

VIGILANCIA ACTIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO: RESULTADOS A MEDIANO PLAZO

ACTIVE SURVEILLANCE IN LOW-RISK PROSTATE CANCER: MID-TERM OUTCOMES

Oyanedel Farías, F.^{1,2}

RESUMEN

Introducción: Se ha producido un aumento en el diagnóstico del cáncer de próstata con lo que se ha acuñado el término “sobrediagnóstico” que describe un tumor que se diagnostica a través de un examen de tamizaje y que no tiene la capacidad de causar síntomas ni la muerte. El tratamiento del cáncer de próstata no está exento de complicaciones por lo que se ha propuesto la estrategia de vigilancia activa para pacientes que tienen un cáncer de próstata de bajo riesgo, permitiendo ofrecer un tratamiento curativo a aquellos hombres cuya enfermedad progresa, sin perder la ventana de cura.

Se describen los resultados del seguimiento a mediano plazo de una cohorte de pacientes manejados con vigilancia activa.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte histórica de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo atendidos en un hospital público. Se incluyeron pacientes que tenían un mínimo de 12 meses de seguimiento desde el diagnóstico inicial. Se seleccionaron los potenciales participantes tomando los resguardos éticos pertinentes, y fueron dispuestos en una base de datos. Se obtuvieron las variables de interés y se consolidaron en una planilla de datos, los que fueron analizados con la plataforma RStudio®. El análisis se basó en estadística descriptiva.

Resultados: El análisis de los datos de 70 pacientes muestra que la vigilancia activa es una estrategia oncológicamente segura para el manejo de los pacientes. Un 17,1% de los pacientes fueron re-clasificados a un grupo de mayor riesgo, y no perdieron la posibilidad de recibir un tratamiento con intención curativa. 18 pacientes (25,7%) recibieron tratamiento curativo.

Los resultados de este estudio no difieren con lo que reportan series internacionales.

Conclusiones: La vigilancia activa es una forma segura y beneficiosa para el manejo de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. Permite disminuir los problemas asociados al sobretratamiento.

La realización de biopsia prostática de confirmación parece ser la clave para la obtención de buenos resultados oncológicos.

Palabras clave: próstata, cáncer de próstata, vigilancia activa, elección de tratamiento, sobrediagnóstico, sobretratamiento.

ABSTRACT

Introduction: There has been an increase in the diagnosis of prostate cancer and the term “overdiagnosis” has been used to describe a tumor that is diagnosed through a screening test and does not have the capacity to cause symptoms or death. The treatment of prostate cancer is not complications free, so the strategy of active surveillance has been proposed for patients who have low-risk prostate cancer, allowing to offer curative treatment to those men whose disease progresses, without losing the window of cure.

We describe the results of the mid-term follow-up of a cohort of patients managed with active surveillance.

Material and Methods: A historical observational cohort study of patients with low-risk prostate cancer treated in a public hospital was performed. Patients with a minimum of 12 months of follow-up since initial diagnosis were included. Potential participants were selected taking the pertinent ethical safeguards and were arranged in a database. The variables of interest were obtained and consolidated in a data spreadsheet, which were analyzed with the RStudio® software. The analysis was based on descriptive statistics.

¹Hospital Clínico Regional de Valdivia, Valdivia, Chile; ²Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Fecha de recepción: 31-10-2021

Fecha de aceptación: 01-11-2021

Contacto: felipe.oyanedel@uach.cl

Results: The analysis of the data of 70 patients shows that active surveillance is an oncologically safe strategy for patient management. A total of 17.1% of patients were re-classified to a higher risk group and did not lose the possibility of a curative treatment. Eighteen patients (25.7%) received a curative intention treatment.

Conclusion: Active surveillance is a safe and beneficial way to manage patients with low-risk prostate cancer because it reduces the problems associated with overtreatment.

Keywords: Prostate, prostate cancer, active surveillance, treatment choice, overdiagnosis, overtreatment.

Introducción

Con el advenimiento y amplia implementación de exámenes diagnósticos (APE, mamografía, ecotomografía abdominal, mamografía, etc.) se ha producido una migración de la etapa clínica del cáncer el que ahora es diagnosticado, comúnmente, antes de la etapa en que se espera produzca manifestaciones clínicas.

Hay cánceres diagnosticados que, sin la existencia de estos exámenes diagnósticos, no se hubiesen detectado jamás ya que no poseían la capacidad de amenazar la vida de la persona.

