

## DATA OF SPANISH CONTRIBUTION TO THE EUROPEAN RANDOMIZED STUDY OF SCREENING FOR PROSTATE CANCER (ERSPC)

MARCOS LUJÁN, ALVARO PÁEZ, LUIS LLANES, IGNACIO ROMERO,  
ANTONIO MORENO, ANTONIO BERENGUER

Section of Urology, University Hospital of Getafe, Madrid, Spain

### ABSTRACT

**Introduction and Objectives:** The benefit of routine screening for prostate cancer (PCa) in terms of mortality reduction is controversial. In this paper, we report the Spanish contribution to the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).

**Material and Methods:** Seven countries are ERSPC participants: Holland, Finland, Belgium, Italy, Sweden, Portugal and Spain. Men between 45 and 70 years old are randomly (1:1) allocated in: 1)- Screening group (PSA and transrectal ultrasound guided biopsy if elevated), and 2)- Control group (no diagnostic tests). At our center we perform biopsy when PSA  $\geq$  3.0 ng/ml (rectal examination is not considered to indicate biopsies). Prostate cancer-specific mortality is recorded and the two groups are compared with regard to this point.

**Results:** To date there are 143,256 recruited men (all centers). At our center, 2,416 men were included in the screening arm, and 264 biopsies were performed. Fifty-four PCa were detected (47 localized, 5 locally advanced, and 2 metastatic). Overall, detection rate was 2.24%. Eighteen radical prostatectomies were performed (with 44.4% of extracapsular pathologic stage), 12 radiotherapy, 9 watchful waiting, and 8 awaiting treatment. To date, there were 37 deaths, none of them due to PCa.

**Conclusions:** Although these data are preliminary, it seems that screening detects more cancers at an early stage. Anyway, it is necessary to wait at least for 10 years of follow up to verify if a significant benefit, with regard to prostate cancer mortality reduction, is achieved.

**Key words:** prostate, prostatic neoplasms, screening, prostate-specific antigen, biopsy

**Braz J Urol, 26: 510-515, 2000**

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia más común entre los varones americanos (1). a incidencia en 1997 en nuestro área sanitaria fue de 32 varones/100.000 personas/año (Getafe, Madrid, España). En España es la segunda causa de muerte por neoplasia en el varón tras el cáncer de pulmón y fue la responsable de 28.1 fallecimientos / 100.000 varones / año en 1997 (2).

Actualmente sabemos que el CaP se presenta, en cuanto al pronóstico y tratamiento, en dos formas: limitado a la glándula y potencialmente curable, y avanzado cuya supervivencia no ha sido mejorada por las alternativas disponibles en la actualidad (3).

La elevada incidencia y la no desdeñable mortalidad por esta enfermedad, así como la disponibilidad de medios aparentemente eficaces de diagnóstico y tratamiento (en estadios precoces) hacen muy atractiva la posibilidad de generalizar el cribaje o "screening" entre la población masculina ya que, de ser estas estrategias válidas, la mortalidad por CaP podría verse reducida. No obstante, este hecho no ha sido todavía demostrado (4) y algunas cuestiones son todavía objeto de controversia. Para despejar esta incógnita es necesaria la existencia de estudios randomizados.

El presente artículo mostramos los datos disponibles hasta la fecha de nuestra contribución al Estudio Randomizado Europeo para el Screening del Cáncer de Próstata (ERSPC).

## MATERIAL Y METODOS

El ERSPC comenzó su andadura en 1.994 y está formado actualmente por centros de siete países: Rotterdam (Holanda), Helsinki y Tampere (Finlandia), Amberes (Bélgica), Florencia (Italia), Göteborg (Suecia), Lisboa (Portugal) y Madrid (España). El Servicio de Urología del Hospital Universitario de Getafe (Madrid) es el único centro que contribuye a este estudio por parte de España. Este estudio recluta varones sanos entre 55 y 70 años, distribuyéndolos aleatoriamente (randomización 1:1) en 1)- grupo Screening, y 2)- grupo Control, siendo el objetivo principal de este estudio es comparar la mortalidad cáncer-específica entre los dos grupos mencionados. Los varones incluidos en el grupo Screening son sometidos a determinación sérica de antígeno específico prostático (PSA), con o sin tacto rectal (TR) inicial, según el protocolo de cada Centro. Por el contrario, los varones randomizados en el grupo Control no reciben atención diagnóstica ni terapéutica alguna dentro del estudio. Son automáticamente excluidos del estudio (no randomizados) los varones con esperanza de vida estimada inferior a 10 años.

