



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

VIGILANCIA ACTIVA EN CÁNCER DE  
PRÓSTATA.  
ACTIVE SURVEILLANCE IN PROSTATE  
CANCER.

Autor

Mario Pablo Hernández

Director

Ángel Borque Fernando

Facultad de Medicina

2017

## ÍNDICE:

TABLAS y FIGURAS .....	2
RESUMEN .....	3
SUMMARY .....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
RESULTADOS .....	13
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES .....	13
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES .....	20
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES EN VA QUE HAN PASADO A TRATAMIENTO ACTIVO. ....	22
DISCUSIÓN:.....	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y ADECUACIÓN DE LOS MISMOS: .....	28
FLUJO DE INCLUSIÓN DE PACIENTES: .....	29
CRITERIOS DE PASO A TRATAMIENTO ACTIVO: .....	29
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES EN VA QUE HAN PASADO A TRATAMIENTO ACTIVO. ....	30
CONCLUSIONES:.....	32
BIBLIOGRAFÍA .....	33

## TABLAS y FIGURAS

Tabla 1: Grupos de Riesgo de cáncer de próstata.....	7
Tabla 2: Criterios de inclusión en VA de diferentes series. ....	8
Tabla 3: Criterios de seguimiento de VA, en el HUMS.....	9
Tabla 4: Diferencias entre Vigilancia Activa y Espera Vigilante. ....	11
Tabla 5: Flujo de entrada y permanencia de los pacientes en VA en la serie HUMS....	14
Tabla 6: ECOG .....	17
Tabla 7: Ámbito de vida. ....	17
Tabla 8: Nivel de estudios. ....	17
Tabla 9: Estado Civil. ....	17
Tabla 10: Vida laboral. ....	17
Tabla 11: Práctica de deporte. ....	18
Tabla 12: Antecedentes de Cáncer de Próstata.....	18
Tabla 13: Edad, PSA, PSAD, Longitud y Porcentaje de cilindro afecto, y Tiempo de seguimiento.....	18
Tabla 14: Estadio clínico. ....	18
Tabla 15: Número de cilindros biopsiados. ....	19
Tabla 16: Número de cilindros positivos.....	19
Tabla 17: Suma de Gleason. ....	19
Tabla 18: Infiltración perineural.....	19
Tabla 19: Estado del paciente.....	20
Tabla 20: Tiempo de Seguimiento en VA (meses).....	20
Tabla 21: Probabilidad de permanencia en VA.....	20
Tabla 22: Resultados HUMS vs otros centros.....	23
Tabla 23: Biopsia inicial en pacientes que pasaron a tratamiento activo. ....	24
Tabla 24: Biopsia previa a salir de VA y tipo de tratamiento activo.....	25
Tabla 25: Datos obtenidos a través de pieza de prostatectomía y recidiva. ....	26
Figura 1: Flujo de entrada y permanencia de los pacientes en HUMS - VA, a partir de 2010. ....	16
Figura 2: Curva de Supervivencia en Vigilancia Activa. ....	21

## RESUMEN

**OBJETIVO:** El objetivo principal del presente trabajo es el de exponer amplia y claramente el concepto de “Vigilancia Activa”, además de analizar la serie de pacientes del Hospital Universitario “Miguel Servet” incluidos en el mismo. Para ello hemos analizado diferentes premisas como son: criterios de inclusión, flujo de entrada de pacientes a Vigilancia Activa, motivo de paso a tratamiento activo y evolución de los pacientes inmersos en Vigilancia Activa como de aquellos que han pasado a tratamiento activo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Revisión bibliográfica de un total de 19 artículos según la disponibilidad de versión completa a partir de la literatura disponible principalmente en la base de datos Medline (Pubmed). Revisión de los pacientes incluidos en el protocolo de Vigilancia Activa (VA) en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) a partir de los datos exportados del estudio multicéntrico nacional.

**RESULTADOS:** De los 88 pacientes incluidos en Vigilancia Activa, un 20,5% han precisado paso a tratamiento activo (N = 18), de los cuales un 44,44% ha sido por decisión propia (N= 8), un 5,55% dada la imposibilidad de seguimiento existente (N =1) y un 50% ha sido motivado por la propia evolución del tumor (N= 9). Sólo un 5,56 % han presentado recidiva bioquímica de la enfermedad tumoral (N = 1). La mediana de seguimiento del estudio data de 14,5 meses, lo que contrasta con la de otros estudios similares, la cual es de en torno a los 5 y 7 años. El número de pacientes no tratados a 5 años oscila en torno al 43,5%, y la mortalidad específica por cáncer de próstata se sitúa en 0%, habiendo fallecido desde el inicio del estudio un 3,04% de los 88 pacientes que hemos analizado (N = 3).

**CONCLUSIONES:** La Vigilancia Activa es un procedimiento que se desarrolla en pacientes de bajo/muy bajo riesgo para contrarrestar el sobretratamiento inherente al manejo del cáncer de próstata en las sociedades occidentales, con el suficiente aval científico y de seguimiento en la actualidad a partir de series de referencia. En nuestro medio es un procedimiento factible que demora el paso a tratamiento activo en un alto número de pacientes, siendo a su vez un procedimiento oncológicamente seguro sin afectar a la esperanza de vida de los mismos.

**PALABRAS CLAVE:** “cáncer de próstata”, “vigilancia activa”, “seguimiento”.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Our main objective is to expose the concept of "Active Surveillance" in a broad and clear way, as well as to analyze the series of patients in the Miguel Servet University Hospital included in the study. In order to do that, we have analyzed different characteristics such as inclusion criteria, patient input flow to Active Surveillance, reason for moving to active treatment and patients' evolution immersed in Active Surveillance together with those who have been treated.

**MATERIALS AND METHODS:** We have reviewed 19 articles according to the availability of the full literature version mainly found in the Medline (Pubmed) database. Review of patients included in the Active Surveillance (AS) protocol in The Miguel Servet University Hospital (HUMS) based on data exported from the national multicenter study.

**RESULTS:** Of the 88 patients included in Active Surveillance, 20.5% had required active treatment (N = 18), of which 44.44% had been by their own choice (N = 8), a 5, 55% given the impossibility of existing follow-up (N = 1) and 50% has been motivated by the tumor's evolution (N = 9). Only 5,56% had biochemical recurrence of tumor disease (N = 1). The average follow-up of the study is 14.5 months, which contrasts with that of other similar studies, which is around 5 and 7 years. The number of untreated patients at 5 years oscillates around 43.5%, and the specific mortality from prostate cancer is at 0%, with 3.04% of the 88 patients who died since the beginning of the study. (N = 3).

**CONCLUSIONS:** Active Surveillance is a procedure that is developed in patients of low / very low risk to counteract the overtraining inherent to the management of prostate cancer in the western societies, with the sufficient scientific guarantee and of follow up at present from reference series . In our environment is a feasible procedure that delays the passage to active treatment in a large number of patients, being in turn an oncologically safe procedure without affecting their life expectancy.

**KEYWORDS:** "prostate cancer", "active surveillance", "follow up".

## INTRODUCCIÓN:

El carcinoma de próstata (CaP) es hoy en día un problema de salud de primer nivel en nuestra sociedad, dada la tendencia al alza de su incidencia en los últimos años, así como una disminución de la mortalidad asociada al mismo, elevan la prevalencia de dicha patología hasta convertirlo en un problema de salud considerable.

Todo esto probablemente tenga su razón de ser en el progresivo envejecimiento de la población como consecuencia el aumento de la esperanza de vida, la mejora de las técnicas diagnósticas y la mayor intensidad de cribado(1), (2).

El cáncer de próstata es en Europa la neoplasia sólida más frecuente en el varón, con una incidencia de 214 casos cada 1000 varones/año, superando en número incluso al carcinoma de pulmón y al colorrectal, constituyendo la tercera causa de muerte por cáncer en los varones (3) y la sexta causa de muerte cáncer específica a nivel mundial con 258000 muertes al año estimadas (2).

Existen diferentes factores de riesgo asociados a la aparición de dicho tumor, pero hasta de ahora, los más fuertemente relacionados son: la edad, la etnia y los antecedentes familiares. También se han realizado estudios sobre otros posibles factores como serían los ambientales (consumo de alcohol/dieta), vitamina D y su receptor, andrógenos, estrógenos... Pero ninguno de estos ha demostrado tener una relación igual o más fuerte que los tres mencionados al inicio de este párrafo.

