

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA



Factores demográficos y clínicos, predictores de progresión, en paciente con cáncer de próstata en protocolo de vigilancia activa

Servicio: Urología

Tutor clínico: Ana Isabel Linares Quevedo

Tutor metodológico: Rocio Queipo Matas

Alumno: Julia Evangelina Reid Bermúdez

Hospital Universitario Infanta Sofía

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer profundamente a mi mamá y mi papá, quienes me han apoyado incondicionalmente durante todos estos años de carrera. Sin su amor constante y su confianza en mí, no habría llegado hasta aquí. A mis abuelos por creer en la educación. A Simón, por la paciencia y recordarme siempre que puedo con absolutamente todo. A Olga, por alzar la voz por mis derechos.

A mis amigas de la carrera, gracias por escuchar todos mis comentarios durante la carrera, por más simples o absurdas que parecieran, por creer en mí incluso cuando yo no lo hacía, y por recordarme de qué soy capaz en cada momento de bloqueo.

También agradezco a mi tutora metodológica, Rocío, y a mi tutora clínica, Ana, por su guía, paciencia y apoyo continuo para que este proyecto llegara a buen término.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	1
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA.....	8
a. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	8
b. ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	8
c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN.....	8
d. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	9
e. SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	9
f. RECOGIDA DE DATOS.....	11
g. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	12
RESULTADOS.....	12
DISCUSSION.....	16
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS.....	24
ANEXO I: INCIDENCIA Y MORTALIDAD GLOBOCAN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1).....	24
ANEXO II: VARIABLES.....	25
ANEXO III: PROTOCOLO DE VIGILANCIA ACTIVA HUIS (28).....	26
A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN VIGILANCIA ACTIVA.....	26
B. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON VIGILANCIA ACTIVA.....	26
C. PROTOCOLO DE BIOPSIAS.....	27
D. PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA.....	27
E. CRITERIOS PARA REFERIR AL TRATAMIENTO ACTIVO.....	28
ANEXO IV: RESOLUCIÓN COMITÉ DE ÉTICA.....	29

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La vigilancia activa (VA) se ha consolidado como una estrategia segura y eficaz para el manejo del cáncer de próstata (CaP) de bajo riesgo. No obstante, implica pruebas periódicas, algunas invasivas y sin finalidad terapéutica, que no están exentas de riesgos. Aunque una proporción de pacientes progresa a tratamiento activo, la mayoría en VA permanece estable sin desarrollar enfermedad clínicamente significativa. Esta variabilidad subraya la necesidad de optimizar los protocolos de estratificación del riesgo para identificar con mayor precisión qué casos requieren seguimiento intensivo y cuáles pueden mantenerse bajo un control menos estricto.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, analítico y observacional en el Hospital Universitario Infanta Sofía, incluyendo a 85 pacientes con CaP de bajo riesgo en VA entre 2016 y 2024. El objetivo principal fue estimar la proporción de pacientes que progresan a tratamiento activo y analizar su asociación con factores clínicos y demográficos como tabaquismo, edad, antecedentes familiares de CaP, vasectomía, diabetes mellitus, PSA inicial y su variación durante el seguimiento. Se aplicaron análisis de supervivencia y análisis de regresión de Cox univariable.

RESULTADOS: Durante el seguimiento, el 24,7% de los pacientes progresó a tratamiento activo. La tasa de progresión acumulada a cinco años fue del 42,9%. Solo la edad al inicio del seguimiento mostró una asociación estadísticamente significativa con la progresión (HR: 1,09; $p = 0,026$), mientras que el cambio en PSA mostró una tendencia cercana a la significación (HR: 1,08; $p = 0,050$).

CONCLUSIÓN: La falta de asociación en otras variables puede deberse al tamaño limitado de la muestra. Estos hallazgos apoyan el desarrollo de una vigilancia más personalizada mediante el uso de variables dinámicas y nuevas herramientas para mejorar la toma de decisiones clínicas en pacientes con CaP de bajo riesgo.

Palabras clave: Cáncer de próstata, Vigilancia activa, Progresión tumoral, Estratificación del riesgo, Factores de riesgo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Active surveillance (AS) has become a safe and effective strategy for managing low-risk prostate cancer (PCa), allowing unnecessary treatment to be avoided while preserving quality of life. However, AS involves regular testing, some of which is invasive and non-therapeutic that is not exempt from risk. While a proportion of patients eventually progress to active treatment, most remain stable without clinically significant disease. This variability underscores the need to optimize current risk stratification protocols to more accurately identify which patients require closer monitoring and which can be safely followed with less intensive surveillance.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a retrospective, analytical, and observational study at Hospital Universitario Infanta Sofía, including 85 patients with low-risk PCa enrolled in AS between 2016 and 2024. The primary objective was to estimate the proportion of patients who transitioned to active treatment and to analyze potential associations with clinical and demographic factors, such as: smoking status, age, family history of PCa, vasectomy, diabetes mellitus, initial PSA levels, and PSA variation during follow-up. Survival analysis and univariable Cox regression analysis were performed.

RESULTS: During follow-up, 24.7% of patients transitioned to active treatment. The five-year cumulative progression rate was 42.9%. Only age at entry into AS was significantly associated with progression (HR: 1.09; $p = 0.026$), while PSA variation showed a borderline association (HR: 1.08; $p = 0.050$).

CONCLUSION: The absence of associations with other variables may be related to the limited sample size. These findings highlight the need for more personalized surveillance strategies that incorporate dynamic variables and complementary tools to improve patient selection and reduce unnecessary interventions in low-risk PCa.

Keywords: Prostate cancer, Active surveillance, Tumor progression, Risk stratification, Risk factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) representa el segundo cáncer más común en hombres a nivel mundial, según la base de datos GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud (1). Una gran parte de los casos corresponde con tumores de bajo riesgo, cuya baja mortalidad y mínimos efectos secundarios hace que la mayoría fallezcan por otras causas. El tratamiento curativo del CaP se basa tradicionalmente en la prostatectomía radical o la radioterapia. Si bien ambas estrategias son eficaces para erradicar la enfermedad, conllevan un riesgo significativo de secuelas sexuales, urinarias e intestinales, que pueden comprometer de forma importante la calidad de vida de los pacientes. Esta situación ha motivado que un número creciente de pacientes con CaP de bajo riesgo opte por la vigilancia activa (VA) como estrategia inicial de manejo (2). El objetivo de la VA es evitar tratamientos innecesarios y sus efectos adversos, mediante una monitorización estrecha de la evolución tumoral.

Tanto la Asociación Europea de Urología (EAU) como la Asociación Americana de Urología (AUA) respaldan la VA como una opción terapéutica adecuada en pacientes con tumores histológicamente clasificados como de bajo riesgo, es decir, por debajo del Grupo de Grado 2 (GG2), siendo ideal el GG1. Estas guías recomiendan un seguimiento basado en tacto rectal digital, determinaciones seriadas del antígeno prostático específico (PSA) y biopsias prostáticas periódicas, que se mantienen hasta que los hallazgos clínicos o histológicos indiquen la necesidad de un tratamiento curativo, generalmente tras una reclasificación a un grado histológico superior. (3,4).

