



ARTÍCULO ORIGINAL

## Variabilidad dentro del Registro Nacional multicéntrico en Vigilancia Activa; cuestionario a urólogos

J. Rubio-Briones<sup>a,\*,1</sup>, A. Borque-Fernando<sup>b,1</sup>, L.M. Esteban-Escañó<sup>c</sup>, S. Martínez-Breijo<sup>d</sup>, R. Medina-López<sup>e</sup> y V. Hernández<sup>f</sup>, en representación del Grupo Colaborativo PIEM-AEU/Vigilancia Activa (2014/001; NCT02865330)<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Escuela Politécnica de la Almunia, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>d</sup> Servicio de Urología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

<sup>e</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>f</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 10 de noviembre de 2017; aceptado el 29 de enero de 2018

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;  
Vigilancia activa;  
Cuestionario

### Resumen

**Introducción:** Nuestro objetivo principal es describir la utilización actual en España de la vigilancia activa (VA) identificando áreas de potencial mejora.

**Métodos:** Un cuestionario generado en AEU/PIEM/2014/0001 (NCT02865330) fue remitido a todos los investigadores asociados (IA) durante los meses de enero-marzo del 2016. Incluía 7 dominios diferentes cubriendo diferentes aspectos en VA.

**Resultados:** Treinta y tres de cuarenta y un IA respondieron el cuestionario. La VA es principalmente controlada por los Servicios de Urología (87,9%). Hubo una gran heterogeneidad en las clásicas variables clínico-patológicas como criterios de selección. La densidad de antígeno prostático específico (PSAd) solo se usaba en el 36,4% IA. La RMmp era claramente infrautilizada como estadificación inicial (6%). Solo el 27,3% reconocía un alto nivel de experiencia en RMmp de sus colegas radiólogos. Con relación a la biopsia de confirmación, la mayoría de los centros utilizaban la vía transrectal y solo 2/33 la vía transperineal/software de fusión. La mitad de los IA entrevistados pasaron a tratamiento activo ante progresión patológica a Gleason 7 (3 + 4). No existió consenso en cuanto a cuándo pasar a estrategia de observación.

**Conclusiones:** El estudio demostró la infrautilización del consentimiento informado y de los cuestionarios de calidad de vida. El PSAd no se incluía como elemento decisor en la estrategia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jrubio@fivo.org](mailto:jrubio@fivo.org) (J. Rubio-Briones).

<sup>◇</sup> Los nombres de los componentes del Grupo Colaborativo PIEM-AEU/Vigilancia Activa (2014/001; NCT02865330) están relacionados en el anexo 1. Ambos autores han participado igualmente en la autoría del manuscrito.

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.007>

0210-4806/© 2018 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

inicial en la mayoría. Se plasmó una desconfianza en la experiencia de los urólogos con la RMmp y una infrautilización de la vía transperineal, así como la no existencia de consenso en los protocolos de seguimiento y en los criterios de tratamiento activo., confirmando la necesidad de estudios prospectivos analizando el papel de la RMmp y los biomarcadores.

© 2018 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Prostate cancer;  
Active surveillance;  
Questionnaire

## Variability in the multicentre National Registry in Active Surveillance; a questionnaire for urologists

### Abstract

**Background:** Our main objective was to report the current use of active surveillance in Spain and to identify areas for potential improvement.

**Methods:** A questionnaire generated by the Platform for Multicentre Studies of the Spanish Urology Association (AEU/PIEM/2014/0001, NCT02865330) was sent to all associate researchers from January to March 2016. The questionnaire included 7 domains covering various aspects of active surveillance.

**Results:** Thirty-three of the 41 associate researchers responded to the questionnaire. Active surveillance is mainly controlled by the urology departments (87.9%). There was considerable heterogeneity in the classical clinical-pathological variables as selection criteria. Only 36.4% of the associate researchers used prostate-specific antigen density (PSAd). Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) was clearly underused as initial staging (6%). Only 27.3% of the researchers stated that their radiology colleagues had a high level of experience in mpMRI. In terms of the confirmation biopsy, most of the centres used the transrectal pathway, and only 2 out of 33 used the transperineal pathway or fusion software. Half of the researchers interviewed applied active treatment when faced with disease progression to Gleason 7 (3+4). There was no consensus on when to transition to an observation strategy.

**Conclusions:** The study showed the underutilisation of informed consent and quality-of-life questionnaires. PSAd was not included as a decisive element in the initial strategy for most researchers. There was a lack of confidence in the urologists' mpMRI experience and an underutilisation of the transperineal pathway. There was also no consensus on the follow-up protocols and active treatment criteria, confirming the need for prospective studies to analyse the role of mpMRI and biomarkers.

