradication of a disease: how we cured asymptomatic prostate cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1:17-9.
2. Catalonia WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000;55(6):791-5.
3. Marzo Castillejo M, Cierco Peguera P, Bonfill Cosp X. Cribado de cáncer de próstata. *Aten Primaria* 2001 Oct 31;28(7):468-71.
4. Barry MJ. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001 May 3;344:1373-7.
5. Marzo M, Peña F, Alonso-Coello P, Mascort JJ. Actualización en prevención y tratamiento del cáncer de próstata *Aten Primaria* 2002; 30:57-63.
6. Slaughter PM, Pinfont SP, Laupacis A. Prostate-specific Antigen (PSA) Screening in Asymptomatic Men. *Institute for Clinical Evaluative Science (ICES)* 2002 March.
7. Volk RJ, Spann SJ. Decision-aids for prostate cancer screening. *J Fam Pract* 200;49:425-7.

Dilemas en prevención: cáncer de mama

José Francisco García Gutiérrez

Escuela Andaluza de Salud Pública.
Granada

Como sociedad y como individuos estamos preocupados por los riesgos para la salud, y empleamos tiempo, esfuer-

zo y dinero para tratar de prevenirlos. Sin embargo, cualquier estrategia de prevención provoca numerosos conflictos, tanto a nivel comunitario como a nivel individual, que se desarrollan en tres ejes: la evidencia científica, las preferencias de las personas y las imposiciones de la sociedad. Muchos de estos conflictos están sin resolver (o son irresolubles) pero han desembocado en una gran trampa: la utopía de la "salud perfecta" (su representación práctica, la "saludmanía", y su consiguiente la "salud-enferma" [*ill health*]) convertidas en una nueva religión laica y en la agenda política de la salud pública para el siglo XXI. Esta ponencia pretende presentar algunos de estos conflictos en relación con la prevención del cáncer de mama, diferenciándolos en dos niveles: conflictos técnicos (clínicos y epidemiológicos) y conflictos éticos.

CONFLICTOS TÉCNICOS

Otra revisión sistemática del *screening* del cáncer de mama mediante mamografía (o cuando la evidencia no es suficiente para modificar las opiniones)¹.

Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 1, 2002.

Pregunta clínica

¿El *screening* mediante mamografía sirve para disminuir la mortalidad total y por cáncer de mama?

Sinopsis

El *screening* del cáncer de mama mediante mamografía tiene beneficios inciertos y promueve el uso de tratamientos agresivos. Sin embargo, existe la creencia generalizada de que la detección precoz reduce la mortalidad por cáncer de mama y favorece la utilización de tratamientos menos agresivos. Alrededor de medio millón de mujeres han participado en ensayos clínicos randomizados realizados en varios países. En esta revisión sistemática no se ha encontrado una reducción en la mortalidad total. Tampoco se ha hallado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Además, se ha constatado que el *screening* se acompaña de tratamientos más agresivos.

Antecedentes

El *screening* del cáncer de mama mediante mamografía es quizás el tema más controvertido de salud pública en los países desarrollados. Esto se ha reflejado durante la última década en la discrepancia de la política sanitaria al respecto en diferentes países.

Objetivos

Evaluar el efecto del *screening* del cáncer de mama mediante mamografía en la mortalidad y en la morbilidad.

Estrategia de búsqueda

MEDLINE (hasta el 16 de mayo de 2000), registro de ensayos clínicos del Grupo Cochrane del Cáncer de Mama (hasta el 24 de enero de 2000) y los correspondientes lis-

tados de referencias. Cartas, resúmenes y ensayos clínicos no publicados. Contactos con los autores de los artículos originales más relevantes.

Crterios de seleccin

Ensayos clínicos randomizados que hubieran comparado un grupo sometido a *screening* con mamografía con otro sin mamografía. Los datos fueron extraídos por ambos autores de forma independiente y posteriormente comparados.

Resultados

Se identificaron 7 ensayos clínicos que incluían medio millón de mujeres. Los dos mejores ensayos presentaban datos de mediana calidad, y al combinarlos se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 1,00 sobre la mortalidad total (IC 95% 0,96 – 1,05) tras 13 años de intervencin. Sin embargo, estos ensayos no tienen poder suficiente para detectar cambios en la mortalidad total, y los intervalos de confianza incluyen un posible efecto beneficioso junto a un posible efecto perjudicial. Si se consideran los resultados de todos los ensayos elegibles (excluyendo los de mala calidad) el RR para la mortalidad total tras 13 años es de 1,01 (IC 95% 0,99-1,03).