No obstante, las herramientas empleadas para la vigilancia presentan limitaciones importantes. El PSA puede elevarse por causas benignas, como infecciones, hiperplasia prostática benigna o procedimientos urológicos recientes (5,6). El tacto rectal digital es una exploración subjetiva que depende en gran medida de la experiencia del examinador (7). En cuanto a las biopsias de control, si bien son clave para la detección de progresión, su naturaleza invasiva puede conllevar efectos adversos similares a los del tratamiento quirúrgico sin ofrecer un beneficio curativo (8). Además, su precisión diagnóstica es limitada, ya que al tratarse de un muestreo por punciones múltiples, no siempre permiten localizar con exactitud el foco tumoral dentro de la glándula prostática (9,10). A estas limitaciones se suma la falta de homogeneidad en los protocolos de seguimiento entre diferentes centros, lo que puede derivar en estrategias poco individualizadas que no se ajustan al perfil clínico específico de cada paciente (11).

Por otro lado, existe un debate creciente sobre si el Grupo de Grado 1 (GG1) debe considerarse clínicamente relevante como entidad maligna. Diversos estudios de autopsia han demostrado que el GG1 es altamente prevalente en hombres de edad avanzada, hasta el punto de ser considerado por algunos autores como un hallazgo fisiológico asociado al envejecimiento. Además, se ha descrito que el GG1 puro carece de capacidad metastásica, lo que plantea dudas sobre la necesidad de un seguimiento intensivo en estos casos, al no existir un riesgo elevado de progresión (12,13). Sin embargo, estudios con seguimientos prolongados de estos pacientes, como el desarrollado por la Universidad Johns Hopkins, encuentran tasas de reclasificación a grados tumorales más avanzados del 26% a los 10 años y del 31% a los 15 años de seguimiento (14). De manera similar, un estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center reportó probabilidades acumuladas del 24% a los 5 años, 36% a los 10 años y 42% a los 15 años (15), resaltando que la vigilancia activa sigue siendo una estrategia relevante, incluso en pacientes con GG1.

No obstante, ante la coexistencia con estudios que cuestionan su valor como entidad maligna, se pone de manifiesto que el verdadero reto actual podría residir en mejorar los sistemas de estratificación del riesgo. Esto permitiría identificar con mayor precisión a aquellos pacientes que realmente se beneficiarán de la vigilancia activa, evitando así someter a un número considerable de hombres, potencialmente más del 70%, a un seguimiento invasivo y psicológicamente desgastante, a pesar de tener un cáncer que probablemente nunca progresará (16,17).

En los últimos años, se han incorporado a algunos protocolos de VA herramientas diagnósticas avanzadas, como la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI), estudios con PSMA-PET y análisis genéticos y moleculares, los cuales podrían ofrecer una evaluación del riesgo más precisa en determinados pacientes (18–20). No obstante, su elevado coste y limitada disponibilidad restringen su uso en muchos entornos asistenciales y de forma rutinaria (21).

En la práctica clínica habitual, sin embargo, se recogen varios factores clínicamente asociados con el desarrollo y progresión del cáncer de próstata, pero su integración en los protocolos de vigilancia es todavía limitada (11). Entre los factores más relevantes se encuentran el tabaquismo, la vasectomía, antecedentes familiares de CaP, la edad avanzada, incremento en PSA, así como ciertas condiciones metabólicas y patrones dietéticos inflamatorios o hiperinsulinémicos, que podrían estar relacionados con un mayor riesgo de desarrollar formas

agresivas de la enfermedad (22). En particular, el tabaquismo se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata letal (11,23). De forma similar, algunos estudios recientes han sugerido una posible asociación entre la vasectomía y un mayor riesgo de cáncer de próstata localizado; sin embargo, la evidencia actual sigue siendo contradictoria lo que subraya la necesidad de investigaciones adicionales, especialmente en poblaciones bajo vigilancia activa (24). Asimismo, se ha descrito una mayor prevalencia de mutaciones en genes relacionados con la reparación del ADN, como BRCA1, en casos metastásicos frente a localizados, lo que sugiere la existencia de un componente hereditario relevante en ciertos subgrupos de pacientes (11,21).

Todo esto radica en una necesidad de evolucionar hacia una vigilancia más personalizada e inteligente, basada en más factores para crear una mejor estratificación individual del riesgo. En este contexto, el objetivo principal de este estudio fue calcular la proporción de pacientes con cáncer de próstata en vigilancia activa que progresan a tratamiento activo. Como objetivos secundarios, se planteó analizar si la presencia de determinados factores clínicos y demográficos, como tabaquismo, vasectomía previa, antecedentes familiares de CaP, diabetes mellitus, edad al inicio, PSA al inicio, e incremento en PSA, se asociaban con una mayor probabilidad de progresión y, por tanto, con una menor duración en vigilancia activa. Se espera que en el futuro, puedan ser integrados en modelos predictivos que permitan personalizar de forma más precisa el seguimiento, optimizar la detección precoz de progresión y, al mismo tiempo, minimizar el impacto sobre la calidad de vida del paciente.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Se estima que aproximadamente el 24% de los pacientes con cáncer de próstata sometidos a vigilancia activa (VA) progresan a tratamiento activo dentro de los primeros cinco años de seguimiento (14,15). Se plantea que esta progresión ocurre con mayor frecuencia en pacientes que presentan factores demográficos y clínicos asociados a una mayor agresividad tumoral, mientras que aquellos que no los presentan tienden a permanecer en vigilancia activa.

Factores demográficos y clínicos de posible agresividad: edad al inicio, PSA al inicio, y el cambio en los niveles de PSA. tabaquismo, vasectomía previa, antecedentes familiares de CaP, diabetes mellitus.

Objetivo Principal:

Calcular la proporción de pacientes con cáncer de próstata sometidos a vigilancia activa que progresan a tratamiento activo.

Objetivos Secundarios:

Evaluar la relación entre los factores demográficos y clínicos de posible agresividad y la duración en vigilancia activa, entre los que progresan y no progresan.

Describir los perfiles sociodemográficos y los hábitos de salud de la población objeto de estudio y analizar su asociación con la progresión al tratamiento del cáncer de próstata.

METODOLOGÍA

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para cumplir con los objetivos mencionados previamente, se realizó un estudio retrospectivo, analítico, longitudinal y observacional. Se incluyeron pacientes del Servicio de Urología del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) que eligieron la vigilancia activa como estrategia de manejo para su cáncer de próstata, entre los años 2016 y 2024.