Conviene destacar la existencia de diferencias geográficas en cuanto a los datos de incidencia se refiere, estas diferencias son debidas, por un lado, a la diferente intensidad con la que se aplica el cribado, y por otro lado a la falta de homogeneidad existente en los sistemas de registro de carcinoma prostático. Se puede decir que los países desarrollados (EEUU/Canadá, Europa occidental y del norte/Australia) presentan incidencias más elevadas que aquellos países en vías de desarrollo y asiáticos ( Europa del Este/ China/Corea/ India/ Filipinas).(2).

Dada la historia natural del cáncer de próstata, éste puede ser un tumor indolente, diagnosticado en numerosas situaciones mediante la cuantificación del PSA sérico en

sujetos de cierta edad como medida de *screening* poblacional. El crecimiento de este carcinoma es lento y no siempre homogéneo, esto significa que no todos los carcinomas se comportan de la misma manera, ya que los hay que producen sintomatología obstructiva infravesical, invasión de órganos vecinos o a distancia, etc., pero otros muchos no dan sintomatología alguna y simplemente con hallazgos que podemos encontrar en necropsias realizadas en pacientes fallecidos por motivos ajenos al CaP(4). Ante un diagnóstico de CaP localizado se plantea la conveniencia de un tratamiento de intención curativa (prostatectomía o tratamiento radioterápico) sin embargo ambos presentan dos principales comorbilidades asociadas como son la impotencia que ocurriría en un 78,8%, 75,7% y 87% de las veces, y la incontinencia que ocurriría en un 9,6 %, 13,4% y 18,6%, a los dos, cinco y quince años, es decir que el diagnóstico y posterior tratamiento no son inocuos y sí quizá excesivos ante cánceres indolentes.(5)

Por ello, antes las peculiaridades relacionadas con este tumor, su alta prevalencia socio-sanitaria, su mortalidad contenida, su sobrediagnóstico y potencial sobretratamiento con su morbilidad asociada, surgió el concepto de “vigilancia activa”. La vigilancia activa no deja de ser una medida terapéutica más, con intención claramente curativa, y que en síntesis podría traducirse como “demorar curación” hasta que la progresión del tumor haga necesario su tratamiento curativo radical, por comprometer oncológicamente el pronóstico del paciente si se mantuviera en el tiempo una actitud conservadora.

Se ha descrito anteriormente, el carcinoma de próstata que muchas veces detectamos hoy en día, es un cáncer de bajo o muy bajo riesgo, por ello los pacientes afectos de dicha patología se beneficiarían de una medida como ésta, consistente principalmente en monitorizar mediante análisis y evaluaciones sucesivas, a través de diversos parámetros, (tacto rectal, determinaciones séricas de PSA, rebiopsias, resonancia magnética (RMN)) como evoluciona el carcinoma hasta un momento en el que resulte imperativo el paso a tratamiento activo.(1)

La Vigilancia Activa (VA) nace entonces ante la necesidad de dar respuesta a:

- 1) El sobrediagnóstico derivado de la búsqueda activa que se realiza a día de hoy en la población y el sobretratamiento que ello conlleva.

- 2) Las morbilidades comentadas anteriormente, derivadas del tratamiento activo del carcinoma prostático y que tanto merman la calidad de vida del paciente.(3)

Ante esta situación, debemos establecer bien el límite de cuáles serían los posibles tumores que se beneficiarían de un tratamiento por VA, estos habrán de ser de bajo o muy bajo riesgo(1).

Tabla 1: Grupos de Riesgo de cáncer de próstata

	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Elevado	
Características	PSA < 10 ng/mL Gleason < 7 Estadio: cT1- 2a	PSA 10-20 ng/mL. Gleason de 7 Estadio : cT2c	PSA > 20ng/mL. Gleason > 7 Estadio: cT2c	Cualquier PSA Cualquier Gleason y cT3-4 o cN+
	Localizado			Localmente Avanzado

Actualmente, se estipula que son susceptibles de tratamiento mediante vigilancia activa aquellos pacientes que presentan (1):

- Gleason 6 (3 + 3) cuando se especifique, menos de 2/3 cilindros positivos con una ocupación menor del 50% de cáncer de cada cilindro positivo y menos de 5 mm de afectación global del cilindro.
- Estadío clínico máximo: T1c o T2a.
- PSA < 10 ng/mL.
- Densidad de PSA < 0,15 ng/mL/cc.

No obstante el subproceso de Vigilancia Activa en cáncer de próstata llevado a cabo por el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), presenta algunas pequeñas diferencias con el arriba expuesto:

- 1) Esperanza de vida del paciente estimada superior a 10 años.
- 2) El paciente deberá firmar el Consentimiento Informado de Vigilancia Activa.

Tras estas dos premisas, se exponen las características clínicas que ha de cumplir el tumor para poder entrar en VA:

- 1) PSA total:  $\leq$  10 ng/mL.
- 2) PSAD: < 0,20 ng/mL/cc.



- 3) Estadio clínico: T1.
- 4) Gleason BX.: 6.
- 5) Número de cilindros afectados:  $\leq 2$ 
  - a. No menos de 10 cilindros por biopsia y que mapeen por protocolo toda la próstata.
  - b. Si la biopsia es externa al HUMS, deberá ser revisada por los patólogos de dicho centro.
- 6) Porcentaje de afectación en cada cilindro:  $< 50\%$

Diferentes estudios y diferentes centros, tanto a nivel europeo como internacional también han establecido sus propios criterios de inclusión, los cuales no distan demasiado de los arriba expuestos, como por ejemplo:

Tabla 2: Criterios de inclusión en VA de diferentes series.

Estudio	Klotz, 2010(6)	Soloway, 2010(7)	Venkitaraman, 2007(8)
<b>Criterios de inclusión</b>	N: 450 Gleason $\leq 6$ PSA $< 10$ ng/mL (Pacientes $> 70$ años) Gleason de 3+4	N: 230 EC: T1a – T2 Gleason $\leq 6$ PSA $< 10$ ng/mL $\leq 2$ cilindros afectados ( $< 20\%$ longitud del cilindro)	N: 119 EC: T1 – T2a Gleason $\leq 3+4$ PSA $< 15$ ng/mL $< 50\%$ cilindros afectados

Una vez que el carcinoma ya ha sido clasificado como bajo/muy bajo riesgo y entra dentro del protocolo de VA, éste deberá ser sometido a un seguimiento, en el HUMS el seguimiento se basa en una serie de técnicas, marcadores y cuestionarios que evalúan la evolución tumoral:

Tabla 3: Criterios de seguimiento de VA, en el HUMS.

AÑO	1			2			3			4			5			6			7			...
Mes	0	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	...					
PSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
TR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
RNM		X								X							X					
Biopsia	X		X							X							X					
Cuestionarios (IPSS, IIEF)	X	X		X		X		X		X												

Dicho seguimiento se prolongará de forma indefinida hasta paso a tratamiento activo o fallecimiento del paciente por causa intercurrente.

- El PSA y el TR, son determinaciones que se llevarán a cabo en cada visita por protocolo.
- La RNM se llevaría a cabo:
  - A los tres meses de inclusión en VA, para confirmación de bajo volumen y baja agresividad.
  - Previa a Re-Bx., sea Re-Bx por protocolo o por evento (PSA ó Tacto Rectal sospechoso), para no olvidar zonas sospechosas en Bx.
- La Re-Bx por protocolo, se llevaría a cabo durante el primer año, idealmente a los 6 meses (Biopsia de confirmación) y después cada 3 años (Biopsia de seguimiento).
- Se administrarán cuestionarios de calidad de vida a cumplimentar de forma autónoma por parte del paciente: basal, a los tres meses y posteriormente de forma anual.

Últimamente, se han puesto a estudio otros marcadores como son el “Prostate cancer gene 3” (PCA3), el “Prostate Health Index” (PHI), y el “4Kscore Test” (Test de las 4 kalicreínas).