La mortalidad por cncer de mama es un resultado poco fiable que est sesgado a favor del *screening*. Los sesgos se deben a la exclusin diferencial en el anlisis de las mujeres con cncer de mama y a errores diferenciales en la clasificacin de la causa de muerte. Los ensayos de mejor calidad no han demostrado una reduccin significativa en la mortalidad por cncer de mama (RR=0,97; IC 95% 0,82-1,14). El nmero de mastectomías y tumorectomías, así como el nmero de mujeres que recibieron radioterapia, era significativamente mayor en los grupos sometidos a *screening*.

Conclusiones de los revisores

La mejor evidencia disponible en la actualidad no demuestra beneficios en trminos de supervivencia del *screening* masivo del cncer de mama (y la evidencia no es concluyente para la mortalidad por cncer de mama). Sin embargo, el *screening* masivo conlleva un incremento en el uso de tratamientos agresivos. Tanto las mujeres como los profesionales sanitarios y los planificadores deberan considerar cuidadosamente estos resultados cuando decidan si van a participar (y a apoyar y/o financiar) programas de *screening*.

Comentario¹

Cuando Olsen y Gotzsche publicaron en *The Lancet* en el ao 2000 que "el *screening* del cncer de mama no est justificado porque no reduce la mortalidad"², se produjo una autntica tormenta de acalorados debates y crticas en los medios de comunicacin y en las publicaciones mdicas. Esta nueva revisin sistemtica, publicada a travs de la Colaboracin Cochrane, confirma y refuerza sus hallazgos anteriores aunque, sorprendentemente, es una versin "reducida y retocada"³ de la que apareci en *The Lancet* el

21 de octubre de 2001⁴ acompaada de una carta de los autores⁵.

Dado lo controvertido y complejo del tema y lo reducido que debe ser este comentario, nos centraremos en tres puntos con importantes implicaciones metodolgicas, prcticas y ticas.

Más cosmética metodológica

La principal aportacin de la revisin sistemtica de Gotzsche y Olsen es la clasificacin, y posterior anlisis fraccionado, de los 7 grandes ensayos clínicos randomizados disponibles segn su calidad metodolgica, medida a partir de los siguientes parámetros: a) mtodo de randomizacin; b) comparabilidad de los grupos al inicio del ensayo; c) nmero de exclusiones tras la randomizacin, y d) deteccin de sesgos en la evaluacin de los resultados. Resulta que no existe ningn ensayo clnico de alta calidad, sino que hay dos de mediana calidad (Malmo y Canad), tres de poca calidad (Dos Condados, Estocolmo y Goteburgo) y dos sesgados (Nueva York y Edimburgo). Los anlisis, tanto agregados como por subgrupos, reafirman los inquietantes resultados de falta de efecto sobre la mortalidad. Además, sugieren que las diferencias del efecto entre los distintos estudios estn relacionadas con la calidad metodolgica de los estudios y no con la calidad de las mamografías o de los programas de *screening*^{4,5}.

¿Un perro viejo con un llamativo collar nuevo?

Aunque las recientes revisiones de Gotzsche y Olsen hayan provocado un debate ms ruidoso que los anteriores, curiosamente slo aadiendo la cosmética de tcnicas mejoradas de metaanlisis y anlisis de subgrupos, la controversia sobre el *screening* del cncer de mama lleva ms de dos dcadas circulando por las revistas mdicas y los medios de comunicacin⁶. Como ejemplo reciente baste recordar que la conferencia de consenso internacional sobre este tipo de *screening* en mujeres entre 40-49 aos fue el primer consenso en el que no se pudo llegar a un consenso.

Sin embargo, lo ms penoso es que despus de tantos aos, los argumentos a favor y en contra siguen siendo los mismos (aunque cada vez ms aburridos), basados en los mismos ensayos (cuyos resultados se estrujan de uno y otro lado hasta que chillan), y dominados por los mismos expertos (cada vez ms expertos, por supuesto). Quizs el cambio ms notable haya sido que en "la fila de los que dudan" se ven cada vez ms mujeres⁷ e incluso algunas caras que promovieron a nivel mundial este tipo de intervencin a travs de las sacrosantas *Preventive Task Force* de Canad y EE.UU.⁸.

En semejante contexto, las preguntas capciosas resultan fciles: ¿qu le pasa a la efectividad cuando la eficacia se derrumba?, ¿por qu se implementan de forma generalizada intervenciones en las que existe incertidumbre conocida?, ¿por qu los programas nacionales y regionales actualmente en curso no pueden aportar ninguna luz a este debate?, ¿por qu jams han sido considerados como "experimentos poblacionales" y han estado exentos de las obligaciones ticas de la experimentacin?