Se ha acuñado un nuevo término: sobrediagnóstico, que describe un cáncer que se diagnostica habitualmente a través de un examen de tamizaje y que no tiene la capacidad de causar síntomas ni la muerte. El riesgo de sobrediagnóstico del cáncer de próstata detectado por antígeno prostático específico (APE) se ha estimado en un 67%.

Pese a que en Chile no existe un programa nacional de tamizaje para cáncer prostático la mayoría de los casos son detectados en forma precoz a través de la realización de una biopsia prostática gatillada por un tacto rectal (TR) y/o antígeno prostático específico APE alterado.

Dentro de este grupo de pacientes algunos presentarán formas de cáncer indolentes que no progresarán ni causarán morbimortalidad¹⁻²⁻⁵.

Para la enfermedad localizada (tumor confinado en la próstata, sin compromiso linfonodal ni metástasis a distancia) en pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años existen como alternativas terapéuticas^{4,6} con intención curativa la prostatectomía radical y la radioterapia (externa o braquiterapia).

La historia natural de las células neoplásicas es extremadamente variable. Algunas son muy indolentes y crecen lentamente, si es que lo hacen. Algunas pueden involucionar espontáneamente, en tanto otras crecen muy rápido diseminándose en forma temprana y siendo rápidamente letales.

Sin embargo, en el ideario colectivo, el cáncer es una enfermedad letal que debe ser erradicada, independiente de del costo y efectos en la calidad de vida. Estas reacciones han llevado al sobretratamiento de algunos cánceres⁷.

Para evitar los daños asociados al tratamiento del cáncer prostático localizado de muy bajo riesgo (toxicidad aguda y crónica por radioterapia, complicaciones intra y perioperatorias por prostatectomía radical, disfunción eréctil e incontinencia urinaria) la vigilancia activa, que consiste en la selección de pacientes con enfermedad mínima, es una opción ampliamente validada y aceptada en pacientes con bajo riesgo de progresión.

Estos pacientes se someten a un protocolo de seguimiento que permite entregar un tratamiento curativo para aquellos hombres cuya enfermedad progresa, sin perder la ventana de cura^{3,4,6,8,9}.

Existen diferentes protocolos para la selección y seguimiento de los pacientes que se manejan con vigilancia activa.

En el servicio de Urología del Hospital Clínico Regional de Valdivia se han manejado pacientes con esta estrategia desde el año 2013 siguiendo guías internacionales. Desde abril de 2019 se cuenta con un protocolo local de seguimiento para pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado de muy bajo riesgo.

Es interesante revisar y mostrar los resultados nuestra cohorte histórica.

Por lo mismo el objetivo general de este trabajo fue describir los resultados del seguimiento a mediano plazo de una cohorte de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo manejados con la estrategia de vigilancia activa.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte histórica a partir de los registros de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo, atendidos en el servicio de urología del Hospital Clínico Regional de Valdivia, y que fueron manejados con la estrategia de vigilancia activa.

La población objetivo de este trabajo fueron los pacientes varones diagnosticados con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y que se manejaron con la estrategia de vigilancia activa.

En nuestro protocolo (Figura 1) se incluyen pacientes de menos de 75 años y que tengan una expectativa de vida mayor a 10 años. Se seleccionan pacientes con cáncer de bajo riesgo y bajo volumen aceptando sólo a aquellos pacientes cuyo resultado de biopsia prostática transrectal sea un adenocarcinoma acinar de próstata cuya graduación corresponda al grupo de grado 1 de la Sociedad Internacional de Uro-Patología (ISUP, por sus siglas en inglés), previamente designado como score de Gleason 6 (3+3). Habitualmente se toman doce cilindros (aproximadamente 20 mm de extensión) de muestras de la próstata, en forma sistemática y divididos en 6 sextantes. Solo se aceptan pacientes que tengan compromiso de hasta 2 cilindros, y cada uno de ellos no puede tener un porcentaje de cáncer mayor al 50% o 3 mm.

Además, los pacientes deben tener un APE menor a 10 ng/mL y si el TR que motivó la biopsia resultó alterado, el nódulo sospechoso no puede comprometer más de un cuarto de la próstata (cT2a).

Cumpliendo todos estos requisitos al paciente se le exponen las alternativas de manejo (cirugía radical, radioterapia o vigilancia activa). Si el paciente consiente la vigilancia activa se solicita una resonancia nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp) de la próstata y se cita a una biopsia de confirmación 6 meses luego de la primera. En esta segunda biopsia se toman 18 muestras y si la RNMmp muestra una zona sospechosa se toman muestras dirigidas.

