

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Aceptación y resultados de la aplicación en España de un  
protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**José Manuel de la Morena Gallego**

DIRECTORES

**Carlos Llorente Abarca  
Alfredo Rodríguez Antolín**

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



ACEPTACIÓN Y RESULTADOS DE LA APLICACIÓN EN ESPAÑA DE UN PROTOCOLO DE  
VIGILANCIA ACTIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

JOSÉ MANUEL DE LA MORENA GALLEGO

Madrid, 2015

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



ACEPTACIÓN Y RESULTADOS DE LA APLICACIÓN EN ESPAÑA DE UN PROTOCOLO DE VIGILANCIA ACTIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA.

JOSÉ MANUEL DE LA MORENA GALLEGO

Directores de la Tesis Doctoral:

CARLOS LLORENTE ABARCA

ALFREDO RODRIGUEZ ANTOLÍN

Madrid, 2015



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	José Manuel de la Morena Gallego
Título de la Tesis	ACEPTACIÓN Y RESULTADOS DE LA APLICACIÓN EN ESPAÑA DE UN PROTOCOLO DE VIGILANCIA ACTIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA
Facultad o Centro	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Alfredo Rodriguez Antolín
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Avda Córdoba s/n 28041 Madrid
D.N.I./Pasaporte	12737134X
e-mail	arantolin@yahoo.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

## INFORME

*El cáncer de próstata localizado supone actualmente el 90% de los primeros diagnósticos de esta neoplasia en nuestro país. El 38% de los mismos son localizados de bajo riesgo asociados tradicionalmente a un excelente pronóstico oncológico a largo plazo. Las opciones terapéuticas incluyen la prostatectomía radical y la radioterapia en sus diferentes formas de manera universalmente aceptadas. EN el último decenio se ha introducido un nuevo concepto terapéutico denominado Vigilancia Activa que implica la abstención terapéutica radical de inicio que es reevaluada en caso de progresión biológica o histológica. Esta modalidad, que se está extendiendo exponencialmente, pretende corregir los sesgos del sobreatamiento asociado a los diagnósticos de este tumor que pueden suponer el 50% según recientes aportaciones. La conservación de la función urinaria y la calidad de vida sexual subyacen como los objetivos primordiales de esta opción.*

*El trabajo que se está evaluando en este proyecto de tesis doctoral implica el trabajo del último decenio del grupo español más activo en Vigilancia Activa de los cánceres de próstata de bajo riesgo, que cuenta con el aval de la experiencia y un largo seguimiento.*

*Resulta pertinente este trabajo por oportunidad y por necesidad en el contexto oncológico moderno actual. Tanto el apartado de material y métodos como los resultados son correctos, suficientemente completos y se adecuan a la hipótesis formulada. Así mismo, la discusión es extensa y compila todas las series internacionales de prestigio.*

***Asimismo, certifico que la Tesis Doctoral arriba reseñada ha sido realizada bajo mi co-dirección y considero que dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para proceder a su lectura pública y optar al grado de Doctor por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.***

Madrid, a 1 de Octubre de 2015

A handwritten signature in black ink, reading "Alfredo RJA", with a long horizontal stroke extending to the right.

Fdo.: Dr. Alfredo Rodríguez Antolín.

Profesor Asociado del Departamento de Cirugía. Universidad Complutense de Madrid.



*Informe del Director de la Tesis Doctoral*

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	José Manuel de la Morena Gallego
Título de la Tesis	ACEPTACIÓN Y RESULTADOS DE LA APLICACIÓN EN ESPAÑA DE UN PROTOCOLO DE VIGILANCIA ACTIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA
Facultad o Centro	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Carlos Llorente Abarca
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Universitario Fundación Alcorcón
D.N.I./Pasaporte	50798398T
e-mail	cllorente@fhalcorcon.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	x			
Definición Objetivos	x			
Metodología	x			
Relevancia Resultados	x			
Discusión / Conclusiones	x			

INFORME:

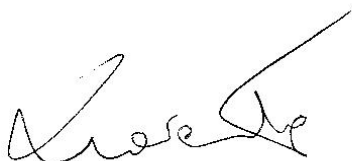
*Este trabajo de tesis doctoral es el resultado de 11 años de actividad clínica e investigadora en esta nueva modalidad de manejo del cancer de prostata localizado, cuyos resultados han permitido situar esta opción como una herramienta válida para su aplicación.*

*Los resultados de este trabajo han contribuido a mejorar la evidencia disponible internacionalmente a favor de la vigilancia activa en el cáncer de próstata.*

*Se trata del primer y más amplio trabajo realizado en España sobre vigilancia activa en cáncer de próstata. Los objetivos están claramente definidos, la metodología es adecuada para responder a las cuestiones planteadas, los resultados son relevantes y las conclusiones se ajustan correctamente a los objetivos marcados.*

*Por tanto, considero que este trabajo de investigación reúne los criterios de originalidad y rigor metodológico necesarios para su presentación y defensa como tesis doctoral ante el tribunal calificador.*

Madrid, a 28 de septiembre de 2015



Fdo.: Dr. Carlos Llorente Abarca

Jefe de Servicio de Urología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.



A mis padres.

Agradecimientos:

A Carlos Llorente Abarca, verdadero impulsor de la idea que ha generado esta tesis.

Por su dirección, ayuda y disposición durante todo el proceso.

A Elia Pérez Fernández. Por su ayuda fundamental en la realización de los análisis y por su generosa disponibilidad al trabajo en todo momento.

A Virginia Hernández Cañas, con quien he compartido la asistencia a los pacientes del estudio. Por su colaboración en el diseño de la base de datos y puesta en marcha del programa.

A Eulalia Grifol Clar. Documentalista del hospital. Por sus consejos y ayuda.

A todos los residentes actuales y pasados del Servicio de Urología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, por su contribución a la permanente inclusión y actualización de los datos del estudio.

A Alfredo Rodríguez Antolín. Codirector de esta tesis. Por su amistad, por su comprensión y por su apoyo.

A Oscar Leiva Galvis. Profesor y maestro durante mi periodo de formación. Por todas sus enseñanzas.

A José Manuel Duarte Ojeda. Por su amistad, por sus consejos y por la acción terapéutica que produce el trasmitirme siempre la visión objetiva de las cosas.

Y muy especialmente a Alicia Torregrosa Benavent, bioquímica clínica del hospital y compañera en la vida. Por su colaboración dentro y especialmente fuera del hospital y sin quien habría sido imposible llevar a cabo esta tesis.

## Abreviaturas y acrónimos

Abreviatura o acrónimo	Significado
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
CAPRA	<i>Cancer of the Prostate Risk Assessment</i>
CCP	<i>Cell-cycle progression</i>
DE	Desviación estándar
DPSA	Densidad de PSA
EE	Error estándar
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ERM	Espectroscopía por resonancia magnética
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
GPS	<i>Genomic prostate score</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confianza
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
n	Frecuencia absoluta
ND	Dato o información no disponible.
NICE	<i>National Institut for Health and Care Excellence</i>
PCA3	<i>Prostate cancer antigen 3</i>
PHI	<i>Prostate Health Index</i>
PIEM	Plataforma para estudios multicéntricos
PIN	Neoplasia intraepitelial prostática

PIVOT	<i>Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial</i>
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Trial</i>
PRIAS	<i>Prostate Cancer Research International: Active Surveillance</i>
PSA	Antígeno prostático específico ( <i>prostate-specific antigen</i> )
RIC	Rango intercuartil
RM	Resonancia magnética nuclear
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SPCG-4	<i>Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4</i>
SEM	Sin Evidencia de Malignidad
tdPSA	Tiempo de duplicación del PSA
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

# Índice

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL .....</b>	<b>2</b>
<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL .....</b>	<b>2</b>
<b>Madrid, a 1 de Octubre de 2015.....</b>	<b>4</b>
<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL .....</b>	<b>5</b>
<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL .....</b>	<b>5</b>
<b>Madrid, a 28 de septiembre de 2015.....</b>	<b>6</b>
<b>Abreviaturas y acrónimos .....</b>	<b>11</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>16</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>20</b>
<b>1. Introducción .....</b>	<b>24</b>
<b>1.1 Epidemiología del cáncer de próstata.....</b>	<b>24</b>
<b>1.2. Cribado del cáncer de próstata y sobrediagnóstico .....</b>	<b>25</b>
<b>1.3. Historia natural del cáncer de próstata localizado .....</b>	<b>28</b>
<b>1.4. Ensayos clínicos y estudios observacionales .....</b>	<b>33</b>
<b>1.5. Cambio en la clasificación de la puntuación de Gleason .....</b>	<b>37</b>
<b>1.6. Vigilancia activa en el cáncer de próstata .....</b>	<b>41</b>
1.6.1. Antecedentes de la vigilancia activa .....	41
1.6.2. Concepto de vigilancia activa .....	42
1.6.3. Situación actual de la vigilancia activa .....	43
1.6.3.1. Criterios de selección de pacientes .....	45
1.6.3.2. Resonancia magnética.....	46
1.6.3.3. Pruebas genéticas .....	47
1.6.3.4. Programas de vigilancia activa .....	49
1.6.3.5. Recomendaciones de las guías clínicas para el cáncer de próstata localizado de bajo riesgo	51
1.6.3.6. Aceptación de la vigilancia activa por el paciente.....	53
<b>2. Justificación. Hipótesis. Objetivos .....</b>	<b>55</b>
<b>2.1. Justificación .....</b>	<b>55</b>
<b>2.2. Hipótesis.....</b>	<b>55</b>
<b>2.3. Objetivos .....</b>	<b>55</b>
2.3.1. Objetivo principal.....	55
2.3.2. Objetivos secundarios.....	56
<b>3. Material y métodos .....</b>	<b>57</b>
<b>3.1. Diseño del estudio .....</b>	<b>57</b>
<b>3.2. Descripción del protocolo de Vigilancia Activa en cáncer de próstata del Hospital Universitario Fundación Alcorcón .....</b>	<b>57</b>
3.2.1. Selección de candidatos .....	57
3.2.1.1. Criterios de inclusión.....	57
3.2.1.2. Criterios de exclusión .....	58

3.2.1.3. Información a los pacientes .....	58
3.2.2. Protocolo de seguimiento .....	59
3.2.2.1. Esquema de seguimiento .....	59
3.2.2.2. Determinación del PSA.....	60
3.2.2.3. Técnica de la biopsia prostática .....	60
3.2.2.4. Procesamiento de las muestras de biopsia.....	61
3.2.2.5. Información contenida en el informe de anatomía patológica.....	62
3.2.3. Criterios para el tratamiento activo .....	63
<b>3.3. Variables de Estúdio.....</b>	<b>64</b>
3.3.1. Descripción de Variables.....	64
<b>3.4. Recogida de datos.....</b>	<b>66</b>
<b>3.5. Método Estadístico .....</b>	<b>67</b>
3.5.1. Descripción de la Población de Estudio .....	67
3.5.2. Resultados oncológicos y supervivencia libre de tratamiento. Supervivencias global, cáncer-específica y libre de progresión .....	67
3.5.3. Análisis de factores predictivos de reclasificación anatomopatológica y tratamiento radical.....	68
3.5.4. Estimación de la aceptación del protocolo .....	69
3.5.5. Análisis de resultados por subgrupos (edad, criterios ampliados) .....	69
3.5.6. Tratamiento radical y resultados .....	70
<b>4. Resultados.....</b>	<b>71</b>
<b>4.1. Datos generales.....</b>	<b>71</b>
4.1.1. Tiempo de estudio.....	71
4.1.2. Pacientes incluidos y pacientes excluidos .....	71
4.1.3. Tiempo de seguimiento y pacientes perdidos.....	71
4.1.4. Pacientes con seguimiento largo.....	72
4.1.5. Características basales de la población de estudio .....	72
4.1.5.1. Características de los cilindros de biopsia.....	73
4.1.5.2. Evaluación anatomopatológica de las muestras de biopsia al diagnóstico.....	74
<b>4.2. Estudio analítico .....</b>	<b>78</b>
4.2.1. Aceptación del protocolo .....	78
4.2.1.1. Pacientes incluidos en vigilancia activa durante los años del estudio .....	78
4.2.1.2. Pacientes que han abandonado la vigilancia activa por decisión propia antes de la primera biopsia y en total, frente a los que han permanecido .....	80
4.2.1.3. Biopsias de seguimiento realizadas y distribución .....	80
4.2.1.4. Pacientes en los que se ha realizado al menos una biopsia .....	81
4.2.1.5. Pacientes en los que no se ha realizado biopsia y motivos.....	81
4.2.2. Resultados del programa de vigilancia activa .....	81
4.2.2.1. Resultados de las biopsias de seguimiento .....	81
4.2.2.2. Reclasificación con respecto a la biopsia diagnóstica .....	85
4.2.2.3. Pacientes que han recibido tratamiento después de una biopsia de seguimiento .....	87
4.2.2.4. Pacientes que continúan en vigilancia activa .....	88
4.2.2.5. Pacientes que han recibido tratamiento activo .....	88
4.2.2.6. Tasa de tratamiento por personas-año.....	88
4.2.2.7. Motivo para el tratamiento activo .....	89
4.2.2.8. Pacientes que han pasado a observación .....	91
4.2.2.9. Tiempo hasta el tratamiento.....	91
4.2.2.10. Análisis de la supervivencia.....	93
4.2.2.10.1. Supervivencia global.....	93
4.2.2.10.2. Supervivencia cáncer-específica.....	94

4.2.2.10.3. Supervivencia libre de progresión .....	94
4.2.3. Estudio de factores predictivos .....	94
4.2.3.1. Análisis univariante de factores predictivos de reclasificación .....	94
4.2.3.2. Análisis multivariante de factores predictivos de reclasificación.....	97
4.2.4. Resultados y evolución de los pacientes tratados.....	98
4.2.4.1. Modalidad de tratamiento.....	98
4.2.4.2. Tratamiento quirúrgico. Prostatectomía radical.....	99
4.2.4.2.1. Análisis de resultados de la pieza quirúrgica.....	100
4.2.4.2.2. Análisis de la evolución y la supervivencia .....	102
4.2.4.3. Radioterapia radical .....	102
4.2.4.3.1. Análisis de la evolución y la supervivencia de pacientes tratados con radioterapia .....	103
4.2.4.4. Tratamiento hormonal.....	103
4.2.5. Análisis de subgrupos de pacientes.....	103
4.2.5.1. Pacientes con Gleason 7 .....	103
4.2.5.2. Pacientes con PSA mayor de 10 ng/ml al entrar en el programa.....	105
4.2.5.3. Pacientes con más de dos cilindros de biopsia afectos.....	106
4.2.5.4. Subgrupos etarios .....	107
4.2.5.4. Pacientes con seguimiento más largo .....	109
<b>5. Discusión .....</b>	<b>111</b>
<b>5.1. Aceptación y resultados oncológicos del programa de vigilancia activa en cáncer de próstata de bajo riesgo.....</b>	<b>111</b>
5.1.1. Aceptación.....	112
5.1.2. Resultados oncológicos.....	116
<b>5.2. Diseño del protocolo .....</b>	<b>124</b>
<b>5.3. Factores de reclasificación .....</b>	<b>129</b>
<b>5.4. Casos que se salen del protocolo.....</b>	<b>130</b>
<b>5.5. Discusión sobre subgrupos de edad.....</b>	<b>133</b>
<b>5.6. Resultados de los tratamientos radicales .....</b>	<b>133</b>
<b>5.7. Complicaciones.....</b>	<b>135</b>
<b>5.7. Crítica al protocolo.....</b>	<b>137</b>
<b>5.9. Limitaciones del estudio .....</b>	<b>139</b>
<b>5.10. Futuro de la vigilancia activa .....</b>	<b>139</b>
5.10.1. Estudios de imagen .....	140
5.10.2. Biomarcadores .....	141
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>145</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>146</b>
<b>8. Índice de tablas.....</b>	<b>147</b>
<b>9. Índice de figuras .....</b>	<b>148</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>149</b>

## Resumen

### **Introducción.**

El cáncer de próstata es una parte del proceso de envejecimiento en varones. En los últimos años se ha incrementado el número de diagnósticos de bajo riesgo en los que el tratamiento radical podría significar un sobretratamiento. Sin embargo, algunos experimentan progresión de su enfermedad. El concepto de “Vigilancia Activa” implica el manejo conservador de estos pacientes con un seguimiento e identificación precoz de los casos potencialmente agresivos para plantear un tratamiento con intención curativa.

La aplicación en nuestro medio de un protocolo de Vigilancia Activa generaba dudas en cuanto a la aceptación por parte de pacientes y a los resultados oncológicos. Tras 11 años desde su implementación disponemos de información para realizar un análisis de los resultados oncológicos, seguridad y eficacia de la aplicación en nuestro medio del protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata.

### **Justificación. Hipótesis. Objetivos.**

El estudio se justifica por la necesidad de encontrar alternativas para evitar el sobretratamiento de los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo.

La hipótesis es que la aplicación en España de un protocolo de Vigilancia Activa es factible en cuanto a aceptación por los pacientes con buenos resultados oncológicos.

El objetivo principal es conocer la supervivencia global, cáncer específica, libre de metástasis y libre de tratamiento de los pacientes en vigilancia activa. Los objetivos

secundarios son conocer el porcentaje de aceptación y abandono voluntario del protocolo, determinar cuales son los factores predictivos de reclasificación histológica, analizar los resultados de subgrupos de edad y de aquellos que no cumplen estrictamente los criterios de Vigilancia Activa y analizar los resultados de los tratamientos radicales realizados en la cohorte.

### **Material y métodos.**

Estudio de cohortes prospectivo desde febrero de 2004 hasta febrero de 2015 en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Se incluyeron pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo con los siguientes criterios: Estadio T1-T2a, PSA inferior a 10 ng/ml, Gleason < 7, afectación de < 3 cilindros de biopsia con un máximo del 50% de afectación de cada cilindro. Se excluyeron los pacientes con supervivencia estimada inferior a 10 años. Los pacientes fueron seguidos con PSA semestral y biopsias repetidas programadas dentro del primer año y posteriormente cada 1-3 en función del comportamiento del PSA. Se consideró reclasificación histológica cuando el resultado de la biopsia demostró > 2 cilindros afectados, > 50% de afectación en alguno de ellos o presencia de Gleason > 6. Se indicó tratamiento activo en el caso de reclasificación histológica o por deseo del paciente. Los datos fueron recogidos de forma prospectiva en una base de datos. Todos los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 17.

### **Resultados.**

Incluimos un total de 250 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 4,9 años (RIQ 3,12-5,98) durante el seguimiento se perdieron 15 (6%) pacientes. La características de

la cohorte fueron: Media de edad 65,8 (DE 6,11) años, Estadio clínico T1c (90,8 %); media de PSA al diagnóstico 7,2 (DE 3,81) ng/ml; Media de dPSA 0,18 (DE 0,11); Media de volumen prostático 46 (DE 23,8) cc; Mediana de cilindros de biopsia obtenidos al diagnóstico 10 (RIQ 8-18); Mediana de cilindros afectados de 1 (RIQ 1-2). 7 casos presentaron Gleason 7 al diagnóstico y el resto < 7. El 34% tuvieron biopsias previas negativas.

La aceptación de vigilancia activa ha ido aumentando en los años de estudio con un máximo en 2011 en el que se aplicó en el 76,8 % de los casos diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo, estabilizándose en aproximadamente el 60 % en 2013 y 2014. 19 pacientes (7,6 %) no se realizaron ninguna biopsia de seguimiento. De ellos 6 casos salieron de vigilancia activa por decisión personal y 13 permanecen. En total 10 pacientes han solicitado tratamiento por decisión propia aunque en 4 de ellos se realizaron biopsias de seguimiento.

En 81 ( 35%) casos se produjo una reclasificación en la biopsia de seguimiento de los que se realizó tratamiento en 78. 178 ( 71,2%) pacientes permanecen sin tratamiento. La tasa de tratamiento por cada 100 pacientes y año fue de 9,3 (IC 95%: 7,5-11,5) La supervivencia libre de tratamiento a 1,3,5 y 10 años fue del 88,1 %; 70,4 %; 65,7% y 52,9% respectivamente. La supervivencia global a 1,3,5 y 10 años fue de 99,6%; 99,13 %; 98,4% y 98,4% respectivamente. No hubo ningún caso con progresión metastásica.

En el análisis univariante los factores predictivos de reclasificación en la biopsia fueron la densidad de PSA, estadio clínico T2, la ausencia de biopsias previas a la diagnóstica, el número de cilindros positivos en la biopsia, tener más de 2 cilindros positivos en la

biopsia y el porcentaje de afectación máximo de cada cilindro. En un análisis multivariante se identificaron la densidad de PSA (HR 1,46), el estadio clínico T2 (HR 2,19), la ausencia de biopsias previas (HR 2,55), la afectación de más de dos cilindros (HR 2,42) y un mayor porcentaje de afectación máxima en cada uno (HR 1,03) como variables predictoras de reclasificación en el seguimiento.

84 pacientes recibieron tratamiento durante el estudio. 59 Prostatectomía radical laparoscópica, 22 radioterapia externa, 2 braquiterapia y 1 hormonoterapia. Se produjo recaída bioquímica en 6 casos de los operados y en 2 de los que recibieron radioterapia.

### **Conclusiones.**

Los resultados oncológicos del protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata son excelentes, permaneciendo más de dos tercios de los pacientes sin necesidad de tratamiento.

Con un protocolo bien establecido y la información necesaria, la aceptación de la Vigilancia Activa en España es mayoritaria, con muy escasos abandonos voluntarios, situándose como la opción más frecuentemente empleada en el manejo del cáncer de próstata de bajo riesgo.

Los pacientes con densidad de PSA mayor, estadio clínico T2, ausencia de biopsias previas, afectación de más de dos cilindros y un mayor porcentaje de afectación máxima en cada uno tienen mayor probabilidad de reclasificación histológica en el seguimiento.

Los pacientes entre 60 y 70 años presentan una mayor probabilidad de salir de vigilancia y recibir tratamiento frente a los pacientes menores de 60 y mayores de 70 años.

Los resultados de los tratamientos radicales aplicados durante el estudio son superponibles a los encontrados en tratamientos primarios por cáncer de próstata.

## *Abstract*

### **Introduction.**

Prostate cancer is a part of the aging process in men. The diagnosis of low-risk disease has increased in recent years. Due to the natural course of this condition it might well be that radical treatment were not superior to conservative management. In fact, few cases experience progression of their disease or have small focus of high grade. The concept of "active surveillance" involves the monitoring and early identification of potentially aggressive cases to deliver treatment with curative intent. At the time of starting the current study, the application of active surveillance generated doubts regarding the acceptance by patients and also in terms of the oncological results. With adequate follow-up time we have gathered enough information to perform an analysis of the oncological outcomes, safety and the feasibility of the application of an active surveillance program of prostate cancer in Spain.

### **Rationale. Hypothesis. Objectives.**

The hypothesis is that the application in Spain of an active surveillance protocol is feasible in terms of acceptance by the patients while providing adequate oncologic

results. The main objective is to determine overall survival, cancer-specific survival, metastasis-free survival and treatment-free survival of patients on active surveillance. Secondary objectives were to determine the rate of acceptance and voluntary refusal of the protocol, to identify which are the predictors of histological reclassification, analyze the results of subgroups of age and those who do not strictly meet the criteria for active surveillance and analyze results of the radical treatments performed in the cohort during the study.

### **Material and methods.**

A prospective cohort study was conducted from February 2004 to February 2015 at Hospital Universitario Fundacion Alcorcon. We included patients with localized low-risk prostate cancer with the following criteria: Clinical stage T1-T2a, PSA less than 10 ng/ml, Gleason < 7, < 3 positive cores of biopsy and maximum of 50% of involvement. Patients with less than 10 years estimated life expectancy were excluded. Patients were followed with PSA every six months and repeated biopsies scheduled within the first year and then every 1-3. Histological reclassification was considered when the biopsy results demonstrated > 2 core affected, > 50% involvement of any of them or presence of Gleason > 6. Treatment was recommended in the case of histological reclassification or desire of the patient.

Data were collected prospectively in a database. All analysis were performed with SPSS version 17.

### **Results.**

We included a total of 250 patients. Median follow-up was 4.9 years (IQR 3,12---5,98) lost to follow 15 (6%) patients. Characteristics of the cohort were: Mean age 65.8 (SD 6.11) years, Clinical stage T1c (90.8%); mean PSA diagnosis 7.2 (3.81)ng/ml; DPSA 16 mean 0.18 (SD 0.11); Mean prostate volume 46 (23.8) cc; Median biopsy cores obtained at diagnosis 10 (IQR 8---18); Median positive cores 1 (IQR 1---2); 7 patients had Gleason 7 and 34% of patients had previous negative biopsies. The acceptance of active surveillance has been increasing over the years of study with a peak in 2011 which was applied in 76.8% of patients diagnosed with prostate cancer at low risk, stabilizing at about 60% in 2013 and 2014. In 19 patients (7.6%) follow-up biopsy was not performed. Of these, 6 cases received active treatment due to patient's choice and 13 remain in active surveillance. 10 patients have sought treatment by their own decision and 4 of them experienced pathological progression at some point. In 81 (35%) cases, there was a reclassification in the biopsy. Treatment was performed in 78 patients and 178 (71.2%) remain untreated. The rate of treatment /100 patients /year was 9.3 (95% CI 7.5 to 11.5). Treatment-free survival at 1,3,5 and 10 years was 88.1%; 70.4%; 65.7% and 52.9%, respectively.

Overall survival at 1,3,5 and 10 years was 99.6%; 99.13%; 98.4% and 98.4%, respectively. There were no cases with metastatic progression. The predictors of reclassification on biopsy in the univariate analysis were: PSA density, clinical stage T2, the absence of pre-diagnostic biopsies, number of positive cores at biopsy, more than 2 positive cores at biopsy and the maximum percent involvement of each core. In a multivariate analysis, PSA density (HR 1.46), clinical stage T2 (HR 2.19), absence of previous biopsies (HR 2.55), two or more than positive cores (HR 2.42) and a higher percentage of maximum involvement of each core (HR 1.03) were predictors of

reclassification. 84 patients were treated during the study. 59 by laparoscopic radical prostatectomy, 22 with external beam radiotherapy, 2 brachytherapy and 1 deprivation hormonal therapy.

Biochemical relapse occurred in 6 cases of those operated on and in 2 of those receiving radiotherapy.

### **Conclusions.**

The oncological results of Active Surveillance in prostate cancer are excellent and more than two-thirds of patients remain without treatment.

With a well established protocol and the necessary information, the acceptance of active surveillance is high, with very few voluntary dropouts, ranking as the most frequently selected option in the management of low-risk prostate cancer.

A higher PSA density, clinical stage T2, absence of previous biopsies, more than two positive cores and a greater percentage of maximum involvement in each biopsy core are more likely to turn into reclassification during the follow-up.

Patients between 60 and 70 years of age are more likely to receive to treatment than those younger than 60 or those older than 70.

The medium-term outcomes of radical treatment in this patient population are comparable to those found in primary radical treatments.

## 1. Introducción

### 1.1 Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente en los hombres en todo el mundo. Según los últimos datos de GLOBOCAN, en 2012 se diagnosticaron 1,1 millones de casos de cáncer de próstata y casi el 70 % de ellos (759 000 casos) fueron diagnosticados en las regiones más desarrolladas del planeta. Además se estimó una mortalidad de 307 000 hombres, siendo el cáncer de próstata la quinta causa de muerte por cáncer en hombres y mayor en las poblaciones con predominio de raza negra<sup>1</sup>.

En Europa, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en hombres, con una incidencia de 214 casos por 1 000 hombres, superando en número al cáncer de pulmón y colorrectal. Constituye aproximadamente el 15 % de los tumores malignos en hombres en los países desarrollados y el 4 % en los países en desarrollo. Existen grandes diferencias regionales; por ejemplo, la incidencia en Malta es de 68,8 por 1 000 y en Bélgica de 182 por 1 000<sup>2</sup>.

En España, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en hombres; supone el 21,7 % de los tumores malignos en la población masculina, con una mortalidad del 8,6 %<sup>3</sup>. Cuatro de cada cinco casos se diagnostican en mayores de 65 años, por lo que el aumento de la esperanza de vida de la población supone un aumento del número de diagnósticos. Además, la incorporación de nuevas técnicas de diagnóstico, en especial la extensión de la prueba del antígeno prostático específico o PSA (*prostate-specific antigen*), ha supuesto un aumento de la detección de casos,

especialmente en las dos últimas décadas, que incluyen sobre todo tumores con un comportamiento silente<sup>4</sup>. Concretamente, la incidencia en España aumentó un 1,3 % entre 1975 y 1990, y un 7,3 % a partir de 1990. La mortalidad por cáncer de próstata tuvo un incremento anual del 0,7 % hasta 1998 y a partir de este año se produjo una reducción del 3,6 % hasta 2007<sup>4</sup>.

El estudio más recientemente realizado en España, publicado en 2013, indica una estimación de 19 107 nuevos casos al año, una tasa de incidencia estimada estandarizada a la población española de 82,27 por 100 000 hombres (IC 95 %: 80,57-83,97), con una media de edad al diagnóstico de 69 años (DE: 8,15 años), siendo generalmente asintomáticos<sup>5</sup>.

## 1.2. Cribado del cáncer de próstata y sobrediagnóstico

El objetivo del cribado del cáncer de próstata es reducir la mortalidad específica de la enfermedad y la mortalidad global, así como mejorar la calidad de vida del paciente. El diagnóstico de cáncer de próstata se ha duplicado desde un 8 % en el tiempo anterior al cribado con el PSA al 17 % tras la incorporación del mismo en los planes de salud<sup>6</sup>.

Pero el cribado del cáncer de próstata ha generado debates entre los especialistas y en la comunidad que han dado lugar a diferentes recomendaciones por parte de organizaciones médicas y políticas gubernamentales<sup>7</sup>.

Actualmente no hay evidencia científica para la introducción de programas de cribado masivos para la detección precoz del cáncer de próstata. Se ha evaluado la eficacia del cribado en dos ensayos clínicos aleatorizados que incluyen un gran número de casos: el

estudio *Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Trial (PLCO)*<sup>8</sup> en EE.UU. y el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*<sup>9</sup> en Europa.

En el estudio PLCO se aleatorizaron 76 693 hombres para realizar un cribado anual con PSA y tacto rectal o bien el cuidado estándar, y se hizo un seguimiento de 7 años. En los resultados destaca que la mortalidad por cáncer de próstata en el grupo sometido al cribado fue muy baja y que no mostraba diferencias significativas con el grupo no sometido a cribado<sup>8</sup>.

En el estudio ERSPC se incluyeron 162 243 hombres y la aleatorización se hizo en un grupo al que se realizó cribado con PSA, con una prueba cada 4 años de media, y otro grupo no sometido a cribado. Los primeros resultados mostraron que sería necesario hacer cribado a 1 410 hombres y tratar 48 casos para prevenir una muerte. El beneficio real del cribado sería evidente a los 10-15 años de seguimiento, debido concretamente a la reducción de enfermedad metastásica en el grupo sometido a cribado<sup>9</sup>.

Basándose en los resultados de estos dos grandes ensayos aleatorizados —tampoco se ha encontrado una reducción significativa de la mortalidad en el grupo sometido a cribado en un metanálisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados<sup>10</sup>—, la mayoría, si no todas las sociedades de Urología han resuelto que por el momento no es apropiado realizar un cribado masivo del cáncer de próstata, si no que la prueba para la detección precoz del mismo debe ser ofrecida a hombres que hayan sido previamente bien informados<sup>11,12</sup>. En Estados Unidos la decisión ha sido drástica, el *US Preventive Services Task Force* recomendó en 2012 no utilizar la prueba del PSA para el cribado del cáncer de próstata<sup>13</sup>.