© 2018 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Se ha estimado que hasta la mitad de los cánceres de próstata (CaP) detectados por antígeno prostático específico (PSA) son sobrediagnosticados<sup>1</sup> pues no hubieran dado ningún síntoma. La vigilancia activa (VA) es considerada la estrategia principal para el manejo de estos CaP de bajo riesgo y está claramente incrementado su uso entre los Servicios de Urología<sup>2</sup>. La VA conlleva la necesaria reducción del sobretratamiento de pacientes con CaP clínicamente insignificante, ofreciendo tratamiento radical a aquellos en los que se reclasifica la enfermedad tan solo. Alguna de sus contras son el déficit de uniformidad en los criterios de selección, la implementación de protocolos de seguimiento muy diferentes y concretar el papel y su costo-efectividad de las nuevas herramientas para su optimización como son los nuevos biomarcadores y la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp).

Además se echan de menos estudios aleatorizados que comparen diferentes protocolos, aunque existen algunos en marcha<sup>3</sup> y existan múltiples comparaciones retrospectivas no estandarizadas<sup>4,5</sup>. En julio del 2014, un

Registro Nacional en VA (Asociación Española de Urología [AEU]/ Plataforma de Investigación de Estudios Multicéntricos [PIEM]/2014/0001, [www.piem.aeu.es](http://www.piem.aeu.es), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02865330), auspiciado por la AEU, fue creado *on line* con el objetivo de ofrecer un acceso fácil a todos los urólogos españoles para la implementación de la VA en todo tipo de hospitales, además de dar la oportunidad a la investigación clínica multicéntrica. Da cabida a diferentes criterios de inclusión y estrategias de seguimiento, permitiendo pues calibrar diferentes estrategias de implementación de la VA en España<sup>6</sup>. Las Guías Clínicas del National Institute for Health and Clinical Excellence (CG175) ha publicado en VA sus recomendaciones para esta estrategia en Reino Unido, pero estas no han sido validadas y podrían no ser aplicables en el resto de Europa.

Nuestro principal objetivo es analizar la variabilidad de los criterios de inclusión, recursos utilizados y estrategias de seguimiento dentro del Registro Nacional Español en VA, dando una fotografía actual de la utilización de la VA en un país europeo. Se abre la posibilidad a comparaciones entre diferentes protocolos, proporcionándose pues apoyo metodológico a aquellos centros con recursos limitados que

En relación con la implementación de la VA en su centro,  
indique a qué aseveración se aproxima más lo que acontece

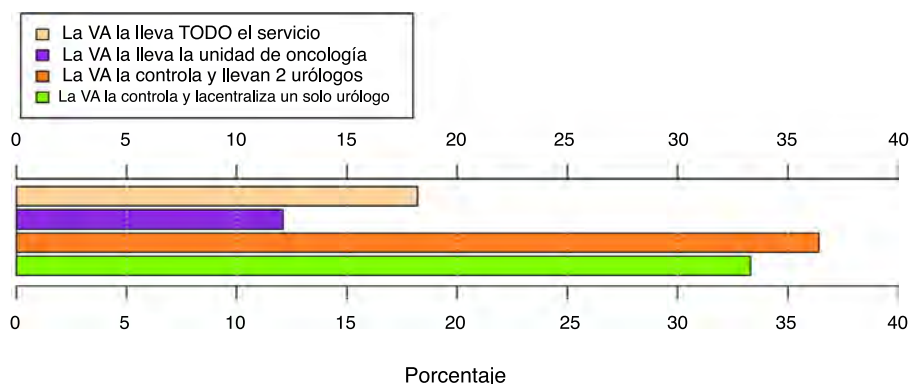


Figura 1 Especialistas a cargo de la implementación de la VA en los diferentes centros.

podieran conllevar peores resultados en sus protocolos de VA.

## Métodos

El cuestionario fue meticulosamente generado por los 2 investigadores principales y revisado por el Órgano Consultor de AEU/PIEM/2014/0001 (anexo 2, material adicional). El cuestionario final se envió *on line* a todos los centros reclutadores en AEU/PIEM/2014/0001 (<http://piem.aeu.es/proyectos/EncuestaPLVA/>), haciendo un recordatorio a los 2 meses del primer envío. Todos los cuestionarios fueron rellenados por el urólogo a cargo del Registro en cada centro como investigador asociado (IA), dándole por conocedor del protocolo en VA de cada servicio implicado y evitando así opiniones o preferencias personales que pudieran sesgar los resultados.

El estudio cubrió todos los territorios españoles, incluyéndose en él hospitales comarcales y universitarios. Consistió en un cuestionario con respuestas electivas dividido en 7 dominios con relación a distintos aspectos de la VA; el primero fueron preguntas en relación con los especialistas a cargo de la VA. El segundo incluyó 11 preguntas acerca de los criterios de inclusión. El tercer dominio se centró en la caracterización inicial del CaP incluido, con 5 preguntas acerca de la RMmp y de los nuevos biomarcadores. El cuarto versó sobre preguntas sobre el periodo de confirmación (si este era considerado) con 5 preguntas dirigidas a qué herramientas se usaban en dicho periodo. El quinto se orientó para analizar diferentes estrategias de seguimiento, considerando 7 preguntas sobre tiempos y herramientas usados. El sexto contempló la indicación de biopsias (Bx) no protocolizadas o por evento (8 preguntas). Y, por último, el séptimo dominio estudió los diferentes criterios y razones para abandonar la VA mediante 10 preguntas, con una última focalizada en la edad de conversión a una estrategia de observación.