Como el estudio se basa en un análisis de supervivencia o en este caso de progresión tumoral, la fecha de inicio en el protocolo de vigilancia activa se estableció para cada paciente según la fecha del informe anatomopatológico que confirmaba el diagnóstico de cáncer de próstata con criterios de inclusión en dicho protocolo. La fecha de finalización del seguimiento se definió como la fecha en que se confirmaba progresión tumoral o, en su defecto, el cierre del período de observación en el año 2024.

b. ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes del Hospital Universitario Infanta Sofía con cáncer de próstata de bajo riesgo que optaron por VA entre 2016 y 2024.

c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes que cumplen los requisitos del protocolo de vigilancia activa del Hospital Universitario Infanta Sofía: Biopsia de confirmación transperineal de cáncer de próstata

definido por anatomía patológica como un cáncer de próstata \leq T2a, PSA $<$ 10 ng/ml, y Gleason $<$ 7, GG1.

- Paciente con RM de próstata.
- Pacientes entre 45-75 años.
- Disponibilidad del historial clínico a través de la plataforma SELENE durante el período de estudio.
- Biopsia de confirmación de cáncer de próstata de tipo adenocarcinoma.

Criterios de exclusión:

- Se excluyen todos los cánceres de próstata que no sean de tipo adenocarcinoma.
- Pacientes con estudio genético positivo a HOXB13, MYC gen, PON1, Q192R, L55M SNP, KIF4A, WDR62, BRCA2.
- Pacientes que deciden no continuar con la vigilancia activa por decisión propia.
- Pacientes que no cumplan estrictamente los criterios de vigilancia activa pero que, una vez informados de los riesgos y beneficios potenciales, rechazan un tratamiento activo por motivos personales.

d. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se calculó el tamaño muestral basado en la fórmula de estimación de proporciones. El tamaño de la muestra fue calculado para detectar diferencias clínicamente significativas con un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95%. Aceptando un riesgo alfa de 5% unidades en un contraste bilateral para una proporción estimada de 0.26 para el Grupo 1 (progresión durante VA) y de 0.74 para el Grupo 2 (Sin progresión durante VA). Se calculó que se precisan 11 sujetos en el primer grupo y 33 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones (25). En este estudio se obtuvo una muestra de 188 pacientes en protocolo de vigilancia activa.

e. SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables incluidas en este estudio fueron seleccionadas con base en la evidencia disponible en la literatura, que las reconoce como posibles factores asociados a la agresividad y progresión del cáncer de próstata en pacientes bajo vigilancia activa (ANEXO II).

Las variables principales del estudio fueron:

Tiempo de permanencia en vigilancia activa (VA), definido como el intervalo en meses desde la fecha de inclusión en el protocolo de VA (determinada por el informe anatomopatológico con criterios de bajo riesgo) hasta el momento de finalización del seguimiento, ya sea por progresión tumoral (fecha determinada por el informe anatomopatológico con criterios de reclasificación de grado) o por cierre del periodo de observación del estudio.

Progresión tumoral durante VA, entendida como la salida del protocolo por criterios anatomopatológicos tras una biopsia de seguimiento que indique progresión clínica del cáncer.

Las variables secundarias se obtuvieron de la historia clínica del paciente. Su definición fue la siguiente:

Edad al inicio, calculada a partir de la fecha de nacimiento del paciente y la fecha de incorporación al protocolo de VA.

PSA al inicio, determinado mediante el valor más cercano disponible en la analítica de laboratorio previa a la inclusión en VA.

Cambio del PSA, diferencia entre el valor de PSA inicial y el último disponible antes de la progresión (en caso de salida del protocolo) o el último registrado durante el seguimiento si no hubo progresión.

Tabaquismo, se consideró fumador a todo paciente que refiriera consumo activo de tabaco, así como ex-fumadores con menos de un año de abstinencia o con secuelas respiratorias atribuibles (por ejemplo, EPOC). Se clasificaron como no fumadores aquellos pacientes que nunca fumaron o que habían dejado de fumar hace más de un año, o aquellos que en la historia clínica indicaba como 'ex-fumadores' pero no indicaba meses específicos.

Vasectomía, presencia del procedimiento documentada en los antecedentes quirúrgicos o entre los procedimientos registrados en el historial hospitalario.

Antecedentes familiares de cáncer de próstata, identificados en el apartado correspondiente de antecedentes familiares de la historia clínica.

Diabetes mellitus, presencia del diagnóstico registrada en los antecedentes personales del paciente, ya sea en el apartado de enfermedades previas o de factores de riesgo cardiovascular en la historia clínica.

f. RECOGIDA DE DATOS

Se creó dos bases de datos vinculadas a través de un código seudonemizado de caso único para cada paciente:

Una de ellas conteniendo únicamente información retrospectiva identificadora de las historias clínicas pero con un número seudonemizado a criterio del tutor clínico de los pacientes del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS). Se consiguió la información de los pacientes a través del programa SELENE y estará bajo la custodia exclusiva del tutor clínico, con acceso restringido.

La segunda base de datos incluyó los datos clínicos pertinentes para el estudio, excluyendo cualquier información directamente identificativa. Está empleada por el investigador principal.

Ambas bases de datos fueron sujetas a los controles de seguridad del sistema del Hospital y no se permitieron su almacenamiento en dispositivos móviles externos.

g. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se realizó, en primer lugar, un análisis descriptivo de las características de la muestra, que incluyó la elaboración de tablas de frecuencia, así como el cálculo de medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar y varianza).

Posteriormente, se desarrolló un modelo de supervivencia de brazo único, considerando como variable principal la progresión durante la vigilancia activa y el tiempo en meses de permanencia en el protocolo. A continuación, se llevó a cabo una regresión de cox de univariable, para evaluar la relación entre el tiempo hasta la progresión y las variables clínicas y demográficas secundarias, con el objetivo de identificar posibles factores de riesgo asociados a la salida del protocolo de VA por progresión tumoral.

Se adoptó un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Se utilizó el software estadístico JAMOVI Version 2.5.2.0 para llevar a cabo el estudio analítico.

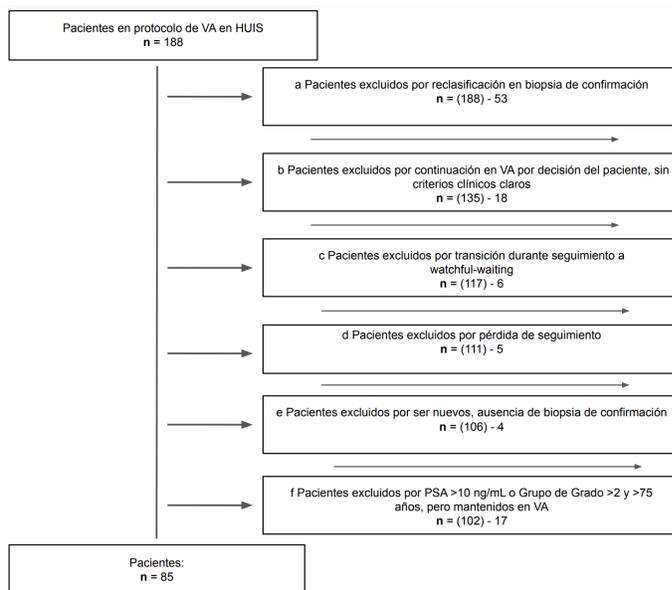
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto fue aprobado por el comité de ética (resolución positiva anexo). Se solicitó al comité de ética la exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo, y tener riesgo nulo para los sujetos. El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

RESULTADOS

La población de estudio consistió 188 pacientes en vigilancia activa (VA) de cáncer de próstata en el Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS). Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo, 85 pacientes fueron finalmente incluidos en este estudio (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de flujo de población en estudio.



a. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se analizaron 85 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en vigilancia activa (VA). Durante el periodo de seguimiento, se observó progresión clínica en 21 pacientes (24,7%). La media fue de 36,5 meses en el grupo sin progresión y de 36,9 meses en el grupo con progresión, con una desviación estándar de 23,1 y 19,3 meses, respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Tiempo en vigilancia activa (VA) según progresión tumoral.