El cribado y la detección precoz del cáncer de próstata han dado lugar a un sobrediagnóstico de la enfermedad clínicamente insignificante o indolente, detectándose casos que podrían no haberse diagnosticado durante la vida del paciente si no se hubiera realizado el cribado, es decir, con el cribado se detectan tumores que no suponen un riesgo para la longevidad de la persona. Esto ha sido objeto de un profundo debate científico, a favor y en contra del cribado, pero, mientras tanto, un gran número de casos con tumor localizado han sido tratados con prostatectomía radical o radioterapia<sup>14</sup>.

En el grupo sometido a cribado del estudio ERSPC<sup>9</sup> se encontró un 10,1 % de casos con cáncer de próstata, de los cuales el 59,9 % fueron de bajo riesgo, el 21,9 % de riesgo intermedio y el 7,0 % de alto riesgo; además hubo un 3,4 % en estadio M1 o con PSA > 100 ng/ml (en el 7,7 % restante no se obtuvieron datos). En el grupo control del mismo estudio se encontró un 6,8 % de casos con cáncer de próstata, de los cuales el 41,6 % fueron de bajo riesgo, el 28,0 % de riesgo intermedio, el 10,9 % de riesgo alto; hubo un 9,6 % en estadio M1 o con PSA > 100 ng/ml (en el 9,8 % restante no se obtuvieron datos). Después de 13 años de seguimiento, la mortalidad por cáncer de próstata fue significativamente menor en el grupo con cribado (21 %) que en el grupo control (27 %). No obstante, el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir este beneficio permanece elevado.

La consecuencia de la sobredetección es el sobretratamiento, y, concretamente en el cáncer de próstata de bajo riesgo, los estudios observacionales demuestran que ésta ha sido la tendencia en los últimos años<sup>15-17</sup>. Según los datos del programa *Surveillance, Epidemiology, End Results* (SEER)<sup>15</sup> más del 75 % de los pacientes con

cáncer de próstata y PSA < 4,0 mg/ml fueron tratados con prostatectomía radical o radioterapia.

El sobretratamiento del cáncer de próstata puede afectar de manera importante a la calidad de vida del paciente a largo plazo, especialmente debido a incontinencia y molestias urinarias y a la disfunción eréctil<sup>18-20</sup>.

Por todas las razones mencionadas se están buscando formas de identificar los tumores de alto riesgo y, al mismo tiempo, de establecer pautas de actuación que minimicen el sobretratamiento en los casos de bajo riesgo, para lo cual se han desarrollado programas de vigilancia activa. Esto implica una estratificación cuidadosa del riesgo en los pacientes con tumores localizados.

### 1.3. Historia natural del cáncer de próstata localizado

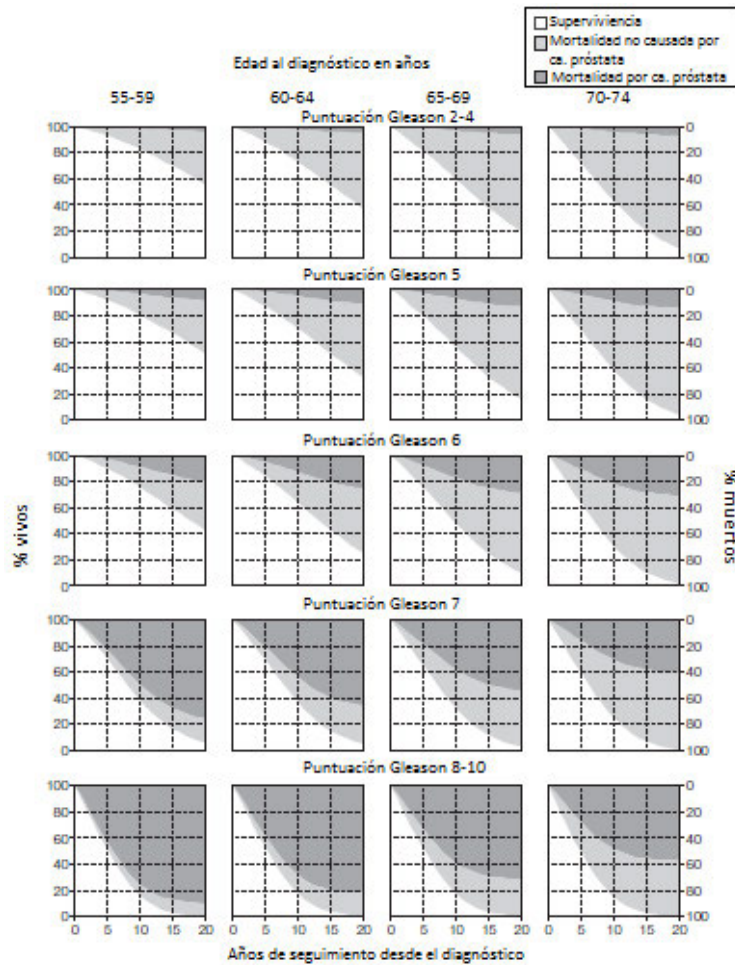
El cáncer de próstata constituye el tumor sólido indolente más frecuentemente encontrado en las autopsias de hombres en varias series estudiadas<sup>21,22</sup>. Actualmente se considera que el cáncer de próstata es parte del proceso de envejecimiento y que sucede de manera “normal” en los hombres de todas las razas y regiones con el avance de la edad<sup>14</sup>.

A mediados de los noventa, a partir del estudio de próstatas procedentes de necropsias, se observó que había un incremento con la edad de lo que denominaron neoplasia intraepitelial prostática de grado alto, considerada como una lesión premaligna. En la raza blanca observaron esta lesión precancerosa en el 14 % de las autopsias en la cuarta década, el 21 % en la quinta década, el 38 % en la sexta década, el 50 % en la séptima década y el 63 % en la octava década; y en la raza negra los

porcentajes eran aún mayores a partir de la sexta década<sup>23</sup>. Esto ha sido confirmado para otras razas y poblaciones.

Recientemente se ha descrito, a partir de autopsias de hombres japoneses y rusos que murieron por causas distintas al cáncer de próstata, que el 35 % tenían cáncer de próstata, y que el 50 % de los japoneses y más del 25 % de los rusos mayores de 70 años tenía una puntuación de Gleason de 7 o superior<sup>24</sup>. Estos datos confirman que en la práctica clínica se está realizando un sobrediagnóstico del cáncer de próstata, especialmente en hombres mayores de 70 años.

La mayoría de los tumores indolentes son adenocarcinomas bien diferenciados y su historia natural sin ningún tratamiento es larga, sin que se produzca progresión en la mayoría de los casos en los 20 años siguientes al diagnóstico<sup>25</sup>, como ha sido mostrado en los estudios de Albertsen et al. (Figura 1. 1).



**Figura 1. 1.** Supervivencia y mortalidad acumulada por cáncer de próstata y otras causas, en 20 años de seguimiento después del diagnóstico, con estratificación por edad y puntuación de Gleason<sup>25</sup>.

Pero, por otra parte, aunque la mayoría de los adenocarcinomas de próstata diagnosticados en un estadio precoz tienen un curso indolente, la posibilidad de progresión local del tumor o de metastatización a largo plazo existe, incluso en pacientes considerados con un bajo riesgo<sup>26</sup>. Por ello, diversos estudios han investigado cuál es la historia natural a largo plazo del cáncer de próstata en estadio precoz y sin tratamiento.

En un estudio realizado en Canadá sobre una cohorte de pacientes con cáncer de próstata localizado de grado bajo, se encontró que la mortalidad se mantenía estable a los 15 años del diagnóstico, y, por tanto, que el tratamiento agresivo inicial no estaba justificado<sup>25</sup>. Sin embargo, en otro estudio similar realizado en Suecia se concluye que el tratamiento radical precoz estaría justificado especialmente en los pacientes con una esperanza de vida superior a 15 años<sup>27</sup>.

Lo ideal sería mantener una actitud conservadora en los pacientes con tumores localizados que, muy probablemente, no van a progresar, es decir, de bajo riesgo, y considerar una terapia curativa en los casos con tumores de riesgo intermedio y alto.

Se han propuesto maneras de evaluar el riesgo de progresión tumoral en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata localizado. En este sentido se puede considerar como lo más importante la introducción de la puntuación de la escala de Gleason<sup>28,29</sup> en las muestras de biopsia o sistemas que integran datos clínico-patológicos como el índice *Cancer of the Prostate Risk Assessment* (CAPRA), que se calcula a partir de los valores del PSA, la puntuación de Gleason, el porcentaje de cilindros de biopsia afectados por cáncer, el estadio tumoral y la edad al diagnóstico<sup>30</sup>.

Además, entre las investigaciones dirigidas a la búsqueda de marcadores que ayuden a distinguir los carcinomas con bajo y alto riesgo se han encontrado algunas características genéticas entre los patrones Gleason 3 y 4, los dos patrones más frecuentes de cáncer de próstata, que indican que tienen marcadores de cáncer muy diferentes. Entre ellos destacan: los genes relacionados con la proliferación celular (AKT, HER2neu) se expresan de forma normal en el Gleason 3 y de manera anormal en

el Gleason 4; y las vías relacionadas con la resistencia a la apoptosis, la angiogénesis, el desarrollo de metástasis e invasión tisular se sobreexpresan en el Gleason 4 y son normales en el Gleason 3. Pero estas diferencias no son tan sorprendentes, dado que estos dos patrones son diferentes histológicamente. Sin embargo, ninguna de estas diferencias genéticas se relaciona de manera aislada con un fenotipo tumoral más agresivo<sup>14</sup>.

También se ha investigado qué tumores pueden tener potencial para metastatizar. Diversos estudios clínicos en los que se ha analizado la pieza quirúrgica de pacientes operados —y, por tanto, no existe la posibilidad de un tumor de alto grado oculto— han reportado un índice de metastatización de prácticamente cero para tumores con puntuación de Gleason 6<sup>31</sup>. Pero cuando se decide un manejo de la enfermedad sin resección quirúrgica, el diagnóstico se basa en las biopsias de la próstata, y en este caso no se puede descartar que los pacientes que sufren una progresión a enfermedad metastásica tuvieran un cáncer de alto grado oculto en el momento del diagnóstico. Esto ocurre en aproximadamente el 25 % de los pacientes diagnosticados con una puntuación de Gleason 6 mediante biopsia, y estos son probablemente los casos que justifican la existencia de muertes por cáncer de próstata en las series publicadas con tratamiento conservador<sup>14</sup>.

Egger et al.<sup>31</sup>, a partir de los datos clínicos y anatomopatológicos de 11 521 pacientes tratados con prostatectomía radical durante los años 1987 y 2005, han hecho un análisis de regresión de riesgos competitivos y una modelización por la que llegan a la conclusión de que el riesgo de metastatización de los tumores con puntuación de Gleason 6 es prácticamente cero. Pero una explicación a esto sería que

la prostatectomía radical es suficiente para alterar la historia natural de la enfermedad. Una situación similar sería la que se produce con los tumores basocelulares de piel, que se curan prácticamente todos con la resección quirúrgica completa, pero pueden ser mortales si no se extirpan. Sin embargo, la prostatectomía radical y la resección de un tumor de piel no tiene la misma repercusión sobre la calidad de vida del paciente<sup>14</sup>.

#### 1.4. Ensayos clínicos y estudios observacionales

El tratamiento del cáncer de próstata con intención curativa, ya sea con radioterapia o con cirugía radical, conlleva efectos adversos que hay que considerar y por ello debería aplicarse solo cuando existe un riesgo alto de progresión tumoral. La vigilancia activa implica un seguimiento regular con evaluaciones que permitan detectar una posible progresión: PSA, tacto rectal, síntomas y repetición de biopsias. Pero hasta el momento no se ha reconocido una evidencia “formal” de que la vigilancia activa sea una opción segura para pacientes con cáncer de próstata localizado, ya que aún no se tienen resultados de un estudio de vigilancia activa aleatorizado<sup>32</sup>.

Se han realizado dos ensayos clínicos aleatorizados comparando la prostatectomía radical frente a un manejo conservador, el *Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4)* y el *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT)*, en ambos casos se ha evaluado la eficacia de la estrategia denominada “espera vigilada”, que consiste en intervenir solo en caso de que aparezcan síntomas. Este es un término existente antes del uso del cribado con PSA, y consiste en mantener una actitud conservadora, de observación, hasta que se produce extensión local del tumor o aparecen metástasis, y entonces se aplica tratamiento paliativo (terapia de

deprivación de andrógenos quirúrgica o farmacológica, radiación local para aliviar el dolor óseo, resección transuretral de la próstata para aliviar la obstrucción vesical, etc.)<sup>33</sup>.

En el estudio SPCG-4<sup>34</sup> se reclutaron pacientes entre 1989 y 1999 en 14 centros sanitarios de Suecia, Finlandia e Islandia. Un total de 695 hombres con cáncer de próstata localizado se aleatorizaron en dos grupos, uno para prostatectomía radical y otro para espera vigilada. Los criterios de inclusión fueron que el paciente tuviera una edad inferior a 75 años, con una esperanza de vida mayor de 10 años, que no presentara otro tipo de tumor, y con un cáncer de próstata localizado en estadio T0d (después llamado T1b), T1 o T2; y a partir de 1994 también se incluyeron tumores T1c. Los tumores tenían que ser de bien diferenciados a moderadamente diferenciados (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud) en las muestras procedentes de cilindros de biopsia o de punción-aspiración con aguja fina; además el PSA sérico tenía que ser menor de 50 ng/ml y la gammagrafía ósea negativa<sup>34</sup>.

El estudio SPCG-4 es un ensayo clínico aleatorizado que se empezó antes del uso de la prueba del PSA para el cribado. La mediana de PSA era superior a 10 ng/ml y un porcentaje elevado de los casos correspondían a tumores palpables T2. Se encontró que, durante un periodo de seguimiento de 18 años, la supervivencia era mayor en el grupo con prostatectomía radical que en el grupo en observación. Pero una gran proporción de los pacientes del grupo en observación que sobrevivieron a largo plazo no necesitó tratamiento<sup>34</sup>.

En el estudio PIVOT se reclutaron pacientes entre los años 1994 y 2002, con aleatorización de 731 pacientes con cáncer de próstata localizado en dos grupos, un para prostatectomía radical y otro para observación. La mediana de seguimiento fue de 10 años. La edad media de los pacientes fue 67 años y la mediana del PSA 7,8 ng/ml. No hubo diferencia significativa en la mortalidad durante los 10 años de seguimiento: 47 % en el grupo con prostatectomía total y 49,9 % en el grupo en observación (HR: 0,88; IC 95 %: 0,77-1,08;  $p=0,2$ ; reducción del riesgo absoluto: 2,9 %). Tampoco hubo una diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de próstata o por el tratamiento: 5,8 % en el grupo con prostatectomía radical y 8,4 % en el grupo en observación (HR: 0,63; IC 95 %: 0,36-1,09;  $p=0,09$ ; reducción del riesgo absoluto: 2,6 %). La prostatectomía radical redujo la mortalidad por cualquier causa en los hombres con valores de PSA superiores a 10 ng/ml ( $p=0,04$ ) y tal vez en los que tenían tumores de riesgo intermedio o alto ( $p=0,07$ )<sup>35</sup>.

El estudio PIVOT, realizado en Canadá, se puso en marcha al comienzo del uso de la prueba del PSA para el cribado del cáncer de próstata, lo que supuso un cambio importante en el ámbito clínico de esta patología. Lo más destacado del estudio es que, después de 12 años de seguimiento, la prostatectomía radical no reducía significativamente la mortalidad específica por cáncer de próstata ni la mortalidad general. La cohorte de este estudio tenía una edad relativamente alta (mediana de 67 años de edad en el momento de la inclusión en el estudio) y la mayoría de los casos fueron detectados por cribado, con enfermedad de bajo riesgo<sup>35</sup>.

Se considera que el estudio PIVOT es el primer ensayo bien controlado de evaluación de la prostatectomía radical frente a la actitud de observación y, considerando los

resultados del mismo, la idea de que el cáncer de próstata localizado debería ser “observado” más que tratado es ampliamente apoyada<sup>36</sup>.

Además de estos dos ensayos aleatorizados se han realizado diversos estudios observacionales para investigar los resultados sobre los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados y no tratados:

- Estudio en 44 694 pacientes de 65 años o mayores con cáncer de próstata localizado incluidos en la base de datos *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Medicare*, en el que se comparó la prostatectomía radical frente a la observación<sup>37</sup>. Los resultados indican que la prostatectomía radical redujo el riesgo de mortalidad específica por cáncer en un 50 % con respecto a la actitud de observación. El grupo de investigación de Abdollah et al.<sup>37</sup> propuso un nomograma para cuantificar de manera individualizada el efecto protector de la prostatectomía radical frente a la actitud expectante.
- Estudio en 11 551 pacientes tratados con prostatectomía radical, en los que se analizó la mortalidad específica por cáncer de próstata. A partir de los datos obtenidos y de una modelización de los datos clínicos y anatomopatológicos, el grupo de Eggener et al. diseñó un nomograma de predicción a 15 años de la mortalidad específica por cáncer de próstata<sup>31</sup>.
- Estudio de Albertsen et al. en 1 618 pacientes de 75 años o menos diagnosticados de cáncer de próstata localizado que fueron sometidos a tratamiento (quirúrgico o radioterápico) o no (observación). Los resultados parecen indicar que los pacientes con tratamiento quirúrgico tenían mayor

supervivencia específica por cáncer frente a los tratados con radioterapia y los del grupo de observación<sup>38</sup>.

- Estudio en 3 159 pacientes de 75 años o menos diagnosticados de cáncer de próstata localizado. El grupo de Tewari et al. encontró que la supervivencia fue mayor en los pacientes tratados con radioterapia o prostatectomía radical que en los no tratados<sup>39</sup>.

Además, hay en marcha un estudio observacional, multicéntrico, de un programa de monitorización de vigilancia activa en el cáncer de próstata en España<sup>40</sup>, del que, hasta el momento, solo se ha hecho una presentación preliminar de la plataforma empleada para el registro de los datos.

### 1.5. Cambio en la clasificación de la puntuación de Gleason

El grado tumoral del cáncer de próstata se define por las características anatomopatológicas de la biopsia o de la pieza quirúrgica. Está basado en un sistema descrito por Donald Gleason en 1966 que considera cinco patrones diferentes por microscopía óptica. La puntuación de Gleason se obtiene sumando los dos patrones o grados tumorales más comunes de la muestra. Este sistema de clasificación fue propuesto con fines pronósticos, de manera que una puntuación más alta tiene un peor pronóstico.

Para la evaluación del grado tumoral del cáncer de próstata, las biopsias se obtenían en un principio por resección transuretral o mediante punción aspiración con aguja fina. Pero los métodos diagnósticos han avanzado y la biopsia transrectal guiada con ecografía es el método de referencia, con el cual el número de biopsias que se toman

ha aumentado a lo largo del tiempo desde 2-4 hasta un mínimo de 12, incluso se han propuesto 24 biopsias como estándar<sup>11</sup>.

En 2005 se produjo un gran cambio en el sistema de Gleason tras un consenso auspiciado por la *International Society of Urological Pathology*<sup>41,42</sup> (Tablas 1.1. y 1.2.). Lo más destacado fue la reclasificación del patrón Gleason 3 a patrón Gleason 4. La gradación de los tipos y subtipos de cáncer de próstata también fue modificada. La implementación de estas modificaciones supuso la práctica extinción de las puntuaciones 2-4 y una reducción importante de la puntuación 6 de Gleason<sup>43</sup>.

**Tabla 1.1.** *Patrones de Gleason modificados (Consenso de la International Society of Urological Pathology, 2005)*<sup>41</sup>.

<b>Patrón</b>	<b>Descripción</b>
<b>1</b>	Nódulo circunscrito y bien separado, uniforme, redondeado u oval, acinos de tamaño mediano (glándulas más grandes que en el patrón 3).
<b>2</b>	Bastante circunscrito, como el patrón 1, pero en el borde del nódulo tumoral puede haber una pequeña infiltración.  La glándulas están dispuestas de forma más suelta y no son tan uniformes como en el patrón 1.
<b>3</b>	Unidades glandulares separadas.  Glándulas más pequeñas que las que se ven en los patrones 1 y 2.  Infiltrados dentro y entre los acinos no neoplásicos.

	<p>Variación notable en tamaños y formas.</p> <p>Pequeños nódulos cribiformes de tumor circunscritos.</p>
<b>4</b>	<p>Glándulas microacinares fusionadas.</p> <p>Glándulas mal definidas con la luz glandular mal formada.</p> <p>Grandes glándulas cribiformes.</p> <p>Glándulas cribiformes con borde irregular.</p> <p>Aspecto hipernefromatoide.</p>
<b>5</b>	<p>No hay diferenciación glandular, el tejido está formado por formas sólidas, cordones o células individuales.</p> <p>Comedocarcinoma con necrosis central rodeada por masas papilares, cribiformes o sólidas.</p>

**Tabla 1.2.** Puntuación de Gleason (Consenso de la International Society of Urological Pathology, 2005)<sup>41</sup>

<b>Puntuación de Gleason</b>	
Puntuación 2 = patrón 1 + 1	Son muy infrecuentes. Se considera que se trata de una hiperplasia adenomatosa atípica, no de cáncer de próstata.
Puntuación 3 o 4 = patrones 2 + 1, 1 + 2 o 2 + 2	Estas puntuaciones solo se pueden ver en la pieza de prostatectomía y, excepcionalmente, en algunos casos de

	resección transuretral. No se deben considerar en muestras obtenidas mediante punción o biopsia.
Puntuación 5, 6 o 7 = patrón 3	Es la puntuación más frecuente en todo el mundo.
Puntuación 7 u 8 = patrón 4	
Puntuación 9 y 10 = patrón 5	

Tras la reclasificación de los patrones de Gleason se analizaron 1 800 casos en los que los patólogos no sabían el resultado dado antes de la reclasificación y la media de puntuación de Gleason aumentó de 5,95 a 6,8; y en el 55 % de los casos la puntuación aumentó hasta en un punto o más<sup>44</sup>. Esto supuso una reducción importante en la mortalidad específica por cáncer de un 25 % comparado con la evaluación de los mismos pacientes hecha por los primeros patólogos (antes de la modificación de la clasificación)<sup>45</sup>. La explicación puede ser que una gran proporción de pacientes con bajo riesgo pasó a alto riesgo y esto hizo que la muestra del grupo de alto riesgo se diluyera, reduciéndose la mortalidad del mismo, y, además, los pacientes de bajo riesgo mostraron mejores resultados al estar el grupo formado por los “verdaderos” pacientes de bajo riesgo. Esto se conoce en estadística como el fenómeno de Will Rogers —que es quien lo describió— y puede observarse cuando los pacientes son reclasificados<sup>45</sup>. En cáncer de próstata, los pacientes diagnosticados más recientemente muestran mejores resultados que las cohortes más antiguas.

## 1.6. Vigilancia activa en el cáncer de próstata

### 1.6.1. Antecedentes de la vigilancia activa

El cáncer de próstata es generalmente asintomático hasta que aparecen metástasis y, por otra parte, el tacto rectal tiene una sensibilidad baja para la detección precoz del mismo. Por ello, antes de la década de 1980 la mayoría de los casos se diagnosticaban en un estadio avanzado e incurable de la enfermedad. Sin embargo, con la incorporación del cribado mediante la prueba del PSA se produjo un aumento de la detección de tumores indolentes; a mediados de los años 80 en Estados Unidos<sup>46</sup> y en la década de los 90 en España<sup>4</sup>. Esto ha dado lugar a que un número mucho mayor de pacientes sean diagnosticados precozmente, en una fase en la que es posible la curación de la enfermedad.

Pero, por otra parte, los tumores localizados de grado bajo suelen tener una progresión lenta y los pacientes frecuentemente fallecen por otras causas distintas al cáncer de próstata<sup>25,27</sup>. Por tanto, las terapias agresivas solo tienen sentido si son efectivas y, por ello, diversos hospitales universitarios han propuesto criterios para identificar a los pacientes que tienen un riesgo muy bajo de progresión de la enfermedad y que pueden preferir seguir un protocolo de monitorización de la enfermedad a la intervención inmediata, y que se inicie un tratamiento solo cuando aparezcan signos clínicos de progresión<sup>47</sup>.

La causa de muerte más frecuente en los pacientes con cáncer de próstata incluidos en programas de vigilancia activa es la enfermedad cardiovascular. La muerte debida a su neoplasia prostática es infrecuente<sup>14</sup>.

De todos los estudios observacionales llevados a cabo hasta el momento, el único que aplica un programa de vigilancia activa es el estudio *Prostate Cancer Research International: Active Surveillance* (PRIAS). El PRIAS es un estudio prospectivo internacional, que se inició en 2006, con un protocolo de vigilancia activa que incluye criterios de inclusión y seguimiento de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. Los registros de la base de datos del estudio se realizan a través de una página web ([www.prias-project.org](http://www.prias-project.org)). Los primeros resultados fueron publicados en 2009<sup>48</sup> y 2011<sup>49</sup>. Es el estudio con mayor número de pacientes en vigilancia activa, 2 494 en total, pero el tiempo de seguimiento es corto, de solo 1,3 años. Los resultados hasta el momento muestran que un 21,1 % acabó recibiendo tratamiento curativo, con una mediana de tiempo de 1,2 años, y una tasa global de supervivencia del 86,5 %, sin ningún caso de muerte causada por cáncer de próstata.

Además hay otros ensayos clínicos en marcha para evaluar la vigilancia activa frente a la aplicación de tratamientos, los estudios PREFERE<sup>50</sup> y ProtecT<sup>51</sup>.

### 1.6.2. Concepto de vigilancia activa

La vigilancia activa es una alternativa al tratamiento inicial radical en el cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, que consiste en identificar a los pacientes con una probabilidad de progresión de la enfermedad baja si no se les trata, hacerles una monitorización y en realizar intervenciones solo en caso de que la enfermedad progrese durante el seguimiento. Ha sido concebida para reducir la tasa de sobretreatmento en pacientes con tumores clínicamente confinados y de bajo riesgo<sup>11</sup>.

La vigilancia activa, a diferencia de la espera vigilada que se practicaba en la era anterior al uso del PSA, supone el retraso de un tratamiento definitivo en los pacientes incluidos en el programa hasta que exista un cambio en los marcadores de la enfermedad, previo a la progresión clínica del cáncer<sup>33</sup>.

El razonamiento en el que se basa la vigilancia activa es que la mayoría de los cánceres de próstata con bajo riesgo tiene un curso indolente, y que un índice de crecimiento lento permite detectar durante el seguimiento aquellos tumores que se van a convertir en más agresivos, dentro de un intervalo de tiempo en el que se puede intervenir aplicando un tratamiento curativo<sup>52</sup>.

Por lo tanto, los resultados de un programa de vigilancia activa deben medirse considerando los dos objetivos del programa: evitar el sobretreatmento y ofrecer los mismos resultados que el tratamiento inmediato. La seguridad y la efectividad a largo plazo de la vigilancia activa en el cáncer de próstata depende de la capacidad de seleccionar apropiadamente a los pacientes, aplicando el tratamiento cuando sea necesario y evitándolo cuando no lo sea<sup>53</sup>.

### 1.6.3. Situación actual de la vigilancia activa

Los resultados más destacados de vigilancia activa del cáncer de próstata son:

- La serie de la Universidad de Toronto (Canadá)<sup>54</sup>, donde se ha hecho un seguimiento de 993 pacientes con cáncer de próstata de grados bajo o intermedio, con un abordaje expectante. Se ofreció intervención cuando el PSA se duplicó en menos de 3 años, o se detectó progresión clínica o de la puntuación de Gleason. Entre los 819 pacientes que sobreviven, la mediana de

seguimiento desde la primera biopsia es de 6,4 años (rango: 0,2-19,8 años). El 15 % de los pacientes falleció, y de estos en el 1,5 % la muerte se debió al cáncer de próstata (esta mortalidad es similar a la esperable en caso de intervención inicial definitiva). Las tasas de supervivencia específicas por cáncer de próstata fueron del 98,1 % a los 10 años y del 94,3 % a los 15 años. El 1,3 % de los pacientes desarrolló metástasis. El porcentaje de pacientes que han continuado en vigilancia activa han sido: el 75,5 % durante 5 años, 63,5 % durante 10 años y 55 % durante 15 años.

- La cohorte de la Universidad de California, San Francisco (EE.UU.)<sup>55</sup>, incluye 376 pacientes clasificados con cáncer de próstata de bajo riesgo y 90 de alto riesgo. En total, 129 (34 %) pacientes de esta cohorte tuvieron un incremento de la puntuación de Gleason en las biopsias de seguimiento. A los 3-4 años, aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de riesgo se mantenía libre de progresión.
- La cohorte del Hospital John Hopkins, Baltimore, Maryland (EE.UU.)<sup>56</sup>, con 7 333 pacientes considerados con bajo riesgo y 153 con riesgo muy bajo, la proporción de pacientes con bajo riesgo en los que aumentó la puntuación de Gleason fue del 23 % y el tumor dejó de estar confinado en la próstata en un 23,1 %. En los pacientes con muy bajo riesgo, la puntuación de Gleason aumentó en el 13,1 % y el tumor dejó de estar confinado en el 8,5 %.
- La cohorte del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid<sup>57-60</sup>, cuyos resultados se exponen en esta tesis a continuación, es el primer estudio de vigilancia activa realizado en España.

### 1.6.3.1. Criterios de selección de pacientes

A partir de estudios realizados para predecir la evolución del cáncer de próstata se han propuesto diversos nomogramas que integran variables clínicas como la puntuación de Gleason y otros datos anatomopatológicos, la concentración de PSA y el estadio clínico. Los más destacados son el nomograma de Kattan et al.<sup>61,62</sup>, la puntuación de CAPRA<sup>30,63</sup>, los criterios de Epstein<sup>64,65</sup> y la clasificación de D'Amico<sup>66,67</sup>. Los nomogramas permiten determinar los casos de cáncer de próstata de bajo riesgo con una probabilidad muy baja de progresión de la enfermedad o de muerte debida al cáncer.

Los criterios de inclusión varían en distintos hospitales, pero normalmente incluyen<sup>68</sup>:

- PSA: < 10 ng/ml o PSA < 15 ng/ml.
- Estadio clínico: T1c o ≤ T2a o ≤ T2b.
- Puntuación de Gleason: ≤ 6 o ≤ 7 (3+4).
- Cilindros positivos: < 3 cilindros o < 33 % del total de cilindros.
- Porcentaje máximo en los cilindros con carcinoma: < 50 %.
- Densidad del PSA: < 0,15 ng/ml o < 2,0 ng/ml.
- Paciente comprometido con el programa.

Además, el volumen del tumor también puede servir para estratificar los pacientes con cáncer de próstata localizado con mayor riesgo. En el estudio ERSPC se ha encontrado que los tumores permanecen clínicamente silentes hasta 1,3 ml de volumen —frente a los 0,5 ml. propuestos anteriormente por Stamey et al.<sup>69</sup>—, por ello se considera que, en principio, se puede ofrecer la vigilancia activa a los pacientes con tumores menores

de este tamaño, para lo cual se necesitan técnicas de imagen que posean la precisión necesaria<sup>70</sup>.

#### 1.6.3.2. Resonancia magnética

La resonancia magnética nuclear (RM) constituye una técnica de imagen de interés para la vigilancia activa del cáncer de próstata, tanto para la inclusión de pacientes en el programa como para la evaluación de cambios durante el seguimiento<sup>71</sup>.