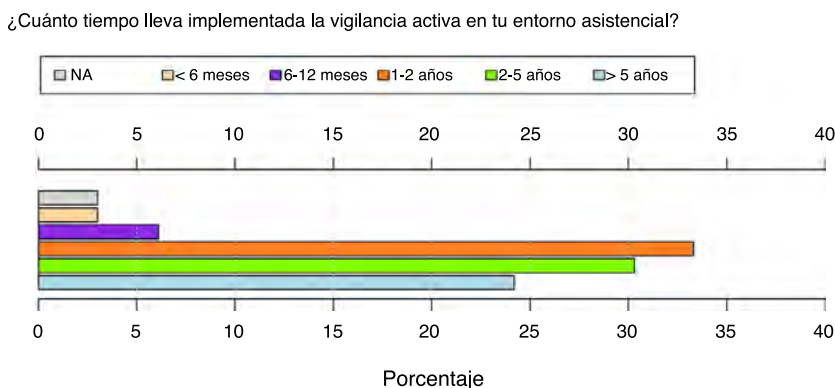
Este estudio fue auspiciado por la AEU y realizado al amparo de la AEU/PIEM/2014/0001, siendo cubierto por su aprobación por Comité Ético (número de referencia 14/142). Se puede consultar en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (ref. NCT02865330). Los porcentajes reflejan los datos obtenidos en relación con

el número de IA respondedores a cada pregunta en cuestión. Debido a la naturaleza del trabajo, su estudio estadístico es meramente descriptivo.

## Resultados

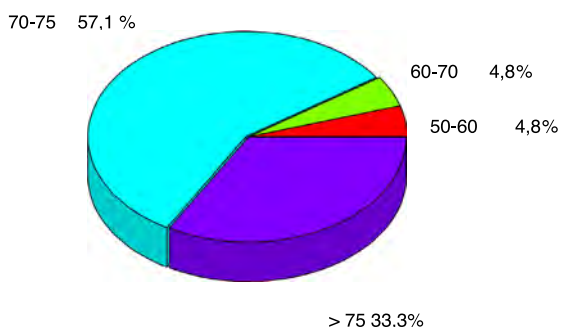
Entre enero y marzo del 2016, 33 de los 41 IA de los centros incluidos en AEU/PIEM/2014/0001 respondieron el cuestionario, resultado una tasa de respuesta del 80,5%. Representan estos IA un total de 1.151 pacientes registrados al cierre del mismo (1 de abril del 2016) y un total del 95,4% de los pacientes reclutados en esa fecha en AEU/PIEM/2014/0001.

- 1) **Implementación de la VA**; de los 33 centros respondedores, solo 4 reconocieron que la VA era controlada por el Servicio de Oncología Médica (12,1%). El resto era controlado por los servicios de Urología por un urólogo (33,3%) o 2 (36,4%) (fig. 1). Existía variabilidad en el tiempo practicando VA; solo 8 centros (24,2%) la llevaban practicando más de 5 años, mientras que 11 (33,3%) llevaban de uno a 2 años involucrados y 10 (30,3%) entre 2 y 5 años (fig. 2). El consentimiento informado se usaba por el 45,5% de los respondedores. En cuanto a cuestionarios de calidad de vida (CV) y otros, IPSS se usaba por un tercio de los centros y el resto de ellos (EPIC, IIEF, CAVIPRES, etc.) eran raramente utilizados. Entre 32 respondedores, solo uno no seguía un protocolo publicado de VA; 2/3 se atían a un protocolo de alguna serie pivotal o recomendaciones específicas, siendo el PRIAS y las Guías clínicas de European Urological Associations (EUA) los más seguidos.
- 2) **Criterios de selección**; como en casi todos los protocolos de VA, las variables clínico-patológicas clásicas se consideran los principales factores para la selección de pacientes candidatos a VA. En relación con la edad cruda límite para recomendar VA (sin tener en cuenta la expectativa de vida), se consideraron varias edades entre los respondedores, mostrándose estas en la figura 3. La mayoría apuntó 75 años como edad límite ( $n = 18$ ; 85,7%), aunque 6 IA optaron por 80 años. El límite más frecuente de PSA fue de 10 ng/ml (75%), mientras que 15 y 20 ng/ml fueron aceptados como punto de corte válido en el 15 y



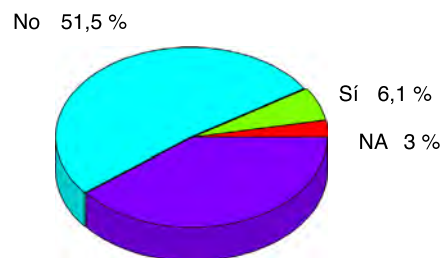
**Figura 2** Tiempo de realización de un programa de VA estructurado en los diferentes centros.

¿Cuál es el límite superior de edad para incluir en VA?



**Figura 3** Límite superior de edad para recomendar VA.

¿Se realiza RMN multiparamétrica de forma RUTINARIA antes de la Bx diagnóstica?



