

EDITORIAL

MONOGRÁFICO VIGILANCIA ACTIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

J. Rubio-Briones y E. Solsona Narbón.

Servicio Urología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

La Asociación Española de Urología ha presentado recientemente los resultados del primer estudio epidemiológico en cáncer de próstata (CaP) realizado de forma multicéntrica en nuestro país (www.aeu.es), realizado en base a un registro en 20 hospitales españoles durante el año 2010, arrojando una tasa de 82.27 casos por cada 100.000 habitantes, (IC 95% 80.57-83.97). Es conocido de la literatura la alta prevalencia de CaP microscópico en estudios de autopsia, que llega a tasas del 40-60% según las series. También en 2013 se ha publicado que a 15 años de seguimiento, el riesgo acumulativo de muerte por CaP de bajo riesgo sin ningún tratamiento fue de 8.9% (IC 95% 7.4-10.5) frente a 49.5% (IC 95% 46.5-52.4) por otras causas. En pacientes tratados con intención curativa del mismo grupo pronóstico fue de 5.1% (IC 95% 2.5-8.9) (1).

La vigilancia activa (VA) en CaP es la respuesta a la combinación de la incidencia, la prevalencia y la historia natural que expresa el anterior párrafo. La VA definida como una opción de manejo a cualquier edad de determinados CaP de riesgo bajo e incluso intermedio, que conlleva un riguroso seguimiento clínico y patológico (re-biopsias) hasta que determinados criterios de progresión objetiva aconsejen el tratamiento activo de dicho tumor con intención curativa, es una alternativa que cada día cobra más relevancia entre los urólogos y nuestros pacientes (si están bien informados). Ello queda claramente refrendado en que el 30% de los CaP detectados en la rama sueca del ERSPC, que ha demostrado la mayor reducción de mortalidad por CaP publicada hasta la actualidad (RR 0.56, 95% CI 0.39-0.82), hayan sido manejados y sigan en VA, lo cual, a nuestro entender, es la respuesta al sobrediagnóstico de CaP en los programas de screening (2).

EDITORIAL

No podemos pormenorizar en esta introducción a la Monografía los criterios de selección, progresión, nomogramas y seguimiento de los distintos protocolos de VA. Pensamos que no tendrán tanta relevancia en un futuro y será difícil compararlos en ensayos randomizados por diferentes motivos. El mayor reto de la investigación clínica en VA es dar con la fórmula que nos permita acertar cuándo estamos delante de un CaP clínicamente no significativo. Sin embargo, esta definición y sus diferentes pseudónimos, ha ido evolucionando en el tiempo. La definición más aceptada de CaP insignificante consiste en aquel órgano-confinado, que tiene un grado Gleason 3+3 y un volumen < 0.5cc, pero una definición más actualizada conlleva que a la órgano-confinación y al Gleason 3+3 se unan un volumen < 1.3cc de la lesión índex y < 2.5cc de volumen total (3).

Como en tantas otras facetas de la Medicina, más que tratar, lo importante es diagnosticar correctamente, separar los famosos gatos y tigres. Los patólogos, con la reunión del ISUP-2005, han mejorado la fiabilidad del factor pronóstico individualmente más importante, el score Gleason. El refinamiento técnico y la evolución de las técnicas de ultrasonografía y de RMN están cambiando sin duda el clásico oscurantismo radiológico del CaP, permitiendo su mejor delimitación y caracterización pronóstica. Y la aportación de los urólogos sin duda se está notando en la mayor rentabilidad diagnóstica y pronóstica derivada de la biopsia prostática. Para superar la conocida infravaloración clínica en el 20-30% de las biopsias de 12 cilindros (4), muchos hemos incluido en nuestros protocolos de VA biopsias de seguimiento tempranas, calificadas como biopsias de confirmación, normalmente con un mayor número de cilindros que en la biopsia inicial y por vía transperineal para rastrear la zona anterior, objetivando CaP no incluíbles en VA según los diferentes protocolos contemplados entre 12 y 35% (5).

Estas biopsias han dado pie a plantear el término de reclasificación frente al de progresión tumoral; la diferente terminología, a nuestro modo de entender el problema, atiende solo a la técnica de biopsia inicial y al tiempo en el que se realiza la primera biopsia de seguimiento. Este, si es antes de los 2 años, no influye en el porcentaje de pacientes en los que se objetiva progresión tumoral, lo que va a favor de que esos pacientes estuvieran infragrados o infraestadiados de inicio frente a la teoría de una progresión temprana en la patogénesis del CaP.

No hay resultados de series de VA con un seguimiento medio mayor a 10 años. Este hecho, tratándose del grupo de tumores de bajo riesgo (la mayoría) y de riesgo intermedio (10-15% de los pacientes incluidos) subraya la inmadurez de sus resultados y subyace en su no inclusión con grados de recomendación A en las Guías Clínicas.

Aunque la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) no es un estadístico absolutamente relacionado con la mortalidad cáncer específica en CaP, de todos es sabido que, dada la lenta crono-biología del CaP, y sobre todo de los CaP que se incluyen en programas de VA, la SLPB es un objetivo sobre el cual se van a comparar las series de VA frente a las de tratamiento activo en la literatura actual, y ello tendrá que ser así hasta que esas mismas series tengan un seguimiento de más de 10-15 años para poderse comparar con tratamientos activos basándose en supervivencia libre de progresión metastática o mortalidad cáncer específica. Pero recordad del primer párrafo que el margen porcentual de mejora en supervivencia cáncer específica entre tratamiento activo y observación, ateniéndose a matemática esencial, sería tan solo de 3.8% (1), y entendemos pues que éste es el rango de mejora que un programa de VA puede pues ofertar frente a un programa de observación.

Lo que sí es un hecho irrefutable es que las series publicadas en el actualidad con un mayor seguimiento en VA han incluido muchos pacientes retrospectivamente probablemente sin la reclasificación del Gleason por la ISUP de 2005. También han tenido criterios menos estrictos de biopsia

EDITORIAL

inicial que lo que muchos de los que ofrecemos VA en la actualidad exigimos, quizá por motivos de falta de seguimiento más allá de 10 años o bien por cierto grado de prevención legal. Además las mejoras en las técnicas de imagen y los nuevos biomarcadores clínicos o patológicos solo harán que mejorar nuestra capacidad predictiva del CaP clínicamente insignificante.

La lógica médica, herramienta tan bonita como olvidada en estos tiempos de calculadoras y nomogramas, nos apuntaría a esperar mejores resultados en supervivencia cáncer específica con los actuales protocolos de VA a los ya excelentes publicados en la actualidad (6). Como casi todo en Medicina, el tiempo lo dirá.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long term outcomes among non-curatively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013; 63: 88-96.
2. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:725-732.
3. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol* 2011;185: 121-5.
4. Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1628-33
5. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2011;185: 477-82.
6. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. *Curr Treat Options Oncol*. 2013 Mar;14(1):97-108.