El PCA3 es un marcador en orina tras masaje prostático que aporta mayor especificidad que el PSA para el diagnóstico de CaP, se ha demostrado que valores elevados de PCA3 aumentan la probabilidad del diagnóstico de CaP en la biopsia prostática, pues se

encuentra ampliamente sobreexpresado en el tejido tumoral en comparación con tejido benigno.(9)(10)

Se ha demostrado que el PCA3 es predictor del tamaño tumoral y también de la posibilidad de encontrar enfermedad extracapsular. (11)

Se ha llegado a sugerir que un PCA3 < 20 podría identificar tumores indolentes que serían buenos candidatos a entrar en programas de VA.(12)

El PHI es un marcador con mayor especificidad para la detección del CaP que el PSA, y está aprobado por la Food and Drug Administration norteamericana desde el 2012. Se obtiene a partir de muestras sanguíneas cuantificando el PSA y otras isoformas con la siguiente fórmula:  $PHI = (ProPSA/PSA_{libre}) \times \sqrt{PSA_{total}}$ . Es una forma más económica y cómoda para el paciente obtenida de sangre circulante por lo que podría incorporarse al conjunto de exploraciones de primera línea para la detección del cáncer de próstata.(9)(10)

Se ha encontrado que pacientes que estaban bajo el régimen de VA, al realizarles biopsia de control oportunas, en aquellos que el tumor había evolucionado y por tanto se encontró un Gleason más agresivo las cifras de Phi también fueron notoriamente superiores a aquellos en los cuales el tumor no había progresado y por tanto el Gleason se mantenía.(13)

El 4Kscore Test es un nuevo marcador obtenido en sangre y cuyo valor de predicción de cáncer de próstata de alto grado de agresividad, y por ello no sería candidato a VA, se obtiene de la determinación de 4 caliceínas en sangre, el tacto rectal, la edad de los pacientes y la existencia o no de biopsias previas en dicho paciente. No es un marcador validado hasta el momento en VA, si bien la Asociación Española de Urología promueve un ensayo clínico multicéntrico nacional cuyos resultados se esperan a lo largo del presente 2017.

Si algunos de estos parámetros que evalúan el comportamiento tumoral se alterará en algún momento del seguimiento, los criterios a considerar para decidir si re – biopsia o paso a tratamiento activo son:

- Decisión propia del paciente: Paso a tratamiento radical.
- Estadio clínico  $\geq cT2$ : Paso a tratamiento radical.
- Tiempo de Duplicación de PSA (PSA – DT) < 3 años: RNM y valorar re-biopsia por evento.

- PSA > 20 ng/mL: Rastreo óseo.
- Gleason re-biopsia > 6: Paso a tratamiento radical.
- Número de cilindros afectados en la re-biopsia > 2: Paso a tratamiento radical.
- Longitud del cilindro afecto en la re-biopsia > 50%: Paso a tratamiento radical.

Por otro lado, es preciso destacar la diferencia existente entre la VA y otro tipo de manejo terapéutico ante un CaP, el llamado “esperar y ver”. Es una técnica conservadora, aplicada en pacientes con una baja expectativa de vida, en los que no estaría indicada la realización de una prostatectomía, consistiría en ir tratando las complicaciones y síntomas derivados del CaP en un paciente según éstos vayan surgiendo pero en ningún momento con un planteamiento radical de su CaP sino paliativo de las complicaciones surgidas en su evolución.(1).

Tabla 4: Diferencias entre Vigilancia Activa y Espera Vigilante (Watchful Waiting).

	<b>Vigilancia Activa</b>	<b>Espera Vigilante</b>
<b>Intención del tratamiento</b>	Curativa	Paliativa
<b>Seguimiento</b>	Parámetros establecidos	Paciente específico
<b>Evolución/ marcadores</b>	Tacto Rectal/ PSA/ toma de biopsias/ RMN	No establecidos
<b>Esperanza de vida</b>	>10 años	< 10 años
<b>Objetivo</b>	Minimizar las comorbilidades asociadas al tratamiento convencional sin comprometer la supervivencia	Minimizar las comorbilidades asociadas.
<b>Otros</b>	Sólo pacientes de bajo o muy bajo riesgo.	Se puede aplicar en todos los estadios.

## OBJETIVOS

Analizar la experiencia del Hospital Universitario “Miguel Servet” (HUMS) en Vigilancia Activa en base a los siguientes parámetros:

- Criterios de inclusión en Vigilancia Activa y adecuación de los mismos al protocolo-HUMS-VA.
- Flujo de inclusión de pacientes en Vigilancia Activa desde su puesta en marcha hasta la actualidad.
- Motivos de paso a tratamiento activo, en la serie del HUMS.
- Evolución de los pacientes en Vigilancia Activa, y resultados obtenidos tras paso a tratamiento activo en los pacientes que lo han realizado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda y revisión bibliográfica con los términos “prostate cancer”, “active surveillance” y “expectant management”, con fines de documentación.

Por otro lado y de un modo específico se ha realizado una revisión actualizada a 07 de marzo de 2017 de los pacientes incluidos en el protocolo de Vigilancia Activa (VA) en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) a partir de los datos exportados del estudio multicéntrico PIEM-AEU-VA (NCT02865330; clinicaltrials.gov).

Se ha realizado estadística descriptiva de las variables de los pacientes incluidos en la serie de VA-HUMS:

- Condiciones pre-Biopsia inicial (iBx): edad, estadio clínico, Gleason-biopsia, PSA (ng/ml), volumen prostático (cc.), PSAD (ng/ml/cc), número de cilindros afectados, y porcentaje de afectación por cilindro.
- Estado en seguimiento, tiempo en seguimiento, y tiempo a paso a tratamiento activo.
- Condiciones de Biopsia previa a paso a tratamiento activo: Gleason-biopsia, número de cilindros afectados, porcentaje de afectación por cilindro, invasión perineural, y tipo de tratamiento activo.
- Condiciones de la Pieza de prostatectomía en los pacientes sometidos a cirugía como tratamiento activo: Gleason-pieza, volumen tumoral, márgenes oncológicos, estadio TNM, infiltración linfovascular, e infiltración perineural.
- Recidiva, tiempo a recidiva, y tiempo de seguimiento tras cirugía.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Hasta el momento de análisis 88 pacientes han sido incluidos en el protocolo HUMS-VA desde su puesta en marcha (Tabla 5 y Figura 1)

Todos ellos varones caucásicos, siendo el 75% de ellos menores de 71,5 años (Tabla 13), ECOG 0-1 en el 97,6% de los casos con información conocida al respecto (Tabla 6), procedentes del ámbito urbano en su amplia mayoría un 88,5% (Tabla 7), con estudios elementales o medios en el 93,1% (Tabla 8), en su práctica totalidad tienen pareja estable pues apenas un 5,7% están solteros (Tabla 9), en su mayoría jubilados pero uno de cada cuatro (24,4%) están todavía laboralmente activos (Tabla 10), siendo su hábito de actividad física más bien sedentario en el 73,5% de ellos (Tabla 11)

Sus características oncológicas muestran un patrón familiar reconocido en un 5,7% de los casos (Tabla 12), la mediana de PSA es de 5,60 ng/mL siendo en el 90% inferior a 10 ng/mL (Tabla 13), el PSAD presenta una mediana de 0,12 y en el 90% de los casos es inferior a 0,20 (Tabla 13), se confirma un estadio clínico cT1c en la inmensa mayoría (94,3%) de los casos (Tabla 14), todos los pacientes habían sido sometidos a una biopsia de 10 ó más cilindros (Tabla 15) siendo positivos 1 ó 2 en el 94,4% de los casos (Tabla 16), y en cuanto a la suma de Gleason sólo un caso presentó un Gleason 7 (3+4) (Tabla 17), un 3,5% de pacientes presentaron infiltración perineural (Tabla 18), la mediana de afectación máxima en los cilindros es de 2,25 mm. y en el 95% de los casos es inferior a 5 mm. (Tabla 13), y en cuanto al porcentaje de afectación presenta una mediana de 16,6% siendo en el 95% de los casos inferior al 50% (Tabla 13).

Vigilancia Activa en cáncer de próstata, una nueva estrategia terapéutica:  
indicaciones, seguimiento y análisis de nuestra serie.

Tabla 5: Flujo de entrada y permanencia de los pacientes en VA en la serie HUMS.