La guía del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>72</sup> recomienda que se realice una RM tras la decisión de inclusión del paciente en el programa de vigilancia activa, para detectar una posible enfermedad más agresiva no detectada mediante biopsia. Además recomienda realizar una segunda biopsia a los 12 meses y, después, evaluar mediante RM o biopsia los cambios encontrados en el tacto rectal o en la cinética del PSA.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática sobre el uso de la RM en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata de grados bajo e intermedio en el contexto de los programas de vigilancia activa<sup>71</sup>. Este análisis indica que la RM es positiva aproximadamente en dos tercios de los hombres aptos para vigilancia activa, y que cuando se realizan biopsias dirigidas con RM o prostatectomía, en uno de cada 2-3 casos el resultado de la RM es reclasificado por la anatomía patológica. Esta reclasificación depende tanto de los criterios de selección utilizados como de la propia definición de reclasificación empleada en los distintos estudios. Las conclusiones más importantes de esta revisión sistemática son que la RM puede usarse para la detección de enfermedad clínicamente importante en hombres que están en vigilancia activa y

que, de momento, no existen publicaciones suficientemente robustas que apoyen el uso de la RM para la detección de la progresión de la enfermedad en lugar de la repetición de biopsias estandar<sup>71</sup>.

Las técnicas de espectroscopía por resonancia magnética (ERM) que pueden mejorar la detección y caracterización del cáncer de próstata<sup>73,74</sup>, sin embargo, no están implantadas en la práctica clínica habitual por las dificultades técnicas, el tiempo de exploración con sonda endorrectal prolongado y los costes.

#### 1.6.3.3. Pruebas genéticas

En los últimos años la investigación sobre el cáncer de próstata también se ha dirigido a descubrir marcadores genéticos que puedan servir de apoyo en la valoración de la capacidad potencial de la células tumorales para inducir la progresión de la enfermedad. Este tipo de marcadores podrían ayudar en la toma de decisiones respecto a la vigilancia activa.

Entre las investigaciones dirigidas a la búsqueda de marcadores que ayuden a distinguir los carcinomas con bajo y alto riesgo se han encontrado algunas características genéticas diferentes en los patrones Gleason 3 y 4, los dos patrones más frecuentes de cáncer de próstata, que indican que tienen marcadores de cáncer muy diferentes (Tabla 1.3.)<sup>14</sup>.

**Tabla 1. 3. Marcadores genéticos investigados en el cáncer de próstata<sup>14</sup>**

Característica de cáncer	Gleason 3	Gleason 4
Expresión de genes de proliferación embrionaria, neuronal y de células madre hematopoyéticas, y genes EGF y EGFR	Ausentes	Sobreexpresión
Vía AKT	Ausente	Expresión aberrante
HER2/neu	Ausente	Amplificado
Insensibilidad a señales de crecimiento como la metilación de ciclina D2 o CKDN1β	Expresión	Ausente
Resistencia a la apoptosis:		
DAD1	Negativo	Expresión alta
BCL2	Mayoritariamente negativo	Aumento
Ausencia de senescencia	Normal	Aumento
Angiogénesis prolongada:		
VEGF	Expresión baja	Aumento
Otros factores proangiogénicos y densidad microvascular	Normal	Aumento
Invasión tisular y marcadores metastásicos (CXCR4 y otros)	Normal	Sobreexpresión
PTEN	Presente (delección)	Delección

	en 7 %)	
Translocación TMPRSS2-ERG	Presente 45 %	Presente 50 %-60 %
Evidencia clínica de metástasis y mortalidad	Prácticamente ausente	Presente

EGF: *epidermal growth factor*; EGFR: *epidermal growth factor receptor*; VEGF: *vascular endothelial growth factor*.

La vigilancia activa de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo consiste en realizar de manera periódica biopsias seriadas y esto permite que se pueda proponer tratamiento curativo en caso de progresión anatomopatológica del tumor, considerada ésta por el aumento de la puntuación en la escala de Gleason o por el aumento del número de cilindros afectados<sup>75</sup>.

El manejo clínico de pacientes en vigilancia activa se viene haciendo desde hace unos quince años. En los últimos años se han desarrollado diversos programas de vigilancia activa que no están unificados, existiendo diferencias en los criterios de inclusión, las pautas de seguimiento y las indicaciones de tratamiento activo.

Aunque los programas de vigilancia activa difieren de unos centros a otros, la mayoría recomiendan biopsias repetidas y la determinación sérica del PSA de forma regular. La diferencia entre unos y otros es la frecuencia con la que se han de realizar estas pruebas. Algunos centros repiten la biopsia entre un mes y dos meses después de la primera, otros al año y otros a los dos años. Lo mismo sucede con la prueba del PSA, algunos centros la realizan cada tres meses y otros de manera más espaciada<sup>47</sup>.

Los programas de vigilancia activa de las series con mayor seguimiento se han ido modificado a lo largo del tiempo en sus criterios de inclusión, pautas de seguimiento e indicaciones de tratamiento activo<sup>76,77</sup>. Por el momento, la vigilancia activa es un abordaje que no está ampliamente extendido, porque aún genera dudas, para aquellos casos, especialmente hombres mayores de 65 años, con una esperanza de vida de 10 a 15 años<sup>47</sup>.

Los clínicos que llevan más tiempo realizando programas de vigilancia activa utilizan el siguiente abordaje o uno similar: seguimiento de un cáncer de próstata con puntuación de Gleason de 6 en diez o más cilindros de biopsia en el momento inicial, y determinación del PSA cada 3 meses durante los dos primeros años y después cada 6 meses. Se realiza una biopsia de confirmación entre los 6 y 12 meses del diagnóstico inicial. La biopsia de confirmación tiene como principal objetivo estudiar las áreas de la próstata en las que se ha observado que hay tumor, en pacientes que inicialmente han sido diagnosticados con una puntuación de Gleason de 6. Si la biopsia de confirmación es negativa o confirma la enfermedad microfocal Gleason 3+3, se realizan biopsias cada 3-5 años hasta que el paciente tiene 80 años o tiene una esperanza de vida inferior a 5 años debido a otra enfermedad concomitante<sup>14</sup>. Además cada vez se utiliza más la RM multiparamétrica en los pacientes con cinéticas de PSA sugerentes de enfermedad más agresiva (generalmente definida como un tiempo de duplicación del PSA menor de 3 años), en los que se observa en la biopsia un aumento importante del volumen o en los que aumenta el grado a Gleason 3+4, pero en los que aún se quiere continuar con vigilancia activa. El uso de la resonancia magnética permite la obtención

de una biopsia dirigida de la zona con sospecha de tumor de grado alto, y, si la lesión es grande y no presenta dudas, se realizará una intervención<sup>14</sup>.

Los criterios que pueden decidir que el paciente debe ser tratado son algo diferentes en distintos hospitales, pero suelen ser<sup>68</sup>:

- Aumento de la puntuación de Gleason:  $\geq 7$  (3+4 o 4+3).
- Velocidad del PSA:  $> 0,75$  ng/ml/año o  $> 1$  ng/ml/año.
- Tiempo de duplicación del PSA:  $< 3$  años.
- Cilindros afectados:  $> 2$ .
- Porcentaje de afectación de cilindros con carcinoma:  $> 50\%$ .
- Juicio clínico.
- Cambios en el tacto rectal.
- Preferencia del paciente.

#### 1.6.3.5. Recomendaciones de las guías clínicas para el cáncer de próstata localizado de bajo riesgo

Los criterios para seleccionar y monitorizar pacientes dentro de un programa de vigilancia activa todavía no han sido estandarizados, pero existe un consenso entre los especialistas en que la vigilancia activa del cáncer de próstata de bajo riesgo se debería generalizar<sup>78,79</sup> y por ello está incluida en las guías de práctica clínica actuales<sup>11,72,80</sup>.

El NICE recomienda ofrecer un programa de vigilancia activa a los pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y propone el siguiente protocolo de actuación<sup>72</sup>:

- Realizar una RM multiparamétrica en el momento del reclutamiento (si no se ha realizado anteriormente).
- Primer año de vigilancia activa: 1) determinación del PSA cada 3-4 meses, 2) monitorización de la cinética del PSA durante la vigilancia activa, 3) tacto rectal cada 6-12 meses y 4) rebiopsia a los 12 meses.
- Del segundo al cuarto año: 1) determinación del PSA cada 3-6 meses, 2) monitorización de la cinética del PSA durante la vigilancia activa y 3) tacto rectal cada 6-12 meses.
- Quinto año y los años siguientes: 1) determinación del PSA cada 6 meses, 2) monitorización de la cinética del PSA durante la vigilancia activa y 3) tacto rectal cada 12 meses.
- La decisión de cambiar la vigilancia activa por un tratamiento radical debería basarse en las preferencias personales del paciente, las enfermedades concomitantes y la esperanza de vida.

La guía clínica europea para el cáncer de próstata<sup>11</sup> indica que la vigilancia activa es una solución adecuada en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, y hace referencia a los criterios de selección señalados por Klotz<sup>81</sup>:

- Tumor clínicamente confinado (T1-T2).
- Puntuación de Gleason  $\leq 6$ .
- Tres o menos de tres biopsias afectadas por carcinoma.
- $\leq 50\%$  de cada biopsia afectada por carcinoma.
- PSA  $< 10$  ng/ml.

La guía europea<sup>11</sup> también señala los criterios que han seguido la mayoría de los grupos de investigación para definir la progresión del cáncer:

- Valores de corte del tiempo de duplicación del PSA entre  $\leq 2$  y  $\leq 4$ .
- Progresión en la rebiopsia de la puntuación de Gleason a  $\geq 7$ , en intervalos desde uno a cuatro años.
- Progresión de PSA mayor de 10 ng/ml.

#### 1.6.3.6. Aceptación de la vigilancia activa por el paciente

Cada vez hay más evidencias de que la vigilancia activa del cáncer de próstata es una manera de evitar los efectos adversos asociados al tratamiento del cáncer de próstata<sup>82</sup>. Sin embargo, para el paciente con un tumor localizado es un dilema someterse o no a tratamiento.

Es una decisión difícil, que conlleva un proceso multidimensional en el cual el hombre muchas veces considera sus propias preferencias, los consejos del personal sanitario que le atiende, las opiniones de sus familiares y amigos, y la información que pueda obtener de otras fuentes.

Algunos grupos de investigación han evaluado la aceptación de la vigilancia activa del cáncer de próstata por los pacientes, y ésta varía según los estudios desde un 6-8 %<sup>83,84</sup> a un 57 %<sup>85</sup>.

Otro aspecto importante en el análisis de la aceptación de un programa de vigilancia activa es la selección adecuada de los pacientes: si la selección se hace bien —es decir,

se seleccionan pacientes con tumores de bajo grado, con una probabilidad muy baja de progresión— el paciente permanecerá en el programa con mayor probabilidad<sup>85</sup>.

Pero, por otra parte, si se informa al paciente de que tiene un cáncer y se le ofrece una monitorización de la enfermedad en lugar de un tratamiento definitivo, esto puede generar ansiedad y la sensación de pérdida de control de la situación en el paciente<sup>86</sup>.

Esto es un aspecto importante a considerar en el proceso de reclutamiento de los pacientes en programas de vigilancia activa.

En España, la vigilancia activa del cáncer de próstata aún no es una práctica clínica consolidada<sup>87,88</sup>, pero, en cualquier caso, es importante conocer el grado de aceptación por parte de los pacientes.

El trabajo de investigación de esta tesis analiza una cohorte de pacientes con cáncer de próstata que han sido incluidos en un programa de vigilancia activa desde el año 2004, se muestran los resultados obtenidos hasta el año 2014 y se comparan con los estudios publicados en la literatura científica.

## 2. Justificación. Hipótesis. Objetivos

### 2.1. Justificación

El estudio se justifica por la necesidad de encontrar alternativas para evitar el sobret ratamiento de los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo y porque en el momento de iniciar el programa, en el año 2004, la aplicación en nuestro medio de un protocolo de vigilancia activa generaba controversias en cuanto a la posible no aceptación por parte de pacientes y también en cuanto a los resultados oncológicos.

### 2.2. Hipótesis

La hipótesis de trabajo de partida del estudio consiste en que la aplicación en España de un protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata es factible y segura y los resultados oncológicos son superponibles a los obtenidos mediante los tratamientos radicales. Además, con la información suficiente, la aceptación por parte de los pacientes y sus familiares es mayoritaria.

### 2.3. Objetivos

#### 2.3.1. Objetivo principal

Evaluar los resultados oncológicos de un protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata en pacientes de bajo riesgo.

Se definen los resultados oncológicos como:

- Análisis de supervivencia global.
- Análisis de supervivencia cáncer-específica.

- Análisis de supervivencia libre de metástasis.
- Análisis de supervivencia libre de tratamiento activo.

### 2.3.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son:

- 1) Conocer el porcentaje de aceptación del protocolo de vigilancia activa frente a los tratamientos radicales en cancer de prostata de bajo riesgo.
- 2) Conocer el porcentaje de abandono voluntario del programa de vigilancia activa.
- 3) Analizar los factores predictivos de reclasificación anatomopatológica en la cohorte del estudio.
- 4) Realizar un análisis por subgrupos (pacientes que incumplen alguno de los criterios estrictos para vigilancia activa, diferentes grupos de edad) del tiempo en vigilancia activa y la necesidad de tratamiento.
- 5) Analizar los resultados clínicos e histológicos de los pacientes que han recibido tratamiento radical.

### 3. Material y métodos

#### 3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo. Para el análisis se han tenido en cuenta los pacientes incluidos en el programa de Vigilancia Activa del Hospital Universitario Fundación Alcorcón desde febrero de 2004 hasta febrero de 2015.

#### 3.2. Descripción del protocolo de Vigilancia Activa en cáncer de próstata del Hospital Universitario Fundación Alcorcón

##### 3.2.1. Selección de candidatos

###### 3.2.1.1. Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico<sup>89</sup> (PSA < 10, Gleason < 7, Estadio clínico T1c-T2a).

Los criterios clínicos empleados para la inclusión en dicho programa fueron:

- 1) Concentración sérica de PSA inferior a 10 ng/ml.
- 2) Puntuación de Gleason < 7.
- 3) Estadio clínico T1/T2a.
- 4) Dos o menos de dos cilindros de biopsia positivos.
- 5) Afectación máxima de cada cilindro de hasta el 50%.
- 6) Consentimiento del paciente, reflejado en la historia clínica de forma expresa para su inclusión en el programa de vigilancia activa.

Durante el periodo de estudio se incluyeron algunos pacientes que no cumplían estrictamente los criterios anteriormente establecidos pero que, una vez informados de los riesgos y beneficios potenciales, rechazaron un tratamiento activo por motivos personales.

También se incluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata a partir de muestras de tejido prostático obtenidas por el tratamiento quirúrgico para el alivio de síntomas del tracto urinario inferior, es decir, pacientes en estadios T1a y T1b.

Se incluyeron también algunos pacientes con diagnóstico anterior a la fecha de inicio del estudio y que, aunque fueron incluidos en el programa de vigilancia activa en el año 2004, estaban siendo seguidos sin tratamiento activo (aunque fuera de un protocolo establecido de vigilancia activa) desde el diagnóstico, anterior a la fecha de inicio del programa.

#### 3.2.1.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión aplicados en el programa de vigilancia activa fueron:

- 1) Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo y edad avanzada en los que el tiempo estimado de supervivencia se consideró inferior a 10 años.
- 2) Pacientes que rechazaron la inclusión en Vigilancia Activa.

#### 3.2.1.3. Información a los pacientes

Todos los pacientes recibieron una información detallada y específica sobre el protocolo de vigilancia activa, la inclusión y el seguimiento con determinaciones de PSA y biopsias programadas y también sobre las opciones de tratamiento radical

disponibles en nuestro medio en el momento de la inclusión. También fueron informados de la voluntariedad de ser sometidos a tratamiento activo inmediato en el caso de que esa fuera su decisión.

La información se dio el día en que se comunicó el diagnóstico de cáncer de próstata. No obstante, a todos los pacientes se les ofreció un tiempo para decidir, cuando fue preciso, y se les volvió a citar en una agenda monográfica, atendida por especialistas urólogos con dedicación específica y experiencia en el manejo del cáncer de próstata.

#### 3.2.2.1. Esquema de seguimiento

El protocolo de seguimiento consistió en revisiones clínicas, con análisis del PSA y exploración física semestrales, además de la repetición periódica de la biopsia prostática transrectal.

El esquema de repetición de las biopsias durante el seguimiento consistió en la realización de una primera biopsia durante el primer año y posteriormente cada 1 a 3 años, individualizadas en función de los resultados de la biopsia previa, valor del PSA y los posibles cambios en el tacto rectal. En algunos casos se determinó el tiempo de duplicación de PSA a través de la aplicación disponible en la web [www.mskcc.org](http://www.mskcc.org). Se consideró un TDPSA < 3 años como indicación de realización de biopsia durante el seguimiento.

Durante el primer periodo de inclusión de pacientes en el programa de vigilancia activa, los pacientes con biopsia inicial diagnóstica de menos de 12 cilindros, fueron

sometidos a una rebiopsia transrectal ecodirigida ampliada por sectores de 18-22 cilindros para tener una confirmación anatomopatológica del diagnóstico de adenocarcinoma de próstata y la clasificación del riesgo.

La opción de vigilancia activa se mantuvo en el caso de que los pacientes, tras haber sido correctamente informados, se decidieran por esta opción.

#### 3.2.2.2. Determinación del PSA

El método de determinación del PSA total (PSAT) empleado consiste en una determinación cuantitativa del antígeno prostático específico total en suero y plasma humanos utilizando el sistema *Dimension Vista* de Siemens.

El principio del procedimiento es un inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich homogéneo basado en la tecnología LOCI. Los reactivos LOCI incluyen dos reactivos sintéticos en microesferas y un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-PSAT. El inmunocomplejo de microesferas formado se ilumina con luz a 680 nm, desencadenando una reacción de quimioluminiscencia, cuya señal es directamente proporcional a la concentración de PSAT de la muestra.

El rango de medición analítico (medición directa) es de 0,01 a 100 ng/ml y el tiempo de procesamiento es de 10 minutos. En mediciones con cifras mayores se procede a realizar las correspondientes diluciones.

#### 3.2.2.3. Técnica de la biopsia prostática

Las biopsias se realizaron por vía transrectal eco-guiada, en régimen ambulatorio, en la sala correspondiente de las Consultas de Urología. Las biopsias se realizaron según la

técnica establecida por vía transrectal ecodirigida con aguja 18 G. Se utilizó anestesia local en la mayoría de los casos. De forma excepcional, por antecedente de mala tolerancia, se realizaron biopsias en el quirófano, bajo anestesia loco-regional o general.

En las biopsias de seguimiento en vigilancia activa se tomaron en general entre 8 y 10 cilindros de cada zona lateral periférica ordenadas según un esquema por áreas. Se tomaron también un número de entre 2 y 4 cilindros de la zona transicional en casos con positividad previa en esta localización. En total se tomaron entre 20 y 22 cilindros de biopsia con algunas variaciones en función del volumen de la próstata.

La profilaxis antibiótica consistió, salvo contraindicaciones, en 500 miligramos de ciprofloxacino por vía oral cada doce horas, el día de la biopsia o durante 3 días en caso de biopsia ampliada, antecedentes recientes de infección urinaria o urocultivo reciente positivo. La mañana de la realización de la biopsia los pacientes se autoadministraron un enema en su domicilio.

Para la realización de las biopsias se entregó un documento de información sobre la preparación y el correspondiente consentimiento informado escrito.

#### 3.2.2.4. Procesamiento de las muestras de biopsia

Las muestras de biopsia fueron analizadas en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón de Madrid.

Las muestras de biopsia (cilindros) fueron enviadas en formol, cada una por separado, para su procesamiento independiente.

El material fue fijado en formol tamponado al 10% e incluido en parafina, para su posterior sección, tinción con hematoxilina-eosina y valoración con microscopía óptica. Cuando fue necesario se aplicaron técnicas de inmunohistoquímica a criterio del patólogo.

#### 3.2.2.5. Información contenida en el informe de anatomía patológica

Los adenocarcinomas fueron diagnosticados y clasificados según el grado de Gleason por un uropatólogo experimentado. La información reflejada en el informe de anatomía patológica se individualizó para cada muestra (cilindro de biopsia) por separado, incluyendo información sobre:

- La localización de la muestra. Zona, lóbulo y sector.
- El diagnóstico anatomopatológico.
- El grado de Gleason en las muestras con diagnóstico de adenocarcinoma prostático.
- El porcentaje de afectación de cada cilindro, en caso de malignidad.
- Número de cilindros de biopsia.

Los diferentes diagnósticos anatomopatológicos fueron:

- 1) Sin signos de malignidad.
- 2) Biopsia con sospecha pero no concluyente de malignidad.
- 3) Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado.
- 4) Adenocarcinoma acinar, grado de Gleason 6-10 (aplicando la modificación del sistema de gradación de Gleason, oficialmente propuesta desde la Conferencia

de Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica [ISUP] en 2005).

Por lo tanto, en el informe de Anatomía Patológica se refleja el número de cilindros afectados por adenocarcinoma prostático, el grado de Gleason y el porcentaje de afectación de cada uno de ellos. Además de la presencia o no de infiltración perineural y de imágenes sugerentes de extensión extraprostática.

En el seguimiento, durante el protocolo de vigilancia activa, se propuso tratamiento activo, con intención curativa, en el caso de progresión anatomopatológica en las biopsias realizadas a lo largo del seguimiento, tanto por progresión en el grado de Gleason como por progresión en el volumen tumoral estimado, ya fuera por el aumento del número de cilindros afectados o por un aumento superior al 50% en el porcentaje de afectación de alguno de ellos.

Se consideró progresión en el número de cilindros en aquellos casos en los que el resultado de la biopsia de seguimiento demostró afectación de 3 o más cilindros.

Se consideró progresión en el grado de Gleason cuando el resultado de la biopsia indicó presencia de grado 7 de Gleason o mayor.

En aquellos pacientes en los que se objetivó, en algún momento del seguimiento, una elevación del PSA superior a la encontrada en el momento de la inclusión en el protocolo o bien cambios en la exploración física, se indicó la realización extemporánea de una nueva biopsia, considerada de seguimiento. En caso de no

existir en el resultado motivos de reclasificación anatomopatológica, se propuso al paciente permanecer en vigilancia activa.

Se consideró salida de la vigilancia activa en cualquier momento del seguimiento en aquellos pacientes que comunicaron intolerancia al protocolo por ansiedad o bien cambio de opinión basada en su propia preferencia o decisión personal. De la misma forma, aquellos pacientes con criterios para la indicación de tratamiento activo que prefirieron permanecer en el programa de vigilancia activa, una vez correctamente informados, fueron mantenidos en el mismo.

Los pacientes incluidos en vigilancia activa que, tras un periodo de seguimiento, por edad o comorbilidad, no fueran candidatos a tratamiento activo, fueron considerados como pacientes en observación.

En aquellos pacientes tratados con intención curativa se consideró recidiva bioquímica la presencia de PSA mayor de 0,2 ng/ml en dos determinaciones consecutivas, en los sometidos a prostatectomía radical, y en los pacientes tratados con radioterapia el criterio de recidiva se estableció como una elevación del PSA superior a 2 ng/ml por encima del PSA *nadir* (concentración mínima registrada después de la radioterapia).

Las complicaciones quirúrgicas se consideraron según la clasificación de Clavien-Dindo<sup>90</sup> y la comorbilidad fue evaluada con la puntuación de Charlson<sup>91</sup>.

### 3.3. Variables de Estudio

#### 3.3.1. Descripción de Variables

Las siguientes variables se recogieron mediante un formulario de la base de datos:

- Edad en años.
- Fecha del diagnóstico: corresponde a la fecha de la realización de la biopsia diagnóstica del adenocarcinoma de próstata.
- Estadio clínico según la clasificación TNM 2009.
- Existencia de biopsias previas.
- PSA total al diagnóstico, expresado en ng/ml: corresponde a la cifra de PSA total con la que se indica la biopsia para el diagnóstico.
- Volumen prostático: estimado mediante la medición de los diámetros anteroposterior, transversal y longitudinal de la próstata durante la realización de la biopsia de diagnóstico.
- Densidad de PSA: calculada dividiendo la cifra de PSA total al diagnóstico entre el volumen de la glándula prostática.
- Tiempo de duplicación de PSA calculado a partir de un mínimo de tres determinaciones de PSA mediante la herramienta disponible en la web [www.mskcc.org](http://www.mskcc.org)
- Número de cilindros de biopsia en la biopsia de diagnóstico.
- Numero de cilindros positivos en la biopsia de diagnóstico.
- Porcentaje de afectación máxima de los cilindros: calculado por estimación visual y reflejado en el informe de anatomía patológica.
- PSA de seguimiento: se refiere a las determinaciones de PSA realizadas durante el seguimiento. Este valor está emparejado con las biopsias de seguimiento.
- Datos de las biopsias de seguimiento: número de cilindros y fecha de su realización.
- PSA asociado a biopsias de seguimiento.

- Resultado de las biopsias de seguimiento.
- Reclasificación anatomopatológica. Hace mención al hecho de que en el resultado de la biopsia exista gleason 7 o mayor, la afectación por adenocarcinoma sea en tres o más cilindros de biopsia y/o que en alguno de ellos la afectación sea mayor del 50 %.
- Motivo de la reclasificación: en biopsia de saturación inicial, progresión en la puntuación de Gleason, en el número de cilindros afectados o en el porcentaje de afectación.
- Tipo de tratamiento recibido en caso de reclasificación.
- Estadio patológico: dato recogido en los pacientes sometidos a prostatectomía radical.
- Muerte
- Causa de la muerte

### 3.4. Recogida de datos

Los datos demográficos y clínicos y las variables del estudio de los pacientes se recogieron de forma prospectiva en una base de datos diseñada específicamente para su posterior análisis.

Se utilizó un software comercial con encriptación de los datos y acceso restringido a los investigadores mediante una clave conocida únicamente por los investigadores, en cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos.

### 3.5. Método Estadístico

#### 3.5.1. Descripción de la Población de Estudio

Para la descripción de la población se utilizaron las variables edad, concentración de PSA, volumen prostático, densidad de PSA, número de cilindros realizados en la biopsia de diagnóstico, número de cilindros de biopsia positivos, porcentaje máximo de afectación, grado de Gleason, estadio clínico y número de biopsias negativas previas.

Se describen los datos de estas variables en el momento de inicio del estudio como características basales.

Las variables cuantitativas se describen con media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC) o mínimo y máximo. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

#### 3.5.2. Resultados oncológicos y supervivencia libre de tratamiento.

##### Supervivencias global, cáncer-específica y libre de progresión

La supervivencia global, ca específica y libre de metastasis se analizan con técnicas de análisis de supervivencia, tiempo hasta evento. El evento de estudio sería el exitus por cualquier caso, el exitus relacionado y aparición de metastasis. Se consideran como datos censurados todos aquellos pacientes perdidos durante el seguimiento o que no alcanzan el evento principal. En estos pacientes se analiza el tiempo hasta la última revisión clínica. Análogamente se estudia el tiempo en programa, considerando como evento la salida por cualquier causa.

Las funciones de supervivencia se estiman por el método de Kaplan-Meier y se compararan entre grupos con el test *log-rank*.

Se analizan los factores asociados con modelos de regresion de Cox de riesgos proporcionales. Se estiman los hazard ratio y los intervalos de confianza. Se ajusta un modelo multivariante incluyendo todos los factores estudiados con el objetivo de encontrar el mejor modelo predictivo. Se tendrá en cuenta en el número de covariables a incluir el número de eventos, incluyendo 1 por cada 10 eventos. También se tuvieron en cuenta problemas de colinealidad al incluir en el mismo modelo dos variables muy correlacionadas. Como índice de la capacidad predictiva del modelo se estima el índice C de Harrell, con valores entre este 0,5 y 1, siendo 0,5 predicción al azar y siendo 1 mejor capacidad predictiva.

Los resultados se acompañan de intervalos de confianza al 95%. Estos test se hicieron bilaterales en todos los casos y con un nivel de significación de 0,05. Todos estos análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 17

### 3.5.3. Análisis de factores predictivos de reclasificación anatomopatológica y tratamiento radical

Se consideraron las variables edad, estadio clínico, PSA, volumen prostático, densidad de PSA (DPSA), DPSA, nivel de PSA al diagnóstico > 10, grado suma de Gleason al diagnóstico, número de biopsias previas, número de cilindros de biopsia realizados, afectación bilateral, número de cilindros de biopsia positivos y porcentaje de afectación máximo de cada cilindro.

La variable Tiempo de Duplicación de PSA no se analizó debido a que se registró en muy pocos casos.

Se realizó un análisis para valorar el efecto del cambio en el PSA sobre el tiempo en programa. Para ello se seleccionaron aquellos sujetos con mediciones consecutivas de PSA desde la entrada, de no más de 2 años entre sí, y se excluyeron los sujetos que salen del programa por decisión propia. El análisis se realizó sobre 224 casos. Se creó la variable porcentaje de cambio desde la medida anterior. Y se ajustó un modelo de regresión de Cox considerando el cambio como una covariante dependiente del tiempo.

#### 3.5.4. Estimación de la aceptación del protocolo

Se midió el número total y el porcentaje de diagnósticos de cáncer de próstata de bajo riesgo por año en relación con las opciones de tratamiento activo radical o inclusión en vigilancia activa. Se contabilizaron el número de pacientes que incumplieron el protocolo: Pacientes que no se realizaron biopsia de seguimiento y pacientes que salieron de vigilancia activa por decisión propia.

#### 3.5.5. Análisis de resultados por subgrupos (edad, criterios ampliados)

Se realizó un análisis de los resultados por subgrupos de edad. Se analizó el tiempo en vigilancia activa en los grupos de edad comprendidos entre < 60, 60-70 y > 70 años. Igualmente se hizo análisis de los resultados del tiempo en vigilancia activa según criterios de inclusión comparando los resultados entre los pacientes que cumplieron los criterios estrictos frente a la presencia de criterios ampliados ( incumplen alguno de

los criterios establecidos inicialmente) por: PSA superior a 10 ng/ml, puntuación de Gleason superior a 6 o más de 3 cilindros de biopsia positivos.

### 3.5.6. Tratamiento radical y resultados

Se realizó un análisis del tipo de tratamiento recibido y de los resultados de los tratamientos radicales: estadio patológico, porcentaje de márgenes positivos y grado de Gleason, en el caso de la prostatectomía.

En todos los pacientes tratados se identificaron los datos de Recaída bioquímica con los criterios previamente especificados.

## 4. Resultados

### 4.1. Datos generales

#### 4.1.1. Tiempo de estudio

Se ha realizado un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes incluidos en el programa de vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, desde febrero de 2004 hasta febrero de 2015.

#### 4.1.2. Pacientes incluidos y pacientes excluidos

Se incluyó en el estudio un total de 250 pacientes. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata reciente en vigilancia activa en los que aún no se hubiera solicitado la biopsia de confirmación. No se excluyeron los pacientes perdidos, ni tampoco los que abandonaron la vigilancia activa o rechazaron la realización de biopsias programadas.

En este estudio se incluyeron seis pacientes diagnosticados antes de 2004 y que permanecían sin tratamiento activo, aunque estaban en vigilancia activa antes de la implementación del programa. La distribución de estos pacientes es la siguiente: tres diagnosticados en 2001, dos en 2002 y uno en 2003.

#### 4.1.3. Tiempo de seguimiento y pacientes perdidos

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 4,92 años, rango intercuartil (RIC) 3,12-5,98.

Hubo 15 pacientes (6 %) que se perdieron a lo largo del seguimiento, 3 de ellos tras recibir tratamiento y 12 mientras permanecían en vigilancia activa. Tres pacientes (1,2%) fallecieron a lo largo del periodo del estudio.

#### 4.1.4. Pacientes con seguimiento largo

Un total de 49 pacientes han tenido un seguimiento mayor de siete años, con una mediana de 9,2 rango intercuartil (RIC) 8,2-10,4.