En nuestro Centro se ha procedido (desde principios de 1996) a la invitación mediante carta a varones supuestamente sanos con edades comprendidas (en el momento de la randomización) entre los 45 y los 70 años, procedentes del censo poblacional. En los pacientes del grupo Screening con PSA sérico de 3.0 ng/ml o superior se indica biopsia sextante, dirigida mediante ecografía transrectal (ECOTR) con un aparato Siemens Sonoline SI-450 y transductor transrectal biplanar de 7.5 MHz. El TR y la ECOTR son realizados sólo en los enfermos biopsiados durante el procedimiento, y no constituyen per se indicación de biopsia.

Los pacientes del grupo screening con un PSA inicial elevado y biopsia negativa son sometidos a nueva evaluación ("rescreen") al cabo de 1 año con una nueva determinación de PSA, realizando biopsia sextante si este es igual o superior a 3 ng/ml.

Periódicamente se obtienen los listados de fallecimientos producidos en nuestro Hospital (único de referencia en nuestro Area Sanitaria), así como en el resto del Area, procedente del Ayuntamiento de Getafe. Siempre que esto es posible, se obtiene también información acerca de la causa de la muerte, mediante copia de informes o certificados de exitus o de necropsia, en el caso de realizarse esta.

## RESULTADOS

Actualmente se han reclutado 143.256 individuos entre todos los centros participantes. En nuestro Centro se han invitado a participar en el programa a 18.612 varones. Un total de 5.271 han acudido respondiendo a la invitación, de los cuales 993 fueron rechazados por diversos motivos (síntomatología significativa del tracto urinario inferior, esperanza de vida inferior a 10 años, tratamiento con anticoagulantes, entre otras causas). Finalmente, se han reclutado hasta la fecha 4.278 pacientes (2.416 en el grupo Screening, y 1.862 en el Control), con una tasa de aceptación del 28.3%.

Las edades medias de los varones reclutados en nuestro estudio fueron de 58.5 años (grupo Screening) y 58 años (grupo Control). Se llevaron a cabo 2.416 determinaciones de PSA en la primera visita, donde se realizó biopsia a 166 varones, de los cuales 12 (7.2%) presentaron un TR anormal, y 25 (15.1%) mostraron alguna anomalía en la ECOTR. Un total de 193 varones fueron reevaluados al cabo de un año (rescreen) por presentar un PSA elevado

**Tabla 1** – Distribución de la población estudiada según niveles de PSA. Cánceres detectados y tasa de detección.

	n = 2.416	n	Cánceres Detectados/ Biopsias Realizadas	Tasa de Detección
	< 3.0 ng/ml	2152	-	1.7%
PSA	3.0 - 10 ng/ml	242	31 / 146 (21.2%)	12.8%
	> 10 ng/ml	22	9 / 20 (45%)	40.9%

**Tabla 2** – Distribución de la población estudiada según niveles de PSA en evaluaciones posteriores (rescreen). Cánceres detectados y tasa de detección. El tiempo transcurrido entre evaluaciones se encontró entre los 169 y los 434 días, media 298 días

	n = 225	n	Cánceres Detectados/ Biopsias Realizadas	Tasa de Detección	
PSA	< 3.0 ng/ml	60	- / -	-	
	3.0 - 10 ng/ml	147	10 / 85 (11.8%)	6.8%	5.7%
	> 10 ng/ml	18	3 / 13 (23.1%)	16.7%	

**Tabla 3** – Características de los cánceres detectados y tratamientos efectuados.

		n	Tratamiento Efectuado
Estadio clínico	Localizado	47	18 Prostatectomía radical 12 Radioterapia 9 Observación
	Localmente avanzado / regional	5	8 En espera de tratamiento Radioterapia
	Metastásico	2	Bloqueo hormonal simple
Gleason score	2,3,4	8	
	5,6	27	
	7	10	
	8,9,10	9	

en la visita inicial y el tiempo transcurrido entre evaluaciones se encontró entre los 169 y los 434 días, con una media de 298 días.

En total (primera evaluación + rescreen) se han realizado 264 biopsias, detectando 54 CaP. En la Tabla-1 ofrecemos los datos correspondientes de la distribución de la población estudiada en cuanto a rangos de PSA, biopsias realizadas y tasa de detec-

ción en la primera ronda del programa. En la Tabla-2 ofrecemos los mismos datos, referentes a las evaluaciones posteriores (rescreen) realizadas en los varones del grupo screening.