Fecha Primer Seguimiento	Incidencia acumulada	Abandonos	Abandonos acumulados	Permanencia	Subtotales parciales
7-nov.-2003	1	0	0	1	
1-dic.-2005	2	0	0	2	
10-nov.-2010	3	0	0	3	
16-nov.-2010	4	1	1	3	
22-dic.-2010	5	0	1	4	
22-dic.-2011	6	1	2	4	
8-feb.-2012	7	1	3	4	
10-feb.-2012	8	1	4	4	
15-feb.-2012	9	0	4	5	
11-oct.-2012	10	1	5	5	10 / 5
28-feb.-2013	11	0	5	6	
21-mar.-2013	12	0	5	7	
28-may.-2013	13	1	6	7	
6-jun.-2013	14	0	6	8	
12-jun.-2013	15	0	6	9	
18-jun.-2013	16	0	6	10	
27-jun.-2013	17	1	7	10	
27-nov.-2013	18	0	7	11	
17-dic.-2013	19	1	8	11	9 / 6
23-ene.-2014	20	0	8	12	
14-mar.-2014	21	1	9	12	
20-mar.-2014	22	1	10	12	
24-mar.-2014	23	0	10	13	
1-abr.-2014	24	0	10	14	
18-jun.-2014	25	0	10	15	
23-jun.-2014	26	1	11	15	
23-jun.-2014	27	0	11	16	
22-oct.-2014	28	0	11	17	
29-oct.-2014	29	0	11	18	
24-nov.-2014	30	1	12	18	
26-nov.-2014	31	0	12	19	
17-dic.-2014	32	0	12	20	13 / 9
14-ene.-2015	33	0	12	21	
16-ene.-2015	34	1	13	21	
18-feb.-2015	35	1	14	21	
25-feb.-2015	36	0	14	22	
20-mar.-2015	37	1	15	22	
30-mar.-2015	38	0	15	23	
29-abr.-2015	39	1	16	23	
29-abr.-2015	40	0	16	24	
6-may.-2015	41	0	16	25	
18-may.-2015	42	1	17	25	
3-jun.-2015	43	0	17	26	
3-jul.-2015	44	0	17	27	
15-jul.-2015	45	1	18	27	
11-sep.-2015	46	0	18	28	
11-sep.-2015	47	0	18	29	
28-oct.-2015	48	0	18	30	
20-nov.-2015	49	0	18	31	

Vigilancia Activa en cáncer de próstata, una nueva estrategia terapéutica:  
indicaciones, seguimiento y análisis de nuestra serie.

24-nov.-2015	50	0	18	32	
4-dic.-2015	51	0	18	33	
10-dic.-2015	52	1	19	33	
10-dic.-2015	53	0	19	34	
21-dic.-2015	54	0	19	35	22 / 15
13-ene.-2016	55	1	20	35	
19-ene.-2016	56	0	20	36	
19-ene.-2016	57	0	20	37	
20-ene.-2016	58	1	21	37	
27-ene.-2016	59	0	21	38	
24-feb.-2016	60	0	21	39	
25-feb.-2016	61	0	21	40	
2-mar.-2016	62	0	21	41	
4-mar.-2016	63	0	21	42	
16-mar.-2016	64	0	21	43	
30-mar.-2016	65	0	21	44	
30-mar.-2016	66	0	21	45	
6-abr.-2016	67	0	21	46	
25-abr.-2016	68	0	21	47	
1-jun.-2016	69	0	21	48	
1-jun.-2016	70	0	21	49	
3-jun.-2016	71	0	21	50	
8-jun.-2016	72	0	21	51	
29-jun.-2016	73	0	21	52	
29-jun.-2016	74	0	21	53	
29-jun.-2016	75	0	21	54	
27-jul.-2016	76	0	21	55	
27-jul.-2016	77	0	21	56	
7-sep.-2016	78	0	21	57	
7-sep.-2016	79	0	21	58	
14-sep.-2016	80	0	21	59	
5-oct.-2016	81	0	21	60	
5-oct.-2016	82	0	21	61	
5-oct.-2016	83	0	21	62	
24-oct.-2016	84	0	21	63	
22-nov.-2016	85	0	21	64	31 / 29
25-ene.-2017	86	0	21	65	
30-ene.-2017	87	0	21	66	
1-feb.-2017	88	0	21	67	3 / 3



# Vigilancia Activa en cáncer de próstata, una nueva estrategia terapéutica: indicaciones, seguimiento y análisis de nuestra serie.

Figura 1: Flujo de entrada y permanencia de los pacientes en HUMS - VA, a partir de 2010.

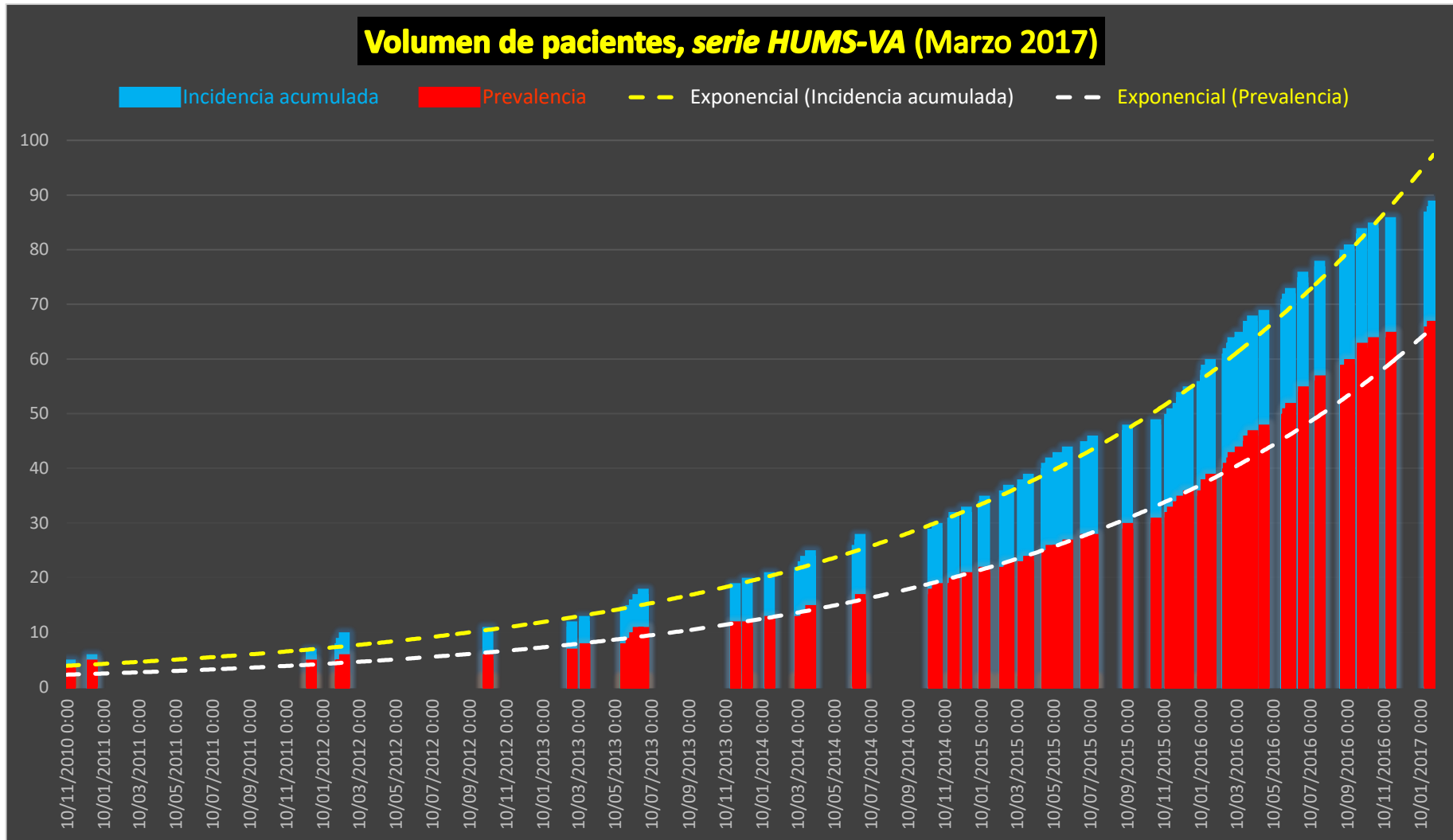


Tabla 6: ECOG

ECOG	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
0	45	51,1	54,2
I	36	40,9	43,4
II	2	2,3	2,4
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>94,3</b>	<b>100</b>
Perdidos	5	5,7	
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	

Tabla 7: Ámbito de vida.

Ámbito de vida	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
Urbano	77	87,5	88,5
Rural	10	11,4	11,5
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>98,9</b>	<b>100</b>
Perdidos	1	1,1	
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	

Tabla 8: Nivel de estudios.

Nivel de estudios	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
Sin estudios	1	1,1	1,1
Estudios elementales	43	48,9	49,4
Estudios medios	38	43,2	43,7
Estudios superiores	5	5,7	5,7
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>98,9</b>	<b>100</b>
Perdidos	1	1,1	
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	

Tabla 9: Estado Civil.