	Tiempo en VA¹ (meses)	
	Media	DE
No progresión (n=64)	36.5	36.9
Sí progresión (n=21)	23.1	19.3

Comparación del tiempo en meses que los pacientes permanecieron en vigilancia activa, diferenciando entre aquellos que presentaron progresión tumoral y los que no. Se presentan medidas de tendencia central y dispersión.

¹ Tiempo en vigilancia activa (meses) ² Desviación estándar

b. VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

En cuanto a las variables secundarias clínicas y demográficas a estudiar, la edad media al inicio fue de 64,5 años (DE: 6,69) en el grupo sin progresión y de 67,1 años (DE: 4,51) en el grupo con progresión. El PSA inicial fue similar entre grupos, con una media de 5,95 ng/mL (DE: 2,0) en los pacientes sin progresión y de 5,63 ng/mL (DE: 1,69) en los que progresaron. El cambio del PSA fue notablemente mayor en el grupo con progresión (3,49 ng/mL, DE: 5,79), mientras que en el grupo sin progresión se observó una ligera disminución media (-0,072 ng/mL, DE: 2,70).

En cuanto al tabaquismo el 18,8% (n=18) de los pacientes sin progresión eran fumadores, frente al 3,5% (n=3) de los que presentaron progresión. La vasectomía fue reportada en el 2,4% (n=2) del grupo sin progresión y en ninguno de los pacientes con progresión (n=0). En cuanto a los antecedentes familiares de cáncer de próstata, el 2,4% (n=2) de los pacientes sin progresión los presentaban, mientras que en el grupo con progresión no se identificó ningún caso (n=0). La diabetes mellitus fue más prevalente en el grupo sin progresión 5,9% (n=5) frente al 3,5% (n=3) del grupo con progresión.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes según progresión tumoral.

		Sin progresión (n=64) Media (DE)	Con progresión (n=21) Media (DE)
Edad al inicio (años) ¹		65.7 (±7.4)	67.6 (±4.9)
PSA inicio (ng/mL) ²		5.98 (±1.96)	5.57 (±1.67)
Cambio del PSA (ng/mL) ³		0.08 (±2.76)	3.45 (±5.67)
		N (%)	N (%)
Tabaquismo ⁴	No	50 (71.4%)	19 (86.4%)
	Sí	20 (28.6%)	3 (13.6%)
Vasectomía ⁵	No	68 (97.1%)	21 (95.5%)
	Sí	2 (2.9%)	1 (4.5%)
AF de CaP ⁶	No	68 (97.1%)	22 (100%)
	Sí	2 (2.9%)	0 (0%)
DM ⁷	No	56 (80.0%)	18 (81.8%)
	Sí	14 (20.0%)	4 (18.2%)

¹Se definió como la edad del paciente al momento de su incorporación a la vigilancia activa

² Se definió el Antígeno Prostático Específico (PSA) inicial como el valor de PSA registrado al inicio de la vigilancia activa.

³ Se definió el cambio de PSA, como la diferencia entre el PSA inicial y el valor al final del seguimiento.

⁴ Se consideró fumador a todo paciente con consumo activo de tabaco o que lo hubiese interrumpido

⁵ Antecedente quirúrgico confirmado de vasectomía.

⁶ Presencia de uno o más familiares de primer grado con diagnóstico de cáncer de próstata.

⁷ Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus.

c. SUPERVIVENCIA EN VIGILANCIA ACTIVA

La mediana de tiempo libre de progresión fue de 75 meses (IC 95%: 51 – NA). La supervivencia estimada libre de progresión a los 12 meses fue del 98,8% (IC 95%: 96,6%–100%), a los 36 meses del 81,6% (IC 95%: 72,1%–92,4%), y a los 60 meses del 57,1% (IC 95%: 43,0%–75,8%) (Tabla 3, Figura 2).

Tabla 3. Resumen y tabla de análisis de supervivencia a los 12, 36, 60 meses basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

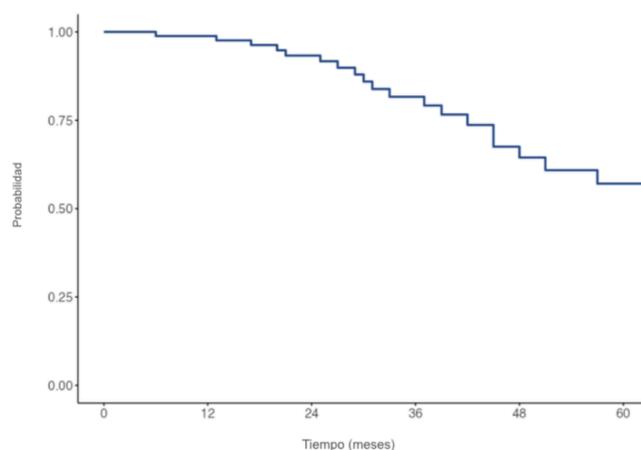
- Supervivencia a los 12 meses, 98.8% (IC 95%: 96.6%–100.0%).

- Supervivencia a los 36 meses, 81.6% (IC 95%: 72.1%–92.4%)

- Supervivencia a los 60 meses, 57.1% (IC 95%: 43.0%–75.8%).

Tiempo (meses)	Número en Riesgo	Número de Eventos	Supervivencia	Inferior	Superior
12	80	1	98.80%	96.60%	100.00%
36	34	10	81.60%	72.10%	92.40%
60	13	8	57.10%	43.00%	75.80%

Figura 2. Gráfico de supervivencia estimada libre de progresión durante la vigilancia activa



d. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN

Se realizó un análisis de regresión de Cox univariable para identificar posibles asociaciones entre variables clínicas y demográficas con el riesgo de progresión tumoral. La edad al inicio fue el único factor que mostró una asociación estadísticamente significativa entre los grupos sin y con progresión (HR: 1,09; IC 95%: 1,01–1,18; $p = 0,026$).

El cambio del PSA también se aproximó al umbral de significación estadística (HR: 1,06; IC 95%: 1,00–1,12; $p = 0,050$).

El resto de las variables analizadas no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con la progresión (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de regresión de Cox univariable para factores asociados a progresión tumoral.