Si el reporte anatomopatológico de la biopsia confirmatoria muestra enfermedad de mayor grado o volumen el paciente sale de vigilancia y se le ofrece cirugía radical o radioterapia.

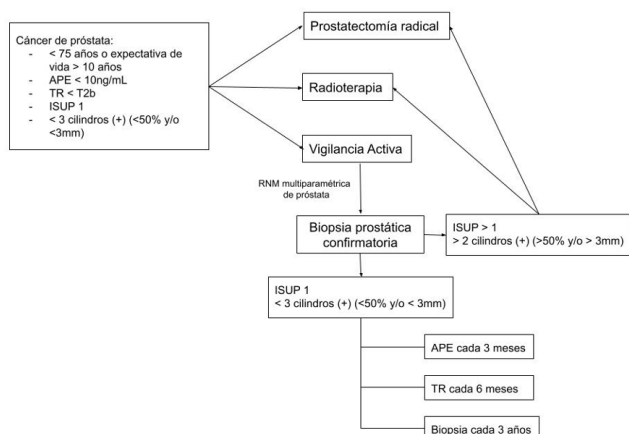


Figura 1. Flujoograma protocolo vigilancia activa

Si se confirma la enfermedad de bajo grado y bajo volumen, o si la nueva biopsia no informa presencia de cáncer entonces el paciente es seguido trimestralmente con APE y se le realiza TR cada 6 meses.

El paciente sale de vigilancia activa por decisión propia (p.ej. ansiedad) o si el tiempo de doblaje del APE es menor a 3 años.

Se vuelve a programar una nueva biopsia a los 3 años luego de iniciado el procedimiento.

Los pacientes pasan de estrategia vigilancia activa a espera expectante, que no tiene finalidad curativa, cuando cumplen 75 años o su expectativa de vida se hace menor a 10 años.

Los sujetos que se incluyeron en este estudio debían tener como mínimo 12 meses de seguimiento desde el diagnóstico inicial.

Se seleccionaron los potenciales participantes desde los registros de la base de datos de vigilancia activa para el cáncer prostático del servicio de urología del Hospital Clínico Regional de Valdivia, los cuales fueron dispuestos en una base de datos anónima.

Las principales variables de interés para este estudio fueron: edad al diagnóstico, APE al diagnóstico, tacto rectal previo a la biopsia, presencia de síntomas del tracto urinario inferior, reclasificación de grupo de riesgo, salida de vigilancia, criterio de salida de vigilancia, tratamiento activo recibido, tiempo en vigilancia, tiempo a reclasificación de grupo de riesgo, muerte, número de biopsias realizadas, número de APE realizados, número de tactos rectales realizados.

Los datos se consolidaron en una planilla de datos del programa Microsoft® Excel 365 que luego fue exportada para análisis estadístico en la plataforma RStudio® Versión 1.3.1056 (“Water Lily”)¹⁰. Dado el objetivo de estudio el análisis se basó en estadística descriptiva.

Inicialmente se desarrolló análisis exploratorio de datos para detectar potenciales datos faltantes e inconsistentes. Para el análisis descriptivo, las variables numéricas continuas y discretas se describen en términos a partir de medidas de tendencia central y dispersión. Para ello se describen la mediana y rango. Por su parte, las variables cualitativas nominales y categóricas se describen como distribución de frecuencias absolutas (N) y relativas (%). Adicionalmente se calculó la incidencia acumulada de reclasificación durante el primer año y la incidencia de tratamientos con intención curativa. No se describió la sobrevida cáncer específica ni libre de metástasis por no haber eventos en el período observado. Por último, se construyeron las curvas de su-

pervivencia que reflejan la probabilidad de reclasificación y de recibir un tratamiento con intención curativa. Se utilizó el método de Kaplan-Meier¹¹.

Este estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del Servicio de Salud Valdivia.

Resultados

Se analizaron los datos de 70 pacientes con cáncer de próstata que fueron manejados con vigilancia activa desde el año 2013, y que cumplían con tener al menos 12 meses de seguimiento desde el diagnóstico inicial.