Estado civil	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
Pareja estable	83	94,3	94,3
Soltero	5	5,7	5,7
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Tabla 10: Vida laboral.

Vida laboral	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
En activo	21	23,9	24,4
Jubilado	64	72,7	74,4
Incapacidad laboral	1	1,1	1,2
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>97,7</b>	<b>100</b>
Perdidos	2	2,3	
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	

Tabla 11: Práctica de deporte.

Práctica de deporte	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
No	61	69,3	73,5
Esporádico	13	14,8	15,7
Regular	9	10,2	10,8
Total	83	94,3	100
Perdidos	5	5,7	
Total	88	100	

Tabla 12: Antecedentes de Cáncer de Próstata.

Antecedentes de Cáncer de Próstata	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
No	76	86,4	87,4
Sí	5	5,7	5,7
No consta	6	6,8	6,9
Total	87	98,9	100
Perdidos	1	1,1	
Total	88	100	

Tabla 13: Edad, PSA, PSAD, Longitud y Porcentaje de cilindro afecto, y Tiempo de seguimiento.

	N	Media	IC 95%	Mediana	P25-P75	Rango (Mín.-Máx.)
Edad	88	67,07	65,71 – 68,42	67,5	62 – 71,75	52 - 78
PSA Total (ng/mL)	88	6,21	5,78 – 6,65	5,60	4,90 – 7,00	3,23 – 12,00
PSAD (ng/mL/cc)	88	0,13	0,12 – 0,14	0,12	0,08 – 0,16	0,04 – 0,32
Longitud de cilindro afecto (mm.)	78	2,73	2,33 – 3,13	2,25	1,00 – 3,25	0,10 – 13,00
Porcentaje de cilindro afecto (%)	65	21,05	17,46 – 24,64	16,6	10,0 – 30,0	1,00 – 75,00
Tiempo de seguimiento (meses)	84	22,8	17,3 – 28,2	14,5	6,25 – 30,5	1 - 156

Tabla 14: Estadio clínico.

Estadio clínico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
T1a	1	1,1	1,1
T1c	83	94,3	94,3
T2a	4	4,5	4,5
Total	88	100	100

Tabla 15: Número de cilindros biopsiados.

Número de cilindros biopsiados	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
10	13	14,8	14,8
12	21	23,9	23,9
14	10	11,4	11,4
15	3	3,4	3,4
16	17	19,3	19,3
18	5	5,7	5,7
20	5	5,7	5,7
21	1	1,1	1,1
22	5	5,7	5,7
24	3	3,4	3,4
25	1	1,1	1,1
26	1	1,1	1,1
30	2	2,3	2,3
34	1	1,1	1,1
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Tabla 16: Número de cilindros positivos.

Número de cilindros positivos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
0	1	1,1	1,1
1	48	54,5	54,5
2	35	39,8	39,8
3	4	4,5	4,5
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Tabla 17: Suma de Gleason.

Suma de Gleason	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
3	1	1,1	1,1
5	2	2,3	2,3
6	84	95,5	95,5
7	1	1,1	1,1
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Tabla 18: Infiltración perineural.

Infiltración perineural.	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
No	83	94,3	96,5
Si	3	3,4	3,5
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>97,7</b>	<b>100</b>
Perdidos	2	2,3	
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	

## EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

De los 88 pacientes incluidos hasta la fecha, 4 acaban de realizar la primera visita, así de los 84 restantes y con una mediana de seguimiento corta de 14,5 meses (Tabla 13) hasta el momento como consecuencia de nuestra reciente implantación y estandarización de la VA, 3 pacientes han fallecido por otra causa intercurrente no relacionada con el cáncer de próstata mientras que 18 han pasado a tratamiento activo (20,5%) (Tabla 19).

Nuestra mediana de tiempo en VA es de 52 meses (Tabla 20), permaneciendo a 2 años un 79% de pacientes en VA, a 3 años un 66% y un 43% a 5 años (Tabla 21 y Figura 2).

Tabla 19: Estado del paciente.

Estado del paciente.	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
Vivo y sigue Vigilancia Activa	67	76,1	76,1
Vivo y pasa a tratamiento activo	18	20,5	20,5
Muerto por otra enfermedad intercurrente	3	3,4	3,4
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

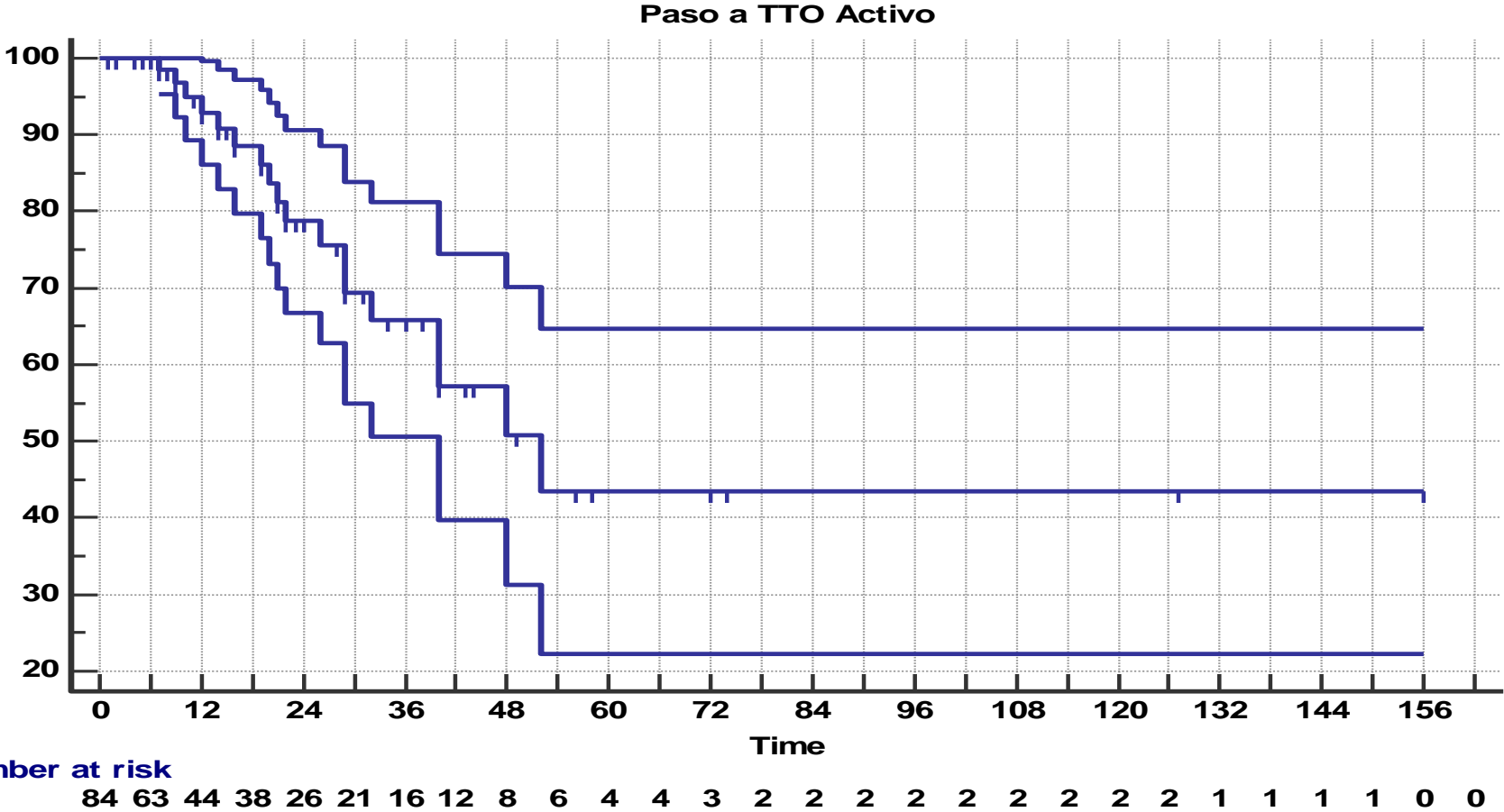
Tabla 20: Tiempo de Seguimiento hasta paso a Tratamiento Activo (meses).

Media	I.C. 95%	Mediana	Rango (mín.-máx.)
85,298	60,219 to 110,377	52,000	1-156

Tabla 21: Probabilidad de permanencia en VA.