Solo en casos de primera Bx negativa con alta sospecha de CaP 39.4 %

**Figura 4** Uso de la RMmp en cada centro para la caracterización inicial del tumor.

el 10% de los respondedores, respectivamente. El estudio clínico (cT) permitido varió entre los respondedores, siendo cT1c el límite aceptado en el 27,7%, y cT2a, cT2b y cT2c en el 40,9, el 18,1 y el 13,6%, respectivamente. La densidad de PSA (PSAd) no se tenía en consideración por el 63,6% de los respondedores, mientras que el 18,1% la consideraban alguna vez y otro 18,1% siempre como criterio de selección. Cinco de 7 IA ponían como PSAd límite un punto de corte de 0,20. Los IA aceptaban uno, 2 o 3 cilindros positivos para incluir a pacientes en VA en el 4,5, el 59,1 y el 36,6% de los candidatos a VA. En 2 centros no se medían en milímetros los cilindros ni su porcentaje de afectación por CaP, pero el resto usaba 5 mm o el 50% de afectación como límite superior para recomendar en VA. Ninguno de los grupos aceptaba Gleason 4 + 3 para VA, el 27,7% permitía incluir a pacientes con Gleason 3 + 4 y el resto solo aceptaba (72,7%) Gleason 3 + 3. Siete de 15 respondedores reconocían unos criterios de inclusión que habían ido evolucionando en el tiempo.

3) **Caracterización inicial del CaP;** el uso rutinario de la RMmp antes de la Bx diagnóstica solo fue confirmado por 2 centros, mientras que 18 nunca la usaban y 13 solo antes de una Bx previa negativa (fig. 4). El uso de biomarcadores adicionales diferentes del PSA y sus derivados era utilizado raramente y solo 2 centros reconocieron el uso regular del PCA3 y uno del 4Kscore como herramientas de optimización de los criterios de inclusión. Nos propusimos explorar la experiencia en RMmp prostática de los servicios de Radiología de los centros participantes

mediante la pregunta de cuántos radiólogos informaban la RMmp prostática; entre 29 respondedores, 16 (55,2%), 7 (24,1%) y 5 (17,2%) centros reconocían uno, 2 y todos los radiólogos, respectivamente, realizando esta tarea. Solo 14 (48,2%) reconocían un entrenamiento específico de sus radiólogos en RMmp prostática. Al interrogar acerca de la opinión del urólogo sobre la experiencia de sus radiólogos involucrados en informar las RMmp prostáticas, solo 9 urólogos la calificaban de alto nivel de experiencia (27,3%), mientras que 13 (39,4%) y 11 (33,3%) la consideraban experiencia media o no experiencia respectivamente. Definiendo la Bx de confirmación como la realizada durante el primer año de seguimiento en VA, todos los IA reconocían practicarla y su realización era enmarcada entre los 6-12 meses de la Bx diagnóstica (fig. 5). Se indicaba RMmp siempre para optimizar la Bx de confirmación en 14 centros (el 45,2% entre los respondedores), mientras que 7 (22,6%) y 10 (32,3%) la usaban alguna vez o nunca.

4) **Manejo de la VA durante el periodo de confirmación;** todos los centros se apoyaban en la vía transrectal para la realización de la Bx de confirmación, pero 2 centros ofertaban la vía transperineal (TP) dependiendo del caso o por preferencia del enfermo. El número de cilindros obtenidos en dicha Bx se muestra en la figura 6. Solo un centro reconocía el uso rutinario de software de fusión

¿Se realiza Bx de confirmación (aquella programada no más allá de 12 meses tras la inclusión en vigilancia activa)?

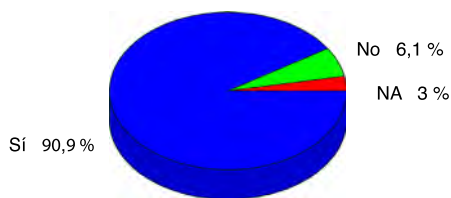


Figura 5 Realización de la biopsia de confirmación en cada centro.

Si se hace Bx de confirmación transrectal, ¿cuántos cilindros se hacen aproximadamente?

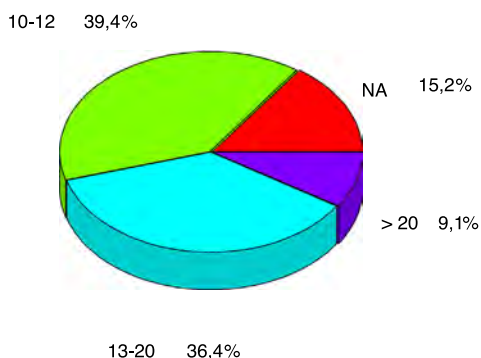


Figura 6 Número de cilindros obtenidos en la biopsia de confirmación.

cuando era posible. Los 2 centros con acceso a la vía TP ofertaban de 20 a 30 cilindros en la Bx de confirmación.