La saga del *screening* del cáncer de mama debería obligarnos a reexaminar urgentemente los “criterios de evidencia” que vamos a demandar de las pruebas y campañas de *screening* en los próximos años. Por ejemplo, no podemos –ni debemos– enfrentarnos al *screening* genético y a sus consecuencias sociales con los criterios que hemos empleado hasta ahora⁹. Algunas nuevas propuestas incluyen^{8,9}:

1. Describir los efectos de las campañas de *screening* en términos que sean comprensibles para los pacientes, los clínicos, el público y los políticos. Por ejemplo, expresar el efecto en términos absolutos y no relativos. En el caso del *screening* del cáncer de mama en mujeres entre 50 y 64 años, el número necesario de mujeres que deben someterse al *screening* (NNS) para evitar una muerte por cáncer de mama es de alrededor de 2.000.

2. Los efectos del tratamiento deben considerar otros resultados aparte de la mortalidad (agresividad terapéutica, efectos secundarios, calidad de vida, etc.).

3. Se deben elaborar criterios sistemáticos para evaluar la calidad de las pruebas de *screening* y, sobre todo, para monitorizar las tasas de falsos positivos y lo que les sucede posteriormente a dichos pacientes⁷.

4. Sólo cuando las cuestiones sobre eficacia y efectividad hayan sido resueltas, y esto puede llevar muchos años de esfuerzo investigador, deberíamos entrar en profundidad en los análisis de coste-efectividad, o mejor dicho, de coste-oportunidad. Si resultara que ciertas formas de *screening* no sirven para “salvar vidas”, centrarnos en la discusión de costes sería como poner la carreta delante del caballo.

La evidencia no es suficiente para modificar ciertas opiniones... como era de esperar

Si para muchos es difícil aceptar los resultados “refinados y reconfirmados” de falta de beneficio del *screening* del cáncer de mama, aún más difícil es digerir la evidencia de posibles daños. Incluso el *Grupo de Cáncer de Mama de la Colaboración Cochrane*, y aquí radican las diferencias entre lo publicado en *The Lancet* y en la *Cochrane Library*, ha decidido “diferir” la inclusión de los resultados que muestran que el *screening* desencadena tratamientos más agresivos: un aumento del 20% en el número de mastectomías y del 30% de mastectomías y tumorectomías. Sin embargo, lo más alarmante ha sido que editores de la *Colaboración Cochrane*, una institución que tanto está aportando para incorporar la evidencia científica a la práctica clínica, hayan añadido algunas frases equívocas y excluido algunos datos relevantes en contra de la opinión de los autores (pero a favor de su propia opinión)³. Los editores de la *Cochrane* han añadido frases que apoyan el *screening* en la sección de resultados del resumen, y han excluido datos sobre los efectos en el tratamiento posterior del cáncer de mama que se contemplaban en el protocolo de la revisión. Todos los editores tienen la obligación de hacer recomendaciones a los autores, pero si interfieren en la libertad de expresión de los investigadores estarán dañando la credibilidad de la ciencia.

Conclusión inacabada

El *screening* del cáncer de mama mediante mamografía (con o sin autoexamen, que se ha mostrado igual de inefectivo)¹⁰, mueve alrededor del mundo importantes partidas presupuestarias, ingentes recursos humanos y tecnológicos, es un tema de alta sensibilidad social y se considera “políticamente correcto”. Incluso con la aparición de nuevos ensayos clínicos de alta calidad que confirmarían los datos de Olsen y Gotzsche: ¿qué político o gestor retiraría estas campañas de *screening* poblacional?, ¿cuántos profesionales sanitarios tendrían el coraje de replantearse su práctica clínica?, ¿cómo reaccionarían las mujeres (y la sociedad) frente a las limitaciones de la medicina?

Mientras tanto deberíamos aceptar que, en la actualidad, no existen evidencias claras derivadas de los ensayos clínicos disponibles que apoyen los programas de *screening* del cáncer de mama mediante mamografía.