Tiempo de seguimiento (meses)	Probabilidad de permanecer en VA	Error Estándar	Tiempo de seguimiento (meses)	Probabilidad de permanecer en VA	Error Estándar
1	100		26	75,7	6,57
2	100		28		
4	100		29	69,4	7,38
5	100		31		
6	100		32	65,9	7,79
7	98,4	1,57	34		
8			36		
9	96,7	2,29	38		
10	94,9	2,88	40	57,1	8,89
11			43		
12	92,9	3,45	44		
14	90,8	3,97	48	50,8	9,91
15			49		
16	88,5	4,47	52	43,5	10,8
19	86,2	4,92	56		
20	83,7	5,36	58		
21	81,2	5,74	72		
22	78,7	6,1	74		
23			127		
24			156		

Figura 2: Curva de Supervivencia en Vigilancia Activa.



## EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES EN VA QUE HAN PASADO A TRATAMIENTO ACTIVO.

De los 88 pacientes incluidos en protocolo de VA del HUMS, 18 de ellos han pasado a tratamiento activo (20,5%) (Tabla 19).

De estos 18 pacientes que han pasado a tratamiento activo, 6 (33,3%) han optado por tratamiento radioterápico en sus diferentes formas (1 braquiterapia de baja tasas y 5 radioterapias externas) y los 12 restantes (66,6%) prostatectomía radical (Tabla 24):

- De los 6 pacientes en tratamiento radioterápico sin adyuvancia hormonal disponemos de seguimiento en 5 de ellos sin que en ninguno de ellos se haya detectado recidiva bioquímica -para que esto suceda, el PSA nadir (al mínimo que se detecta tras radioterapia) se debe elevar en dos unidades o más - a sus diferentes seguimientos de 3, 8, 9, 14 y 16 meses.
- De las 12 prostatectomías (Tabla 25) el 50% fueron tumores órgano-confinados, y del 50% no órgano-confinados, 1 paciente tuvo un ganglio afectado (8,33%) , sólo 3 casos (25%) tuvieron Gleason 6 , 4 pacientes (33,3%) tuvieron márgenes oncológicos positivos y todos menos uno (91,67%) presentaron infiltración perineural, sólo uno presentó infiltración linfovascular (8,33%). La mediana de volumen tumoral fue de 1,43 cc., con un rango de 0,1 a 12,7 cc. Según el estadio clínico un 50% serían pT2c, de los cuales un 16,67% pN0, otro 16,67% pN1 y un 66,67% serían pNx. Del otro 50%, un 16,67% serían pT2b, otro 16,67% pT3b y un 66,67% pT3a.(Tabla 25).

Se detectó recidiva bioquímica en 8,33% de los pacientes prostatectomizados, lo que supondría un 5,6% del total de pacientes que pasaron a tratamiento activo.

Tabla 22: Resultados HUMS vs otros centros.

HUMS vs. Otros Centros	Gleason 7 (%)	Mediana de seguimiento	No tratados a 5 años.	Recidiva bioquímica tras tratamiento	Mortalidad Cáncer de Próstata Específica
Tosoian et al. ( n=1298pac.)	0 %	5 años	63%	8%	0,15%
Klotz et al. ( n= 993 pac.)	13%	6,4 años	76%	25%	1,5%
Godtman et al. (n = 439 pac)	No disponible	6 años	61%	9%	0,2%
<b>HUMS</b> (n = 88 pac.)	<b>1,1%</b>	<b>1,2 años</b>	<b>43,5%</b>	<b>5,6%</b>	<b>0%</b>

También hay que remarcar que de los 18 pacientes que pasaron a tratamiento activo, bien fuera mediante prostatectomía o radioterapia, en un 44,44% de los casos el motivo de paso de VA a tratamiento activo fue la propia decisión del paciente, en un 50% de los pacientes, el paso fue motivado por la evolución tumoral y tan sólo en un 5,55% de los casos se debió a imposibilidad de seguimiento del paciente ( negación a realización de re – biopsia e imposibilidad de realización de RNM), por lo que se decidió tratamiento activo.



Vigilancia Activa en cáncer de próstata, una nueva estrategia terapéutica:  
indicaciones, seguimiento y análisis de nuestra serie.

Tabla 23: Biopsia inicial en pacientes que pasaron a tratamiento activo.

BIOPSIA INICIAL									
PACIENTE/ NHC	FECHA	EDAD	ESTADIO CLÍNICO	GLEASON BIOPSIA	PSA	VOLUMEN PROSTÁTICO	PSAD	Nº CILINDROS	PORCENTAJE AFECTACIÓN CILINDROS
NHC1	20/03/2015	60	T1c	6	5.4	55.10	0.098	2	0,28
NHC2	23/06/2014	56	T1c	6	5.17	69.93	0.075	1	0,0235
NHC3	14/03/2014	68	T1c	6	5.6	35	0.16	1	0,2
NHC4	20/03/2014	72	T1c	6	5.77	38.46	0.15	1	0,08
*NHC5	13/01/2016	73			4.68				
NHC6	18/02/2015	68	T2a	6	4.55	54.16	0.084	1	0,0859
NHC7	15/07/2015	72	T1c <sup>d</sup>	7 (3+4)	4.75	55.88	0.085	1	0,2727
NHC8	24/11/2014	80	T1c	6	9.94	41.41	0.24	2	0,05
NHC9	17/12/2013	75	T1c	6	7.88			1	0,125
NHC10	11/12/2015	68	T1c	6	4.97	38.23	0.13	2	0,125
NHC11	16/01/2015	64	T1c	6	5.84	30.46	0.1917	2	0,0615
NHC12	29/04/2015	76	T1c	6	5.38			1	0
NHC13	20/01/2016	79	T1c	6	9.09	58.81	0.16	2	0,333
NHC14	13/02/2012	76	T1c	6	6.23	36.64	0.17	2	
NHC15	27/06/2013	60	T1c	6	4.8	33.01	0.1454	2	
NHC16	22/12/2011	74	T1c	6	7.4	88.09	0.084	1	
NHC17	11/10/2012	74	T1c	6	10.7	73.59	0.1454	1	0,021
NHC18	18/05/2015	71	T1c	6	5.19	27.03	0.192	1	0,47

\*No se poseen datos de este paciente, dado que realizó el seguimiento por VA en Centro Penitenciario de Zuera.

## Vigilancia Activa en cáncer de próstata, una nueva estrategia terapéutica: indicaciones, seguimiento y análisis de nuestra serie.

Tabla 24: Biopsia previa a salir de VA y tipo de tratamiento activo.

BIOPSIA PREVIA A SALIR DE VIGILANCIA ACTIVA							TRATAMIENTO ACTIVO		
PACIENTE/NHC	FECHA	BIOPSIA REALIZADA	GLEASON	Nº CILINDROS	AFECTACIÓN CILINDROS (%)	INVASIÓN PERINEURAL	PASO A TRATAMIENTO ACTIVO	FECHA	TIPO
NHC1	14/09/2015	Convencional	6	3	0.4	Negativo	Decisión del paciente	08/02/2016	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC2	18/02/2015	Transperineal	6			Negativo	Decisión del paciente	11/10/2016	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC3	15/07/2015	Convencional	6	3	0.1285	Negativo	Evolución tumoral	11/12/2015	Radioterapia. SBRT de próstata.
NHC4	15/04/2015	Convencional	8	5	0.065	Negativo	Evolución tumoral	24/06/2015	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC5	* <sup>1</sup>						Decisión del paciente	05/05/2016	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC6							Decisión del paciente	26/01/2016	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC7	04/03/2016	Convencional	7 (4+3)	2	0.4545	Negativo	Evolución Tumoral	03/05/2016	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC8			-	-	-	Negativo	Decisión del paciente	08/01/2016	Radioterapia. SBRT de próstata.
NHC9	* <sup>2</sup>		-	-	-	Negativo	Decisión del paciente	20/11/2014	Radioterapia. Braquiterapia.
NHC10	25/07/2016	Transperineal	7	5	0.1	Negativo	Evolución tumoral	24/10/2016	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC11	05/10/2015	Convencional	7	4	0.7	Negativo	Decisión del paciente	12/01/2016	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC12	09/02/2016	Convencional	6	4	0.1547	Negativo	Evolución tumoral	23/06/2016	Radioterapia. SBRT de próstata.
NHC13	06/07/2016	Convencional	6	3	0.1388	Negativo	Evolución tumoral	03/11/2016	Radioterapia. Braquiterapia.
NHC14	* <sup>3</sup>		-	-	-	-	Imposibilidad seguimiento	10/11/2015	Radioterapia. SBRT de próstata.
NHC15	05/08/2014	Convencional	6	4	0.18	Negativo	Evolución tumoral	10/10/2014	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC16							Decisión del paciente	02/12/2013	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC17	12/07/2013	Convencional	7 (3+4)	4		Negativo	Evolución tumoral	24/09/2013	Prostatectomía radical laparoscópica.
NHC18	13/01/2016	Convencional	6	4	0.136	Negativo	Evolución tumoral	25/02/2016	Prostatectomía radical laparoscópica.