#### 4.1.5. Características basales de la población de estudio

Las características basales de la cohorte se muestran en Tabla 4. 1, Tabla 4. 2 y Tabla 4. 3.

La edad media de los 250 pacientes fue de 65,82 años (DE: 6,11 años) con un rango de 36,21 a 79,35 años (Tabla 4. 1).

El tamaño y la extensión del tumor, según la clasificación TNM, de los pacientes del estudio fue: 6 pacientes T1a (2,4 %), 3 pacientes T1b (1,2 %), 227 pacientes T1c (90,8 %) y 14 pacientes T2a (5,6 %).

El volumen medio de la próstata en 249 pacientes fue 46,08 cm<sup>3</sup> (DE: 23,79 cm<sup>3</sup>)(Tabla 4. 1).

La concentración del PSA en el momento del diagnóstico se obtuvo en los 250 pacientes y la media fue de 7,20 ng/ml (DE: 3,81 ng/ml). La media de la densidad de PSA fue 0,18 (DE: 0,11)(Tabla 4. 1).

**Tabla 4. 1. Características clínicas de la cohorte de pacientes del programa de vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo**

	n (ND)	Media	DE	Mín.	Máx.	Mediana
<b>Edad</b>	250 (0)	65,82	6,11	36,21	79,35	66,75
<b>Volumen de la próstata (cm<sup>3</sup>)</b>	249 (1)	46,08	23,79	13,0	206,0	39,00
<b>PSA (ng/ml)</b>	250 (0)	7,20	3,81	0,60	26,67	6,40
<b>DPSA</b>	249 (1)	0,18	0,11	0,02	0,70	0,14

*DE: desviación estándar. DPSA: densidad de PSA = PSA (ng/ml)/volumen de la próstata.*

*ND: dato no disponible.*

#### 4.1.5.1. Características de los cilindros de biopsia

En ocho casos no se dispone de datos de cilindros de biopsia inicial. Corresponden a seis casos con estadio T1a y a dos en estadio T1b en los que no se realizó biopsia transrectal.

La mediana del número de cilindros obtenidos en 242 pacientes fue de 10,0 (RIC: 8-18) y la media de 12,07 (DE: 4,76); con una mediana de cilindros con adenocarcinoma (cilindros positivos) de 1,0 (RIC: 1-2) y una media de 1,52 (DE: 0,83)(Tabla 4. 2).

La media del número de cilindros afectados con lateralidad derecha fue de 0,78 (DE: 0,87) y con lateralidad izquierda de 0,77 (DE: 0,79)(Tabla 4. 2).

Se encontró afectación bilateral de la próstata en 30 ( 12,3%) de los 243 pacientes en los que se dispone del dato.

**Tabla 4. 2. Características de los cilindros de la biopsia inicial de la cohorte de pacientes de vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo**

	n (ND)	Media	DE	Mín.	Máx.	Mediana
<b>Nº cilindros de biopsia</b>	242 (8)	12,07	4,71	6	24	10,00
<b>Nº cilindros de biopsia positivos</b>	242 (8)	1,52	0,83	1	6	1,00
<b>% afectación de los cilindros</b>	242 (8)	12,34 %	11,70 %	0 %	80 %	8,00 %
<b>Nº cilindros afectados, lado derecho</b>	242 (8)	0,78	0,87	0	5	1,00
<b>Nº cilindros afectados, lado izquierdo</b>	242 (8)	0,77	0,79	0	3	1,00

*DE: desviación estándar. ND: dato no disponible.*

La localización en la próstata del adenocarcinoma en la biopsia inicial en 234 pacientes (dato no disponible en 16 casos) fue: 44 (17,6 %) en la base, 43 (17,2 %) en el tercio medio, 30 (12 %) en el tercio lateral, 50 (20 %) en el ápex y 67 (26,8 %) con localización múltiple.

#### 4.1.5.2. Evaluación anatomopatológica de las muestras de biopsia al diagnóstico

La media de la puntuación de Gleason al diagnóstico (suma de los grados de Gleason principal y secundario) en 248 pacientes fue de 5,96 (DE: 0,39). La media del porcentaje máximo de afectación de la biopsia fue de 12,34 % (DE: 11,70 %) (Tabla 4. 3).

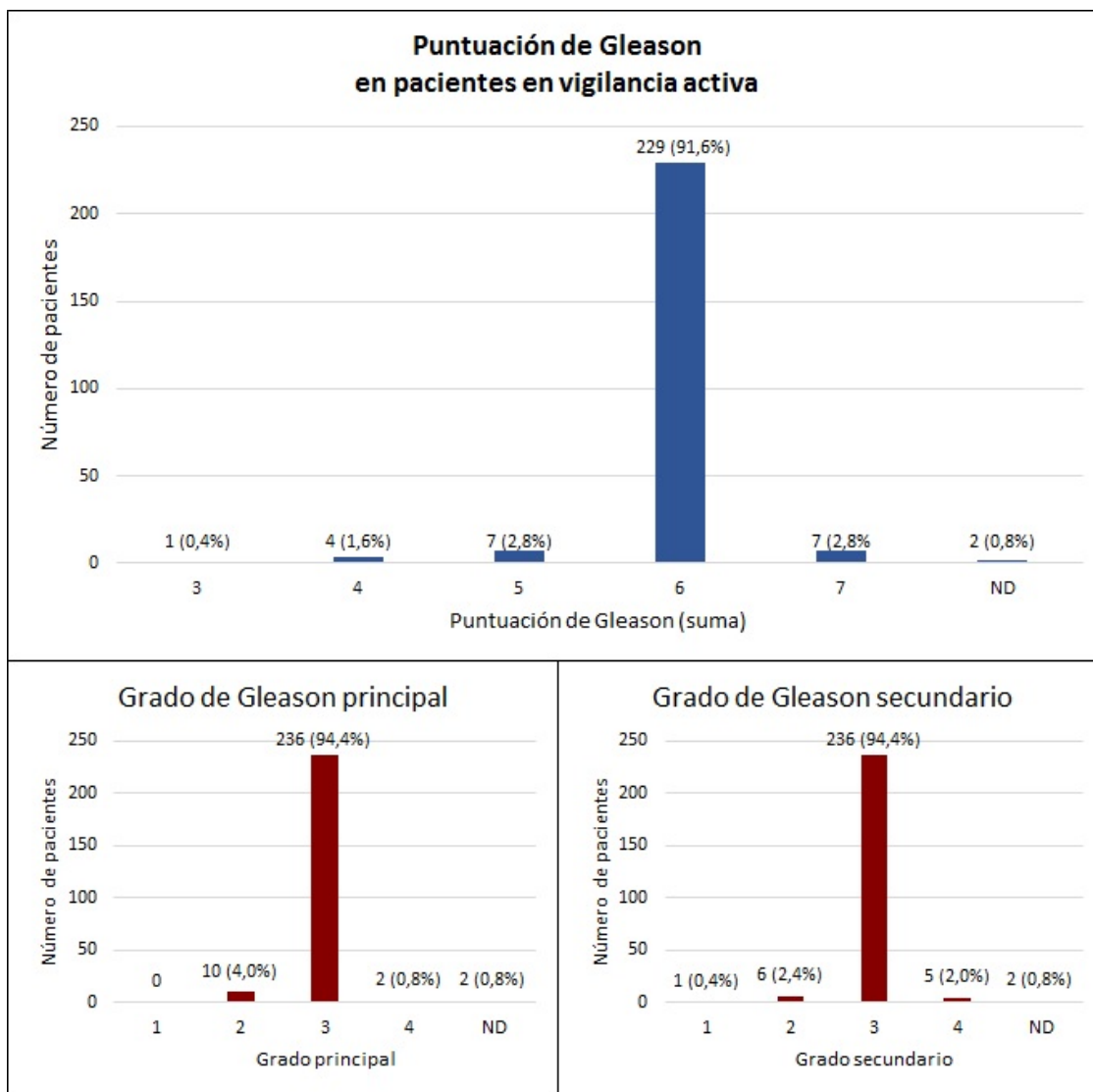
En dos casos no se dispone del grado de Gleason, en los que el patólogo no lo informó.

**Tabla 4. 3.** *Características anatomopatológicas de la biopsia inicial de la cohorte de pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo: puntuación de Gleason*

	n (ND)	Media	DE	Mín.	Máx.	Mediana
<b>Puntuación de Gleason (principal + secundario)</b>	248 (2)	5,96	0,39	3	7	6,00
<b>Grado de Gleason principal</b>	248 (2)	2,97	0,21	2	4	3,00
<b>Grado Gleason secundario</b>	248 (2)	2,99	0,24	1	4	3,00

*DE: desviación estándar. ND: dato no disponible.*

La puntuación de Gleason y los grados principal y secundario encontrados en la biopsia de diagnóstico se muestran en la Figura 4. 1.



**Figura 4. 1.** Distribución de la puntuación de Gleason en la biopsia diagnóstica de los pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo.

ND: información no disponible.

Se realizó biopsia de la zona de transición en 73 pacientes (29,2%), no se realizó en 155 pacientes (62,0%) y en 22 casos (8,8%) se desconoce este dato (bien porque son tumores T1a o T1b, porque no se registró el dato o porque el paciente venía diagnosticado desde otro centro). Se detectó adenocarcinoma de próstata en la biopsia inicial en la zona de transición de la próstata en 14 casos (5,6%) —se hizo biopsia de la zona de transición en las biopsias repetidas y en la zona periférica en 245

casos (98,0%)(Tabla 4. 4). Hubo 9 casos con resultado positivo tanto en la biopsia de la zona de transición como en la periférica.

**Tabla 4. 4.** *Biopsias realizadas en la cohorte de 250 pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo*

	n (%)		
	No	Sí	ND
<b>Realización de biopsia de la zona de transición en la biopsia inicial</b>	155 (62,0)	73 (29,2)	22 (8,8)
<b>Biopsia positiva en la zona de transición en la biopsia inicial diagnóstica</b>	236 (94,4)	14 (5,5)	0 (0)
<b>Pacientes con biopsias previas negativas</b>	163 (65,2)*	85 (34,0)	2 (0,8)

*\*Pacientes con ninguna biopsia anterior a la biopsia diagnóstica. ND: dato no disponible.*

El número de biopsias con resultado negativo que se han realizado previamente a la biopsia diagnóstica es un dato de interés: si a un paciente se le han realizado varias biopsias con un resultado negativo suele ser porque el volumen del tumor es muy pequeño o porque la localización es atípica (en la próstata anterior o en la zona transicional). Un total de 85 pacientes de 248 (34 %) presentaron en el estudio anatomopatológico de las biopsias previas a la biopsia de diagnóstico un resultado negativo (Tabla 4. 4 y Tabla 4. 5).

**Tabla 4. 5. Número de biopsias realizadas previamente a la biopsia diagnóstica**

Nº biopsias previas	0	1	2	3	4	5	ND
n (%)	163 (65,2)*	58 (23,2)	22 (8,8)	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,8)

*\*Pacientes sin biopsia anterior a la biopsia diagnóstica. ND: dato no disponible.*

## 4.2. Estudio analítico

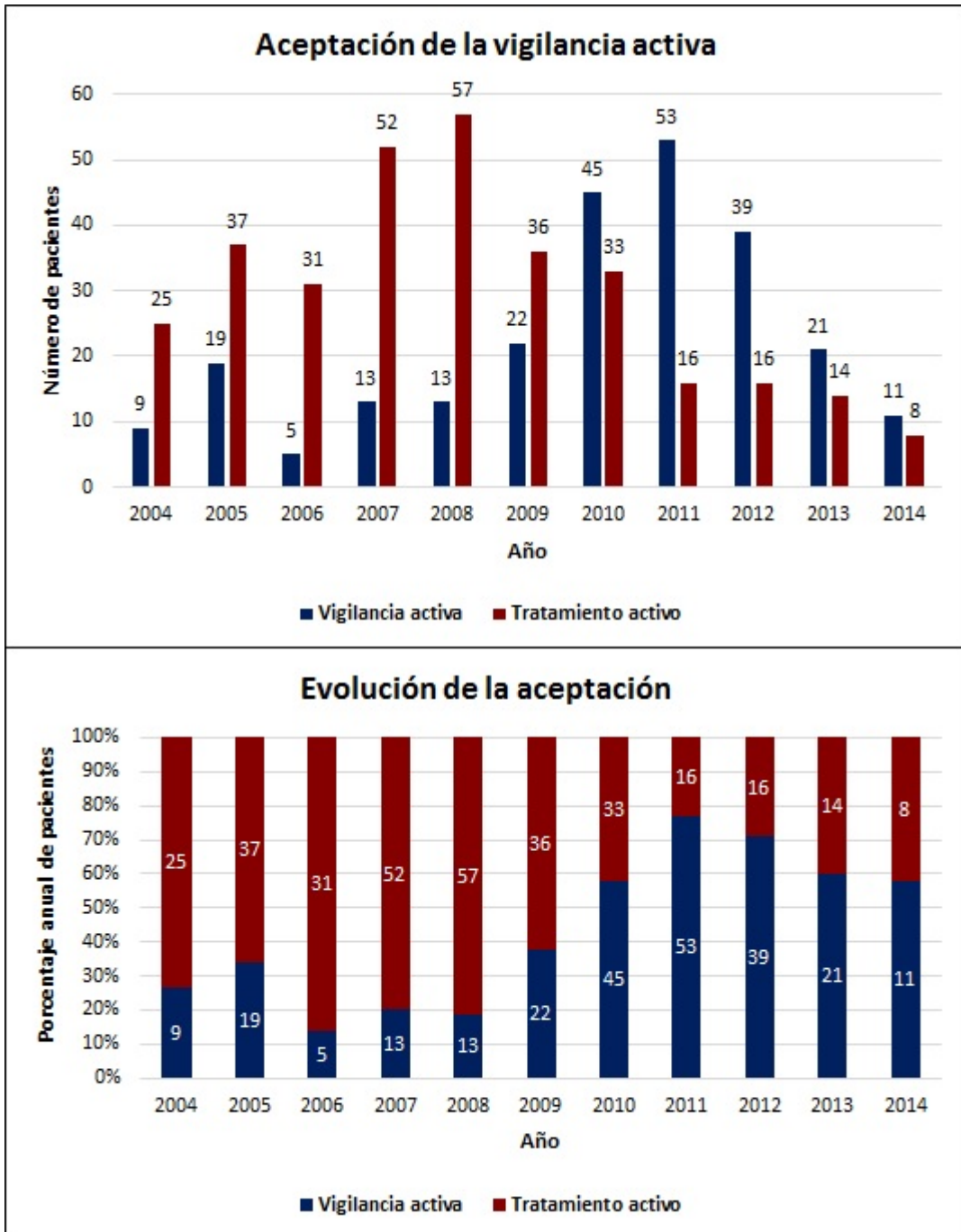
### 4.2.1. Aceptación del protocolo

#### 4.2.1.1. Pacientes incluidos en vigilancia activa durante los años del estudio

En la Figura 4. 2 se muestra el número de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo, desde el año 2004 al 2014, que han sido incluidos en el programa de vigilancia activa y el número de pacientes en los que se realizó tratamiento activo en el momento del diagnóstico y que, por tanto, no fueron incluidos en el programa.

Se observa un aumento progresivo de la proporción de pacientes que se han incluido en Vigilancia Activa a lo largo de los años de estudio, habiendo a partir de 2010 una proporción mayor de pacientes con aceptación de vigilancia activa que de pacientes con tratamiento activo, con un máximo en 2011 en el que se aplicó en el 76,8 % de los casos diagnosticados de cancer de prostata de bajo riesgo y estabilizandose en aproximadamente el 60 % en 2013 y 2014.

Si bien, el número total de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo ha disminuido en los últimos años por diversos motivos, la proporción de ellos que se incluyen en Vigilancia se mantiene estable entorno al 60%.



en

**Figura 4. 2.** *Representación gráfica de la aceptación de la vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata de bajo grado y evolución de la misma a lo largo de los años del estudio*

#### 4.2.1.2. Pacientes que han abandonado la vigilancia activa por decisión propia antes de la primera biopsia y en total, frente a los que han permanecido

Seis pacientes (2,4%) abandonaron el programa de vigilancia activa por decisión propia antes de la primera biopsia de seguimiento y 244 (97,6%) han permanecido en el programa. Ningún paciente ha abandonado por decisión propia el protocolo en ausencia de datos de reclasificación anatomopatológica en biopsia de seguimiento.

Además, hubo cuatro (1,6%) pacientes que cumplían criterios de reclasificación coincidiendo con su decisión de abandonar el protocolo. En estos casos se registró el deseo del paciente de salir del programa de vigilancia.

En total 10 ( 4%) pacientes han abandonado la vigilancia activa por decisión propia.

#### 4.2.1.3. Biopsias de seguimiento realizadas y distribución

El número de biopsias de seguimiento realizadas en los 250 pacientes en vigilancia activa (dato no disponible en dos casos) fue: una biopsia en 231 pacientes (92,4 %), dos biopsias en 102 pacientes (40,8 %), tres biopsias en 33 pacientes (13,2 %) y cuatro biopsias en 5 pacientes (2 %). Es decir, que todos los pacientes aceptan someterse a la realización de biopsias y, por tanto, cumplen con el protocolo de vigilancia activa, incluso, en algunos casos, el número de biopsias realizadas ya ha llegado a cuatro (Figura 4. 6).

La mediana de biopsias de seguimiento realizadas en los 231 casos disponibles fue de 1 ( min 1, max 4).

#### 4.2.1.4. Pacientes en los que se ha realizado al menos una biopsia

A 231 pacientes se les ha realizado al menos una biopsia de seguimiento, lo que corresponde al 92,4 % de los pacientes incluidos.

#### 4.2.1.5. Pacientes en los que no se ha realizado biopsia y motivos

A 19 pacientes (7,6 %) no se les ha realizado ninguna biopsia de seguimiento. Seis de ellos solicitaron tratamiento activo antes de la realización de la primera biopsia de seguimiento. En dos de ellos el PSA había aumentado en 1 ng/ml (manteniéndose en cualquier caso en cifras inferior a 10 ng/ml).

En tres casos se perdió el seguimiento antes de la realización de la primera biopsia.

En los restantes 10 casos los pacientes rechazaron o demoraron la realización de la biopsia por diversos motivos.

### 4.2.2. Resultados del programa de vigilancia activa

#### 4.2.2.1. Resultados de las biopsias de seguimiento

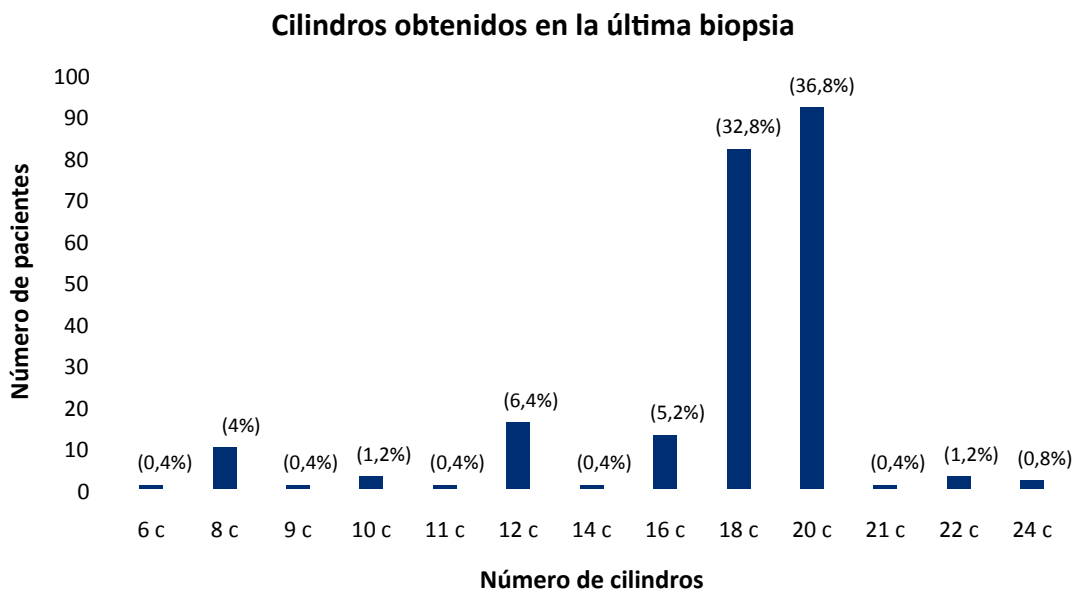
El número de biopsias de seguimiento realizadas y su distribución se han especificado en el apartado 4.2.1.3.

Se analizaron los resultados de las últimas biopsias de seguimiento realizadas a cada paciente como la biopsia que aporta la información para seguir o no en vigilancia activa en cada momento.

La localización del adenocarcinoma de próstata en la última biopsia (en los casos con este dato disponible) fue: 20 en la base, 20 en el tercio medio, 17 en el tercio lateral y 18 en el ápex. En 46 casos la localización del tumor fue bilateral.

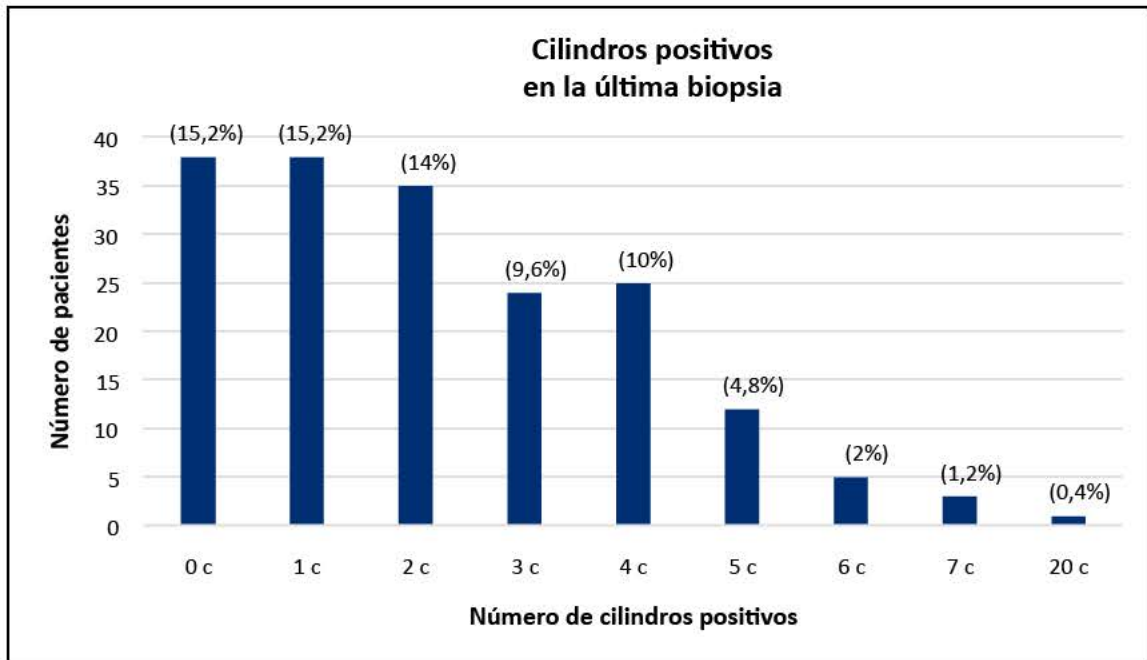
En la última biopsia de seguimiento, se biopsió la zona de transición en 190 de 230 pacientes, con resultado positivo en 34 casos. Las biopsias de la zona periférica fueron positivas en 143 pacientes. En el resto de los pacientes el resultado fue negativo.

El número de cilindros obtenidos en la última biopsia fue de 6 a 24, con la distribución que se muestra en la Figura 4. 3 (dato no disponible en 24 casos).



**Figura 4. 3.** *Número de cilindros obtenidos en la última biopsia de seguimiento en 231 pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo.*

El número de cilindros positivos encontrados en la última biopsia se muestran en la Figura 4. 4. El número de pacientes en los que se registró esta evaluación fue de 181 en total. En 38 de 181 pacientes (15,2 %) no se detectó ningún cilindro afectado.



**Figura 4. 4.** Representación gráfica del número de cilindros positivos encontrados en la última biopsia de 181 pacientes en vigilancia activa por cáncer de próstata de bajo grado

El porcentaje de afectación mínimo de los cilindros positivos de la última biopsia fue del 5 %, en 27 pacientes, y el máximo del 98 %, en un solo paciente.

Los resultados anatomopatológicos de la última biopsia realizada en los pacientes en vigilancia activa y los datos clínicos encontrados se muestran en la Tabla 4. 6 y la Figura 4. 5).

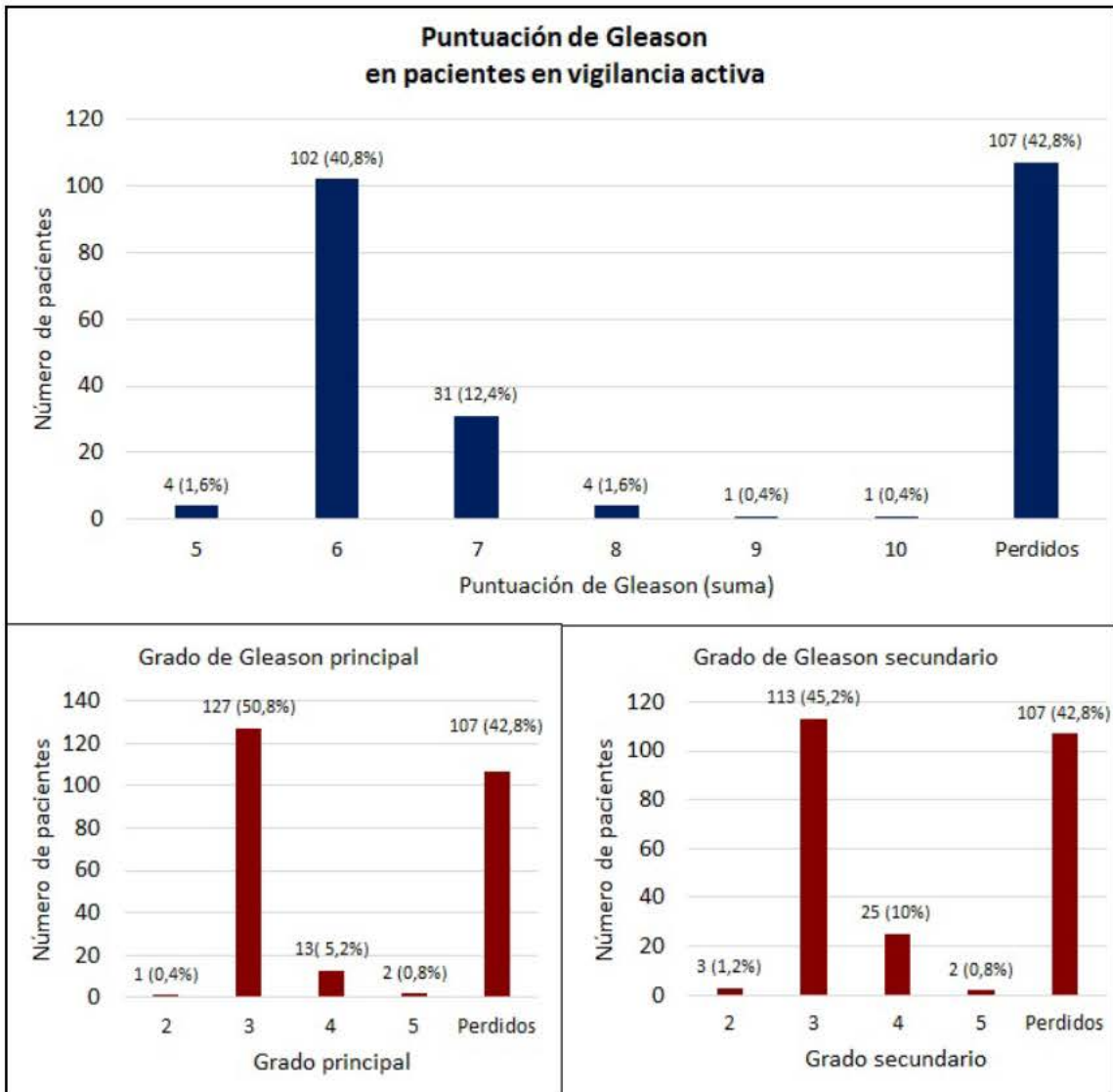
**Tabla 4. 6. Resultados clínicos y anatomopatológicos obtenidos en la última biopsia realizada en los pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo**

	n (ND)	Media	DE	Mín.	Máx.	Mediana
<b>Volumen de la próstata (cm<sup>3</sup>)</b>	228 (22)	50,12	27,24	14,7	210,0	42,85
<b>PSA (ng/ml)</b>	231 (19)	11,86	44,51	0,2	679,0	7,47
<b>Nº cilindros</b>	226 (24)	17,70	3,39	6	24	18,0
<b>Nº cilindros positivos</b>	181 (69)	2,27	2,22	0,0	20,0	2,0
<b>% afectación de cilindros</b>	143 (107)	25,74	22,92	5	98	17
<b>Nº cilindros positivos, lado derecho</b>	242 (8)	0,78	0,87	0	5	1,0
<b>Nº cilindros positivos, lado izquierdo</b>	143 (107)	1,46	1,61	0	10,0	1,0
<b>Puntuación de Gleason (principal+ secundario)</b>	143 (107)	6,29	0,66	5,0	10,0	6,0
<b>Grado de Gleason principal</b>	143 (107)	3,11	0,37	2,0	5,0	3,0
<b>Grado de Gleason secundario</b>	143 (107)	3,18	0,46	2,0	5,0	3,0

*DE: desviación estándar. DPSA: densidad de PSA = PSA (ng/ml)/volumen de la próstata.*

*ND: dato no disponible.*

La puntuación de Gleason y los patrones principal y secundario encontrados en la última biopsia realizada en los pacientes de la cohorte se muestran en la Figura 4. 5.



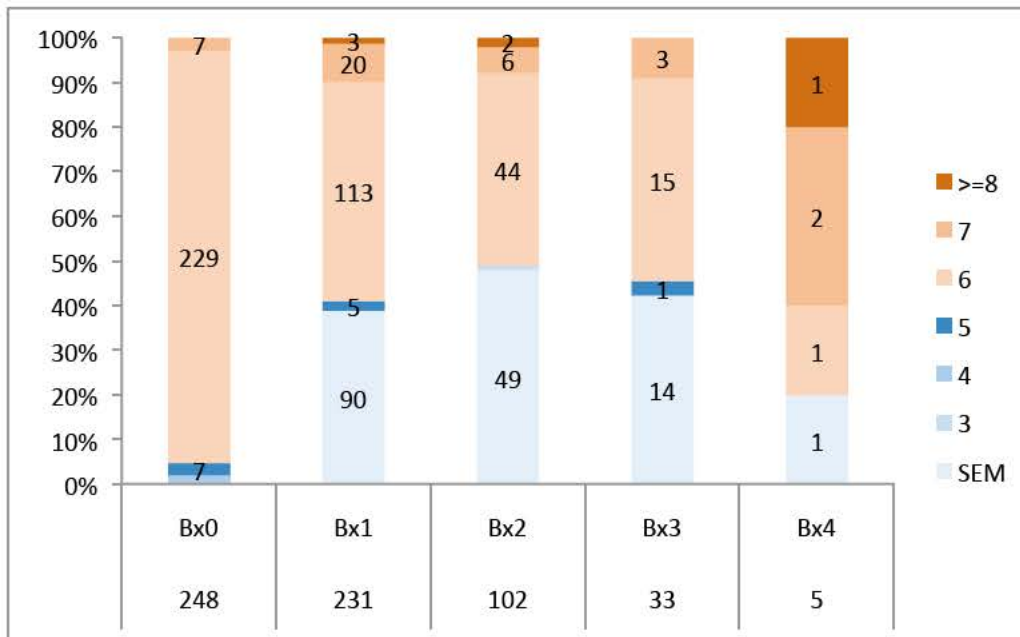
**Figura 4. 5.** Distribución de la puntuación de Gleason en la última biopsia realizada en los pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata.