	HR ¹ (Univariable)
Edad al inicio ²	1.09 (1.01–1.18), $p=0.026$
PSA de inicio ³	1.00 (0.80–1.25), $p=1.00$
Cambio del PSA ⁴	1.06 (1.00–1.12), $p=0.050$
Tabaquismo ⁵	0.52 (0.15–1.80), $p=0.304$
Vasectomía ⁶	0.00 (0.00–Inf), $p=0.998$
AF de CaP ⁷	0.00 (0.00–Inf), $p=0.998$
DM ⁸	1.39 (0.40–4.78), $p=0.601$

¹ análisis univariable (o univariante), Hazard Ratio

² Se definió como la edad del paciente al momento de su incorporación a la vigilancia activa

³ Se definió el Antígeno Prostático Específico (PSA) inicial como el valor de PSA registrado al inicio de la vigilancia activa.

⁴ Se definió el cambio de PSA, como la diferencia entre el PSA inicial y el valor al final del seguimiento⁴

⁵ Se consideró fumador a todo paciente con consumo activo de tabaco o que lo hubiese interrumpido en el último año.

⁶ Antecedente quirúrgico confirmado de vasectomía.

⁷ Presencia de uno o más familiares de primer grado con diagnóstico de cáncer de próstata.⁷

⁸ Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus.

DISCUSIÓN

RESPUESTA AL PROBLEMA PLANTEADO E HIPÓTESIS

El objetivo principal de este estudio fue estimar la proporción de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en vigilancia activa (VA) que progresaron a tratamiento activo, así como identificar factores clínicos y demográficos asociados a dicha progresión. La hipótesis planteada sugería que los pacientes con factores previamente descritos en la literatura como potencialmente asociados a mayor agresividad tumoral —como edad avanzada al inicio del seguimiento, niveles elevados de PSA basal, aumento progresivo del PSA, tabaquismo, vasectomía previa, antecedentes familiares de cáncer de próstata y diabetes mellitus— presentarían un mayor riesgo de progresión.

Los resultados obtenidos respaldan parcialmente esta hipótesis: la tasa de progresión a cinco años fue del 42,9%, superior a la estimación inicial del 24%; sin embargo, solo una de las variables analizadas mostró una asociación estadísticamente significativa con la progresión tumoral.

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL

En cuanto a la tasa de progresión estimada a cinco años en esta cohorte (42,9%) fue notablemente superior a la reportada en estudios internacionales como los de Johns Hopkins o Memorial Sloan Kettering, cuyas tasas acumuladas de progresión oscilan entre el 24% y el 42% en seguimientos de 5 a 15 años (14,15). Esta discrepancia podría explicarse por varios factores. En primer lugar, la muestra de este estudio proviene de un hospital público español, población diferente a los otros estudios. En segundo lugar, en los últimos años se ha observado un cambio en la práctica clínica, con una tendencia creciente a incluir en vigilancia activa a pacientes con perfiles clínicos más heterogéneos o con parámetros límites dentro de la categoría de bajo riesgo. Esta ampliación de criterios podría haber incrementado el riesgo basal de progresión de la cohorte analizada (26). Sin embargo, estos datos ponen de manifiesto la necesidad de perfeccionar los sistemas actuales de estratificación del riesgo para optimizar su aplicación.

Entre las variables analizadas, únicamente la edad al inicio del seguimiento mostró una asociación estadísticamente significativa con la progresión tumoral (HR: 1,09; IC 95%: 1,01–1,18; $p = 0,026$). Lo que traduce que por cada año adicional de edad de inicio en el protocolo, el riesgo de progresión aumentó aproximadamente un 9%, lo que concuerda con estudios previos que relacionan la edad avanzada con un comportamiento tumoral potencialmente más agresivo o con menor adherencia a protocolos de seguimiento invasivos en pacientes mayores (27).

El cambio del PSA mostró una asociación cercana a la significación estadística (HR: 1,08; IC 95%: 1,00–1,12; $p = 0,050$), lo que sugiere que por cada 1 ng/mL de aumento en los niveles de PSA desde el inicio del seguimiento, el riesgo de progresión se incrementa un 8%. Aunque el efecto individual por unidad es modesto, variaciones mayores en el PSA podrían representar aumentos clínicamente relevantes en el riesgo de progresión. Su interpretación, sin embargo, debe realizarse con cautela, por las mismas limitaciones que recoge este estudio anteriormente y otros que se visualizaron a la hora de recogida de datos—como la hiperplasia benigna de próstata, infecciones, manipulación reciente o el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa— pueden influir en sus niveles y generar falsos positivos, cosa que en este estudio no se llegó a controlar.

Otras variables de interés, como el tabaquismo, los antecedentes familiares de cáncer de próstata, la vasectomía, la diabetes mellitus o el PSA al inicio, no evidenciaron asociaciones significativas con la progresión. Esta falta de asociación podría atribuirse, en parte, al bajo número de casos en ciertos subgrupos, lo que limita la potencia estadística del análisis. Por ejemplo, solo dos pacientes tenían antecedentes familiares, y únicamente dos habían sido sometidos a vasectomía, ninguno en el grupo de progresión lo que hace imposible comparar ambos grupos.

LIMITACIONES Y SESGOS DEL ESTUDIO

Entre las principales limitaciones de este estudio destaca su diseño retrospectivo, que conlleva un riesgo inherente de sesgos de información y selección. La calidad y completitud de los registros clínicos varía entre profesionales y a lo largo del tiempo, lo que puede afectar la precisión de variables relevantes. Por ejemplo, en el caso del tabaquismo, no siempre se

especifica la fecha en la que un paciente dejó de fumar, dificultando una categorización adecuada.

Asimismo, se identificó una baja frecuencia de ciertas variables, como los antecedentes familiares de cáncer de próstata, que podrían estar subregistradas. En muchos casos, las historias clínicas se centran únicamente en antecedentes oncológicos urológicos, omitiendo neoplasias no urológicas —como el cáncer de mama— que podrían tener relevancia clínica, especialmente considerando mutaciones genéticas compartidas como BRCA1. Para solventar esta limitación, se realizó una búsqueda complementaria en los informes clínicos de otras especialidades, con el objetivo de obtener una visión más completa del perfil oncológico familiar y personal de los pacientes.

El tamaño muestral, aunque suficiente para el análisis global, fue limitado para evaluar asociaciones en subgrupos poco representados, lo que redujo la potencia estadística en esos análisis. A esto se añade la heterogeneidad potencial introducida por la evolución en los criterios de inclusión en los protocolos de vigilancia activa entre 2016 y 2024, lo que podría haber afectado la comparabilidad entre pacientes incluidos en distintos momentos del estudio.

Con el fin de mitigar estos sesgos, se aplicaron criterios de inclusión estandarizados, se excluyeron pacientes con datos incompletos y se utilizó una base de datos seudonimizada. No obstante, la dependencia exclusiva del registro clínico retrospectivo limitó la uniformidad y el nivel de detalle de algunas variables, a pesar de los esfuerzos por complementar la información a través de otras fuentes clínicas del hospital.