5) **Estrategias de seguimiento;** la mediana de tiempo en las visitas de seguimiento fue de 6 meses en 17 centros (53,1%), de 3 meses en 11 (35,5%) y cada 4 meses en 4 (12,5%). El PSA se pedía en cada visita en todos los casos y 2 IA lo solicitaban cada 3 meses, aunque visitaban el paciente cada 6 meses. El tacto rectal era realizado cada 6 meses en 18 de los centros (56,2%). Con relación a la frecuencia de las Bx durante el seguimiento, su distribución se muestra en la figura 7. Solo 14 centros usaban cuestionarios regularmente durante el seguimiento (44,4%). Antes de las Bx durante el seguimiento, en 13 centros siempre se usaba la RMmp (39,4%),

Con qué frecuencia (meses) programa las biopsias de seguimiento

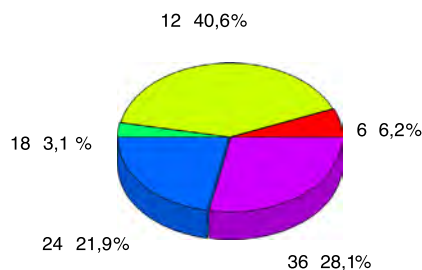


Figura 7 Frecuencia de las Bx durante el seguimiento (en meses) entre los diferentes centros.

mientras que el resto nunca la realizaba (60,6%). El tipo de Bx practicada durante el seguimiento seguía la misma distribución descrita para las Bx de confirmación.

6) **Criterios para Bx por evento;** un total de 3 IA no contemplaban Bx por evento (9%). La mayoría coincidía en realizarlas ante un tacto rectal sospechoso *de novo* o una lesión sospechosa nueva en una RMmp de seguimiento, en el 90,9 y el 69,7% de los IA, respectivamente. Con relación al peso del PSA y sus derivados, existía gran variabilidad entre los IA; el PSA total justificaba una Bx por evento en 8 de los encuestados solo, con puntos de corte para estos en 10 y 20 ng/ml en 6 y 2 casos, respectivamente. Solo 5 IA consideraban PSA<sub>d</sub> o la velocidad de PSA para indicar una Bx por evento, con puntos de corte de 0,20 y > 0,75 ng/ml/año, respectivamente. Finalmente, la disparidad más evidente se objetivó con los puntos de corte para el tiempo de duplicación del PSA (PSADT) entre los 19 respondedores, con una mediana de < 3 años como la más aceptada y un amplio rango entre 6 meses y 10 años como puntos de corte para indicación de Bx por evento. Con relación a la ansiedad del paciente, la respuesta es que el 53,1% de los IA (17) la consideraron suficiente para realizar una Bx por evento.

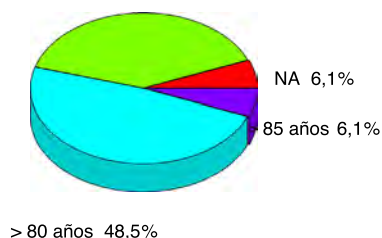
7) **Criterio para salir de VA;** un campo descriptivo fue implementado por cada IA para describir qué nivel de PSA era aceptado para abandonar la VA; un PSA > 10 ng/ml fue argumentado por 20 de los 33 respondedores (60,6%), pero tamizado por muchos argumentos paralelos, reconociéndose que como único criterio nunca sería la causa de pasar a tratamiento activo, pero sí en combinación con una cinética agresiva del PSA marcada por PSADT o PSA<sub>v</sub>, y la ansiedad del paciente. El paso a tratamiento activo por una lesión PIRADS 4-5 durante el seguimiento (sin Bx) era contemplado por 3 IA. La progresión patológica a Gleason 3 + 4 se asumía siempre como causa de abandono de VA en 15 centros (46,8%), en algunos casos en 16 (50%) y nunca en uno (3,1%) (fig. 8). Ante una progresión a Gleason 4 + 3, la retirada de VA era del 90,3% de los casos y solo 3 IA recomendaban no hacerlo en algún caso particular. En caso de progresión a Gleason 4 + 4, el 100% recomendaba tratamiento activo. La bilateralidad no fue contemplada como razón para indicar tratamiento activo en el 68,7% de los centros. La progresión aislada en volumen (sin progresión en grado) se definió como la presencia de 3 o más cilindros positivos en la mayoría de

¿Contempla el abandono de VA por aparición de Gleason 3 + 4?



Figura 8 Abandono de VA ante Gleason 3 + 4 en biopsias de seguimiento.

¿A qué edad (siempre pensando en pacientes con una expectativa de vida > 10 años) contempla el abandono de la vigilancia activa (no más biopsias) y pasar a un protocolo de observación?  
> 75 años 39,4%



**Figura 9** Límite superior de edad para considerar cambio a observación desde VA.

los centros (96,6%) y solo uno la definía como la progresión de uno a 2 cilindros positivos. Entre los IA, era más frecuente atender al porcentaje de afectación máximo en un cilindro por CaP que su medición en milímetros; si dicho porcentaje superaba el 50%, el 76,6% consideraba esto una razón para detener la VA, mientras que solo el 50% consideraba lo propio si el CaP medía > 5 mm. Todos los respondedores reconocieron la posibilidad de salir de VA si el paciente lo pedía por la ansiedad que esta le pudiera generar o su deseo de tratamiento activo.