ND: información no disponible.

#### 4.2.2.2. Reclasificación con respecto a la biopsia diagnóstica

Los resultados de las biopsias de seguimiento en los pacientes en vigilancia activa del cáncer de próstata de bajo riesgo se muestran en la Figura 4. 6. En ella se identifica la reclasificación del grado de gleason en las biopsias a lo largo del tiempo con respecto a la biopsia diagnóstica. Se observa que entre el 40 y 50 % de las biopsias de seguimiento

tienen resultado sin evidencia de malignidad y se mantiene estable el porcentaje de biopsias con aumento de Gleason. En la Figura 4. 7 se indica el porcentaje de pacientes tratados tras reclasificación en relación al número de biopsia respecto del total de pacientes que abandonaron vigilancia activa durante el estudio.



		S.E.M.	G 3	G 4	G 5	G 6	G 7	G >=8
248	Bx0		1	4	7	229	7	
231	Bx1	90			5	113	20	3
102	Bx2	49	1			44	6	2
33	Bx3	14			1	15	3	
5	Bx4	1				1	2	1

**Figura 4. 6.** Representación gráfica de los resultados de las biopsias de seguimiento de los pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo.

Bx0: biopsia inicial. Biopsias de seguimiento: Bx1, primera biopsia; Bx2, segunda biopsia; Bx3: tercera biopsia y Bx4: cuarta biopsia. SEM: Sin Evidencia de malignidad. G: Grado suma de Gleason



**Figura 4. 7.** Representación gráfica del porcentaje de pacientes que abandonaron la vigilancia activa a lo largo del seguimiento en relación con el número de biopsia.

*Bx0: biopsia inicial. Biopsias de seguimiento: Bx1, primera biopsia; Bx2, segunda biopsia; Bx3: tercera biopsia y Bx4: cuarta biopsia.*

#### 4.2.2.3. Pacientes que han recibido tratamiento después de una biopsia de seguimiento

En 81 pacientes (35%) de 231 la biopsia de seguimiento dio como resultado una reclasificación anatomopatológica con indicación de tratamiento. Se realizó tratamiento activo en 78 pacientes y los otros tres rechazaron el tratamiento. El momento en el que recibieron tratamiento activo en relación al número de biopsia de seguimiento realizada se muestra en la Tabla 4. 7, la mayoría (64,3 %) fue tras la primera biopsia de seguimiento. Hubo 19 pacientes (7,6%) en los que no se realizó ninguna biopsia de seguimiento; sin embargo, seis de estos pacientes recibieron tratamiento por decisión propia antes de la biopsia de seguimiento programada.

**Tabla 4. 7. Momento en el que los 84 pacientes recibieron tratamiento activo en relación con el número de biopsia.**

		Tratamiento Activo		Total N(%)
		Sí N (%)	No N(%)	
Número de biopsia de seguimiento	0	6 (31,6)	13 (68,4)	19 (100)
	1	54 (41,8)	75 (58,2)	129 (100)
	2	13 (18,8)	56 (81,2)	69 (100)
	3	8 (28,6)	20 (71,4)	28 (100)
	4	3 (60)	2 (40)	5 (100)
Total		84	166	250

#### 4.2.2.4. Pacientes que continúan en vigilancia activa

En el momento de la realización de este análisis, permanecerían en vigilancia activa 151 casos ( 60,4%).

#### 4.2.2.5. Pacientes que han recibido tratamiento activo

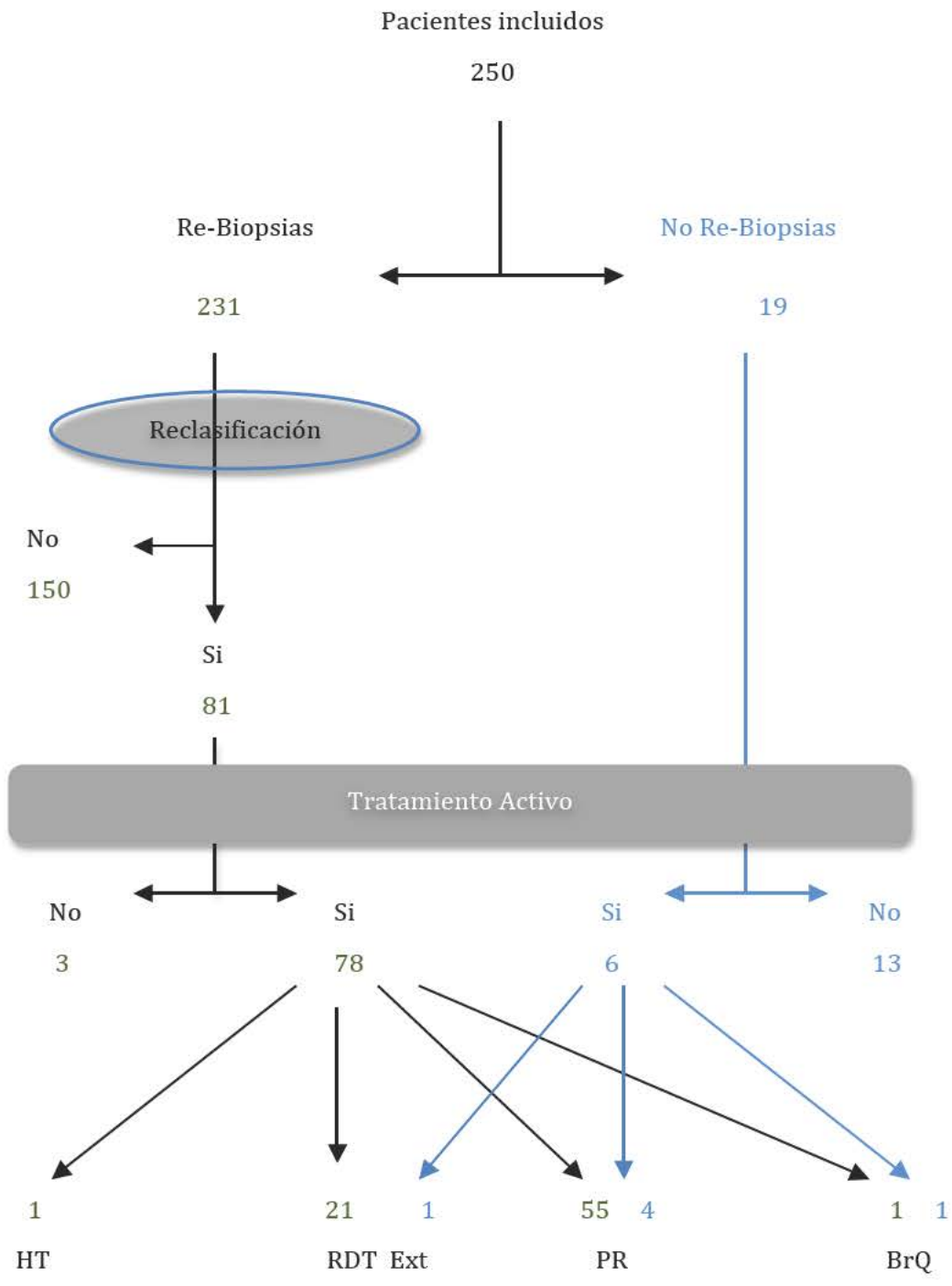
De los 250 pacientes del programa de vigilancia activa, 84 pacientes (33,6 %) salieron de Vigilancia Activa y se indicó tratamiento. En seis casos (2,4 %) se realizó tratamiento quirúrgico por hiperplasia benigna de próstata mientras permanecían en Vigilancia Activa.

#### 4.2.2.6. Tasa de tratamiento por personas-año

La tasa de tratamiento activo por cada 100 personas-año fue de 9,3 (IC 95 %: 7,5-11,5).

#### 4.2.2.7. Motivo para el tratamiento activo

Los motivos por los que los 84 pacientes abandonaron el programa de vigilancia activa y se indicó tratamiento se detallan en la Tabla 4. 8. En el resto, 166 pacientes, no se realizó tratamiento activo. En la Figura 4. 8 se representan las actuaciones realizadas a lo largo del seguimiento de los 250 pacientes.



**Figura 4. 8.** Representación gráfica de las actuaciones realizadas a lo largo del seguimiento de los 250 pacientes en vigilancia activa.

HT: hormonoterapia. RDT Ext: radioterapia externa. PR: prostatectomía radical. BrQ: braquiterapia.

**Tabla 4. 8.** *Motivos para la aplicación de tratamiento en 84 pacientes en vigilancia activa del cáncer de próstata de bajo riesgo*

Motivo	n (%)
Decisión del paciente	10 (4,0)
Progresión del número de cilindros	19 (7,6)
Progresión de la puntuación de Gleason	9 (3,6)
Progresión del número de cilindros y puntuación de Gleason	15 (6,0)
Progresión del PSA	3 (1,2)
Biopsia de saturación inicial*	28 (11,2)

*\* Los pacientes que recibieron tratamiento por reclasificación en una primera biopsia precoz, en los casos con biopsia inicial diagnóstica con 8 cilindros o menos.*

#### 4.2.2.8. Pacientes que han pasado a observación

Diez pacientes pasaron a observación debido a su edad o a la existencia de enfermedades concomitantes. En estos casos, aunque la enfermedad progrese, no se aplica tratamiento curativo, solo si aparecen síntomas se administra tratamiento hormonal.

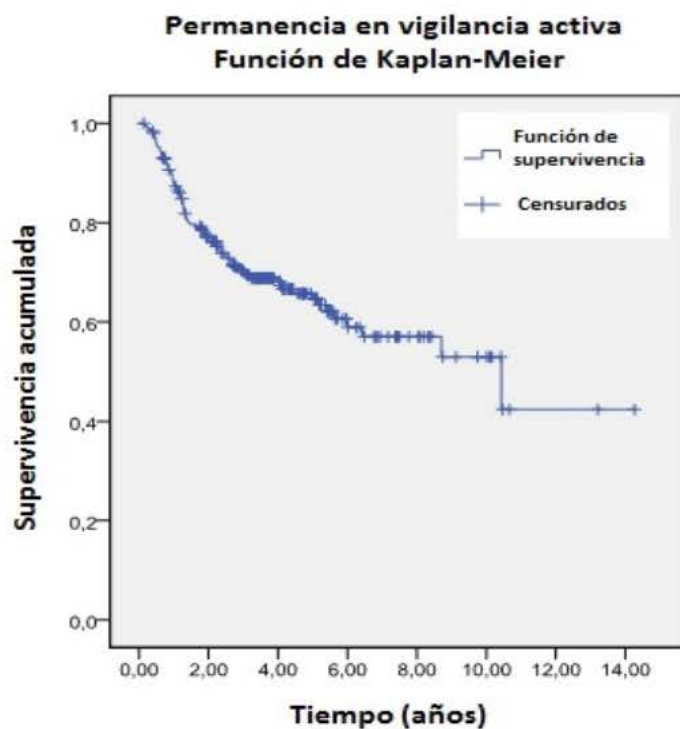
#### 4.2.2.9. Tiempo hasta el tratamiento

La supervivencia libre de tratamiento de los pacientes en vigilancia activa, es decir, aquellos en los que no se ha aplicó tratamiento radical a lo largo del tiempo de seguimiento fue (Tabla 4. 9): 88,15 % al año, 70,46 % a los 3 años, 65,73 % a los 5 años

y 52,95 % a los 10 años. La curva de supervivencia sin tratamiento se representa en la Figura 4. 9.

**Tabla 4. 9.** *Supervivencia libre de tratamiento en los pacientes del programa de vigilancia activa*

Tiempo en años	n	Eventos (n)	Probabilidad de supervivencia libre de tratamiento	Error estándar	IC 95 %
1	213	29	0,8815	0,02	0,8340-0,9161
3	136	40	0,7046	0,03	0,6411-0,7591
5	62	7	0,6573	0,03	0,5880-0,7179
10	10	7	0,5295	0,05	0,4123-0,6337



**Figura 4. 9.** *Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de la permanencia en vigilancia activa.*

#### 4.2.2.10. Análisis de la supervivencia

Durante el periodo de seguimiento hubo 15 casos perdidos, 12 de los cuales estaban en vigilancia activa, es decir, que no habían recibido tratamiento activo. Además se produjeron tres éxitos por causas distintas al cáncer de próstata, que acontecieron cuando los pacientes seguían en el programa de vigilancia activa.

##### 4.2.2.10.1. Supervivencia global

Entre los 250 pacientes incluidos en el programa de vigilancia activa hubo, como se ha mencionado anteriormente, tres éxitos (eventos en la Tabla 4. 10). Ninguno de estos tres pacientes recibió tratamiento activo, ya que fallecieron antes de abandonar el programa.

La supervivencia global de la cohorte de pacientes en vigilancia activa fue: 99,6 % al año de inclusión en el programa, 99,13 % a los 3 años y 98,43 % a los 5 años y 10 años (Tabla 4. 10).

**Tabla 4. 10.** *Supervivencia global de la cohorte de pacientes en vigilancia activa del cáncer de próstata de bajo riesgo.*

Tiempo (años)	n	Eventos	Probabilidad	IC 95%
1	240	1	0,996	0,9717-0,994
3	192	1	0,9913	0,9657-0,9978
5	99	1	0,9843	0,9502-0,9951
10	19	0	0,9843	0,9502-0,9951

*IC: intervalo de confianza.*

#### 4.2.2.10.2. Supervivencia cáncer-específica

La supervivencia cáncer-específica fue del 100 %. No hubo ningún caso de muerte por cáncer de próstata en la cohorte de pacientes.

#### 4.2.2.10.3. Supervivencia libre de progresión

La supervivencia libre de progresión a enfermedad metastásica fue del 100 %, ya que no hubo ningún caso en la cohorte.

Se produjo un caso de progresión de PSA, que se trató con hormonoterapia por progresión del PSA y puntuación de Gleason 9 de la biopsia.

#### 4.2.3. Estudio de factores predictivos

##### 4.2.3.1. Análisis univariante de factores predictivos de reclasificación

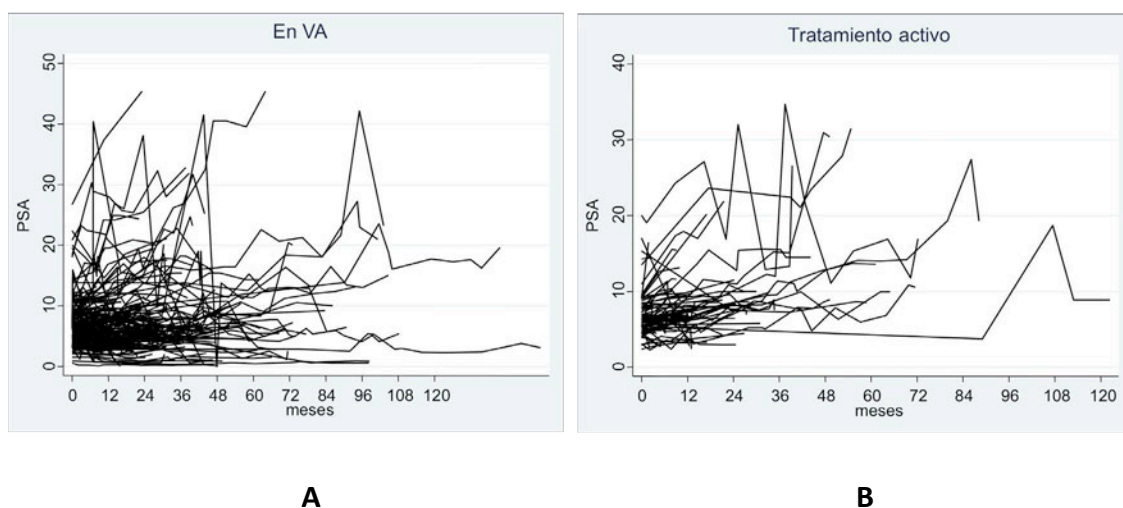
Se ha analizado la posible asociación de una serie de variables al diagnóstico con el tiempo de permanencia en el programa de vigilancia activa (Tabla 4. 11.).

También se realizó un análisis para valorar el efecto del cambio en el PSA sobre el tiempo en vigilancia activa. No encontramos efecto estadísticamente significativo:  $p = 0,83$  HR 0,95 (IC95% 0,58-1,56) (Figura 4.10.).

**Tabla 4. 11.** Factores predictivos de reclasificación. Análisis univariante de regresión de Cox (85 eventos): asociación de variables al diagnóstico y el tiempo de permanencia en vigilancia activa

Variable	Significación (p)	HR	IC 95%
Edad	0,43	0,98	0,96-1,02
Volumen de la próstata (cm <sup>3</sup> )	0,07	0,99	0,98-1,00
PSA	0,86	1	0,94-1,05
PSA>10	0,23	0,64	0,31-1,33
DPSA	0,01	6,99	1,44-33,93
DPSA (por cada 0,1 ng/ml/cc)	0,01	1,21	1,04-1,42
Estadio T1 (n=9) o T2 (n=241)	0,03	2,23	1,07-4,63
Afectación bilateral de la próstata: Sí=30; No=213	0,93	1,03	0,52-2,06
Ausencia de Biopsia(s) previa(s): Sí=85; No=163	0,003	2,23	1,33-3,76
Nº cilindros de biopsia	0,03	0,95	0,90-1,00
Nº cilindros positivos	0,001	1,46	1,16-1,84
Más de 2 cilindros positivos	< 0,001	2,80	1,61-4,90
% afectación cilindros de biopsia	<0,0001	1,03	1,02-1,05
Puntuación de Gleason (suma de Gleason principal y secundario)	0,29	1,32	0,79-2,21

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.



**Figura 4. 10.** Representación gráfica del comportamiento del PSA durante el seguimiento en los pacientes que permanecieron en vigilancia activa (A) frente a los que precisaron tratamiento (B). No incluye los psa determinados posteriormente a la aplicación del tratamiento.

Los resultados del análisis univariante indican los siguientes factores predictivos sobre la permanencia en vigilancia activa:

- La densidad del PSA (DPSA): cuanto mayor es el valor de la DPSA, mayor probabilidad hay de abandono de la vigilancia activa ( $p = 0,01$ ). El HR se considera por cada aumento en 0,1
- El estadio tumoral: existe un mayor riesgo de abandono de la vigilancia activa para T2 que para T1 ( $p = 0,03$ ).
- Las biopsias previas: el no tener biopsias previas aumenta el riesgo de abandono de la vigilancia activa frente a tener biopsias previas ( $p = 0,003$ ).
- El número de cilindros de biopsia diagnóstica: cuanto menor es el número de cilindros de biopsia, mayor es el riesgo de abandono de la vigilancia activa ( $p = 0,03$ ).

- El número de cilindros de biopsia positivos: cuanto mayor es el número de cilindros de biopsia afectados, mayor es el riesgo de abandono de la vigilancia activa ( $p = 0,001$ )
- La presencia de más de dos cilindros positivos: constituye un mayor riesgo de abandono de la vigilancia activa ( $p < 0,001$ )
- El porcentaje de afectación de los cilindros de biopsia: cuanto mayor es la afectación tumoral de los cilindros, mayor es la probabilidad de salida de la vigilancia activa ( $p < 0,0001$ ).

#### 4.2.3.2. Análisis multivariante de factores predictivos de reclasificación

En el análisis multivariante de los factores predictivos de reclasificación se encontraron los resultados que se muestran en la Tabla 4. 12.

El índice “c” de Harrell del modelo multivariante fue de 0,71.

**Tabla 4. 12.** Factores predictivos de reclasificación. Análisis multivariante de regresión de Cox (85 eventos): asociación de variables al diagnóstico y el tiempo de permanencia en vigilancia activa

	Significación (p)	HR	IC 95 % para HR
Edad	0,188	0,98	0,94-1,01
PSA > 10	0,118	0,48	0,19-1,20
DPSA (cada aumento en 0,1 ng/ml/cc)	< 0,001	1,46	1,20-1,78
Estadio T1 o T2	0,03	2,19	1,04-4,62
No Biopsias previas	0,002	2,55	1,42-4,56
Más de 2 cilindros positivos	0,003	2,42	1,35-4,34
% afectación biopsia diagnóstica	< 0,001	1,03	1,01-1,04

DPSA: densidad de PSA. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

En el análisis multivariante se encontraron las siguientes variables independientes como factores predictivos de reclasificación del cáncer de próstata de bajo riesgo: el valor de DPSA al diagnóstico ( $p < 0,001$ ), el estadio T2 frente a T1 ( $p = 0,03$ ), la ausencia de biopsias previas a la diagnóstica ( $p = 0,002$ ), la presencia al diagnóstico de más de dos cilindros positivos ( $p = 0,003$ ) y un mayor porcentaje de afectación de la biopsia al diagnóstico ( $p < 0,001$ ).

#### 4.2.4. Resultados y evolución de los pacientes tratados

##### 4.2.4.1. Modalidad de tratamiento

Los tipos de tratamiento aplicados en los pacientes que abandonaron el programa de vigilancia activa fueron: tratamiento quirúrgico, radioterapia, tratamiento hormonal o braquiterapia (Tabla 4. 13. ).

**Tabla 4. 13.** *Modalidad de tratamiento en los 84 pacientes que abandonaron el programa de vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo grado*

Tipo de tratamiento	n (%)
Tratamiento quirúrgico (prostatectomía radical)	59 (23,6)
Radioterapia	22 (8,8)
Tratamiento hormonal	1 (0,4)
Braquiterapia	2 (0,8)

#### 4.2.4.2. Tratamiento quirúrgico. Prostatectomía radical

En 59 de los 84 pacientes que abandonaron el programa de vigilancia activa se indicó tratamiento quirúrgico. Se dispone de los datos de 58 pacientes de los que se realizó prostatectomía radical. En el paciente restante el tratamiento quirúrgico se aplazó y en el momento de este análisis está programada la realización del mismo.

La edad media de los pacientes operados fue 65,7 años (DE: 4,23), con un rango de 54,4 a 72,9 años. La media del PSA de los pacientes operados fue 7,1 ng/ml (DE: 3,0), con un rango de 2,39 a 17,0 ng/ml (Tabla 4. 14. ).

En siete pacientes (12%) se realizó linfadenectomía ilíaca en el momento de la prostatectomía. No se realizó linfadenectomía ampliada en ningún caso.

En 22 (37,9 %) de los 58 pacientes: se realizó la técnica de preservación de bandeletas neovasculares.

Las complicaciones por la realización de la prostatectomía radical en 11 pacientes fueron: un caso de drenaje prolongado, un caso de retención aguda de orina, dos casos de infección del tracto urinario, un caso de infección del tracto urinario con fiebre, un caso con problemas relacionados con la herida, tres casos de obstrucción intestinal, un caso de complicaciones médicas y un caso con otras complicaciones.

Las complicaciones quirúrgicas según la clasificación de Clavien-Dindo fueron: seis pacientes con grado 1, tres pacientes con grado 2 y un paciente con grado 3.

De los pacientes operados, hubo seis con enfermedades concomitantes. La comorbilidad en estos pacientes fue evaluada mediante la puntuación de Charlson: tres pacientes con puntuación 1, un paciente con puntuación 2 y dos pacientes con puntuación 3.

#### 4.2.4.2.1. Análisis de resultados de la pieza quirúrgica

El volumen medio tumoral fue de  $4,55 \text{ cm}^3$  (DE:  $6,10 \text{ cm}^3$ ). La puntuación de Gleason media fue 6,67 (DE: 0,62). No se detectó afectación tumoral de los ganglios linfáticos en ninguno de los siete pacientes en los que se realizó linfadenectomía (Tabla 4. 14. ).

**Tabla 4. 14.** Resultados clínicos y anatomopatológicos de los 58 pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical

	n (ND)	Media	DE	Mín.	Máx.	Mediana
<b>Edad</b>	58 (0)	65,76	4,23	54,41	72,96	65,98
<b>PSA (ng/ml)</b>	56 (2)	7,17	3,01	2,39	17,00	6,72
<b>Volumen del tumor (cm<sup>3</sup>)</b>	49 (9)	4,55	6,10	0,30	30,60	2,30
<b>Puntuación de Gleason (suma)</b>	58 (0)	6,77	0,62	5	8	7
<b>Ganglios linfáticos positivos</b>	7 (-)	-	-	-	-	-

DE: desviación estándar. PSA: antígeno prostático específico (prostate-specific antigen). ND: dato no disponible.

El número de ganglios linfáticos extraídos en la prostatectomía radical, en los siete pacientes con invasión tumoral de los mismos, fue: un ganglio en un paciente, tres ganglios en un paciente, cuatro ganglios en dos pacientes, cinco ganglios en un paciente, ocho ganglios en un paciente y 11 ganglios en un paciente.

La puntuación de Gleason (suma) en la pieza quirúrgica de la prostatectomía fue: 5 en un paciente, 6 en 16 pacientes, 7 en 36 pacientes y 8 en cinco pacientes.

El estadio pT en los 58 pacientes con prostatectomía fue: 11 pacientes en estadio pT2a, dos pacientes en pT2b, 33 pacientes en pT2c, nueve pacientes en pT3a (el tumor

sobrepasa la cápsula prostática) y tres pacientes en pT3b (afectación de vesículas seminales).

En el análisis microscópico de la pieza quirúrgica se observaron márgenes positivos en 18 casos ( 31%).

El número de ganglios extraídos fue: uno en un paciente, tres en un paciente, cuatro en dos pacientes, cinco en un paciente, ocho en un paciente y once en un paciente. En todos los casos el resultado fue negativo, sin invasión de ganglios linfáticos.

#### 4.2.4.2.2. Análisis de la evolución y la supervivencia

En seis ( 10,3%) de los 58 pacientes tratados con prostatectomía radical se produjo recidiva bioquímica. Los tratamientos aplicados en estos pacientes fueron: en cuatro pacientes se administró radioterapia de rescate o adyuvante tras la prostatectomía, en un paciente se administró hormonoterapia intermitente.

En dos pacientes se produjo recidiva bioquímica después del tratamiento radioterápico. Uno de ellos se trató con hormonoterapia.

Las dosis de radioterapia administradas variaron entre 66 Gy y 70 Gy.

#### 4.2.4.3. Radioterapia radical

En 24 de los 84 pacientes ( 28,6%) que abandonaron el programa de Vigilancia Activa se aplicó radioterapia. En dos de estos pacientes se aplicó braquiterapia.

Las dosis de radioterapia administradas variaron entre 66 Gy y 78 Gy.

#### 4.2.4.3.1. Análisis de la evolución y la supervivencia de pacientes tratados con radioterapia

Dentro de los 24 pacientes tratados con radioterapia o braquiterapia radicales hubo dos casos de recidiva bioquímica del PSA, en 12 casos no hubo recidiva y en los otros 10 casos se desconoce el dato. Ninguno de los pacientes con recidiva bioquímica recibió tratamiento de rescate.

#### 4.2.4.4. Tratamiento hormonal

Cuatro pacientes recibieron tratamiento hormonal: un paciente por reclasificación en alto riesgo y edad avanzada, dos por progresión bioquímica después de radioterapia de rescate tras prostatectomía y otro por progresión de PSA postquirúrgica.

Cinco pacientes recibieron terapia hormonal neoadyuvante antes de la radioterapia.

#### 4.2.5. Análisis de subgrupos de pacientes

Como se ha mencionado en el apartado material y métodos de este estudio, se incluyeron pacientes por voluntad propia que no cumplían estrictamente los criterios especificados. En el Anexo 1 se especifica el número de casos incluidos en el estudio en función del cumplimiento de cada uno de los criterios de selección.

##### 4.2.5.1. Pacientes con Gleason 7

Dentro de la cohorte hubo siete pacientes que no cumplían los criterios de vigilancia activa generalmente establecidos. Sin embargo, estos casos también se han descrito en la literatura científica, pacientes que por diversas razones —edad avanzada,

enfermedades concomitantes o preferencia del paciente— se incluyen en un programa de vigilancia activa en lugar de aplicarles un tratamiento radical. Por este motivo se han incluido en el estudio.

Estos siete pacientes tenían una puntuación de Gleason 7 y sus características se muestran en la Tabla 4. 15. . Dos de ellos recibieron tratamiento activo: uno tratamiento quirúrgico y el otro radioterapia; los motivos fueron: la progresión de PSA en uno y la biopsia de saturación inicial en el otro.

**Tabla 4. 15.** *Características de los siete pacientes con puntuación de Gleason 7.*

	Media	DE	Mín.	Máx.	Mediana
Tiempo de seguimiento (años)	5,51	4,01	0,72	10,39	5,36
Edad	69,77	3,70	62,35	73,94	70,61
PSA (ng/ml)	7,52	3,27	4,15	13,50	7,20
DPSA	0,19	0,07	0,12	0,33	0,16
Nº cilindros	13,86	5,49	8	19	18,0
Nº cilindros positivos	2,14	1,21	1	4	2,0
% afectación de los cilindros	18,57	8,99	5	30	20,0

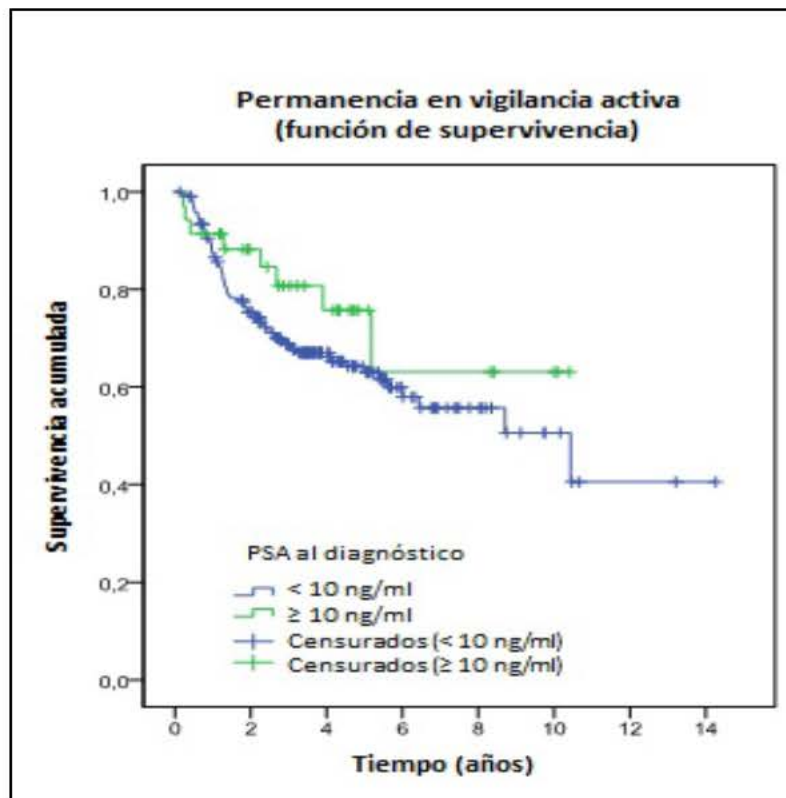
*DE: desviación estándar. DPSA: densidad de PSA = PSA (ng/ml)/volumen de la próstata.*

*PSA: antígeno prostático específico (prostate-specific antigen). ND: dato no disponible.*

#### 4.2.5.2. Pacientes con PSA mayor de 10 ng/ml al entrar en el programa

Se ha analizado si la permanencia en el programa de vigilancia activa tiene relación con la concentración de PSA en el momento de entrar en el programa de vigilancia activa.

Hubo 215 pacientes con PSA < 10 ng/ml y 35 con PSA  $\geq$  10 ng/ml. En el análisis de regresión de supervivencia no hubo diferencia significativa ( $p = 0,23$ ; HR: 0,640; IC 95%: 0,309-1,328) y, por tanto, la presencia de una concentración de PSA menor o mayor de 10 ng/ml en el momento de entrar en el programa no influye significativamente en la permanencia en el mismo (Figura 4. 11) .