De los 54 CaP detectados, 47 fueron clínicamente localizados, 5 localmente avanzados y 2 con metastásis (Tabla-3). La tasa global de detección fue, por tanto, de 2.24%. De los 47 pacientes

**Tabla 4** – Rendimiento diagnóstico de los distintos tests empleados.

	S	E	VP+	VP-	CaP detectados	Biopsias/ cáncer	área ROC
PSA	1	0.94	0.24	1	40	166/40 (4.15)	0.972
TR	0.15	0.95	0.50	0.78	6	12/6 (2)	0.551
DPSA	0.75	0.64	0.40	0.89	30	75/30 (2.5)	0.696
ECOTR	0.40	0.93	0.64	0.83	16	25/16 (1.56)	0.664

PSA = antígeno específico prostático; TR = tacto rectal; DPSA = densidad de PSA; ECOTR = ecografía transrectal; S = sensibilidad; E = especificidad; VP+ y VP- = valores predictivo positivo y negativo; Area ROC = area bajo la curva ROC.

con estadio clínico localizado, 18 se sometieron a prostatectomía radical (con hasta un 44.4% de estadio patológico extracapsular), 12 a radioterapia, 9 en observación y 8 en espera de tratamiento.

En cuanto al rendimiento de los distintos tests diagnósticos empleados en el transcurso del programa (Tabla-4), el PSA consiguió una mayor sensibilidad para la detección del CaP, siendo las otras alternativas inaceptables desde este punto de vista (dejan sin diagnosticar un número importante de tumores, sin conseguir además un ahorro significativo de biopsias).

Hasta la fecha han fallecido en nuestro Hospital un total de 37 varones: 24 del grupo Screening y 13 del Control. Sólomente en uno de ellos se había detectado un CaP, y esta no fue la causa de la muerte. Dicho de otro modo, no se produjeron exitus por CaP. Los fallecimientos producidos pueden desglosarse en: 24 por tumores (no CaP) (64.9%), 4 por patología cardiovascular (10.8%), 1 por traumatismo (2.7%), y 8 con causa no especificada (21.6%).

## DISCUSIÓN

En este estudio hemos observado una mayor detección de cánceres con estadio clínico localizado, en comparación con nuestra experiencia previa a este programa de screening. Este hecho ha posibilitado el ofertar un tratamiento supuestamente curativo a un mayor número de pacientes.

No obstante, ya es conocido que cuando los tests empleados en los programas de screening (habitualmente PSA y TR) se utilizan de modo indiscriminado, el número de cánceres diagnosticados se eleva considerablemente. Además, estos serán de estadios más precoces (reducción del estadio o "stage-shift"), con una mayor proporción de tumores órgano-confinados (5,6). En cualquier caso, este hecho no es suficiente por sí solo para probar una reducción en la mortalidad por CaP.

Otro sesgo a tener en cuenta en todo programa de screening es el "lead-time bias". El error consiste en que el tiempo de "supervivencia" extra obtenido en los programas de screening puede deberse simplemente a que estos tumores son detectados antes (en estadios iniciales de su historia natural, con

todavía mucho tiempo por transcurrir hasta un desenlace fatal) y no a un aumento real del tiempo de supervivencia.

Aunque existe algún estudio randomizado que afirma que esta reducción de la mortalidad cáncer-específica es un hecho (7), el debate sigue abierto (8). En la actualidad se encuentra en marcha el estudio randomizado europeo para el screening del cáncer de próstata (ERSPC), en el que nuestro Centro participa (9).

Con la evidencia actual disponible, incluso con análisis de decisión que asumen las bondades de la detección precoz (entre otras, que el cáncer órgano-confinado es sinónimo de curación) el screening tan sólo aportaría 17 días de esperanza de vida adicionales en hombres entre 50 y 69 años (como máximo 3 años si consideramos sólo los candidatos a tratamiento agresivo entre 50 y 59 años). Además, esta supervivencia añadida disminuiría exponencialmente con la edad (10).

También deben colocarse en el lado opuesto de la balanza los efectos adversos sobre la calidad de vida de los pacientes que, sin duda, el screening produce (11). Por ello, es necesario explicar a los pacientes interesados en el screening del CaP los potenciales pros y contras de esta actitud y, si es posible, incluirlos en los estudios randomizados en marcha hasta que exista una evidencia científica sólida a este respecto.