Las características de los pacientes se exponen en la Tabla 1.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Edad (en años; mediana y rango)	63 (44-75)
APE al diagnóstico (en ng/mL; mediana y rango)	5,8 (2,7-24)
Tacto rectal sospechoso (n=54)	11,1% (n=6)
Síntomas del tracto urinario inferior (n=57)	52,6% (n=30)

Al revisar la serie, 43 pacientes (61%) seguían siendo vigilados, 23 (33%) había salido de vigilancia y 4 se encontraban sin seguimiento (6%).

La mediana de tiempo en que los pacientes fueron vigilados fue de 23,5 meses (rango 3-77 meses). Del grupo de pacientes que continuaba en vigilancia activa la mediana de permanencia fue de 31 meses (12-77 meses) y del grupo de pacientes que salió de vigilancia activa la mediana fue de 13 meses (3-68 meses).

De los pacientes 23 pacientes que salieron de vigilancia 92,9% (n=18) lo hizo por cumplir criterios de progresión o decisión personal proponiéndoseles tratamiento activo. 7,1% (n=5) de los pacientes que salieron de vigilancia pasaron a ser manejados con espera expectante (Watchful Waiting) ya que habían cumplido 75 años o cambió su condición de salud provocando una estimación de sobrevida menor a 10 años.

Doce pacientes fueron re-clasificados desde un cáncer de muy bajo riesgo a riesgo bajo, intermedio o alto, no son susceptibles de ser vigilados. De ellos 12,9% (n=9) tuvo un aumento en el grupo de grado ISUP y 4,3% (n=3) tuvo un aumento en el número de cilindros comprometidos en la biopsia. La incidencia de re-clasificación fue de 17,1% durante el primer año. Además, 8,6% (n=6) pacientes recibió tratamiento activo por decisión personal, presentando 2 de ellos sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) asociada.

El flujoograma del seguimiento se presenta en la Figura 2.

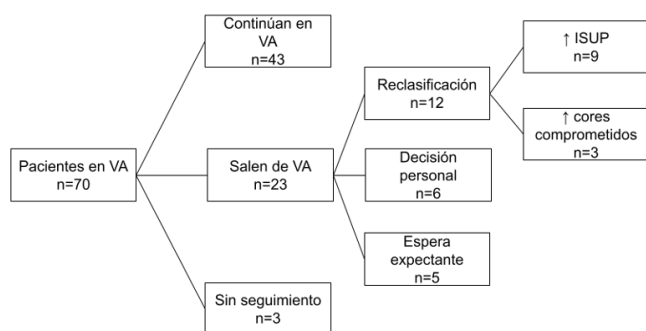


Figura 2. Flujo del seguimiento

En la Figura 3 se aprecia que la mayor probabilidad de que un paciente sea re-clasificado ocurre durante el primer año. Luego la curva se mantiene estable y se observa una nueva caída hacia el tercer año de seguimiento. En esta sería pequeña esto está dado por la realización de la tercera biopsia según el protocolo.

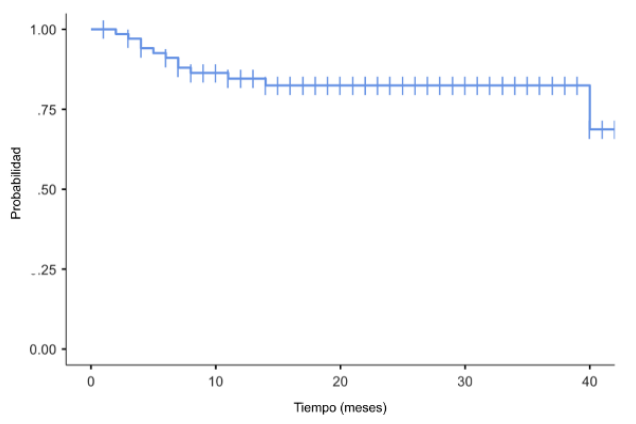


Figura 3. Probabilidad de reclasificación de grupo de riesgo

Respecto a la probabilidad de que un paciente en vigilancia activa reciba un tratamiento con intención curativa en la Figura 4 se observa que durante el primer año de seguimiento sigue un curso comparable a la curva de re-clasificación y posteriormente hay caídas paulatinas que se corresponden con los pacientes que salen de vigilancia activa por decisión personal.