APORTE PRINCIPAL DEL ESTUDIO

En este estudio se observa una tasa de transición a tratamiento activo más del doble de la inicialmente estimada, lo que sugiere que los modelos actuales de estratificación podrían estar infraestimando el riesgo en determinadas poblaciones, como la de este estudio. Asimismo, este estudio aporta evidencia relevante sobre los factores asociados a la progresión en vigilancia activa (VA) como la edad al inicio del seguimiento como un predictor significativo de progresión y sugiere que el cambio en los niveles de PSA podría representar una herramienta útil en futuros

protocolos de estratificación del riesgo, a pesar de no haber alcanzado significación estadística en este análisis.

Independientemente de la tendencia actual hacia la inclusión de perfiles más amplios en VA, estos resultados enfatizan la importancia de mantener un seguimiento riguroso, dado que estos pacientes continúan presentando un riesgo clínicamente relevante. Este hallazgo subraya la necesidad de incorporar a estos perfiles en los algoritmos de selección y seguimiento, así como de estudiar en cohortes más amplias nuevos factores de riesgo potencialmente relevantes.

PUNTOS FUERTES EN EL ESTUDIO

Entre los puntos fuertes del estudio se destaca el uso de datos clínicos reales procedentes de un entorno asistencial público, con un protocolo estandarizado de vigilancia activa, lo que aporta valor práctico y aplicabilidad directa a la práctica clínica. Además, se analizaron variables habitualmente poco exploradas en estudios similares, como la vasectomía y el hábito tabáquico, que podrían contribuir al desarrollo de modelos predictivos más integrales y generar nuevas líneas de investigación.

IMPLICACIONES PARA LA SALUD Y EL BIENESTAR (ODS)

Este estudio se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (Salud y bienestar), al promover estrategias de manejo más eficaces y centradas en el paciente, que eviten intervenciones innecesarias y sus efectos adversos. Optimizar la vigilancia activa permite preservar la calidad de vida de los pacientes, reducir costos en salud y avanzar hacia una atención más sostenible y equitativa.

IMPLICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES Y PRÁCTICA CLÍNICA

Futuros estudios deben incluir cohortes más amplias y diseños prospectivos que incorporen una historia clínica detallada y amplia, herramientas de imagen avanzada (como PSMA-PET o mpMRI), y datos genéticos. En la práctica clínica, estos hallazgos apoyan una reevaluación de los protocolos actuales, considerando la edad y el cambio en PSA como parámetros clave en la toma de decisiones.

DIFICULTADES ENCONTRADAS

Durante el desarrollo del estudio, las principales dificultades fueron la heterogeneidad en el registro clínico, especialmente en variables como tabaquismo o antecedentes familiares, y la falta de estandarización temporal en las mediciones de PSA. También hubo dificultades técnicas al acceder a datos antiguos en el sistema SELENE y en la identificación retrospectiva de fechas clave de seguimiento, que requirieron revisión manual y colaboración estrecha con el tutor clínico.

CONCLUSIONES

Este estudio encontró que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con cáncer de próstata incluidos en vigilancia activa (VA) progresa a tratamiento activo, con una supervivencia libre de progresión del 57,1% a los cinco años. Estos datos reafirman la utilidad de la VA como estrategia de manejo, pero también destaca la necesidad de mejorar los sistemas actuales de estratificación del riesgo, por la discordancia de porcentaje libre de enfermedad que otros centros reportan.

Entre las variables analizadas, la edad al inicio fue el único factor clínico que mostró una asociación estadísticamente significativa con la progresión, lo que sugiere que este parámetro debe ser considerado cuidadosamente en la selección y el seguimiento de los pacientes. El cambio del PSA mostró una tendencia cercana a la significación, lo que refuerza su papel como marcador dinámico útil en el contexto de la VA.

No se observaron asociaciones significativas con otras variables clínicas y demográficas como el PSA basal, el tabaquismo, la diabetes mellitus, la vasectomía o los antecedentes familiares de cáncer de próstata, posiblemente debido a la baja frecuencia de estos factores en la muestra.

Los hallazgos subrayan la necesidad de avanzar hacia una vigilancia activa más personalizada, que integre no solo variables clínicas tradicionales. Futuros estudios con mayores cohortes y seguimiento prolongado serán fundamentales para optimizar la toma de decisiones en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Males, in 2022 [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 14]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&types=0_1&sort_by=value1&sexes=1
2. Moore CM, King LE, Withington J, Amin MB, Andrews M, Briers E, et al. Best Current Practice and Research Priorities in Active Surveillance for Prostate Cancer—A Report of a Movember International Consensus Meeting. *Eur Urol Oncol*. 2023 Apr;6(2):160–82.
3. (Chair) NM, Briers E, Eberli D, Santis MD, van der Kwast TH, O’Hanlon S, et al. EAU ISUP SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. European Association of Urology 2023; 2023 [cited 2024 Mar 14]. Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf
4. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. *J Urol*. 2022 Jul;208(1):19–25.
5. Peng Y, Wei C, Li Y, Zhao F, Liu Y, Jiang T, et al. Optimal PSA density threshold for prostate biopsy in benign prostatic obstruction patients with elevated PSA levels but negative MRI findings. *BMC Urol*. 2025 Mar 3;25(1):42.
6. Nepal A, Sharma P, Bhattarai S, Mahajan Z, Sharma A, Sapkota A, et al. Extremely Elevated Prostate-Specific Antigen in Acute Prostatitis: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 2023 Aug 18 [cited 2025 Apr 19]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/179207-extremely-elevated-prostate-specific-antigen-in-acute-prostatitis-a-case-report>
7. Morote J, Paesano N, Picola N, Muñoz-Rodríguez J, Ruiz-Plazas X, Muñoz-Rivero MV, et al. The Role of Digital Rectal Examination for Early Detection of Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging. *Life*. 2024 Oct 23;14(11):1359.
8. Mate K, Nedjim S, Bellucci S, Boucault C, Ghaffar N, Constantini T, et al. Prostate biopsy approach and complication rates. *Oncol Lett*. 2023 Jul 17;26(3):375.
9. Bass EJ, Pantovic A, Connor MJ, Loeb S, Rastinehad AR, Winkler M, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022 Jun;25(2):174–9.
10. Skotheim RI, Bogaard M, Carm KT, Axcróna U, Axcróna K. Prostate cancer: Molecular aspects, consequences, and opportunities of the multifocal nature. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2024 Mar;1879(2):189080.
11. Tohi Y, Kato T, Sugimoto M. Aggressive Prostate Cancer in Patients Treated with Active Surveillance. *Cancers*. 2023 Aug 25;15(17):4270.
12. Cooperberg MR, Braun AE, Berlin A, Kibel AS, Eggener SE, for the CANCER-GG1 Writing Group, et al. When is prostate cancer really cancer? *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2025 Mar