Tampoco en este estudio pueden extraerse conclusiones con respecto a la mortalidad de la población estudiada y sus causas, debido al escaso seguimiento (apenas cuatro años). La prolongada historia natural del CaP (12) nos indica que aún no ha transcurrido el tiempo suficiente para esperar un número importante de fallecimientos por CaP. Por ello, el análisis de mortalidad deberá realizarse con un mínimo de 10 años de seguimiento.

En cuanto al rendimiento de los tests empleados en nuestra experiencia, el PSA es el único test que permitió detectar un número aceptable de tumores. Ni el TR aislado, la ECOTR, o DPSA alcanzaron una sensibilidad suficiente para ser empleados por sí solos como criterio de biopsia, dejando sin diagnosticar un número excesivo de cánceres.

## CONCLUSIONES

A tenor de los resultados obtenidos, parece que el programa de screening favorece la detección de cánceres en estadio localizado. No obstante, debido al escaso tiempo transcurrido desde el reclutamiento no podemos adelantar si este hecho supone una reducción en la mortalidad cáncer específica de la población estudiada. Será necesario llegar al menos a los 10 años de seguimiento para despejar esta incógnita.

---

*Becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS): 96/0248, 96/1800 y 99/0245*

*Miembro del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*

## REFERENCIAS

- Pienta KJ: Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma of the Prostate. In: Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders, 17th Ed, pp. 2489, 1998.
- Instituto Nacional de Estadística. Madrid, España. Base de datos Tempus ([www.ine.es](http://www.ine.es)).
- Schröder F.H. Endocrine Treatment of Prostate Cancer. In Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders, 17th Ed, pp. 2627, 1998.
- Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE: Should medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part I: Framing the debate. Urology, 46: 2-13, 1995.
- DeAntoni EP: Eight years of "Prostate Cancer Awareness Week": lessons in screening and early detection. Prostate Cancer Education Council. Cancer, 80: 1845-1851, 1997.
- Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schröder FH: The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. J Urol, 161: 1192-1198, 1999.
- Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lúvesque J, Belanger A: Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate, 38: 83-91, 1999.
- Boer R, Schröder FH: Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction [letter]. Prostate, 40: 130-134. 1999.
- Schröder FH, Bangma CH: The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Br J Urol, 79: 68-71, 1997.
- Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG: Early detection of prostate cancer. Part II: Estimating the risks, benefits and costs. Ann Intern Med, 126: 468-479, 1997.
- Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs HG, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schröder FH Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. J Natl Cancer Inst, 90: 925-931, 1998.
- Walsh PC: The Natural History of Prostate Cancer: A Guide to Therapy. In Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders, 17th Ed, pp. 2539-2546, 1998.

---

*Received: April 11, 2000*

*Accepted after revision: August 31, 2000*

---

### Correspondence address:

Dr. Antonio Berenguer  
 Servicio de Urología, Hospital Universitario de Getafe  
 Ctra. Toledo km 12,500, Getafe  
 28905 Madrid, España  
 Fax: + + (34) (91) 683-3271  
 E-mail: [uroget@teleline.es](mailto:uroget@teleline.es)

## COMENTÁRIO EDITORIAL

Nos últimos anos o rastreamento do câncer de próstata tem sido realizado no mundo inteiro, demonstrando que entre homens voluntários com mais de 50 anos, cerca de 2% deles apresentam câncer de

próstata no momento do rastreamento. Além disto o tumor é localizado em quase 90% destes, demonstrando que o rastreamento implica em diagnóstico precoce do tumor.

Contudo, os benefícios em termos de redução da morbidade e mortalidade neste grupo de pacientes não está demonstrado, havendo dúvida em relação ao custo/benefício no rastreamento desta neoplasia.

O ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) que está em fase de recrutamento, mas que já conta após seis anos com quase 150.000 homens cadastrados, é um projeto ambicioso que poderá ajudar a responder estas dúvidas nos próximos anos. Esse artigo preliminar

relata a contribuição espanhola para esse projeto multicêntrico europeu.

O ERSPC usa como único critério de rastreamento os níveis séricos de PSA acima de 2.9 ng/ml, sem considerar necessário toque retal. Sabidamente a associação toque retal/PSA tem melhor sensibilidade que o PSA isoladamente. Possivelmente, pacientes com PSA abaixo de 2.9, que é o ponto de corte desse estudo independente da idade, poderão ter câncer de próstata, especialmente se tiverem menos que 60 anos.

*Dr. Renato Scaletsky*  
*Hospital de Clínicas, UFRGS*  
*Rio Grande do Sul, Brazil*