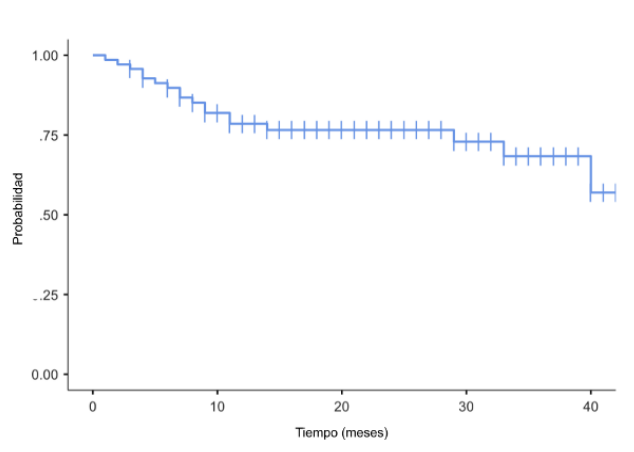


Figura 3. Probabilidad de recibir un tratamiento con intención curativa

Entre aquellos pacientes que presentaron criterios de progresión o decidieron tratamiento activo (n=18) un 78% (n=14) optó por cirugía radical y 22% (n=4) por radioterapia. La incidencia de tratamiento con intención curativa fue de 26% durante el seguimiento.

Durante el seguimiento no hubo muertes relacionadas al cáncer de próstata. Dos pacientes que pasaron de vigilancia activa a espera expectante fallecieron por causas cardiovasculares.

Para evaluar la calidad del seguimiento del protocolo (abril 2019) que se usa para llevar a cabo la vigilancia activa, se estimó cuantas biopsias prostáticas, APE y tactos rectales correspondían haberse realizado cada paciente y se comparó con el número real realizado. En cuanto a las biopsias prostáticas el cumplimiento del protocolo es de un 94,3%. Para APE se cumple el protocolo en un 4,3% de los pacientes y respecto de tacto rectal el cumplimiento es de un 2,9%.

Discusión y Conclusiones

Discusión:

Este trabajo describe una cohorte nacional de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo manejados con vigilancia activa en un hospital público, destacando que los resultados obtenidos son comparables a los mostrados por grandes series internacionales.

En los últimos años se ha vivido un cambio de paradigma sobre el manejo del cáncer de próstata localizado de bajo riesgo¹². La vigilancia paso de ser una estrategia de manejo “experimental” a estar recomendada en múltiples guías clínicas internacionales por los múltiples beneficios que entrega el evitar terapias agresivas para cánceres que no son agresivos¹³. A pesar de esto, existen diferencias sustantivas en los criterios de inclusión y calendarios de seguimiento de los diferentes programas de vigilancia activa¹⁴⁻¹⁶.

Las grandes series publicadas corresponden a instituciones de América del Norte o Europa.

En la revisión de esta cohorte pequeña (n=70) se aprecia que al igual que lo descrito en la literatura, el manejar a los pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo es una estrategia segura desde el punto de vista oncológico. En esta revisión no hubo muertes ni enfermedad metastásica atribuible al cáncer prostático.

La edad y características clínicas de los pacientes se corresponden con lo que han reportado las series internacionales¹⁵ tal como se ejemplifica en la Tabla 2. Así como también el número de pacientes que estando en vigilancia activa pasan a espera expectante que en la serie revisada corresponde a 7,1%¹⁷.

En la presente serie un 8,6% de los pacientes abandonaron la vigilancia activa, recibiendo un tratamiento con intención curativa, por decisión personal. De estos pacientes 2 asociaban STUI, pero no se exploraron otras variables que expliquen la decisión de estos pacientes. Van Hemelrijck y cols. en un estudio multicéntrico reportan que 12,8% de los pacientes reciben un tratamiento activo sin evidencia de progresión¹⁷. Este es un importante ítem a explorar en publicaciones posteriores.

Cabe destacar que dos pacientes fallecieron por causas no relacionadas al cáncer de próstata. Ambos casos habían dejado la vigilancia activa para pasara a la espera expectante. Esta es otra ventaja importante de la vigilancia activa, permite discriminar a aquellos pacientes en que plantear tratamientos agresivos con intención curativa no tendrá impacto en su sobrevida.

Resalta, en forma negativa, el bajo cumplimiento del protocolo respecto de los controles con APE y tacto rectal que se observa en la serie. Esto ha sido descrito ampliamente en series internacionales donde se observa un muy bajo cumplimiento en el calendario mínimo propuesto para el seguimiento^{16,18}. No obstante, esto no tiene un impacto en los resultados oncológicos.