CONFLICTOS ÉTICOS

En la actualidad muchos pacientes demandan participar activamente en la toma de decisiones sobre las pruebas diagnósticas y los tratamientos que van a recibir. Desafortunadamente, el procedimiento a seguir ni está claro ni resulta fácil para los profesionales sanitarios. Cada paciente debe ser tratado de forma individualizada y debe recibir tanta información como desee, y en un lenguaje que pueda entender, para facilitar su participación en la toma de decisiones compartida. Esta es la base de un verdadero consentimiento informado. Sin embargo, la participación de los pacientes puede desencadenar un conflicto ético entre el derecho de los individuos de ser debidamente informados sobre su enfermedad y sobre las diferentes opciones de tratamiento, y el riesgo de provocar estrés y daño al recibir dicha información en pacientes vulnerables. Uno de los ejemplos más claros de este dilema es, sin duda, el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama¹¹.

Por ejemplo, para poder decidir sobre la conveniencia del *screening* mediante mamografía, o para que las mujeres con cáncer de mama puedan participar realmente en la toma de decisiones sobre tratamientos quirúrgicos y terapias adyuvantes, es necesario que éstas asimilen, en un corto periodo de tiempo, una gran cantidad de información (con frecuencia controvertida) con la que están poco familiarizadas, y en un contexto de crisis emocional asociado al temor al diagnóstico (o al diagnóstico reciente) de la enfermedad. Ser capaces de proporcionar a las mujeres un apoyo adecuado y consejos objetivos para que puedan decidir cuál sería la decisión más apropiada supone un enorme reto. Esto sólo puede conseguirse a través de equipos multidisciplinarios, ya que ningún médico posee todos los conocimientos y habilidades necesarias para facilitar este proceso. Por otra parte, varios estudios¹¹ sugieren que incorporar los valores y las prioridades del paciente a la toma de decisiones tiene un impacto positivo en los resultados y en la calidad de vida.

Una rápida mirada hacia el futuro: aconsejando a los pacientes sobre estrategias para la reducción de riesgos (*risk reduction*)

A medida que mejoramos nuestros conocimientos sobre la biología del cáncer de mama, tanto las pruebas diagnósticas como los tratamientos van cambiando. Aunque la meta de los tratamientos sigue siendo aumentar la supervivencia, cada vez se pone mayor énfasis en seleccionar tratamientos menos agresivos y en mejorar la calidad de vida. La prevención sigue siendo la mayor prioridad, sobre todo en mujeres de alto riesgo, y a las estrategias preventivas tradicionales se han añadido en la actualidad “estrategias para la reducción de riesgos” como la detección de portadoras de mutaciones del BRCA1 y BRCA2, la biopsia de nódulos centinela para el estadiaje axilar, o los ensayos clínicos sobre nuevos tratamientos endocrinológicos para el cáncer de mama avanzado¹².

Como en cualquier otra actividad preventiva, incluido el *screening*, el papel del médico es informar a las mujeres sobre los riesgos y beneficios potenciales de estas intervenciones. La decisión de optar por una determinada estrategia de “reducción de riesgo”, ya sea la mamografía profiláctica, la ooforectomía, o el tamoxifeno, debe recaer en última instancia, y por duro que esto pueda parecer, en la mujer, o idealmente en una decisión compartida.

Quid pro quo o no quid pro quo, ¡esa es la cuestión !

Una moraleja: cuidado con cuestionar o atacar las campañas masivas de *screening*, la panacea del paradigma preventivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Gutiérrez JF. Otra revisión sistemática del *screening* del cáncer de mama mediante mamografía (o cuando la evidencia no es suficiente para modificar las opiniones). En: García Olmos J, editor. Medicina basada en la evidencia en Atención Primaria. Madrid: 2002. En prensa.
2. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 335:129-34.
3. Horton R. Screening mammography –an overview revisited. *Lancet* 2001; 358: 1284-5.
4. <http://image.thelancet.com/lancet/extra/fullreport.pdf>
5. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358:1340-2.
6. Skrabanek P. Screening for disease: False premises and false promises of breast cancer screening. *Lancet* 1985; ii:316-20.
7. <http://mammography.ucsf.edu/inform/index.cfm>
8. Fletcher SW. Evidence-based screening: What kind of evidence is needed? *ACP Journal Club* 1998 May-June;128:A12.
9. García JF, Velasco J. Algunas reflexiones sobre la historia y los límites de la detección precoz de las enfermedades y la utilización de las pruebas de *screening*. *E4-Unidad Docente* 1999; 1: 54-60.
10. Baxter N (with the Canadian Task Force on Preventive Health Care). Preventive health care, 2001 update. Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001; 164:1837-46.
11. Maslin AM, Powles TJ, editores. Breast cancer: Sharing the decision. Oxford: Oxford University Press, 2000.
12. Morrow M, Gradishar W. Breast cancer: Recent developments. *BMJ* 2002; 324: 410-4.