- 1;117(3):402–5.
13. Godtman RA, Kollberg KS, Pihl CG, Månsson M, Hugosson J. The Association Between Age, Prostate Cancer Risk, and Higher Gleason Score in a Long-term Screening Program: Results from the Göteborg-1 Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol.* 2022 Sep;82(3):311–7.
 14. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol.* 2020 Jun;77(6):675–82.
 15. Carlsson S, Benfante N, Alvim R, Sjoberg DD, Vickers A, Reuter VE, et al. Long-Term Outcomes of Active Surveillance for Prostate Cancer: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *J Urol.* 2020 Jun;203(6):1122–7.
 16. Vickers A, Vertosick E, Langsetmo L, Dahm P, Steineck G, Wilt TJ. Estimating the Effect of Radical Prostatectomy: Combining Data From the SPCG4 and PIVOT Randomized Trials With Contemporary Cohorts. *J Urol.* 2024 Aug;212(2):310–9.
 17. Watson V, McCartan N, Krucien N, Abu V, Ikenwilo D, Emberton M, et al. Evaluating the Trade-Offs Men with Localized Prostate Cancer Make between the Risks and Benefits of Treatments: The COMPARE Study. *J Urol.* 2020 Aug;204(2):273–80.
 18. Lee CH, Tan TW, Tan CH. Multiparametric MRI in Active Surveillance of Prostate Cancer: An Overview and a Practical Approach. *Korean J Radiol.* 2021;22(7):1087.
 19. Liu J, Santucci J, Woon DTS, Catterwell R, Perera M, Murphy DG, et al. A Systematic Review on Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography (PSMA PET) Evaluating Localized Low- to Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Tool to Improve Risk Stratification for Active Surveillance? *Life.* 2024 Jan 2;14(1):76.
 20. Jiang Y, Meyers TJ, Emeka AA, Cooley LF, Cooper PR, Lancki N, et al. Genetic factors associated with prostate cancer conversion from active surveillance to treatment. *Hum Genet Genomics Adv.* 2022 Jan;3(1):100070.
 21. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules.* 2022 Sep 5;27(17):5730.
 22. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. *Eur Urol.* 2023 Aug;84(2):191–206.
 23. Larsson SC, Burgess S. Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *eBioMedicine.* 2022 Aug;82:104154.
 24. Baboudjian M, Rajwa P, Barret E, Beauval JB, Brureau L, Créhange G, et al. Vasectomy and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Jul;41:35–44.
 25. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F, Fernández Ciruela L. Calculadora de Tamaño muestral GRANMO [Internet]. 2010. Available from: <https://apisal.es/Investigacion/Recursos/granmo.html>

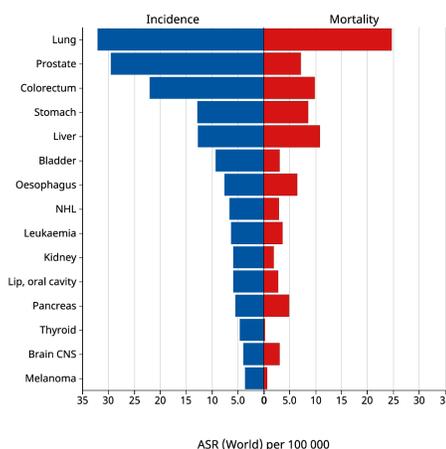
26. Cooperberg MR, Meeks W, Fang R, Gaylis FD, Catalona WJ, Makarov DV. Time Trends and Variation in the Use of Active Surveillance for Management of Low-risk Prostate Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 2;6(3):e231439.
27. Rajwa P, Sprenkle PC, Leapman MS. When and How Should Active Surveillance for Prostate Cancer be De-Escalated? *Eur Urol Focus*. 2021 Mar;7(2):297–300.
28. Servicio de Urología HUIS. Protocolo de Vigilancia Activa en cáncer de próstata. 2020.

ANEXOS

ANEXO I: INCIDENCIA Y MORTALIDAD GLOBOCAN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1)

Figura 3. *Incidencia y Mortalidad Globales de Cáncer Basadas en Datos de GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud.*

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Males, in 2022
 Continents
 (Top 15 cancer sites)



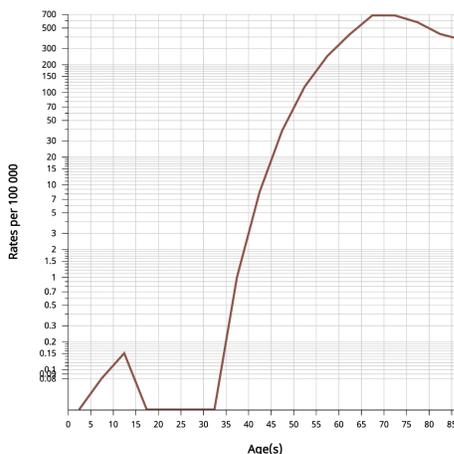
Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
 Data version : Globocan 2022
 © All Rights Reserved 2024

ASR (World) per 100 000



Figura 4. *Distribución de la Edad al Diagnóstico de Cáncer de Próstata en Estados Unidos, Según datos de GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud.*

Rates per 100 000, incidence, males, in 2012
 Prostate
 USA*



Cancer Over time | IARC - <https://gco.iarc.who.int/vertime>
 Data version : 2012
 © All Rights Reserved 2024



ANEXO II: VARIABLES

Tabla 5. Variables principales y secundarias.

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Fuente
Tiempo en vigilancia activa (VA)	Cuantitativa continua	Meses desde el inicio en VA hasta progresión o fin del estudio	Historia clínica, anatomía patológica y seguimiento
Progresión durante VA	Cualitativa dicotómica	Salida de VA documentada por progresión en biopsia de seguimiento	Historia clínica y anatomía patológica
Estatus de fumador	Cualitativa dicotómica	Paciente fumador activo o exfumador <1 año o con secuelas por tabaco (ej. EPOC); no fumador si >1 año sin fumar o nunca fumó	Historia clínica (antecedentes y hábitos tóxicos)
Vasectomía	Cualitativa dicotómica	Presencia de vasectomía registrada en historia clínica o procedimientos quirúrgicos	Historia clínica (antecedentes quirúrgicos o procedimientos)
Antecedentes familiares de CaP	Cualitativa dicotómica	Presencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata registrados en la historia clínica	Historia clínica (antecedentes familiares)
Diabetes mellitus	Cualitativa dicotómica	Presencia de diagnóstico de diabetes mellitus en la historia clínica	Historia clínica (apartado de enfermedades previas o factores de riesgo cardiovascular)
Edad al inicio	Cuantitativa continua	Edad en años calculada con fecha de nacimiento y de inicio en VA	Historia clínica
PSA al inicio	Cuantitativa continua	Valor de PSA más próximo a la fecha de inicio en VA	Laboratorio (analítica de incorporación)
Cambio del PSA	Cuantitativa continua	Diferencia entre PSA inicial y último PSA antes de progresión o fin de seguimiento	Laboratorio (analítica de seguimiento)