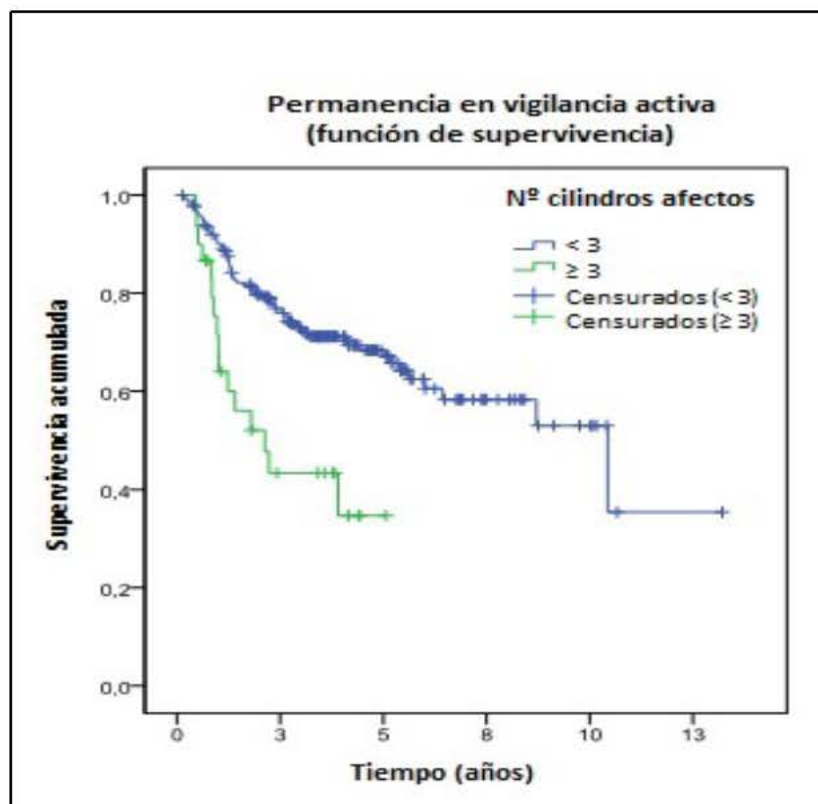


**Figura 4. 11.** Representación gráfica del análisis de tiempo de permanencia en vigilancia activa en pacientes con PSA al diagnóstico menor 10 ng/ml y mayor o igual de 10 ng/ml en el momento de la inclusión en el programa de vigilancia activa.

#### 4.2.5.3. Pacientes con más de dos cilindros de biopsia afectos

Se ha analizado si la permanencia en el programa de vigilancia activa tiene relación con un número de cilindros de biopsia con cáncer menor de tres, o igual o mayor de tres en el momento de entrar en el programa de vigilancia activa.

Hubo 214 pacientes con un máximo de dos cilindros y 30 con tres o más cilindros afectados por cáncer (dato no disponible en 6 casos). El tiempo de permanencia en el programa de vigilancia activa fue menor en los pacientes con un número de cilindros positivos  $\geq 3$  en el momento de entrada en el programa de vigilancia activa, frente a los pacientes con un número inferior a tres cilindros afectados, con una diferencia significativa,  $p < 0,0001$  (HR: 2,811; IC: 1,613-4,897)(Figura 4. 12).



**Figura 4. 12.** Representación gráfica del análisis de tiempo de permanencia en vigilancia activa en pacientes con < 3 cilindros afectados o ≥ 3 cilindros afectados en el momento de la inclusión.

#### 4.2.5.4. Subgrupos etarios

Se ha realizado un análisis de la permanencia de los pacientes en vigilancia activa por grupos de edad al diagnóstico: menores de 60, de 60 a 70 y mayores de 70 años.

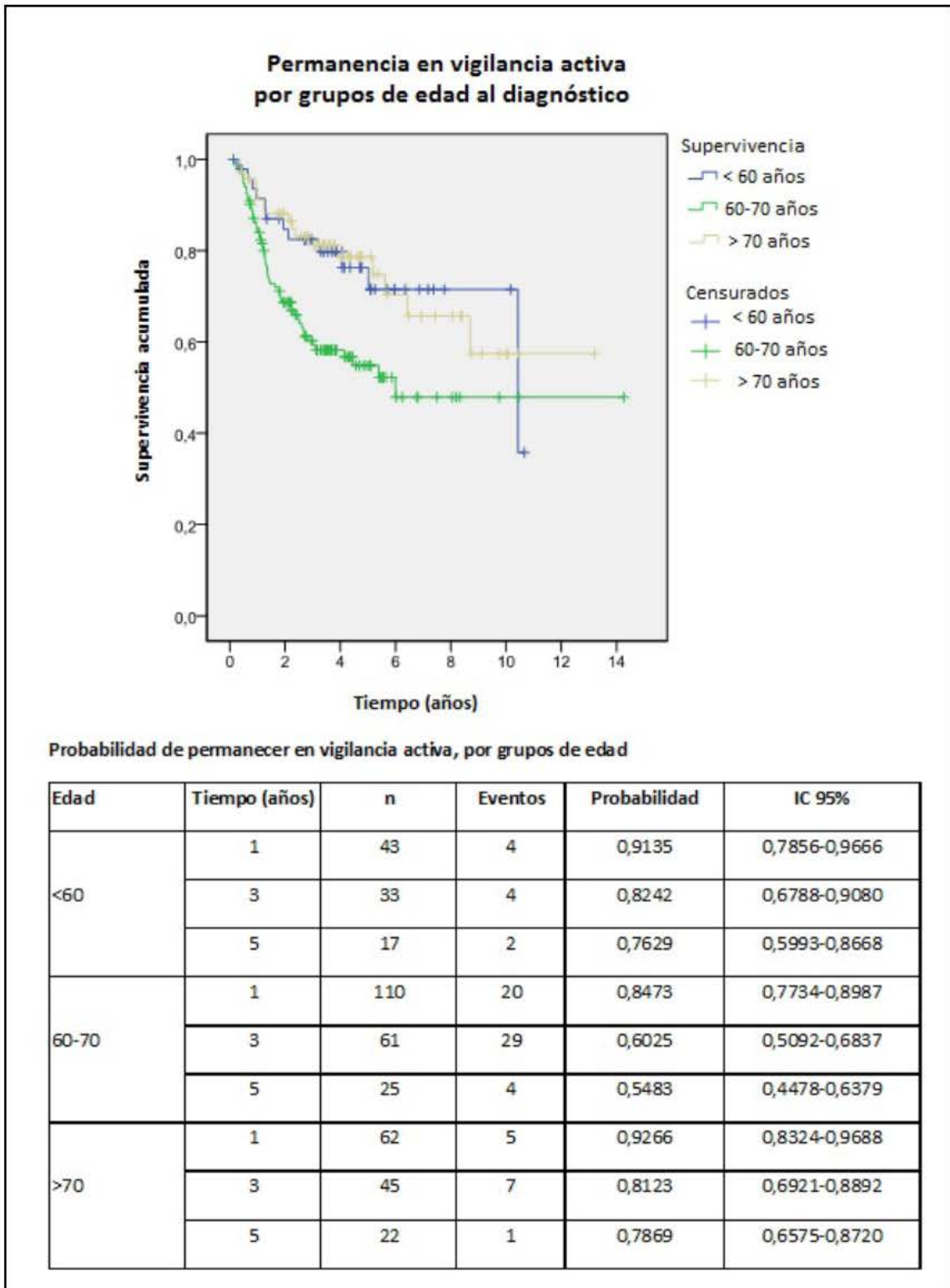
El resumen de resultados para el análisis de regresión de supervivencia mediante *log-rank* (Mantel-Cox) se muestra en la Tabla 4. 16. y el resultado de las comparaciones generales fue:  $\chi^2 = 10,64$ , significación estadística (dos grados de libertad)  $p = 0,005$ .

**Tabla 4. 16.** Datos del análisis de regresión long-rank (Mantel-Cox)

Edad al diagnóstico (años)	n	Eventos* (n)	Censurados** n (%)
< 60	48	12	36 (75,0)
60-70	132	55	77 (58,3)
>70	70	17	53 (75,7)
Total	250	84	166 (66,4)

\*Eventos: pacientes que abandonaron la vigilancia activa. \*\*Censurados: los pacientes en los que se perdió el seguimiento fueron censurados en el momento de la última visita recogida en la base de datos.

En las curvas de supervivencia (Figura 4. 13) se observa un mayor descenso de la supervivencia en el grupo de 60 a 70 años, en los años 1, 3 y 5, que en los otros dos grupos, y, por tanto, la probabilidad de permanecer en el programa de vigilancia activa es menor en el grupo de de 60 a 70 años que en los grupos de menos de 60 y más de 70 años.



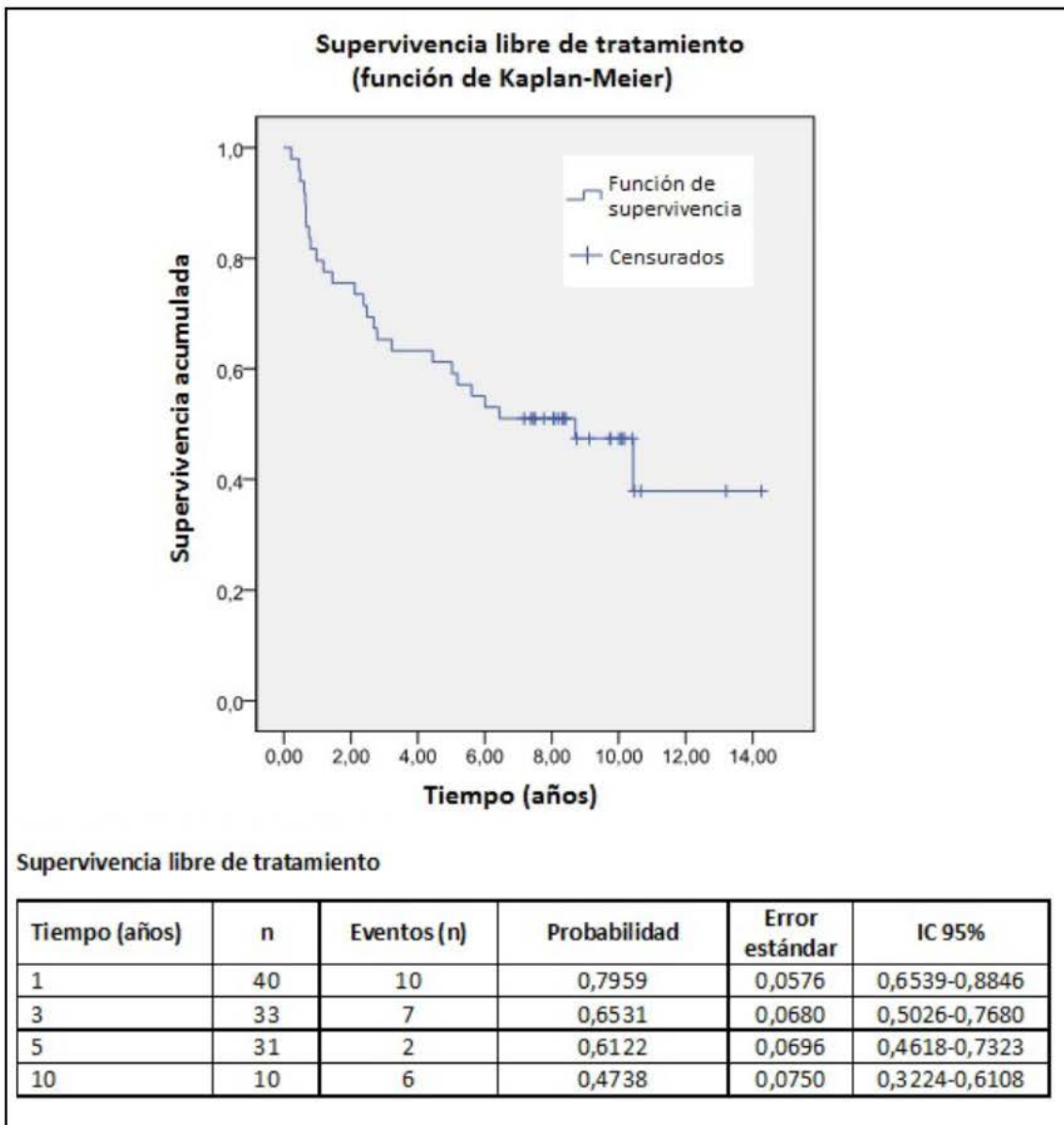
**Figura 4. 13.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la permanencia en vigilancia activa en tres grupos de edad: < 60, 60-70 y > 70 años.

#### 4.2.5.4. Pacientes con seguimiento más largo

Se han analizado los resultados en un grupo de 49 pacientes con un seguimiento más largo, superior a siete años. El tiempo medio de seguimiento fue 7,88 años (EE: 0,87; IC 95 %: 6-16-9,59) y la mediana del tiempo de seguimiento fue 8,07 años (EE: 2,10; IC 95 %: 4,58-12-82).

De estos 49 pacientes, 26 recibieron tratamiento activo: 15 tratamiento quirúrgico y 11 radioterapia. Los motivos por los que recibieron tratamiento fueron: decisión del paciente en tres casos, progresión del número de cilindros en dos casos, progresión de la puntuación de Gleason en cinco casos, progresión del número de cilindros y de la puntuación de Gleason en cuatro casos, progresión del PSA en tres casos y, por último, por biopsia de saturación inicial en nueve casos.

La supervivencia libre de tratamiento resultante, a partir del análisis de la función de Kaplan-Meier en pacientes con más de siete años de seguimiento, fue: 79,59 % en el primer año, 65,31 % a los tres años, 61,22 % a los cinco años y 47,38 % a los 10 años (Figura 4. 14).



**Figura 4. 14.** *Supervivencia libre de tratamiento en los pacientes de la cohorte de vigilancia activa con un seguimiento más largo*

## 5. Discusión

### 5.1. Aceptación y resultados oncológicos del programa de vigilancia activa en cáncer de próstata de bajo riesgo

Después de once años desde la implementación del protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata de bajo grado en el centro donde se ha hecho el estudio, los resultados indican un aumento progresivo de la proporción de pacientes que aceptan la vigilancia activa frente al tratamiento tras el diagnóstico. Además, las supervivencias global, cáncer-específica y libre de progresión de la serie son excelentes, permaneciendo libre de tratamiento activo un elevado porcentaje de pacientes a lo largo del periodo estudiado.

Se ha observado un aumento progresivo de la proporción de pacientes incluidos en el programa a lo largo de los años de estudio, habiendo a partir de 2010 una proporción mayor de pacientes con aceptación de vigilancia activa que de pacientes con tratamiento activo, hasta llegar a una estabilización, alcanzada en los últimos dos años. Por otra parte, el número total de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo de la cohorte ha disminuido en los últimos años, debido probablemente, a cambios en la asignación de la población de referencia al Hospital Universitario Fundación Alcorcón tras la apertura de otro hospital en la zona, el cual puede haber absorbido parte de los casos. Además, desde la apertura del hospital mencionado previamente, también ha disminuido el número de determinaciones de PSA solicitadas desde atención primaria y, como consecuencia, de solicitudes de biopsia.

### 5.1.1. Aceptación

El porcentaje de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo tratados con radioterapia o prostatectomía radicales ha disminuido en los últimos años gracias a los programas de vigilancia activa<sup>58</sup>. Ésta es una alternativa al tratamiento activo cada vez más consolidada en la práctica clínica en el ámbito internacional, pero aún no lo está en España<sup>87,88</sup>, por lo que cabe preguntarse si esto es debido a la falta de aceptación por parte de los pacientes.

Las cifras de aceptación de la vigilancia activa publicadas varían entre un 6-8 %<sup>83,84</sup> a un 57 %<sup>85</sup>. En el presente estudio se observa un aumento progresivo de la aceptación. A partir de 2010 más del 50 % de los pacientes candidatos a vigilancia activa de cáncer de próstata lo han aceptado (57 % en 2010 y 2014, 76 % en 2011, 71 % en 2012 y 60 % en 2013). Además, solo un 4 % de los pacientes decidió abandonarlo por decisión propia a lo largo del tiempo de seguimiento. Estos resultados son indicativos de la disposición favorable a la vigilancia activa por parte de los pacientes y, por tanto, confirman que es una alternativa factible en nuestro medio<sup>58</sup>.

El descenso del número de casos diagnosticados después de 2011 también podría deberse, en parte, a la moderación del uso de la prueba del PSA como método de cribado en atención primaria ocurrido tras la publicación del estudio PLCO<sup>8</sup> y especialmente del estudio ESRC<sup>9</sup>, y a las recomendaciones subsecuentes sobre el uso del PSA para el cribado poblacional del cáncer de próstata<sup>11,12</sup>. Pero se explica fundamentalmente por el descenso de la población atendida en el hospital de este estudio, tras la reasignación de parte de la misma a un nuevo centro hospitalario.

Sin embargo, pese al descenso en número total de pacientes, la proporción de ellos con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo que optaron por la vigilancia

activa frente a los tratamientos radicales se mantiene estabilizada en este estudio. Esto podría ser el resultado de la madurez del protocolo de vigilancia activa a lo largo del tiempo tras su implementación.

En el cáncer de próstata de bajo riesgo hay que tener en cuenta que la ansiedad que provoca la incertidumbre acerca del comportamiento del tumor en un futuro cercano, o el miedo a perder la oportunidad de una curación definitiva, hace que algunos pacientes elijan un tratamiento curativo inmediato, rechazando el programa de vigilancia activa.

Aunque en los pacientes de la cohorte no se utilizó un cuestionario, ni ningún otro método de medición de la ansiedad de los enfermos o de los familiares directos, hay que indicar que cuando se produjo una situación de ansiedad, desconfianza o inseguridad por una posible pérdida de oportunidad de tratamiento, el paciente lo transmitió y fue tratado. Las tasas de abandono del programa de vigilancia activa por ansiedad o decisión propia según las series publicadas son de 5-10 %<sup>92</sup> y del 20 % en el reciente metanálisis de Simpkin et al<sup>93</sup>.

En la presente serie, de los 10 (4 %) pacientes que abandonaron el programa de vigilancia activa por decisión propia, cuatro (1,6%) tuvieron también motivos de tratamiento activo por los hallazgos de la biopsia y seis (2,4 %) lo hicieron antes de la primera biopsia de seguimiento; es decir, que la mayoría de los abandonos por decisión propia sucedieron al inicio del programa. Esto mismo ha sido señalado por otros autores: una vez que el paciente ha optado por la vigilancia activa, es infrecuente que decida cambiar por un tratamiento radical a corto plazo<sup>94</sup>. De hecho, los estudios

sobre ansiedad en los pacientes que siguen programas de vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo muestran un grado de ansiedad bajo<sup>95,96</sup>.

La incorporación de protocolos de vigilancia activa en la práctica clínica habitual puede conllevar ciertas dificultades. En el caso del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, el equipo de urólogos también cuenta con experiencia en la vigilancia activa del cáncer de vejiga de bajo grado, y, concretamente, en el grupo de pacientes con carcinoma de vejiga recidivante sin invasión muscular<sup>97</sup> los resultados, hasta el momento, indican que este tipo de abordaje es seguro, con un riesgo mínimo de progresión tumoral, y que reduce el número de intervenciones quirúrgicas. Esta experiencia acumulada relativa al manejo conservador en otras enfermedades también ha contribuido a la implantación del programa. En la que el convencimiento del beneficio de su aplicación por parte de los profesionales del equipo es fundamental para su utilización en la práctica y para su continuo desarrollo.

Los resultados de una buena aceptación de la vigilancia activa implican, a su vez, que el programa evita el sobretratamiento. Habiendo, un 31,2 % de pacientes que abandonan el programa de vigilancia activa porque cumplían criterios para recibir tratamiento activo el porcentaje de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en los que se evita un posible sobretartamiento es del 68,8%. También Klotz et al. Han comunicado datos similares en su serie, con una mediana de seguimiento de siete años, solo el 30 % de los pacientes necesitaron tratamiento definitivo<sup>76</sup>.

Las decisiones sobre el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo están determinadas por las preferencias del paciente. La elección de las posibles opciones se relaciona con el control del cáncer y las complicaciones que afectan a la calidad de

vida. Por ello, la información al paciente y el proceso de decisión compartida ayuda a que éste decida acorde con sus valores y preferencias. Los estudios a este respecto muestran que los pacientes informados están más dispuestos a renunciar a un tratamiento agresivo, y que las recomendaciones de los urólogos son el factor que más influye en la decisión del paciente<sup>98,99</sup>.

La información que se da al paciente es muy importante<sup>99</sup> y por ello a lo largo de los años de aplicación del programa de vigilancia activa en cáncer de próstata, el equipo de urólogos del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, ha proporcionado información detallada a los pacientes, con datos conocidos sobre la propia experiencia en el hospital. Además, en ocasiones también se ha considerado el ser menos estrictos, con posibilidad de incluir en el programa a pacientes que no cumplían todos los criterios de inclusión.

La protocolización y la atención de los pacientes en una consulta específica para vigilancia activa de cáncer de próstata son fundamentales. En el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, tras el diagnóstico inicial, todos los pacientes con cáncer de próstata han sido y son derivados a una consulta monográfica. Esta forma de trabajar favorece la homogeneidad en la toma de decisiones y el cumplimiento del protocolo.

Los datos que demuestran la aceptación del protocolo por parte del paciente son: 1) el número de pacientes incluidos en el programa de vigilancia activa durante los años del estudio: más de 250, aunque en este estudio se han incluido 250 por la limitación temporal (hasta 2014 en los criterios de inclusión); 2) el número de biopsias de seguimiento realizadas: una en 92,4 %, dos en el 40,8 %, tres en el 13,2 %, incluso hay un 2 % de pacientes con seguimiento prolongado que han aceptado someterse a una

cuarta biopsia; y 3) el número (231) y el porcentaje (92,4 %) elevado de pacientes con al menos una biopsia, lo que es indicativo del cumplimiento del protocolo.

Desde que se implantó el programa de vigilancia activa en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón en el año 2004, la proporción de pacientes con cáncer de próstata intervenidos quirúrgicamente ha ido variando a lo largo del tiempo. En 2009 se aproximó el número de pacientes sometidos a tratamiento curativo (n=36) y el de pacientes que entraron en el programa (n=22), y a partir de 2010 ha sido mayor el número de pacientes que ingresaron en el programa.

Todos los datos expuestos indican que la aceptación de los pacientes de la vigilancia activa en cáncer de próstata en un España es buena<sup>58</sup>.

### 5.1.2. Resultados oncológicos

El objetivo principal en un programa de vigilancia activa es mantener y asegurar unos resultados oncológicos equivalentes a los que se obtienen con tratamiento curativo inmediato. Para comprobar que esto es así hay que comparar las tasas de las supervivencias global, cáncer-específica y libre de metástasis, entre los pacientes en vigilancia activa y los tratados.

Los protocolos de inclusión y seguimiento, así como las indicaciones de tratamiento activo no son homogéneos entre las diferentes series publicadas en la literatura, haciendo realmente difícil su comparación. Sin embargo, cabe señalar que los resultados oncológicos de todas ellas son más que aceptables y no difieren de los obtenidos en pacientes sometidos a un tratamiento curativo inmediato.

El estudio multicéntrico PRIAS<sup>100</sup> constituye la serie más larga, con un total de 2 494 pacientes en vigilancia activa. Sin embargo, su tiempo de seguimiento aún es corto,

con una mediana de de 1,3 años. En este estudio, un 21,1 % de los pacientes acabaron recibiendo tratamiento curativo con una mediana de tiempo hasta el momento de ser tratados de 1,2 años. La tasa de supervivencia global fue del 86,5 %, sin haber sucedido ninguna muerte por cáncer de próstata.

Estos resultados son similares a los publicados por otros grupos de investigación<sup>77,101,102</sup>, en los que tampoco se ha observado ninguna muerte cáncer-específica hasta el momento.

En la última actualización de su serie, Klotz et al.<sup>54</sup> ha comunicado una mortalidad por cáncer del 1,3% y concluye que esta mortalidad concuerda con la esperada en casos de cáncer de próstata de bajo riesgo sometidos a tratamiento radical inmediato

Bul et al.<sup>103</sup>, por su parte, han analizado los resultados anatomopatológicos tras prostatectomía radical en los pacientes del estudio PRIAS, encontrando un 18 % de pacientes con pT3 en la pieza de prostatectomía. Estos datos son similares a los encontrados por los grupos del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (Nueva York, EE.UU.)<sup>104</sup> y del *Royal Marsden Hospital* (Sutton, Reino Unido)<sup>105</sup> con un porcentaje de pT3 de 17,9 % y 13 %, respectivamente.

Si se comparan estos resultados anatomopatológicos con los presentados por los estudios de pacientes intervenidos de manera inmediata<sup>106,107</sup>, los porcentajes de tumores pT3 son parecidos: 18 % en el estudio PRIAS<sup>103</sup>, 17,9 % en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*<sup>104</sup>, 13 % en el *Royal Marsden Hospital*<sup>105</sup>, 27 % en el estudio de Vickers et al.<sup>106</sup> y 26,4 % en el de Briganti et al.<sup>107</sup>

Por su parte, Klotz L. (Universidad de Toronto, Canadá), publicó en 2011<sup>33</sup> los resultados de 343 pacientes incluidos en un programa de vigilancia activa comparados con otro grupo de 3.000 pacientes tratados de forma inmediata tras el diagnóstico de

cáncer de próstata. El 50 % de los pacientes que fueron incluidos en el programa de vigilancia activa acabaron siendo tratados de forma definitiva, lo que permitió la comparación de los resultados anatomopatológicos de los dos grupos de pacientes. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de mortalidad y metástasis entre ambos grupos durante un seguimiento medio de unos 8 años aproximadamente. Estos resultados son de notable interés, aun teniendo en cuenta la limitación del tiempo de seguimiento, todavía corto para afirmar con certeza esa supuesta equivalencia entre ambos grupos.

En los últimos resultados publicados, el grupo de Toronto<sup>54</sup> trató a 267 (27%) pacientes de un total de 993. De los 249 pacientes de los que se dispuso de los datos de psa postratamiento, 63 (25%) presentaron progresión bioquímica, lo que supone el 6% de la cohorte total. La supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados a 5 y 10 años desde el tratamiento fue del 77 % y 60 % respectivamente y la tasa de recaída de PSA en los pacientes tratados respecto a la cohorte total a 5, 10 y más de 14 años fue del 3%,10% y 22 % respectivamente. Los autores de el mencionado estudio interpretan que estos resultados suponen un porcentaje similar al esperado en los pacientes de bajo riesgo que reciben un tratamiento inmediato.

En los pacientes en vigilancia activa, la mortalidad por causas ajenas al cáncer de próstata es la más común. En el grupo con mayor tiempo de seguimiento<sup>54</sup>, se muestra un riesgo relativo de muerte no dependiente del cáncer de próstata 6 veces mayor al riesgo de morir por el propio cáncer.

La mediana del tiempo de seguimiento en el presente estudio es de casi cinco años (4,92 años, RIC: 3,12-5,98.). Este tiempo se considera adecuado aunque podría ser insuficiente para sacar conclusiones en cuanto a los resultados oncológicos, si se

tienen cuenta los estudios de cribado o el de observación en espera de Suecia<sup>34,35</sup>, en los que las diferencias en los beneficios a favor del tratamiento radical se obtienen a partir de los 10-15 años. Sin embargo, en el presente estudio sí hay un número importante de casos con seguimiento mayor de 7 años, 49 en total, y el 61,22 % no necesitaron tratamiento después de cinco años, ni el 47,38 % después de 10 años de seguimiento.

La cohorte de vigilancia activa en cáncer de próstata de bajo riesgo del Hospital Universitario Fundación Alcorcón es la más numerosa de España, la primera con resultados publicados<sup>57,58,60</sup> y es la única serie española incluida en el metanálisis de Simpkin et al.<sup>93</sup>, recientemente publicado y en el que se describen los criterios de inclusión, protocolo, motivos de tratamiento y datos de seguimiento de los estudios de vigilancia activa en cáncer de próstata.

Sin embargo, parece que el abordaje del cáncer de próstata de bajo riesgo en España va a cambiar en los próximos años. Recientemente se ha hecho la presentación del “Programa de monitorización de la vigilancia activa del cáncer de próstata en España” de la Sociedad Española de Urología<sup>40</sup>, cuyo objetivo es desarrollar una base de datos multicéntrica española para recoger la información de los pacientes en vigilancia activa. Para ello se va a utilizar la infraestructura técnica de la Plataforma para estudios multicéntricos (PIEM), dependiente del Instituto de Investigación en Urología de la Asociación Española de Urología.

En el presente estudio los resultados de las biopsias de seguimiento dieron lugar a reclasificaciones en la primera biopsia: De un total de 248 pacientes con puntuación al diagnóstico de Gleason 6 (n=229; 92 %) y Gleason 7 (n=7; 2,8 %) pasaron a 231

pacientes biopsiados con 90 casos de resultado sin evidencia de malignidad (38,9%), Gleason 6 (n=113; 48,9 %), Gleason 7 (n=20; 8,6 %) o Gleason  $\geq 8$  (n=3; 1,3 %). Es decir, que casi la mitad de los casos seguían con puntuación de Gleason 6, y en más de un tercio de casos la biopsia fue negativa y solo en alrededor de uno de cada diez la puntuación aumentó.

En las biopsias de seguimiento posteriores, los porcentajes de biopsias negativas fueron del 48 % en la segunda y 42 % en la tercera biopsias; el resultado fue Gleason 6 en el 43 % de los casos en la segunda y 45 % en la tercera biopsias, y Gleason 7 en el 5,8 % de los casos en la segunda y 9 % en la tercera biopsias. En la segunda biopsia hubo un 1,9 % de casos con puntuación de Gleason  $\geq 8$  y en la tercera biopsia ninguno. Es decir, que en la segunda y tercera biopsias de seguimiento, en la mayoría de los casos con biopsia positiva tienen Gleason 6, y menos del 10 % son Gleason 7 o mayores. La cuarta biopsia de seguimiento solo se ha realizado en cinco pacientes y, por lo tanto, los resultados no son valorables.

Un 14,10 % de los pacientes abandonaron la vigilancia activa tras la primera biopsia, un 12,35 % tras la segunda, un 22,22 % tras la tercera y un 40 % tras la cuarta biopsia. En un total de 78 (31,2 %) pacientes, se realizó tratamiento activo tras la reclasificación anatomopatológica del tumor. En la cohorte de Canadá<sup>108</sup> se detectó un aumento de la puntuación de Gleason en el 31,3 % de los pacientes. En la serie de Porten et al., de la Universidad de California-San Francisco)<sup>55</sup>, con 377 pacientes, encontraron un mayor porcentaje de aumento del grado de Gleason (en el 98 % de los casos es un aumento a Gleason 3 + 4) a lo largo del seguimiento: aumento de la puntuación de Gleason en la primera biopsia de seguimiento en el 21 % de los pacientes y en el 53 % se mantiene la

misma puntuación; y en el 12 % de los pacientes se detectó un aumento de la puntuación de Gleason a partir de la segunda biopsia de seguimiento. Por el contrario, en el 24 % de los pacientes con diagnóstico inicial de Gleason 6 obtuvieron un resultado negativo en la primera biopsia de seguimiento, en los cuales, posteriormente, sí se detectó el cáncer en el 21 % en la segunda biopsia y en otro 30 % en la tercera biopsia de seguimiento. Esta circunstancia también ha sido confirmada por otros autores: la ausencia de cáncer en la segunda biopsia de confirmación no indica que el tumor no vaya a progresar<sup>109</sup>.