<sup>1</sup> No se poseen datos de este paciente, dado que realizó el seguimiento por VA en Centro Penitenciario de Zuera.

<sup>2</sup> En septiembre de 2013 se decide "Watchful and Waiting", TAC y rastreo óseo normales, intenso síndrome miccional con predominio de sintomatología de urgencia.

<sup>3</sup> En Junio de 2015, el paciente se niega a la realización de una nueva biopsia, es imposible la realización de RNM por obesidad.

Vigilancia Activa en cáncer de próstata, una nueva estrategia terapéutica:  
indicaciones, seguimiento y análisis de nuestra serie.

Tabla 25: Datos obtenidos a través de pieza de prostatectomía y recidiva.

PIEZA DE PROSTATECTOMÍA											
PACIENTE/ NHC	GLEASON	VOLUMEN TUMORAL (CC)	MÁRGENES ONCOLÓGICOS	ESTADIO (TNM)	INFILTRACIÓN LINFOVASCULAR	INFILTRACIÓN PERINEURAL	RECIDIVA PSA	TIEMPO RECIDIVA (meses)	A	TIEMPO SEGUIMIENTO (meses)	A
NHC1	6 (3+3)	2.9	Negativos	pT2b pNX	-	+	No	---		13.83	
NHC2	6 (3+3)	0.1	Negativos	pT2c pNX	-	+	No	---		1.27	
NHC4	7 (3+4)	1.254	Positivos	pT2c pN0	-	+	No	---		17.56	
NHC5	7 (3+4)	0.94	Positivos	pT3a pNX	-	+	No	---		7.13	
NHC6	7 (3+4)	1.18	Negativos	pT3a pNX	-	+	No	---		10.3	
NHC7	8 (4+4)	0.56	Negativos	pT3a pNX	-	+	No	---		8.7	
NHC10	7 (4+3)	2.66	Negativos	pT2c pN1	-	+	No	---		2	
NHC11	7 (3+4)	0.62	Positivos	pT2c pNX	-	+	No	---		14.23	
NHC15	6 (3+3)	1.61	Negativos	pT2c pNX	-	-	No	---		19.06	
NHC16	9 (5+4)	12.7	Positivos	pT3b pN0	+	+	0.23	1.5		29.73	
NHC17	7 (4+3)	2.26	Negativo	pT2c pNX	-	+	No	---		42.7	
NHC18	7 (3+4)	1.8	Negativo	pT3a pNX	-	+	No	--		0.9	

## DISCUSIÓN:

El motivo de este Trabajo de Fin de Grado, entre otros, es el de exponer claramente el concepto de Vigilancia Activa, y para ello aparte de revisar bibliografía se ha realizado un análisis de la serie de pacientes que están bajo VA en el HUMS. Lo que pretendemos es hacer una valoración holística de todos aquellos pacientes sometidos al régimen de VA, pero especialmente de aquéllos que lo abandonaron para pasar a tratamiento activo, ya fuera el motivante de este cambio la propia evolución del tumor o bien por decisión propia del paciente.

Contrastando la literatura disponible, muchos de ellos concluyen que una de las principales limitaciones de la VA sería establecer unos criterios únicos e irrefutables de inclusión en VA, pues diferentes centros e investigadores se sirven de unos criterios u otros, estableciendo diferentes límites de los diferentes parámetros.

Analizando los pacientes que abandonaron el protocolo de VA, especialmente aquéllos que fueron prostatectomizados y de los cuales hemos podido obtener los datos de la pieza quirúrgica, podemos deducir que no sólo los criterios de inclusión son importantes, sino también los de seguimiento, pues estos serán los que nos muestren los indicios de si el tumor está creciendo, se está volviendo agresivo etc... para ello debe establecer un calendario de visitas con las pruebas pertinentes a realizar en cada visita, para así poder determinar sin ningún tipo de duda el final de la VA y el paso a tratamiento activo.

Nuestra muestra de pacientes cuenta con un seguimiento máximo de 6 años si bien con apenas 2 pacientes que hayan llegado a esa distancia temporal, por eso conviene admitir que para poder realizar aseveraciones categóricas debiéramos esperar más tiempo, aunque de momento los resultados obtenidos se muestran concordantes con los de otros centros.

En resumen, aun teniendo en cuenta la escasez de trayectoria de la Vigilancia Activa como forma de tratamiento del carcinoma prostático de bajo/muy bajo riesgo, está parece estar imponiéndose como medida de primera elección ante este tipo de tumores ya que el beneficio que le aporta al paciente es mayor que el detrimento (retraso del tratamiento activo con las morbilidades asociadas versus ansiedad).

Para esquematizar la discusión de nuestros resultados y de acuerdo al objetivo de nuestro estudio hemos abordado los siguientes cuatro apartados

- Criterios de inclusión y adecuación de los mismos.
- Flujo de inclusión de pacientes.
- Criterios de paso a tratamiento activo
- Evolución de los pacientes en VA que han pasado a tratamiento activo.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y ADECUACIÓN DE LOS MISMOS:

Los criterios de inclusión que deben existir para incorporar a un paciente al protocolo de VA se han mencionado en el apartado “INTRODUCCIÓN”, pero es de capital importancia, señalar que dichos criterios no son universales y que varían según cada institución o cada cohorte de pacientes. Los criterios más ampliamente aceptados para definir un cáncer de próstata clínicamente insignificante son los de “Epstein y cols”, definidos en 1994, y actualizados en 2004.(14)(15)

No obstante, los criterios de Epstein no han sido incorporados universalmente por todos los protocolos de VA, por ejemplo el estudio multicéntrico PRIAS (*Prostate Cancer Research International: Active Surveillance*), actualmente es el estudio de VA en cáncer de próstata con mayor casos reclutados en el mundo, iniciado en 2006. Este estudio multicéntrico entre sus parámetros de inclusión en VA cuenta con un PSAD < 0,2 ng/ml y un estadio clínico T1c – T2, a diferencia del Epstein actualizado (2004), para el cual el PSAD debe ser menor de 0,1 ng/ml y el estadio clínico el propio de un tumor localizado, es decir T1.

Los criterios de inclusión utilizados por el HUMS han sido fruto del análisis riguroso de otros protocolos y consenso de los diferentes profesionales implicados. (14)(16)

No debemos olvidar en este punto el importante papel que juegan los factores patológicos obtenidos de una óptima biopsia en la selección de pacientes para VA y que

no existen biomarcadores que mejoren estos parámetros o ayuden a la toma de decisiones en VA hasta el momento.

### FLUJO DE INCLUSIÓN DE PACIENTES:

El flujo de entrada de pacientes en VA ha sufrido un incremento progresivo en los últimos 4 años. En el año 2013 contaba con 9 pacientes, en 2014 con 13, en 2015 con 22 y en 2016 con 31, hasta un total de 88 pacientes incluidos en VA en nuestro centro hasta la fecha (Tabla 5 y Figura 1).

Considerando los abandonos de VA (paso a tratamiento activo o muertes por otras causas diferentes al CaP, pues ninguna muerte en este grupo ha acaecido hasta el momento por CaP) y las nuevas inclusiones, nuestra serie presenta un incremento exponencial; año 2013, 6 pacientes, año 2014, 9 pacientes, año 2015, 15 pacientes y año 2016, 29 pacientes, siendo en estos momentos 67 pacientes los que actualmente continúan en seguimiento en VA en nuestro centro (Tabla 5 y Figura 1).

Por otro lado, si la situación se estabiliza, cabe esperar un incremento anual (nuevos casos – abandonos) de unos 30 casos/año.

Dadas las características de nuestras actuales indicaciones de biopsia y el seguimiento y selección exhaustiva de casos candidatos a VA, no cabe esperar que el crecimiento exponencial percibido en estos años de consolidación de la VA persista, sino que se estabilice en esos 30 casos/año.