- 8) **Edad límite para continuar en VA**; finalmente, considerando la edad límite para finalizar un protocolo de VA y pasar a observación, las diferentes respuestas se reflejan en la [figura 9](#).

## Discusión

La VA es manejada por los servicios de Urología principalmente, como demuestra nuestro estudio en un 87,9% de los centros encuestados. Esta tasa es ligeramente superior a la del 75% publicada por un estudio similar en Reino Unido<sup>7</sup>, donde los autores analizan recursos en su sistema sanitario mostrando cómo otros especialistas y enfermería están también a cargo de la VA. Uno de cada 4 centros encuestados practican VA desde más de 5 años; sin embargo, la mayoría la ofrece en un marco temporal coincidente con el desarrollo del Registro Nacional AEU/PIEM/2014/0001, reforzando la importancia de los estudios multicéntricos para enfermedades prevalentes pero muchas veces demasiado repartidas y diseminadas como el CaP de bajo riesgo. Es interesante comprobar como más de la mitad de los centros no usan rutinariamente el consentimiento informado para VA, aunque existan estudios con largo seguimiento mostrando excelentes resultados oncológicos con la VA<sup>8</sup>, hay un pequeño porcentaje de pacientes que pueden morir por CaP, por lo que abogamos porque la adopción de VA deba ser entendida y autorizada por los pacientes con toda la información reflejada y firmada<sup>9</sup>. Los cuestionarios son raramente usados. Como se reconoce en otros escenarios del CaP y no solo en bajo riesgo, este es un hecho común fuera de ensayos clínicos. La falta de estandarización en términos de CV es un tema a mejorar en nuestro registro.

Observamos, década tras década, cómo la expectativa de vida se incrementa, por lo que el límite superior para recomendar VA, observación o tratamientos activo es un tema

de debate continuo en el CaP de bajo riesgo. En nuestra cohorte, casi ningún centro ofrece VA por encima de 75 años. Aunque 2/3 siguen su protocolo particular, los criterios de selección son similares a los protocolos internacionales como el PRIAS<sup>10</sup> o a las series pivotales unicéntricas más maduras<sup>8,10,11</sup>. Encontramos llamativa una tasa del 63,6% de IA que no tienen en cuenta la PSA como criterio de selección, debido a su reconocido papel como variable predictiva de la progresión patológica<sup>8,10</sup>.

Esta encuesta demuestra claramente cómo herramientas como la Bx transperineal<sup>12,13</sup>, la RMmp<sup>14,15</sup>, los *software* de fusión<sup>16-18</sup> y los nuevos biomarcadores<sup>19-22</sup>, planteadas para mejorar la caracterización inicial del tumor, están claramente infrautilizadas, pese a su potencial papel para mejorar dicha caracterización inicial descrito en la literatura, comparados o no con calculadoras de riesgo<sup>23</sup>. La RMmp ha mostrado claras ventajas comparada con la vía tradicional de diagnóstico de CaP y podría tener un papel en la Bx inicial<sup>24</sup>. Sin embargo, seguimos sin conocer si es costo-efectiva en este escenario y aquilatar su correcto uso inicial en un protocolo de VA en nuestro país, aunque ya existen trabajos hechos en otros sistemas sanitarios que apuntan a una buena relación de costo-efectividad si su uso es mayor y se incluye a más pacientes en VA<sup>25</sup>. El mayor problema para la adopción de la RMmp y los biomarcadores es el estrecho margen de mejora demostrado por series maduras de VA donde estos no se han tenido en cuenta. Aunque se han publicado recientemente las recomendaciones del protocolo PRECISE para el modo de informar la RMmp durante el seguimiento en VA<sup>26</sup>, nuestros resultados demuestran claramente la infrautilización de la RMmp en nuestro país. Hay un déficit de programas de entrenamiento entre nuestros colegas radiólogos, así como de estandarización y de acreditación interna y externa. En nuestro estudio, solo el 27% de los radiólogos son considerados expertos en RMmp en CaP y protocolos de VA por sus colegas urólogos. La dificultad intrínseca en informar la RMmp prostática y el déficit de subespecialización de los radiólogos hace que dicha herramienta no sea abrazada por la comunidad urológica, asumiendo los resultados publicados por las series pivotales de la literatura, generadas en un entorno más favorable. De forma paralela, su coste (no analizado en este estudio) y su reproducibilidad dificultan su despegue. Probablemente, el refinamiento de la técnica y su optimización basándose en parámetros objetivos, como el coeficiente de difusión, puedan incrementar la aceptación por la comunidad urológica y establecer su papel en el seguimiento de pacientes en VA frente a las Bx repetidas<sup>27</sup>. En comentarios añadidos en los campos descriptivos de nuestra encuesta, IA reconocen diagnósticos de CaP radiológicos sin confirmación histológica, lo que contradice las guías clínicas y genera una gran ansiedad al paciente al leer el informe radiológico. La variabilidad en diferentes estrategias de seguimiento en VA es la regla. Como se ha dicho, PIEM/AEU/2014/0001 permite seguimientos independientes y particulares a cada uno de sus centros asociados. Existen publicaciones enfrentando diferentes esquemas de seguimiento<sup>4</sup>, pero no se han consensado conclusiones definitivas de qué seguimiento es el más apropiado. Nuestra cohorte muestra una gran variabilidad también en los términos en los que el PSA y sus derivados son utilizados para indicar una Bx por evento, el papel de la RMmp durante el seguimiento e incluso sobre el