Por otra parte, en el presente estudio, seis pacientes (2,4 %) recibieron tratamiento por decisión propia antes de la biopsia de seguimiento. En la serie de Klotz<sup>110</sup>, el 3 % de la cohorte recibió tratamiento activo por preferencia del paciente. Dall'era et al.<sup>111</sup> señalan, en una revisión sistemática, que entre el 7 % y el 13 % de los pacientes son tratados sin evidencia de progresión. En otra revisión sistemática<sup>93</sup> indican una media de un 20 % de pacientes que se someten a tratamiento por decisión propia o ansiedad.

La tasa de tratamiento activo por cada 100 personas-año del presente estudio fue de 9,3 (IC 95 %: 7,5-11,5). En la revisión sistemática de Simpkin et al.<sup>93</sup>, la tasa media de cambio a tratamiento radical fue de 88 por cada 1 000 personas-año (IC 95 %: 67-110), lo que se corresponde con 88 pacientes de 250 que abandonan la vigilancia activa, recibiendo tratamiento radical, durante 4 años de seguimiento. Sin embargo, la tasa varía, según la cohorte, entre 11 por 1 000 personas-año<sup>112</sup> y 218 por 1 000 personas-año<sup>113</sup>.

El objetivo de un programa de vigilancia activa es evitar el sobretreatmento en los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo y, al mismo tiempo, detectar

precozmente los pacientes que presenten pequeños focos con cáncer de grado alto potencialmente agresivo. Es decir, se trata de evitar el tratamiento en algunos y retrasarlo en otros ganando en calidad de vida al evitar las secuelas de los tratamientos radicales.

La mediana del tiempo hasta el tratamiento en las series publicadas varía entre 2,2 años y 3,5 años<sup>77,101,114-116</sup>. En la serie de Toronto, la más amplia de todas, un tercio de los pacientes habían recibido tratamiento después de una mediana de 2,5 años de vigilancia activa<sup>76</sup>. En el presente estudio se ha evaluado la supervivencia libre de tratamiento y se ha observado que el 88,15 %, 70,46 %, 65,73 % y 52,95 % de los pacientes se mantiene libre de tratamiento en los años 1, 3, 5 y 10, respectivamente. Los resultados publicados de supervivencia libre de tratamiento a los cinco años varían entre el 59 % (*John Hopkins Hospital, Baltimore, EE.UU*)<sup>77</sup> y el 85,7 % (*Miller School of Medicine, University of Miami, EE.UU*)<sup>101</sup>.

El grupo de investigación que tiene un seguimiento más largo es el de Toronto, que en su análisis de un total de 993 pacientes, con una media de seguimiento de 6,4 años (rango 0,2-19,8 años)<sup>76</sup> y más de 200 pacientes con más de 10 años de seguimiento, mantenía dos tercios de la serie en el protocolo de vigilancia activa. Concretamente un 70 % de los pacientes se mantuvo en vigilancia activa a los 5 años y un 62 % a los 10 años; un 27 % de los pacientes necesitó un tratamiento definitivo curativo por progresión tumoral, manteniéndose, no obstante, una supervivencia cáncer-específica del 98,1 % y 94,3% a 10 y 15 años.

Estos datos coinciden con los presentados por el grupo de *Royal Marsden Hospital*<sup>105</sup>, donde mantenían en vigilancia activa al 70% de los 471 pacientes incluidos en su

programa. Otros grupos, como el de la Universidad de Miami<sup>101</sup> señalan un porcentaje de pacientes libres de tratamiento del 85%, o el grupo de la Universidad de California-San Francisco<sup>102</sup>, un porcentaje algo inferior, del 67 %.

El grupo del *Johns Hopkins Hospital* publicó en 2011<sup>77</sup> sus resultados en un total de 769 pacientes, con una media de seguimiento de 2,7 años. El 33,2% de los pacientes necesitaron un tratamiento definitivo a lo largo del seguimiento, con un tiempo medio hasta la intervención de 2,2 años.

En el grupo de Toronto<sup>76</sup>, la causa principal de abandono del programa fue la existencia de un tiempo de duplicación de PSA (tdPSA) por debajo del límite fijado (3 años): un 11,7 % de los pacientes en total y que supuso el 43,5 % de los pacientes tratados. Solo un 9,5 % de los pacientes experimentó una progresión del grado tumoral (35% de los pacientes tratados) y tan solo el 1,6 % de todos los pacientes abandonó el programa por decisión personal. Sin embargo, en otros centros, incluido el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, se ha tenido una mayor consideración por los cambios anatomopatológicos de las biopsias sucesivas y se utiliza el tdPSA como criterio de indicación de biopsia, pero no de retirada del programa.

Observando los resultados oncológicos de la serie que se presenta, se puede considerar que el protocolo de vigilancia activa del Hospital Universitario Fundación Alcorcón es seguro y la supervivencia global es similar a la obtenida con los tratamientos radicales. La probabilidad de permanencia en el programa de vigilancia activa fue del 88,15 % al año, 70,46 % a los 3 años, 65,7 % a los 5 años y 52,9 % a los 10 años, coincidiendo con la mayoría de los grupos, que indican el abandono del tratamiento de aproximadamente el 30 % de los pacientes entre los dos y los tres años de inclusión en el programa de vigilancia activa<sup>76,77,105</sup>.

La supervivencia global de la presente serie fue del 99 % al año y a los 3 años, y 98 % a los 5 años y a los 10 años. En los últimos resultados publicados de la serie de Toronto<sup>54</sup>, se indica una supervivencia global a los 10 años de 80 % y de 62 % a los 15 años.

En el presente estudio, la supervivencia cáncer-específica fue del 100 % ya que no hubo ningún caso de muerte por cáncer de próstata. En la serie de Toronto<sup>54</sup>, con 993 pacientes y una mediana de seguimiento de 6,4 años, señalan una supervivencia cáncer-específica de 98,1 % a los 5 años y de 94,3 % a los 10 años, con 15 muertes por cáncer de próstata.

La supervivencia libre de progresión del presente estudio fue del 100 %, ya que ningún caso evolucionó a enfermedad metastásica. Sin embargo, en la serie de Toronto<sup>54</sup>, además de las muertes por cáncer de próstata (1,5 % de los pacientes), ha habido un 1,3 % de pacientes con progresión a enfermedad metastásica que siguen vivos.

## 5.2. Diseño del protocolo

Los protocolos no son homogéneos en los diferentes centros donde se realizan programas de vigilancia activa del cáncer de próstata. Existen diferencias en los criterios clínicos de inclusión, las pautas de seguimiento, así como en las indicaciones de tratamiento activo.

Una revisión sistemática de Dall'era et al.<sup>111</sup> recoge los datos de vigilancia activa de varias series publicadas y analiza las diferencias entre los criterios de inclusión empleados y los resultados oncológicos a corto y medio plazo. En los siete centros incluidos, algunos criterios de inclusión fueron iguales y otros no: estadio clínico  $\leq$  T2a (en todos); PSA  $\leq$  10 ng/ml (en todos); grado de Gleason, según la serie, se consideró

$\leq 3+3$  o  $\leq 3+4$ ; el número o porcentaje de cilindros positivos, según la serie, se consideró  $\leq 2$ ,  $\leq 3$ ,  $\leq 33\%$  o  $\leq 50\%$ ; afectación de un solo cilindro, según la serie, se consideró  $\leq 50\%$  o  $\leq 20\%$ ; en dos series se incluyó también la densidad de PSA, en una  $\leq 0,15$  y en otra  $\leq 0,2$ .

Aún no está demostrado que el uso de criterios de selección muy estrictos mejore los resultados a largo plazo, puesto que, aunque esta opción teóricamente seleccionaría mejor aquellos pacientes con enfermedad insignificante, puede limitar en exceso el número de pacientes potencialmente candidatos a la inclusión en estos programas. En cualquier caso, los resultados oncológicos a medio plazo son similares entre las distintas series<sup>111</sup>, independientemente de los criterios de inclusión de las mismas.

Los criterios de inclusión del programa de vigilancia activa en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón son: pacientes de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico<sup>66</sup>, con menos de tres cilindros de biopsia afectados y afectación inferior al 50 % en cualquier cilindro, junto con el consentimiento del paciente. Estos criterios son parecidos a los del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (Nueva York, EE.UU)<sup>117</sup>.

Dentro del programa de vigilancia activa, la biopsia de confirmación del diagnóstico es básica. Esta biopsia inicial es fundamental y debe ser amplia. En el presente estudio, todos los pacientes incluidos en el programa con biopsia de menos de 12 cilindros fueron sometidos de manera precoz a una rebiopsia ampliada, la cual dio lugar a la reclasificación del 10% de los pacientes incluidos en el programa, con tumores clínicamente significativos. Es decir, que antes de la rebiopsia estos pacientes habían sido infraestadificados. El porcentaje de infraestadificación varía según las series, pero puede llegar a ser hasta un 35%<sup>118</sup>.

La planificación de las biopsias de seguimiento es otro aspecto a considerar. En el presente estudio, los resultados no muestran ninguna variable que permita determinar cuándo deben hacerse. El tiempo idóneo entre una biopsia y la siguiente no está bien definido. Después de la biopsia inicial, si no hay un aumento importante del PSA, la biopsia de seguimiento puede realizarse cada dos años, pero hay protocolos con esquemas de realización de biopsias en tiempos más cortos: de uno a tres años en el *Johns Hopkins Hospital*<sup>77</sup>, de 12 a 16 meses en la Universidad de California-San Francisco<sup>55</sup>, menos de tres meses en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*<sup>117</sup>, un año en el estudio PRIAS<sup>49</sup> y de 1,5 a 2 años en el *Royal Marsden Hospital*<sup>119</sup>.

Los protocolos de vigilancia activa de las series con mayor seguimiento<sup>76,77</sup> se han ido modificando a lo largo del tiempo, tanto en los criterios de inclusión, como en las pautas de seguimiento y, en algunas ocasiones, en las indicaciones de tratamiento activo. El protocolo del presente estudio también ha sufrido modificaciones desde 2004. Al inicio del programa todos los pacientes diagnosticados por biopsia octante eran sometidos a rebiopsia de 18-20 cilindros de manera inmediata para la confirmación diagnóstica. Actualmente, siguiendo el protocolo del hospital, se realizan biopsias de 12 cilindros, por lo que los pacientes son sometidos a rebiopsia de confirmación amplia, pero no de forma inmediata, sino a lo largo del primer año del seguimiento.

En general se considera que los pacientes que reciben tratamiento activo tras la primera biopsia podrían considerarse como pacientes infraestadificados al diagnóstico. Estas tasas de infradiagnóstico varían según las series, pero pueden llegar a ser hasta de un 35 %<sup>118</sup>. En la cohorte investigada, el 59,7 % (138 de 231) de los pacientes presentó tumor en esta primera biopsia, pero solo un 23,4 % de los pacientes tuvo una

progresión tumoral que obligó a realizar tratamiento activo tras el resultado de esa primera biopsia, un porcentaje algo más bajo que los descritos en la literatura.

En las biopsias de seguimiento posteriores, los resultados se mantuvieron en unas proporciones estables en cuanto a positividad de la biopsia, grado de Gleason o indicación de tratamiento activo, salvo en la cuarta biopsia en la que el número de pacientes es tan bajo que no permite sacar conclusiones al respecto.

Según lo descrito en la literatura<sup>120</sup>, entre un 2 % y un 5 % de pacientes en vigilancia activa permanece con resultados de biopsia negativos a lo largo del seguimiento, como sucede en la serie de este estudio. Estos resultados, si se confirman con más estudios a más largo plazo, indicarían que los pacientes sometidos a múltiples biopsias, pero cuyo resultado es negativo, presentan una enfermedad tan insignificante que se podría plantear un seguimiento más laxo, aumentando el intervalo entre las biopsias.

Igualmente, aquellos pacientes que tienen antecedentes en el momento de la inclusión en el programa de biopsias previas negativas, presentan mejor pronóstico que el resto. En estos pacientes se podría reducir el número de biopsias con respecto al actual si se confirman estos resultados con otros estudios.

Por otra parte, la determinación del PSA semestral forma parte del seguimiento en el programa de vigilancia activa del cáncer de próstata de bajo riesgo en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Sin embargo, en el presente trabajo no se ha encontrado correlación entre la elevación del PSA y la reclasificación anatomopatológica durante el seguimiento, y por ello que cabe plantearse la utilidad de su determinación. En realidad, en la literatura científica tampoco está claro el papel del PSA en la vigilancia activa.

La determinación del PSA durante el seguimiento se basa en la relación demostrada entre la cinética del PSA antes del tratamiento y la mortalidad por cáncer de próstata<sup>121,122</sup>. Lo cierto es que el PSA es ampliamente utilizado en el seguimiento en casi todos los protocolos de vigilancia activa, incluso en algunos se incluye la disminución del tdPSA como criterio para la salida del programa<sup>76</sup>. Sin embargo, los resultados encontrados en diferentes estudios son dispares. En la serie del *Johns Hopkins Hospital* no se encontró correlación entre la cinética del PSA y los resultados de las biopsias<sup>123</sup>, en la serie de la Universidad de California-San Francisco encuentran una correlación muy débil<sup>124</sup> y en la del *Royal Marsden Hospital* observan una mayor asociación entre una velocidad del PSA superior a 2 ng/ml/año y la reclasificación anatomopatológica<sup>125</sup>. En otras series con criterios de inclusión más restrictivos, como la del estudio PRIAS<sup>49</sup>, encontraron que un tdPSA inferior a 3 años se correlacionaba con reclasificación anatomopatológica en las biopsias de seguimiento. Por otra parte, Dall'Era et al.<sup>111</sup>, en una revisión sistemática, indica que la inconsistencia de la correlación entre la cinética del PSA y la reclasificación anatomopatológica se podría deber al sesgo ocasionado por el hecho de que los pacientes con concentración de PSA más alta tienen también una mayor probabilidad de ser sometidos a más biopsias durante el seguimiento.

Otro aspecto a destacar de los resultados del presente estudio es que los pacientes con puntuación de Gleason 7 (3 + 4), una concentración de PSA mayor de 10 ng/ml o con mayor afectación en los cilindros de biopsia no han tenido una peor evolución —a pesar de que el protocolo es bastante restrictivo, estos casos fueron incluidos por la edad o por la preferencia del paciente—. No obstante, el número de estos casos es pequeño y el seguimiento es insuficiente para confirmarlo. Pero, como ocurre en la

series de Toronto<sup>126</sup> y del *Royal Marsden Hospital*<sup>127</sup>, los casos con Gleason 7 al inicio tienen menos probabilidad de salir del programa por reclasificación anatomopatológica.

También se ha observado que los pacientes en vigilancia activa con Gleason 7 y que cumplen el resto de los criterios de inclusión (PSA, DPSA, estadio tumoral T1c o T2, y dos o menos de dos cilindros de biopsia afectados en la biopsia del diagnóstico) tienen una mayor supervivencia libre de tratamiento (100 %) que los pacientes que tienen Gleason 7 y no cumplen el resto de los criterios de inclusión (34 %)<sup>128</sup>.

### 5.3. Factores de reclasificación

En el presente estudio se han detectado como factores de reclasificación anatomopatológica en el análisis multivariante, es decir, como variables independientes, la DPSA ( $p < 0,001$ ), el estadio tumoral ( $p = 0,03$ ), el antecedente de biopsias previas ( $p = 0,002$ ), la detección de más de dos cilindros afectados ( $p = 0,003$ ) y el porcentaje de afectación de la biopsia diagnóstica ( $p < 0,001$ ).

El grupo de Toronto<sup>54</sup> ha publicado recientemente sus resultados, encontrando, como factores predictivos en el análisis multivariante, la puntuación de Gleason en la biopsia de confirmación que realizan al año de la biopsia diagnóstica ( $p < 0,001$ ) y el PSA logarítmico, al diagnóstico, como variable continua ( $p = 0,04$ ).

El grupo del *Johns Hopkins Hospital*<sup>129</sup>, por su parte, en el análisis de los factores predictivos de retraso en la intervención de pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata, ha encontrado (en los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión) como factores de reclasificación: la edad al diagnóstico ( $p = 0,006$ ), los años desde el

diagnóstico ( $p = 0,003$ ), la DPSA al diagnóstico ( $p = 0,02$ ) y la pendiente de PSA ( $p = 0,02$ ).

En el reciente metanálisis de Simpkin et al.<sup>93</sup>, en el análisis multivariante, se encuentra una asociación entre la puntuación de Gleason ( $p = 0,03$ ) y el cambio a tratamiento activo. Además, en este metanálisis se indica que las razones para cambiar a tratamiento activo son: 1) el 38 % (IC 95 %: 27 %-49 %) por reclasificación de la puntuación de Gleason; 2) el 29 % (IC 95 %: 17 %-41 %) por los valores del PSA, del tdPSA o de la velocidad de PSA; y 3) el 29 % (IC 95 %: 16 %-42 %) por otros motivos.

Dentro de los criterios para el mantenimiento en vigilancia activa, en los pacientes del presente estudio, se ha considerado la detección de menos de tres cilindros afectados y menos del 50 % de afectación en cada uno de ellos. Estos límites se basan en estudios en los que se ha estimado el umbral del tamaño tumoral para definir un cáncer de próstata clínicamente insignificante, siendo considerado actualmente como tal aquel que tiene una puntuación de Gleason 6, estadio tumoral pT2, un índice tumoral de 0,5 ml y un volumen máximo tumoral de 1,3 ml<sup>70</sup>.

#### 5.4. Casos que se salen del protocolo

En la cohorte estudiada hubo una serie de pacientes que no cumplían con el protocolo, por tener una puntuación de Gleason de 7 o mayor, por tener un PSA mayor de 10 ng/ml, por tener más de dos cilindros afectados o un mayor porcentaje de afectación de cilindros. Otros pacientes no cumplieron el protocolo porque no se les realizaron biopsias; conceptualmente, podría considerarse que estos pacientes son equivalentes a pacientes en observación o espera vigilada<sup>34,75</sup>. Sin embargo se consideran en

vigilancia activa ya que la mayoría de estos pacientes mantienen la posibilidad de realizar biopsias de seguimiento en el caso de elevación de PSA o cambios clínicos. Y sobre todo porque a diferencia de la observación vigilada En total, el número de pacientes que no cumplían con los criterios necesarios para entrar en el programa fueron; algunos de ellos pertenecían al grupo de riesgo intermedio según la clasificación de D'Amico<sup>66</sup> —Gleason 3+4 o PSA > 10 ng/ml— y se incluyeron en el programa por deseo expreso de los pacientes.

En el presente estudio siete pacientes fueron incluidos pese a tener un grado de Gleason inicial de 7. Solo dos casos recibieron tratamiento radical permaneciendo en vigilancia los otros 5 casos.

Pocos estudios incluyen casos con Gleason mayor de 6. Van den Bergh ( 128) encontró que los casos con Gleason 7 que reunían todos los otros criterios de su estudio para VA ( PSA < 10, dPSA < 0,2 T1c/T2 y menos de 3 cilindros afectados) tuvieron mejor supervivencia libre de tratamiento a 6 años comparado con los que no cumplían con el resto de criterios ( 100 % frente a 34 %).

Otros 35 casos presentaban niveles de PSA superiores a 10 ng/ml. Cuando se analizaron por separado, estos casos no tuvieron estadísticamente mayor riesgo de reclasificación en las biopsias de seguimiento. Esto está en concordancia con los resultados comunicados por otras series y con nuestro propio análisis en el que no se ha encontrado una correlación entre el nivel de PSA al diagnóstico superior a 10 ng/ml y un mayor riesgo de reclasificación en el seguimiento. No obstante la densidad de PSA si se relacionó de forma muy significativa con la evolución posterior y podría ser por

tanto una variable a tener en cuenta a la hora de incluir pacientes con niveles de PSA elevados.

También en la serie de Klotz<sup>76</sup> incluyeron pacientes al comienzo del programa con riesgo intermedio (puntuación de Gleason 3+4 o PSA > 10 ng/ml) y sus resultados continúan siendo muy satisfactorios, con una supervivencia cáncer-específica a los 10 años del 97,2 %.

En el estudio de la Universidad de California-San Francisco<sup>102</sup>, en 466 pacientes, 376 pacientes tenían bajo riesgo pero 90 tenían riesgo intermedio. Casi la mitad de los pacientes se mantuvieron libres de progresión a los 3-4 años, y ninguno de los pacientes intervenidos tuvo recidiva bioquímica en tres años.

Cabe destacar que los pacientes con Gleason mayor de 6 han sido incluidos en el programa de vigilancia activa en base a una especial motivación personal y generalmente a la ausencia de otros datos adversos en el resultado de la biopsia diagnóstica.

Sin embargo, actualmente, no se consideran candidatos a vigilancia activa los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, especialmente si este riesgo está definido por criterios anatomopatológicos.

La extensión del cáncer en la biopsia entendida como la cantidad de cilindros afectados, el porcentaje de afectación o su extensión lineal han demostrado comportarse como predictor de la evolución en cuanto a la permanencia en VA o la necesidad de tratamiento. En el presente estudio se incluyeron también 30 casos con afectación mayor de 2 cilindros. Como se ha comentado, estos pacientes tuvieron un

menor tiempo de permanencia en vigilancia activa con diferencias muy significativas respecto a los que tenían menos de 3 cilindros afectados.

Loeb<sup>141</sup> en una revisión sistemática analiza las variables clinicopatológicas de reclasificación en VA por cáncer de próstata. Entre los factores relativos a la biopsia diagnóstica encuentra que, en la mayoría de los estudios publicados, hombres con mayor número y extensión del cáncer en la biopsia inicial tienen mayor probabilidad de reclasificación en el seguimiento.

### 5.5. Discusión sobre subgrupos de edad

En el análisis estadístico de regresión de los grupos de edad se observó una menor probabilidad de mantenerse en el programa de vigilancia activa en el grupo de 60 a 70 años ( $p = 0,005$ ) que en los grupos de menos de 60 y más de 70 años.

El grupo del *Johns Hopkins Hospital*<sup>129</sup>, en el análisis multivariante de los factores predictivos, también encuentra una relación entre el cambio a tratamiento activo y la edad, siendo más probable en pacientes con mayor edad ( $p = 0,01$ , para toda la serie;  $p = 0,006$ , para el grupo de pacientes que cumplían los criterios de inclusión).

La edad también es un factor predictivo de intervención terapéutica en la cohorte de Toronto<sup>54</sup>, pero solo en su el análisis univariante ( $p = 0,004$ ), no siendo una variable independiente.

### 5.6. Resultados de los tratamientos radicales

Todavía está por determinar si en aquellos pacientes finalmente sometidos a tratamiento curativo, el tiempo durante el que están en vigilancia activa puede

empeorar la evolución clínica posterior de la enfermedad. Las series publicadas hasta el momento recogen unas tasas variables de cáncer de próstata no curable similares a las de pacientes sometidos a prostatectomía radical inmediata tras el diagnóstico<sup>130</sup>.

En el presente estudio, un total de 84 pacientes recibieron tratamiento activo, con una tasa de 9,3 (IC 95 %: 7,5-11,5) por 100 personas/año. Estos resultados concuerdan con lo descrito en estudios similares realizados en otros países. En la revisión sistemática de Simpkin et al.<sup>93</sup>, la tasa media de cambio a tratamiento radical fue de 88 por cada 1 000 personas-año (IC 95 %: 67-110), lo que se corresponde con 88 pacientes de 250 que abandonan la vigilancia activa, recibiendo tratamiento radical, durante 4 años de seguimiento. Sin embargo, debido a la gran variabilidad de criterios en los diferentes protocolos publicados, la tasa varía, según la cohorte, entre 11 por 1 000 personas-año<sup>112</sup> y 218 por 1 000 personas-año<sup>113</sup>.

De los pacientes tratados en el presente estudio, 59 recibieron tratamiento quirúrgico (se incluye un paciente que va a ser operado en el tiempo que se está redactando esta tesis), 22 radioterápico, uno hormonal y dos braquiterapia.

De los 58 pacientes operados con prostatectomía radical, 17 (29 %) presentaron criterios anatomopatológicos desfavorables, analizados en la pieza de prostatectomía: nueve con pT3a, tres con pT3b. Además, en 18 casos los márgenes quirúrgicos fueron positivos. 36 pacientes tuvieron una puntuación de Gleason 7 y cinco Gleason 8.

En seis ( 10,3%) de los pacientes operados se produjo recidiva bioquímica durante el seguimiento (PSA > 0,2 ng/ml). Además, de los 24 pacientes tratados con radioterapia radical hubo dos casos con recidiva bioquímica, pero no recibieron tratamiento de

rescate. Sin embargo, ninguno de los pacientes tratados, ni de los que siguen en vigilancia activa, ha fallecido por el cáncer de próstata, ni ha desarrollado enfermedad metastática. No obstante, en la serie con mayor seguimiento, sí se han producido casos de muerte por cáncer de próstata (1,5 %) y de pacientes con enfermedad metastática que siguen vivos (1,3 %)<sup>54</sup>.

En un análisis de 400 casos de cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía Radical laparoscopica entre 2003 y 2009 en el mismo centro donde se ha realizado el presente estudio y que fue comunicado en el congreso de la Asociación Española de Urología en 2010, se encontró una tasa de márgenes positivos de entre el 22 y el 28 % según el periodo. En este estudio el 91,7 % de los pacientes estaban libres de recaída Bioquímica a los 3 años<sup>142</sup>.

Estos resultados no pueden considerarse negativos ya que, en el grupo de pacientes que han recibido tratamiento se ha podido producir una selección previa dado que la mayoría de los pacientes fueron operados tras objetivar un aumento en el grado o extensión del cáncer en las biopsias de seguimiento. Además, casi en el 40 % de los casos operados se realizó preservación de bandeletas neurovasculares ,lo que por una parte se traduciría en unos mejores resultados funcionales pero por otro es posible que influya en la tasa de márgenes positivos encontrada.

## 5.7. Complicaciones

Un aspecto a tener en cuenta en la vigilancia activa del cáncer de próstata de bajo riesgo son las complicaciones derivadas de las intervenciones para la toma de biopsias. Las complicaciones observadas en la cohorte estudiada fueron mínimas. Sin embargo,

este dato no ha sido cuantificado ya que no se registraron las complicaciones menores que no precisaron tratamiento hospitalario. En un análisis previo, realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón y comunicado en el congreso de la Asociación Española de Urología en 2015, se buscaron los episodios de ingreso y atención en urgencias y la realización de cultivos ambulatorios en los pacientes sometidos a biopsias de seguimiento. Se recogieron los datos y se clasificaron las complicaciones. Los resultados indicaron que la tasa de complicaciones en los 15 días a partir de la biopsia era del 3,2 % ( 10 complicaciones en un total de 315 biopsias) de las cuales 7 fueron de grado II. Cuatro pacientes (1,3 %) precisaron ingreso y no se encontraron complicaciones de grado III o IV<sup>143</sup>.

Las complicaciones más frecuentes son la hematuria y la hematospermia, pero generalmente son leves y se resuelven espontáneamente. La rectorragia grave es muy infrecuente. Sin embargo, a pesar de la profilaxis antimicrobiana, las complicaciones infecciosas aumentan a lo largo del tiempo y son la causa más frecuente de hospitalización después de la realización de la biopsia de próstata<sup>131</sup>.

También puede haber dolor en diferentes etapas de la realización de la biopsia, que puede aliviarse con anestésicos y con técnicas para reducir la ansiedad. Hasta un 25 % de los pacientes pueden tener síntomas de infección del tracto urinario inferior y menos de 2 % retención urinaria. La mortalidad relacionada con la realización de biopsias de próstata es excepcional<sup>131</sup>.

Por otra parte, los resultados de las investigaciones sobre disfunción eréctil tras la realización de biopsias de próstata, especialmente si son repetidas o amplias, son

heterogéneos. Pero, según la revisión sistemática de Loeb et al.<sup>131</sup>, parece que el impacto en la función eréctil es relativamente pequeño y transitorio. En un estudio sobre un total de 1 197 biopsias y 1 398 evaluaciones de la función eréctil —en el que se empleó el cuestionario *Sexual Health Inventory for Men*— se concluyó que el efecto de la biopsia de próstata sobre la función eréctil es insignificante<sup>132</sup>.

Por otra parte, los resultados obtenidos en diversos estudios<sup>133,134</sup>, confirmados en una reciente revisión sistemática<sup>135</sup>, sobre el impacto de la vigilancia activa en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata, sugieren que la ansiedad y la depresión en los pacientes son poco frecuentes y que tienen una buena calidad de vida relacionada con la enfermedad; si bien los autores recomiendan realizar estudios de investigación a más largo plazo en esta misma línea.

### 5.7. Crítica al protocolo

Tras 11 años desde el inicio en la aplicación del protocolo en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón los resultados oncológicos son excelentes en cuanto a supervivencia y se puede decir que se ha evitado un sobretratamiento a más de dos tercios de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con características de bajo riesgo y escaso volumen tumoral. No obstante, tras este periodo cabe considerar una visión crítica respecto de su diseño, criterios de inclusión, protocolo de seguimiento y motivos de tratamiento.

En relación a los criterios de inclusión, se puede considerar que el protocolo podría ser menos restrictivo. Con criterios menos estrictos se podrían incluir un mayor número de pacientes que se beneficiasen de evitar el posible sobretratamiento. No obstante, en el

presente estudio los casos con mayor volumen tumoral estimado por el número y afectación en los cilindros de biopsia permanecen menos tiempo en vigilancia por lo que se considera que una mayor permisividad en estos criterios a la inclusión en el programa podría influir negativamente en la tasa de tratamiento.

Por otro lado, los casos con PSA superior a 10 ng/ml tienen una mayor tendencia a salir de vigilancia activa, aunque sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en el presente estudio, por cada 0,1 ng/ml/gr superior en la densidad de PSA se ha demostrado una correlación inversa con el tiempo de permanencia en vigilancia activa. Por tanto se considera la posibilidad de estudiar flexibilizar el nivel máximo de PSA para entrada en vigilancia activa para aquellos pacientes que tuvieran un densidad de PSA baja.

En cuanto al protocolo de seguimiento, el protocolo actual presenta un esquema de rebiopsias no claramente definido en el tiempo ya que se permite, en función de criterios clínicos no especificados, realizarlas con periodos de tiempo de 1 a 3 años. Teniendo en cuenta la ausencia de correlación encontrada entre el nivel de PSA previo a cada biopsia y la reclasificación histológica, se plantea la necesidad de especificar otros criterios para diseñar esquemas de seguimiento "a medida".

En el diseño del protocolo del presente estudio no se ha tenido en cuenta el empleo de pruebas de imagen. Como se detalla posteriormente en el apartado dedicado al futuro de la vigilancia activa, la implementación de imágenes de resonancia magnética multiparamétrica, podría contribuir tanto a una mejor selección de los candidatos como a disminuir el número de biopsias durante el seguimiento.

## 5.9. Limitaciones del estudio

La mayor limitación de este estudio reside en el tiempo de seguimiento. Se considera que la falta de eventos podría deberse a un tiempo de seguimiento no muy largo todavía. Por tanto, el análisis de supervivencia estaría limitado por la falta de eventos detectados.

Aunque incluido inicialmente entre las variables de estudio, el dato PSADT ( tiempo de duplicación de PSA) utilizado en la práctica clínica para el seguimiento no ha sido analizado al estar registrado en muy escaso número de casos. Tampoco se pueden extraer conclusiones a partir de la cuarta biopsia realizada debido al escaso número de pacientes (cinco).

Además, un aspecto importante, que no se ha evaluado formalmente, es la ansiedad que el diagnóstico y el retraso del tratamiento del cáncer puede ocasionar en los pacientes.

Otra limitación es que no se ha diseñado un registro prospectivo de las complicaciones de las biopsias, ni de la repercusión que las biopsias repetidas haya podido tener en la calidad de vida de los enfermos.