### CRITERIOS DE PASO A TRATAMIENTO ACTIVO:

Los criterios por el cual un paciente deja de estar bajo el protocolo de VA y pasa a ser tratado activamente se han mencionado en el apartado de “INTRODUCCIÓN”.

No obstante, se exponen otra vez, dada su importancia en el proceso de VA, pues si alguno de los parámetros que utilizamos durante el seguimiento se alterara y alcanzaría valores sospechosos, estaría indicado que el paciente abandonara la VA para someterse a prostatectomía o radioterapia, al igual que si el paciente decidiera abandonar el protocolo de VA por la razón que fuese también estaría aceptado. Para resumir, se decidirá paso a tratamiento activo o re biopsia si:

- Decisión propia del paciente: Paso a tratamiento radical.
- Estadio clínico  $\geq$  cT2: Paso a tratamiento radical.

- PSA – DT < 3 años: RNM y valorar re biopsia por evento.
- PSA > 20 ng/mL: Rastreo óseo.
- Gleason re biopsia > 6: Paso a tratamiento radical.
- Número de cilindros afectados en la re biopsia > 2: Paso a tratamiento radical.
- Longitud del cilindro afecto en la re biopsia > 50%: Paso a tratamiento radical.

### EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES EN VA QUE HAN PASADO A TRATAMIENTO ACTIVO.

Remarcamos que del total de pacientes que pasaron a tratamiento activo, tan sólo uno, desafortunadamente ha mostrado recidiva bioquímica tras tratamiento activo, lo que supone un 5,6% de los tratados activamente. Decir que este paciente inicialmente, estaba previsto que su seguimiento se realizara bajo Espera Vigilante, cuando fue diagnosticado en 2011 de carcinoma prostático, posteriormente en 2013 se decidió prostatectomía radical, por la clínica miccional obstructiva y limitante que mostraba. Por consiguiente no ha sido un paciente seguido de acuerdo a los estándares de VA previo paso a Tratamiento Activo y sus resultados y evolución no deberían ser tenidos en cuenta para enjuiciar nuestro protocolo de VA formalmente. Por lo que concluimos que los pacientes inmersos en VA, serían pacientes que se encontrarían oncológicamente protegidos, que no son tratados activamente porque todavía no lo requieren o bien, aun siendo tratados no es demasiado tarde, pues en ninguno de ellos se ha observado recidiva tumoral tras tratamiento, salvo el paciente descrito con sus peculiaridades. (Tabla 25)

Tras la cirugía, gracias a los datos obtenidos de la pieza quirúrgica (Tabla 25), se ha demostrado que eran tumores más agresivos de lo que inicialmente parecían ser, por lo que confirma el acierto de haber abandonado la VA a aquellos pacientes en los que la biopsia previa a salir de VA nos había mostrado indicios de evolución tumoral. Comentar que no se observan diferencias significativas en cuanto a la estadificación de la pieza quirúrgica entre aquellos pacientes que decidieron salir de VA por decisión propia y aquellos que salieron dada la evolución tumoral.

Si comparamos nuestra serie con la de otras instituciones como el Johns Hopkins o el Hospital de Göteborg, vemos que el resultado obtenido por el HUMS no difiere demasiado, pues el porcentaje de recidiva de estas instituciones es de un 8% y un 9%,

respectivamente, así como el número de pacientes no tratados a cinco años y la mortalidad específica por cáncer de próstata, destacar que la mediana de seguimiento de estas instituciones cuadriplica la de nuestra joven serie, por el momento. (Tabla 22)  
(17)(18)(19)



## CONCLUSIONES:

Hoy en día el cáncer de próstata constituye un problema socio-sanitario de primer nivel, tanto en España como en la mayoría de los países desarrollados, pero en estos momentos no podemos evitar el cribado poblacional y el sobrediagnóstico de tumores no mórbidos/no mortales derivado de ello.

Por tanto ante esta situación, nos planteamos la necesidad de tamponar el binomio sobrediagnóstico / sobretratamiento, por innecesario y no exento de comorbilidades, es así como nace la Vigilancia Activa.

La Vigilancia Activa es un enfoque terapéutico factible y seguro del carcinoma de próstata de bajo o muy bajo riesgo, el cual se ha consolidado en el HUMS en tan solo 3 años. Entre las principales características de la Vigilancia Activa destacar:

- Correcta identificación de los pacientes.
- Seguimiento especializado.
- Toma de decisiones durante su evolución.

Durante todo el proceso de VA es imprescindible un manejo multidisciplinar entre Anatomía Patológica, Urología y Radiología.

Dentro de la serie analizada perteneciente al HUMS, podemos concluir que de aquellos pacientes que decidieron como modalidad terapéutica para tratar su CaP la VA, aproximadamente la mitad siguen sin tratamiento activo a 5 años, y por consiguiente sin las comorbilidades derivadas de éste. De nuevo, casi la mitad de ellos han abandonado la VA por decisión propia, sin que hubiera indicio alguno de progresión tumoral.

De aquellos que ya no están en VA, la cirugía ha sido el tratamiento activo mayoritariamente escogido. Sólo uno de los pacientes ha presentado recidiva bioquímica. Con todo esto, podemos decir que nuestros resultados, aunque incipientes, están bastante próximos a los de las grandes series publicadas y avalan la VA como un manejo terapéutico factible y seguro en pacientes con cáncer de próstata de bajo/muy bajo riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update. 2011;53(February):31–45.
2. Plata A, Concepción T. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA Ana Plata Bello y Tomás Concepción Masip. 2014;67(5).
3. Borque Á, Esteban LM, Sanz G, Rubio-Briones J, Gil MJ. Criterios de selección y nomogramas relacionados con la vigilancia activa en cáncer de próstata. Arch Esp Urol. 2014;67(5):419–30.
4. Estébanez J, Teyrouz A, Gutierrez MA, Linazasoro I, Belloso J, Cano C, et al. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA Javier Estébanez, Antoin Teyrouz, Miguel Angel Gutierrez, Ione Linazasoro, Jon Belloso, Carlos Cano, José María Peralta y Juan Pablo Sanz. 2014;67(5).
5. Resnick MJ, Koyama T, Fan K-H, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2017 May 11];368(5):436–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23363497>
6. Thompson IM, Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer. JAMA [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2017 May 10];304(21):2411. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119090>
7. 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 [Internet]. 2010 Dec [cited 2017 May 10];58(6):831–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030228381000758X>
8. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisah R, Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, et al. Predictors of Histological Disease Progression in Untreated, Localized Prostate Cancer. J Urol [Internet]. 2007 Sep [cited 2017 May 10];178(3):833–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631355>
9. Domènech AC, Planas J, Morote J. OPTIMIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN VIGILANCIA ACTIVA Ana Celma Domènech, Jacques Planas Morin y Juan Morote Robles. 2014;67(5).
10. Con P, Próstata CDE, Vigilancia EN, López-guerrero JA, Casanova-salas I,

- Fernández-serra A, et al. Monográfico: vigilancia activa en el cáncer de próstata. 2014;67(5):1–11.
11. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 Score Before Radical Prostatectomy Predicts Extracapsular Extension and Tumor Volume. *J Urol*. 2008;180(5):1975–9.
  12. Van Poppel H, Haese A, Graefen M, De La Taille A, Irani J, De Reijke T, et al. The relationship between Prostate CAncer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int*. 2012;109(3):360–6.
  13. Jones CL. *HHS Public Access*. 2015;33(4):395–401.
  14. Vigilancia P, Papel A, Biopsia DELA, La CYDE, Fernández JM, García J. OPTIMIZACIÓN DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA EN PACIENTES CONSIDERADOS PARA VIGILANCIA ACTIVA. PAPEL DE LA BIOPSIA CONFIRMATORIA Y DE LA TÉCNICA TRANSPERINEAL Jesús M. Fernández Gómez y Jorge García Rodríguez. 2014;67(5).
  15. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60(2):291–303.
  16. 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. 2013;63:597–603.
  17. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active Surveillance for Prostate Cancer: Contemporary State of Practice. 2016;13(4):205–15.
  18. Arnsrud R, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome Following Active Surveillance of Men with “teborg Screen-detected Prostate Cancer . Results from the Go Randomised Population-based Prostate Cancer Screening Trial. 2013;63:101–7.
  19. 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.

Vigilancia Activa en cáncer de próstata, una nueva estrategia terapéutica:  
indicaciones, seguimiento y análisis de nuestra serie.

---