ANEXO III: PROTOCOLO DE VIGILANCIA ACTIVA HUIS (28)

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN VIGILANCIA ACTIVA

Tabla 6. *Criterios de inclusión y exclusión en vigilancia activa según protocolo del Hospital Universitario Infanta Sofía.*

<u>Criterios de inclusión:</u>
<p>Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico (PSA < 10, Gleason < 7 (grupo 1), Estadio clínico T1c-T2a).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Concentración sérica de PSA inferior a 10 ng/ml. 2) PSA < 15 ng/ml si grado I (ISUP) con dPSA < 0,15 3) Grupo 1 (3+3) ISUP. 4) Grupo 2 (3+4) solo en casos muy seleccionados. Preferentemente si % patrón 4 inferior al 20%, edad avanzada y ausencia de otros datos de mal pronóstico. 5) Estadio clínico T1/T2a. Incluidos T1a y T1b. 6) Preferentemente menos de 3 cilindros de biopsia positivos 7) Afectación máxima de cada cilindro de hasta el 50%. 8) Si más de 2 cilindros afectados o > 50 % afectación no exclusión de VA pero intensificar búsqueda de patrón de Gleason mayor: RNM y Biopsias precoces. 9) Consentimiento del paciente, reflejando en la historia clínica de forma expresa la información dada para su inclusión en el programa de vigilancia activa. 10) Alta Comorbilidad o esperanza de vida corta valorar en casos ISUP 2 solo control con PSA. 11) Pacientes que no cumplan estrictamente los criterios anteriormente establecidos pero que, una vez informados de los riesgos y beneficios potenciales, rechazan un tratamiento activo por motivos personales.
<u>Criterios de exclusión</u>
<ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo y edad avanzada en los que el tiempo estimado de supervivencia se considere inferior a 5 años. No son pacientes para VA estrictamente sino para Observación. 2) Pacientes que rechazan en algún momento la inclusión en Vigilancia Activa.

B. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON VIGILANCIA ACTIVA

Tabla 7. *Protocolo de seguimiento para pacientes con vigilancia activa según protocolo del Hospital Universitario Infanta Sofía.*

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

En el periodo inicial a la entrada en VA se solicitará RNM si no la tuviera realizada recientemente.

El esquema de repetición de las biopsias durante el seguimiento consistirá en la realización de una primera biopsia durante el primer año y posteriormente cada 1 a 3 años, individualizadas en función de los resultados de la biopsia previa, imágenes de la RNM, cambios en el TR y valor del PSA (se considerará valor del psa total, dPSA y el PSAdt determinado a través de la aplicación disponible en la web www.mskcc.org . Se considera un TDPSA < 3 años como indicación de realización de biopsia durante el seguimiento).

Esquema de seguimiento desde dx de vigilancia activa.

1. RNMmp tras un periodo de 3 meses después de la biopsia diagnóstica en caso de no tenerla previamente
2. Primera biopsia o biopsia de confirmación. Debe realizarse dentro del primer año. Preferiblemente en un plazo aproximado de 6 meses
3. PSA semestral
4. TR anual
5. Sucesivas Biopsias de seguimiento cada 2-3 años según otras variables clínicas
6. En cualquier momento del seguimiento, en caso de elevación significativa de PSA, (PSAdt < 3 años) o bien otros datos clínicos de sospecha se indicará una nueva biopsia.

C. PROTOCOLO DE BIOPSIAS

Tabla 8. *Protocolo de biopsias durante vigilancia activa según protocolo del Hospital Universitario Infanta Sofía.*

Biopsias Sucesivas: Se realizan en quirófano vía transperineal con el esquema convenido. En el caso de estas segundas biopsias y de las biopsias de confirmación (o primera biopsia en VA) y seguimiento en vigilancia activa se tomarán en general entre 8-10 cilindros de cada zona lateral periférica ordenadas según un esquema por áreas. Se tomarán también un número de entre 2 y 4 cilindros de la zona transicional en casos de biopsias repetidas con positividad previa en esta localización y otros 2-4 cilindros dirigidos específicamente a áreas sospechosas de imágenes de RM si las hubiera.

Las biopsias de seguimiento se adaptarán a las zonas previamente biopsiadas.

D. PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Tabla 9. *Protocolo de informe de biopsias indicadas por el servicio de anatomía patológica según protocolo del Hospital Universitario Infanta Sofía.*

La información reflejada en el informe de anatomía patológica se individualiza para cada muestra (cilindro de biopsia) por separado, incluyendo información sobre:

- La localización de la muestra. Zona, lóbulo y sector.
- El diagnóstico anatómo-patológico.
- El grupo y grado de Gleason en las muestras con diagnóstico de adenocarcinoma prostático.
- El porcentaje de afectación de cada cilindro, en caso de malignidad.
- El porcentaje de cada patrón gleason correspondiente a cada muestra
- Número de cilindros de biopsia.

E. CRITERIOS PARA REFERIR AL TRATAMIENTO ACTIVO.

Tabla 10. *Criterios para referir al tratamiento activo según protocolo del Hospital Universitario Infanta Sofía.*

En el seguimiento, durante el protocolo de vigilancia activa, se propondrá tratamiento activo, con intención curativa, en el caso de progresión anatomopatológica en las biopsias realizadas a lo largo del seguimiento por progresión en el grado de Gleason (grupo 2 o mayor).

Se valorará individualmente en casos con progresión en el volumen tumoral estimado, ya fuera por el aumento del número de cilindros afectados o por un aumento superior al 50% en el porcentaje de afectación de alguno de ellos.

Los pacientes con CaP grado 1 y aumento en el volumen tumoral estimado presentan un riesgo mayor de presentar focos de CaP de alto grado. En este caso se valorará individualmente la permanencia en VA con un seguimiento estrecho y repetición de RNM y Biopsia en 6 meses o bien al tratamiento activo en función de las características y preferencias personales de cada paciente.

ANEXO IV: RESOLUCIÓN COMITÉ DE ÉTICA



INFORME COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN 21 DE ENERO DE 2025

TÍTULO: Factores demográficos y clínicos, predictores de progresión, en paciente con cáncer de próstata en protocolo de vigilancia activa

INVESTIGADOR PRINCIPAL HUIS: Ana Isabel Linares Quevedo

INVESTIGADOR PRINCIPAL UEM: Julia Evangelina Reid Bermúdez

SERVICIO O UNIDAD: Urología

CLASIFICACIÓN: Epidemiológico

COMENTARIOS DEL GRUPO EVALUADOR:

Una vez revisado el contenido del proyecto presentado por los evaluadores de la Comisión, no existen aspectos metodológicos a corregir en el protocolo presentado o que impidan su realización en nuestro centro.

CONCLUSIÓN:

El proyecto puede llevarse a cabo en el centro hospitalario.

Dr. Jorge F. Gómez Cerezo
Presidente de la Comisión de Investigación

Olga M. Reillo Sánchez
Secretaria de la Comisión de Investigación