## 5.10. Futuro de la vigilancia activa

El equipo de Urología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón va a continuar con el programa de vigilancia activa, incorporando los cambios y mejoras que se vayan definiendo por la investigación internacional y las guías clínicas.

En el ámbito de la investigación internacional se están realizando estudios clínicos orientados a resolver algunas cuestiones sobre la vigilancia activa del cáncer de próstata. Uno de estos estudios es el ProtecT<sup>72,136</sup>, un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, en pacientes con cáncer de próstata localizado, llevado a cabo en nueve centros del Reino Unido, cuyo criterio de valoración principal es la probabilidad de muerte por cáncer de próstata cuando la mediana de seguimiento sea de 10 años (noviembre de 2015). Las tres posibles intervenciones que se comparan son: prostatectomía radical, radioterapia externa y vigilancia activa.

Otro estudio es el *Canary Prostate Active Surveillance Study*<sup>137</sup>, que es multicéntrico —participan varios centros de Estados Unidos—, prospectivo, y es también un repositorio de vigilancia activa, para la investigación de biomarcadores de enfermedad agresiva, definida por la anatomía patológica, el PSA y los criterios clínicos.

Otro estudio en marcha, que incluye investigación sobre vigilancia activa en cáncer de próstata, es el PREFERE<sup>50,138</sup>; un estudio prospectivo, comenzado en Alemania en 2013, en el que se espera incluir a 7 600 hombres con cáncer de próstata intermedio-precoc, para investigar cuál es la mejor estrategia a seguir en estos casos, ya que, de momento no está claro qué es lo que puede proporcionar un mayor beneficio. En este estudio se van a evaluar cuatro intervenciones: prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia a dosis baja y vigilancia activa.

#### 5.10.1. Estudios de imagen

Actualmente todos los equipos que trabajan en programas de vigilancia activa de cáncer de próstata realizan biopsias transrectales en serie guiadas por ecografía, en

diferentes intervalos de tiempo. Pero esta técnica tiene sus limitaciones; las más importantes son que se toman menos muestras de la próstata anterior, del ápex y de la zona anterolateral, lo que supone que pueden producirse casos de infraestadificación. Por ello, la mayoría de los grupos especializados son partidarios de realizar una segunda biopsia sobre estas áreas; algunos proponen que se haga dentro de los tres primeros meses tras el diagnóstico, antes de la inclusión del paciente en el programa de vigilancia activa, y otros proponen que se lleve a cabo entre los 9 y 12 meses después del diagnóstico<sup>14</sup>.

Por otra parte, la resonancia magnética (RM) multiparamétrica empieza a tener importancia en el manejo de los pacientes en vigilancia activa. Esta técnica puede tener ventajas en la práctica: por una parte, puede servir para asegurarse de que no hay un tumor de alto riesgo en aquellos casos en que no se ha visualizado todo el tumor y, por otra, en el caso de que el tumor sea de alto riesgo se puede identificar precozmente. La utilidad de la prueba en la vigilancia activa del cáncer de próstata está en su valor predictivo negativo, que es del 97 %. Si se validan los resultados obtenidos sobre 300 candidatos a vigilancia activa<sup>139</sup>, la realización de RM podría incluirse como prueba diagnóstica, y, en el caso de resultado negativo de la misma, se podría evitar la realización de biopsias<sup>140</sup> y, al mismo tiempo, se podría identificar precozmente la progresión tumoral local.

### 5.10.2. Biomarcadores

En la actualidad se está investigando la utilidad de algunos test para la detección de biomarcadores genéticos y plasmáticos del cáncer de próstata, que puedan servir para

definir mejor el riesgo tumoral en cada paciente, si bien ninguno de ellos está consolidado<sup>141</sup>.

Algunos tests, como el PCA3 (*prostate cancer antigen 3*), el 4Kscore (OPKO Lab; OPKO Health, Inc, <http://4kscore.opko.com/>) y el PHI (*Prostate Health Index*), pretenden evaluar con mayor precisión, el riesgo de cáncer de próstata antes de la realización de la biopsia, lo que podría evitar el sobrediagnóstico y el consecuente sobretratamiento<sup>142</sup>.

El 4Kscore®Test ha mostrado utilidad en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de próstata. La prueba consiste en la cuantificación en plasma de cuatro proteínas de la familia de la calicreína: PSA total, PSA libre, PSA intacto y calicreína humana 2. Los valores de estas calicreínas, junto con la edad del paciente, el resultado del tacto rectal y la información de una biopsia previa, proporcionan un nomograma con un porcentaje de probabilidad de que una próxima biopsia de próstata tenga un cáncer de alto grado (puntuación de Gleason  $\geq 7$ ).

El equipo de Urología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón participa en un trabajo de investigación, coordinado por la Asociación Española de Urología —con la infraestructura técnica de la Plataforma para estudios multicéntricos (PIEM)—, para evaluar, con el 4Kscore®Test, la probabilidad de tener un cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto y el desarrollo de un nomograma con datos clínicos de pacientes.

Además, los test genéticos que se están empezando a utilizar en el cáncer de próstata, para evaluar su utilidad en la estratificación de pacientes son: el *genomic prostate score* (GPS)(Oncotype DX®; Genomic Health), el test Prolaris® (Prolaris, Myriad G.L.; [www.prolaris.com](http://www.prolaris.com)) y el test ProMark® (Metamark Genetics Inc).

El GPS incluye un panel de 17 genes implicados en vías oncogénicas que han sido seleccionadas por su capacidad para predecir recidiva de la enfermedad, muerte por cáncer de próstata y alteraciones en el momento de la prostatectomía. Estos genes se analizan en las células de una muestra del tumor<sup>144</sup>.

El test Prolaris® mide, en el tejido tumoral de las biopsias, la expresión del ARN de una serie de genes de progresión del ciclo celular (CCP: *cell-cycle progression*). Estos genes están asociados a riesgo de muerte por cáncer de próstata y, por ello, su análisis podría ser de utilidad para la vigilancia activa. El objetivo final de esta prueba es poder realizar una mejor estratificación del riesgo en los pacientes con cáncer de próstata, lo que permitiría evitar el sobret ratamiento en pacientes con pocas posibilidades de obtener beneficio de la terapia y, por otro lado, dirigir un tratamiento más agresivo a los pacientes que con más probabilidad obtendrían un beneficio del mismo.

El trabajo de esta tesis doctoral sobre vigilancia activa del cáncer de próstata se va a continuar y va a incluir un estudio prospectivo en seis hospitales de la Comunidad de Madrid —cuyo investigador principal es el doctorando—, en el que se va a evaluar el test Prolaris®. Este test puede ser una prueba adicional para una mejor identificación de los pacientes, dentro del proceso de selección para la vigilancia activa del cáncer de próstata.

Por último, otro test sobre el que se está investigando es el ProMark®, que consiste en la cuantificación de un perfil de proteínas relacionadas con los principales genes GPS y CCP<sup>142</sup> y que aún está en fase de desarrollo.



## 6. Conclusiones

1.- Los resultados oncológicos del protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata son excelentes. Con un seguimiento medio de 5 años, ningún paciente ha muerto por cáncer de próstata ni ha presentado progresión metastásica, permaneciendo más de dos tercios de los pacientes sin necesidad de tratamiento.

2.- La aceptación de la vigilancia activa en nuestro protocolo es mayoritaria, situándose como la opción más frecuentemente empleada en el manejo del cáncer de próstata de bajo riesgo.

3.- Los pacientes con densidad de PSA mayor, estadio clínico T2, ausencia de biopsias negativas previas, afectación de más de dos cilindros y un mayor porcentaje de afectación máxima en cada uno tienen mayor probabilidad de reclasificación histológica en las biopsias repetidas durante el seguimiento.

4.- El subgrupo de pacientes entre 60 y 70 años presentan una mayor probabilidad de salir de Vigilancia Activa frente a los pacientes menores de 60 y los mayores de 70 años. También el subgrupo de pacientes con más de 2 cilindros afectados al diagnóstico permanecen menos tiempo en vigilancia activa.

5.- Los resultados de los tratamientos radicales aplicados durante el estudio son superponibles a los encontrados en tratamientos primarios por cáncer de próstata a medio plazo.

## 7. Anexos

### Anexo 1. Número de casos que cumplen o no criterios

PSA_>10	Num_cil_pos_>2	Porc_afectac > 50%	Gleason_sum_>6	Total
No	No	No	No	177
No	No	No	Sí	3
No	No	Sí	No	2
No	Sí	No	No	24
No	Sí	No	Sí	3
No	Sí	Sí	No	5
No	Sí	Sí	Sí	1
Sí	No	No	No	30
Sí	No	No	Sí	1
Sí	No	Sí	No	1
Sí	Sí	No	No	3
Total general				250

## 8. Índice de tablas

<b>Tabla 1. 1.</b> Patrones de Gleason modificados (Consenso de la International Society of Urological Pathology, 2005) <sup>41</sup> .....	38
<b>Tabla 1. 2.</b> Puntuación de Gleason (Consenso de la International Society of Urological Pathology, 2005) <sup>41</sup> .....	39
<b>Tabla 1. 3.</b> Marcadores genéticos investigados en el cáncer de próstata <sup>14</sup> .....	48
<b>Tabla 4. 1.</b> Características clínicas de la cohorte de pacientes del programa de vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo .....	73
<b>Tabla 4. 2.</b> Características de los cilindros de la biopsia inicial de la cohorte de pacientes de vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo .....	74
<b>Tabla 4. 3.</b> Características anatomopatológicas de la biopsia inicial de la cohorte de pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo: puntuación de Gleason .....	75
<b>Tabla 4. 4.</b> Biopsias realizadas en la cohorte de 250 pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo .....	77
<b>Tabla 4. 5.</b> Número de biopsias realizadas previamente a la biopsia diagnóstica .....	78
<b>Tabla 4. 6.</b> <i>Resultados clínicos y anatomopatológicos obtenidos en la última biopsia realizada en los pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo</i> ...	84
<b>Tabla 4. 7.</b> <i>Momento en el que los 84 pacientes recibieron tratamiento activo en relación con el número de biopsia.</i> .....	88
<b>Tabla 4. 8.</b> Motivos para la aplicación de tratamiento en 84 pacientes en vigilancia activa del cáncer de próstata de bajo riesgo .....	91
<b>Tabla 4. 9.</b> Supervivencia libre de tratamiento en los pacientes del programa de vigilancia activa .....	92
<b>Tabla 4. 10.</b> Supervivencia global de la cohorte de pacientes en vigilancia activa del cáncer de próstata de bajo riesgo. ....	93
<b>Tabla 4. 11.</b> <i>Factores predictivos de reclasificación. Análisis univariante de regresión de Cox (85 eventos): asociación de variables al diagnóstico y el tiempo de permanencia en vigilancia activa.</i> .....	95
<b>Tabla 4. 12.</b> <i>Factores predictivos de reclasificación. Análisis multivariante de regresión de Cox (85 eventos): asociación de variables al diagnóstico y el tiempo de permanencia en vigilancia activa.</i> .....	98
<b>Tabla 4. 13.</b> <i>Modalidad de tratamiento en los 84 pacientes que abandonaron el programa de vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo grado</i> .....	99
<b>Tabla 4. 15.</b> Resultados clínicos y anatomopatológicos de los 58 pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical .....	101
<b>Tabla 4. 17.</b> Características de los siete pacientes con puntuación de Gleason 7. ....	104
<b>Tabla 4. 19.</b> Datos del análisis de regresión long-rank (Mantel-Cox) .....	107

## 9. Índice de figuras

<b>Figura 1. 1.</b> Supervivencia y mortalidad acumulada por cáncer de próstata y otras causas, en 20 años de seguimiento después del diagnóstico, con estratificación por edad y puntuación de Gleason <sup>25</sup> .....	30
<b>Figura 4. 1.</b> Distribución de la puntuación de Gleason en la biopsia diagnóstica de los pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo. ....	76
<b>Figura 4. 2.</b> Representación gráfica de la aceptación de la vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata de bajo grado y evolución de la misma a lo largo de los años del estudio .....	80
<b>Figura 4. 3.</b> Número de cilindros obtenidos en la última biopsia de seguimiento en 231 pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo. ....	82
<b>Figura 4. 4.</b> Representación gráfica del número de cilindros positivos encontrados en la última biopsia de 181 pacientes en vigilancia activa por cáncer de próstata de bajo grado .....	83
<b>Figura 4. 5.</b> Distribución de la puntuación de Gleason en la última biopsia realizada en los pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata.....	85
<b>Figura 4. 6.</b> Representación gráfica de los resultados de las biopsias de seguimiento de los pacientes en vigilancia activa de cáncer de próstata de bajo riesgo. ....	86
<b>Figura 4. 7.</b> Representación gráfica del porcentaje de pacientes que abandonaron la vigilancia activa a lo largo del seguimiento en relación con el número de biopsia.....	87
<b>Figura 4. 8.</b> Representación gráfica de las actuaciones realizadas a lo largo del seguimiento de los 250 pacientes en vigilancia activa.....	90
<b>Figura 4. 9.</b> Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de la permanencia en vigilancia activa. ....	92
<b>Figura 4. 10.</b> Representación gráfica del comportamiento del PSA durante el seguimiento en los pacientes que permanecieron en vigilancia activa (A) frente a los que precisaron tratamiento (B). No incluye los psa determinados posteriormente a la aplicación del tratamiento. ....	96
<b>Figura 4. 11.</b> Representación gráfica del análisis de tiempo de permanencia en vigilancia activa en pacientes con PSA al diagnóstico menor 10 ng/ml y mayor o igual de 10 ng/ml en el momento de la inclusión en el programa de vigilancia activa. ....	105
<b>Figura 4. 12.</b> Representación gráfica del análisis de tiempo de permanencia en vigilancia activa en pacientes con < 3 cilindros afectados o ≥ 3 cilindros afectados en el momento de la inclusión.....	107
<b>Figura 4. 13.</b> Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la permanencia en vigilancia activa en tres grupos de edad: < 60, 60-70 y > 70 años. ....	108
<b>Figura 4. 14.</b> Supervivencia libre de tratamiento en los pacientes de la cohorte de vigilancia activa con un seguimiento más largo .....	110

## 10. Bibliografía

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. [Internet]. [citado 10 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-81.
3. Las cifras del cáncer en España. 2014. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2014 [citado 15 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_2014.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf)
4. Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sánchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Ann Oncol*. 2010;21(suppl 3):83-9.
5. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp*. 2013;37(1):12-9.
6. Welch HG, Albertsen PC. Prostate Cancer Diagnosis and Treatment After the Introduction of Prostate-Specific Antigen Screening: 1986–2005. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(19):1325-9.
7. Brett AS, Ablin RJ. Prostate-cancer screening—what the US Preventive Services Task Force left out. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1949-51.
8. Andriole GL, Crawford D, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310-9.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
10. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004720.
11. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.
12. Wilt TJ, Scardino PT, Carlsson SV, Basch E. Prostate-Specific Antigen Screening in Prostate Cancer: Perspectives on the Evidence. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet].

- 2014 [citado 30 de julio de 2015];106(3). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200071/>
13. U.S. Preventive Services Task Force. Prostate Cancer: Screening. Recommendation May 2012 [Internet]. [citado 20 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/1/923/prostatefinalrs/pdf>
  14. Klotz L. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2015 [citado 20 de julio de 2015];16(4). Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s11934-015-0492-z>
  15. Shao Y, Albertsen PC, Roberts CB, Lin Y, Mehta AR, Stein MN, et al. Risk Profiles and Treatment Patterns among Men diagnosed with Prostate Cancer and a Prostate Specific Antigen Level Below 4.0 ng/ml. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1256-61.
  16. Shao Y-H, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, et al. Contemporary Risk Profile of Prostate Cancer in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(18):1280-3.
  17. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time Trends and Local Variation in Primary Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1117-23.
  18. Klotz L. Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(3):204-9.
  19. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012;367:595-605.
  20. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1250-61.
  21. DeLongchamps NB, Wang CY, Chandan V, Jones RF, Threatte G, Jumbelic M, et al. Pathological characteristics of prostate cancer in elderly men. *J Urol*. 2009;182(3):927-30.
  22. Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2005;174(5):1785-8; discussion 1788.
  23. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Schomer KL, Heilbrun LK, Cassin BJ, et al. Epidemiology of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Pathol - Res Pract*. 1995;191(9):838-41.
  24. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of Prostate Cancer on Autopsy: Cross-Sectional Study on Unscreened Caucasian and Asian Men. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(14):1050-8.

25. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293(17):2095-101.
26. Popiolek M, Rider JR, Andrén O, Andersson S-O, Holmberg L, Adami H-O, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol*. 2013;63(3):428-35.
27. Johansson J-E, Andrén O, Andersson S-O, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. 2004;291(22):2713-9.
28. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(4):242-8.
29. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):975-80.
30. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(12):878-87.
31. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185(3):869-75.
32. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, Balk EM, Iovin RC, et al. An Evidence Review of Active Surveillance in Men With Localized Prostate Cancer. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
33. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. *Arch Esp Urol*. 2011;64(8):806-14.
34. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932-42.
35. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203-13.
36. Cheng JY. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) in Perspective. *J Clin Med Res*. 2013;5(4):266-8.
37. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Tian Z, Jeldres C, Briganti A, et al. Cancer-specific and other-cause mortality after radical prostatectomy versus observation in patients with prostate cancer: competing-risks analysis of a large North American population-based cohort. *Eur Urol*. 2011;60(5):920-30.

38. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Barrows G, Fine J. 13-year outcomes following treatment for clinically localized prostate cancer in a population based cohort. *J Urol*. 2007;177(3):932-6.
39. Tewari A, Raman JD, Chang P, Rao S, Divine G, Menon M. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer treated either conservatively or with definitive treatment (radiotherapy or radical prostatectomy). *Urology*. 2006;68(6):1268-74.
40. Rubio-Briones J, Borque A, Esteban LM, Iborra I, López PA, Gil JM, et al. Programa de monitorización de la vigilancia activa en cáncer de próstata en España de la Sociedad Española de Urología; resultados preliminares. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2015 [citado 23 de julio de 2015];En prensa. Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480615001667>
41. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-42.
42. Thompson IM, Canby-Hagino E, Lucia MS. Stage Migration and Grade Inflation in Prostate Cancer: Will Rogers Meets Garrison Keillor. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1236-7.
43. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010;183(2):433-40.
44. Bratt O, Carlsson S, Holmberg E, Holmberg L, Johansson E, Josefsson A, et al. The Study of Active Monitoring in Sweden (SAMS): a randomized study comparing two different follow-up schedules for active surveillance of low-risk prostate cancer. *Scand J Urol*. 2013;47(5):347-55.
45. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PDH, Sanders MM, et al. Prostate Cancer and the Will Rogers Phenomenon. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1248-53.
46. Etzioni R, Gulati R, Mariotto A. Overview of US Prostate Cancer Trends in the Era of PSA Screening. En: Ankerst DP, DrPh CMT, MD IMTJ, editores. *Prostate Cancer Screening* [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 20 de julio de 2015]. p. 3-14. Recuperado a partir de: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-281-0\\_1](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-281-0_1)
47. Albertsen PC. When is active surveillance the appropriate treatment for prostate cancer? *Acta Oncol Stockh Swed*. 2011;50 Suppl 1:120-6.
48. van den Bergh RCN, Vasarainen H, van der Poel HG, Vis-Maters JJ, Rietbergen JB, Pickles T, et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre «Prostate Cancer Research International: Active Surveillance» study. *BJU Int*. 2010;105(7):956-62.

49. Bul M, van den Bergh RCN, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Bangma CH, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol*. 2012;61(2):370-7.
50. Evaluation of Four Treatment Modalities in Prostate Cancer With Low or «Early Intermediate» Risk (PREFERE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01717677 [Internet]. Recuperado a partir de: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01717677>
51. Prostate Testing for Cancer and Treatment (Protect). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02044172 [Internet]. Recuperado a partir de: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02044172?term=NCT02044172&rank=1>
52. Tseng KS, Landis P, Epstein JI, Trock BJ, Carter HB. Risk Stratification of Men Choosing Surveillance for Low Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2010;183(5):1779-85.
53. Lees K, Durve M, Parker C. Active surveillance in prostate cancer: patient selection and triggers for intervention. *Curr Opin Urol*. 2012;22(3):210-5.
54. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-7.
55. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, Cooperberg MR, Shinohara K, Perez N, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2795-800.
56. Tosoian JJ, JohnBull E, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Partin AW, et al. Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: implications on the practice of active surveillance. *J Urol*. 2013;190(4):1218-22.
57. Blázquez C, Hernández V, de la Peña E, Díaz FJ, Martín MD, de la Morena JM, et al. Resultados oncológicos en pacientes potencialmente candidatos a vigilancia activa sometidos a prostatectomía radical. *Actas Urol Esp*. 2013;37(10):603-7.
58. Hernández V, Blázquez C, De la Peña E, Pérez-Fernández E, Díaz FJ, Llorente C. Vigilancia activa en cáncer de próstata de bajo riesgo. Aceptación por el paciente y resultados. *Actas Urol Esp*. 2013;37:533-7.
59. Llorente C, Díaz Goizueta FJ, Hernández V, De la Morena JM, De la Peña E. Resultados de la vigilancia activa en cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio. *Arch Esp Urol*. 2014;67:452-6.
60. Guijarro A, Hernández V, López B, Capitán C, Pérez-Fernández E, De la Peña E, et al. Cambios en el grado de Gleason en las biopsias de seguimiento de pacientes con cáncer de próstata en programa de vigilancia activa. *Actas Urol Esp*. 2015;39:139-43.

61. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol*. 2003;170(5):1792-7.
62. Kattan MW, Cuzick J, Fisher G, Berney DM, Oliver T, Foster CS, et al. Nomogram incorporating PSA level to predict cancer-specific survival for men with clinically localized prostate cancer managed without curative intent. *Cancer*. 2008;112(1):69-74.
63. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary Trends in Low-Risk Prostate Cancer: Risk Assessment and Treatment. *J Urol*. 2007;178(3 Pt 2):S14-9.
64. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271(5):368-74.
65. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. 2004;101(9):2001-5.
66. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz S, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
67. Lieberfarb ME, Schultz D, Whittington R, Malkowicz B, Tomaszewski JE, Weinstein M, et al. Using PSA, biopsy Gleason score, clinical stage, and the percentage of positive biopsies to identify optimal candidates for prostate-only radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(4):898-903.
68. Wu JN, Dall'Era MA. Active surveillance for localized prostate cancer--current practices and recommendations. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:2352-61.
69. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):933-8.
70. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RCN, Hoedemaeker RF, van Leenders GJLH, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol*. 2011;185(1):121-5.
71. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2015;67(4):627-36.
72. Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 175 [Internet]. 2014 [citado 23 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/guidance-prostate-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf>

73. Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 2):S69-75; discussion S75-6.
74. Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, Pucar D, Kuroiwa K, Chen H-N, et al. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int.* 2007;99(4):786-93.
75. van den Bergh RCN, Albertsen PC, Bangma CH, Freedland SJ, Graefen M, Vickers A, et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2013;64(2):204-15.
76. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126-31.
77. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2185-90.
78. Albertson PC. Editorial comment on: Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol.* junio de 2009;55(6):1331-2.
79. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol.* 2009;55(6):1321-30.
80. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol.* 2007;177(6):2106-31.
81. Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Review. *Curr Urol Rep.* 2010;11(3):165-71.
82. van As NJ, Parker CC. Active surveillance with selective radical treatment for localized prostate cancer. *Cancer J Sudbury Mass.* 2007;13(5):289-94.
83. Barocas DA, Cowan JE, Smith JA, Carroll PR, CaPSURE Investigators. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol.* 2008;180(4):1330-4; discussion 1334-5.
84. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol.* 2003;170(5):1804-7.
85. Miocinovic R, Jones JS, Pujara AC, Klein EA, Stephenson AJ. Acceptance and Durability of Surveillance as a Management Choice in Men with Screen-detected,

- Low-risk Prostate Cancer: Improved Outcomes with Stringent Enrollment Criteria. *Urology*. 2011;77(4):980-4.
86. Pickles T, Ruether JD, Weir L, Carlson L, Jakulj F. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance. *BJU Int*. 2007;100(3):544-51.
87. Núñez C, Angulo J, Sánchez-Chapado M, Alonso S, Portillo JA, Villavicencio H. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp*. 2012;36(6):333-9.
88. Vera Donoso CD. ¿Estamos sobretratando el cáncer de próstata de bajo riesgo? *Actas Urol Esp*. 2012;36(1):65-6.
89. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2163-72.
90. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
91. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
92. Klotz L. Active surveillance, quality of life, and cancer-related anxiety. *Eur Urol*. 2013;64(1):37-9.
93. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, Lane JA, Hamdy FC, Holmberg L, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Factors Determining Change to Radical Treatment in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;67(6):993-1005.
94. van den Bergh RCN, Korfage IJ, Bangma CH. Psychological aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol*. 2012;22(3):237-42.
95. van den Bergh RCN, Essink-Bot M-L, Roobol MJ, Wolters T, Schröder FH, Bangma CH, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer*. 2009;115(17):3868-78.
96. van den Bergh RCN, Essink-Bot M-L, Roobol MJ, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol*. 2010;183(5):1786-91.
97. Hernández V, Alvarez M, de la Peña E, Amaruch N, Martín MD, de la Morena JM, et al. Safety of active surveillance program for recurrent nonmuscle-invasive bladder carcinoma. *Urology*. 2009;73(6):1306-10.

98. Hoffman RM. Improving the communication of benefits and harms of treatment strategies: decision AIDS for localized prostate cancer treatment decisions. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012;2012:197-201.
99. Adsul P, Wray R, Spradling K, Darwish O, Weaver N, Siddiqui S. Systematic Review of Decision Aids for Newly Diagnosed Patients with Prostate Cancer Making Treatment Decisions. *J Urol* [Internet]. 2015 [citado 7 de septiembre de 2015]; En prensa (0). Recuperado a partir de: <http://www.jurology.com/article/S0022534715041154/abstract>
100. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013;63(4):597-603.
101. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*. 2010;58(6):831-5.
102. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):228-34.
103. Bul M, Zhu X, Rannikko A, Staerman F, Valdagni R, Pickles T, et al. Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol*. 2012;62(2):195-200.
104. Hong SK, Sternberg IA, Keren Paz GE, Kim PH, Touijer KA, Scardino PT, et al. Definitive pathology at radical prostatectomy is commonly favorable in men following initial active surveillance. *Eur Urol*. 2014;66(2):214-9.
105. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2013;64(6):981-7.
106. Vickers A, Savage C, Bianco F, Mulhall J, Sandhu J, Guillonneau B, et al. Cancer Control and Functional Outcomes After Radical Prostatectomy as Markers of Surgical Quality: Analysis of Heterogeneity Between Surgeons at a Single Cancer Center. *Eur Urol*. 2011;59(3):317-22.
107. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol*. 2012;61(3):480-7.
108. Jain S, Loblaw A, Vesprini D, Zhang L, Kattan MW, Mamedov A, et al. Gleason Upgrading with Time in a Large Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *J Urol*. 2015;194(1):79-84.

109. Wong L-M, Alibhai SMH, Trottier G, Timilshina N, Van der Kwast T, Zlotta A, et al. A negative confirmatory biopsy among men on active surveillance for prostate cancer does not protect them from histologic grade progression. *Eur Urol.* 2014;66(3):406-13.
110. Klotz L. Active surveillance: the Canadian experience. *Curr Opin Urol.* 2012;22(3):222-30.
111. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012;62(6):976-83.
112. Chen W-M, Yang C-R, Ou Y-C, Cheng C-L, Kao Y-L, Ho H-C, et al. Clinical outcome of patients with stage T1a prostate cancer. *J Chin Med Assoc JCMA.* 2003;66(4):236-40.
113. Ayres BE, Montgomery BSI, Barber NJ, Pereira N, Langley SEM, Denham P, et al. The role of transperineal template prostate biopsies in restaging men with prostate cancer managed by active surveillance. *BJU Int.* 2012;109(8):1170-6.
114. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3669-76.
115. Van den Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol.* 2009;55(1):1-8.
116. Van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol.* 2008;54(6):1297-305.
117. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol.* 2008;180(5):1964-7; discussion 1967-8.
118. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol.* 2011;185(2):477-82.
119. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisshah R, Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. *J Urol.* 2007;178(3 Pt 1):833-7.
120. Cary KC, Cowan JE, Sanford M, Shinohara K, Perez N, Chan JM, et al. Predictors of Pathologic Progression on Biopsy Among Men on Active Surveillance for Localized Prostate Cancer: The Value of the Pattern of Surveillance Biopsies. *Eur Urol.* 2014;66(2):337-42.

121. D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004;351(2):125-35.
122. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen M. Pretreatment psa velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA.* 2005;294(4):440-7.
123. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2810-6.
124. Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, Cowan JE, Perez N, Cooperberg MR, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol.* 2011;185(5):1656-60.
125. Ng MK, Van As N, Thomas K, Woode-Amisah R, Horwich A, Huddart R, et al. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. *BJU Int.* 2009;103(7):872-6.
126. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol.* 2002;167(4):1664-9.
127. Hardie C, Parker C, Norman A, Eeles R, Horwich A, Huddart R, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int.* 2005;95(7):956-60.
128. Van den Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Gleason score 7 screen-detected prostate cancers initially managed expectantly: outcomes in 50 men. *BJU Int.* 2009;103(11):1472-7.
129. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol.* 2007;178(6):2359-64; discussion 2364-5.
130. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):355-7.
131. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876-92.
132. Hilton JF, Blaschko SD, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR. The impact of serial prostate biopsies on sexual function in men on active surveillance for prostate cancer. *J Urol.* 2012;188(4):1252-8.

133. Vasarainen H, Lokman U, Ruutu M, Taari K, Rannikko A. Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life: results of the Finnish arm of the prospective trial. *BJU Int.* 2012;109(11):1614-9.
134. Seiler D, Randazzo M, Leupold U, Zeh N, Isbarn H, Chun FK, et al. Protocol-based active surveillance for low-risk prostate cancer: anxiety levels in both men and their partners. *Urology.* 2012;80(3):564-9.
135. Bellardita L, Valdagni R, van den Bergh R, Randsdorp H, Repetto C, Venderbos LDF, et al. How does active surveillance for prostate cancer affect quality of life? A systematic review. *Eur Urol.* 2015;67(4):637-45.
136. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1109-18.
137. Newcomb LF, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, Gleave ME, Nelson PS, et al. Canary Prostate Active Surveillance Study: design of a multi-institutional active surveillance cohort and biorepository. *Urology.* 2010;75(2):407-13.
138. Wiegel T, Stöckle M, Bartkowiak D. PREFEREnce-based randomized evaluation of treatment modalities in low or early intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(1):1-2.
139. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol.* 2012;188(5):1732-8.
140. van den Bergh RCN, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel Tools to Improve Patient Selection and Monitoring on Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2014;65(6):1023-31.
141. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of Clinicopathologic Variables and Biomarkers for Risk Stratification. *Eur Urol.* 2015;67(4):619-26.
142. Amaruch N, Hernandez V, Garcia D, Carrera C, De la Morena JM, Sanchez M, et al. Prostatectomia radical laparoscopica extraperitoneal: 6 años de experiencia, 400 Casos. *Actas Urol Esp.* 2010; 34 (supl) p163.
143. Pozo C, De La Morena JM, Hernández V, Guijarro A, Pérez E, Llorente C. Complicaciones de las biopsias de seguimiento de un programa de vigilancia activa por cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2015; 39 (Supl) P-214.).

144. Reichard CA, Stephenson AJ, Klein EA. Applying precision medicine to the active surveillance of prostate cancer. *Cancer*. 2015; 121 (19):3403-11. En prensa.