cumplimiento de las Bx marcadas por protocolos, lo que también ha sido apuntado en protocolos prospectivos más uniformes, como el PRIAS<sup>28</sup>. En un futuro cercano, tendremos resultados sobre estrategias de seguimiento que se han aleatorizado en estudios prospectivos<sup>3</sup>. Mientras tanto, solo existen estudios comparativos<sup>4</sup>. Nosotros planeamos analizar nuestros resultados en AEU/PIEM/2014/0001 enfrentando diferentes criterios de inclusión y progresión, y diferentes esquemas de seguimiento en un intento de responder a las controversias actuales en VA<sup>29</sup>, tales como el papel de la VA frente a una progresión a Gleason 3 + 4 o Gleason 3 + 3 múltiple detectada durante Bx en seguimiento. Finalmente, encontramos opiniones enfrentadas en cuanto al límite de edad (75 vs. 80 años) para evolucionar de VA a una estrategia de observación, remarcando otro punto de controversia en la literatura, al depender del estado general del paciente y no disponer de calculadoras de expectativa de vida validadas en estos rangos etarios para población sana en VA.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Como encuesta aleatoria auspiciada por la AEU, proporciona la opinión de una parte de los urólogos españoles, principalmente pertenecientes a centros académicos y todos ellos en el ámbito público. Ello podría aproximar la VA reflejada a protocolos internacionales que requieren un tiempo de seguimiento mayor para conocer mejor sus resultados oncológicos.

## Conclusiones

Presentamos el resultado de la práctica asistencial de VA en España, mostrando cómo su implementación debería ser reforzada con una mayor tasa de implementación del consentimiento informado y de cuestionarios de CV.

Los criterios de inclusión en VA asemejan los de las series pivotaes internacionales pero, sin embargo, se detecta una infravaloración del uso de la PSAd como variable predictiva. Se demuestra también una infrautilización de la RMmp, de la vía TP y de los *softwares* de fusión por déficits de dichos recursos en el sistema público, pero también como reflejo de una falta de confianza de los urólogos en la experiencia de sus radiólogos en el caso de la RMmp prostática. La encuesta muestra claramente la gran heterogeneidad en los esquemas de seguimiento y en los criterios de progresión, echando en falta estudios prospectivos que confronten diferentes estrategias de seguimiento y testen el verdadero papel de la RMmp y de los nuevos biomarcadores en el contexto de la VA.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores querían expresar su agradecimiento a Manolo Espárrago, el ingeniero informático de la Asociación Española de Urología, por su constante apoyo a todo el grupo colaborativo y a su inagotable capacidad de trabajo.

## Anexo 1. Grupo Colaborativo PIEM-AEU/ Vigilancia Activa (2014/001; NCT02865330)

Castells Esteve, M., Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona); Ramírez Backhaus, M., Instituto Valenciano de Oncología (Valencia); López González, P.A., H.C.U. Virgen de la Arrixaca (Murcia); Soto, A.M., Hospital de Manises (Valencia); Gil Fabra, J.M., Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón (Zaragoza); Gómez Gómez, E., Hospital Reina Sofía, IMIBIC (Córdoba); Medrano Llorente, P., Hospital de San Jorge (Huesca); Huguet Pérez, J., Hospital Clínico (Barcelona); Quicíos Dorado, C., Fundación Jiménez Díaz IDC Salud (Madrid); Fumadó Ciutat, L., Hospital del Mar (Barcelona); Lozano Uruñuela, F., Complejo Hospitalario de Navarra; Aguilar Ruiz, A., CST-Hospital de Terrassa (Barcelona); Herrera Imbroda, B., UGC Intercenros Urología Hospitales Universitarios Virgen de la Victoria y Regional de Málaga y del Área Sanitaria Serranía de Ronda (Málaga); Moreno Jiménez J., Complejo Hospitalario (Jaén); Torres Roca, M., Hospital General Reina Sofía (Murcia); Soto Villalba, J., Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz); Congregado Ruiz, C.B., Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla); Duarte Ojeda, J.M., Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid); Rodríguez García, N., Hospital de Son Llatzer (Mallorca); Celma Domènech, A., Hospital Vall d'Hebron (Barcelona); García Rodríguez, J., Hospital Universitario Central (Asturias); Fernández Aparicio, T., Hospital J.M. Morales Meseguer (Murcia); Queipo Zaragoza, J.A., Hospital de Lluís Alcanyis Xàtiva (Valencia); Giménez Bachs, J.M., Complejo Hospitalario Universitario (Albacete); Plata Bello, A., Hospital Universitario de Canarias (Tenerife); Ortiz Gorraiz, M., H. General Universitario de Elche (Alicante); Rodrigo Aliaga, M., Hospital General (Castellón); Hernández Martínez, Y.E., Hospital de Manacor (Mallorca); Clar Blanch, F., Hospital de la Ribera (Valencia); Esquena, S., Fundación Puigvert (Barcelona); Sánchez García, A., Hospital San Agustín (Jaén).

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.acuro.2018.01.007

## Bibliografía

1. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruisjes IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:868–78.
2. Bangma CH, Valdagni R, Carroll PR, van Poppel H, Klotz L, Hugosson J. Active surveillance for low-risk prostate cancer: Developments to date. *Eur Urol.* 2015;67:646–8.
3. 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 2 different follow-up schedules for active surveillance of low-risk prostate cancer. *Scand J Urol.* 2013;47:347–55.

4. Kates M, Tosoian JJ, Trock BJ, Feng Z, Carter HB, Partin AW. Indications for intervention during active surveillance of prostate cancer: A comparison of the Johns Hopkins and Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) protocols. *BJU Int.* 2014;115:216–22.
5. Wong LM, Trottier G, Toi A, Lawrentschuk N, van der Kwast TH, Zlotta A, et al. Should follow-up biopsies for men on active surveillance for prostate cancer be restricted to limited templates? *Urology.* 2013;82:405–9.
6. Rubio-Briones J, Borque A, Esteban LM, Iborra I, Lopez PA, Gil JM, et al. Preliminary results of the Spanish Association of Urology National Registry in Active Surveillance for prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2016;40:3–10.
7. Philippou Y, Raja H, Gnanapragasam VJ. Active surveillance of prostate cancer: A questionnaire survey of urologists, clinical oncologists and urology nurse specialists across 3 cancer networks in the United Kingdom. *BMC Urol.* 2015;15:52.
8. 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.* 2014;33:272–7.
9. Yamamoto T, Musunuru B, Vesprini D, Zhang L, Ghanem G, Loblaw A, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. *J Urol.* 2016;195:1409–14.
10. 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;63:597–603.
11. 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;29:2185–90.
12. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol.* 2009;27:4321–6.
13. Ayres BE, Montgomery BS, Barber NJ, Pereira N, Langley SE, Denham P, et al. The role of transperineal template prostate biopsies in restaging men with prostate cancer managed by active surveillance. *BJU Int.* 2011;109:1170–6.
14. Park BH, Jeon HG, Choo SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, et al. Role of multiparametric 3.0-Tesla magnetic resonance imaging in patients with prostate cancer eligible for active surveillance. *BJU Int.* 2014;113:864–70.
15. Wang RS, Kim EH, Vetter JM, Fowler KJ, Shetty AS, Mintz AJ, et al. Determination of the role of negative magnetic resonance imaging of the prostate in clinical practice: Is biopsy still necessary? *Urology.* 2017; 102:190–7.
16. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 2013;64:713–9.
17. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;313:390–7.
18. Tran GN, Leapman MS, Nguyen HG, Cowan JE, Shinohara K, Westphalen AC, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy during prostate cancer active surveillance. *Eur Urol.* 2017; 72:275–81.
19. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol.* 2010;183:534–8.
20. Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7316–21.
21. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, Mesher D, Moller H, Reid JE, et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer.* 2012;106:1095–9.
22. Lin DW, Newcomb LF, Brown MD, Sjoberg DD, Dong Y, Brooks JD, et al. Evaluating the Four Kallikrein Panel of the 4Kscore for Prediction of high-grade prostate cancer in men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Eur Urol.* 2017; 72:448–54.
23. Borque-Fernando A, Esteban-Escano LM, Rubio-Briones J, Lou-Mercade AC, Garcia-Ruiz R, Tejero-Sanchez A, et al. A preliminary study of the ability of the 4Kscore test, the Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator and the European Research Screening Prostate-Risk Calculator for predicting high-grade prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2016;40:155–63.
24. Ahmed HU, el-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389:815–22.
25. Gordon LG, James R, Tuffaha HW, Lowe A, Yaxley J. Cost-effectiveness analysis of multiparametric MRI with increased active surveillance for low-risk prostate cancer in Australia. *J Magn Reson Imaging.* 2017; 45:1304–15.
26. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: The PRECISE Recommendations —A report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol.* 2016;71:648–55.
27. Henderson DR, de Souza NM, Thomas K, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, et al. Nine-year Follow-up for a Study of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in a Prospective Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *Eur Urol.* 2015;69:1028–33.
28. Bokhorst LP, Alberts AR, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, et al. Compliance rates with the Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) Protocol and disease reclassification in noncompliers. *Eur Urol.* 2015;68:814–21.
29. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, et al. A decade of active surveillance in the PRIAS Study: An update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol.* 2016;70:954–60.