En la serie hay un excelente cumplimiento de las biopsias programadas, 94,3%. Esto podría explicar por que, pese al bajo cumplimiento del calendario de seguimiento, no hay repercusión en los resulta-

dos oncológicos ya que, en la mirada actual, lo más importante es la correcta caracterización biológica de los tumores que se someterán a vigilancia¹².

Este estudio tiene las limitaciones propias de las revisiones retrospectivas: al revisar una base de datos no existe registro de todas las variables a evaluar en todos los individuos. Además, como en la cohorte propuesta se sumaron los primeros pacientes el año 2013, y desde el 2019 existe un protocolo oficial en el servicio de Urología del Hospital Clínico Regional de Valdivia, es probable que haya existido un sesgo de selección importante perdiéndose un número considerable de pacientes que se pudieron haber manejado con esta estrategia. Por último, la muestra estudiada es pequeña respecto a las cohortes internacionales que han sido publicadas.

No obstante, este estudio reafirma que la estrategia de vigilancia activa para cáncer de próstata localizado de bajo riesgo puede ser llevada a cabo en forma segura en nuestro medio evitando los efectos adversos del sobretratamiento a los pacientes.

Se espera que estos resultados puedan motivar a otros servicios de Urología, tanto del desempeño público como privado, a incrementar el número de pacientes que manejan con esta estrategia.

Conclusiones:

Nuestros resultados no presentan mayores diferencias con los reportados en grandes series internacionales lo que apoya la vigilancia activa como una aproximación segura y beneficiosa para el manejo de pacientes en nuestro medio, disminuyendo las problemáticas asociadas al sobretratamiento.

TABLA 2. COMPARATIVA ENTRE DIFERENTES SERIES DE VIGILANCIA ACTIVA

Institución	Año	Edad(mediana)	n	Seguimiento (mediana)	No. Tratado (%)	Tiempo al tratamiento (mediana)	Gatillante principal de tratamiento
Johns Hopkins	2011	66 años	769	2,7 años	255 (33)	(mediana)	Anatomía patológica
University of Toronto	2010	70,3 años	450	6,8 años	135 (30)	NR	APE
UCSF	2011	61,9 años	649	3,9 años	113 (30)	3,5 años	Anatomía patológica
ERPC	2009	66 años	988	3,9 años	197 (32)	2,6 años	NR
Royal Marsden Hospital	2008	67 años	326	1,8 años	65 (20)	1,3 años	APE
MSKCC	2011	62 años	238	1,8 años	25 (11)	NR	Anatomía patológica
University of Miami	2011	64 años	272	2,9 años	67 (25)	2,6 años	Anatomía patológica
Hospital de Valdivia	2020	63 años	70	1,96 años	18 (25,7)	1,08 años	Anatomía patológica

NR= no registrado

APE= Antígeno Prostático Específico

Bibliografía

1. Abouassaly R, Thompson IM, Platz EA, Klein EA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Campbell-Walsh Urology. ; 2012. doi:10.1016/b978-1-4160-6911-9.00095-5
2. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications. *Eur Urol*. 2009. doi:10.1016/j.eururo.2009.02.028
3. Chen RC, Bryan Rumble R, Andrew Loblaw D, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario guideline): American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2016. doi:10.1200/JCO.2015.65.7759
4. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más. 2015.
5. Sathianathan NJ, Konety BR, Alarid-Escudero F, Lawrentschuk N, Bolton DM, Kuntz KM. Cost-effectiveness Analysis of Active Surveillance Strategies for Men with Low-risk Prostate Cancer. *Eur Urol*. November 2018:1-8. doi:10.1016/j.eururo.2018.10.055
6. Briganti A, Fossati N, Catto JWF, et al. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*. 2018;74(3):357-368. doi:10.1016/j.eururo.2018.06.008
7. Klotz L. Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. (Klotz L, ed.). Cham: Springer International Publishing; 2018. doi:10.1007/978-3-319-62710-6
8. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-277. doi:10.1200/JCO.2014.55.1192
9. Klotz L. Active surveillance for low risk prostate cancer. In: Management of Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach, Second Edition. ; 2017. doi:10.1007/978-3-319-42769-0_10
10. R Studio Team. R Studio. RS ed <http://www.rstudio.com/>. 2020.
11. Argimon J, Jiménez J. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica.; 2013.
12. Cooperberg MR, Lin DW. Active Surveillance for Prostate Cancer: A 2020 Vision. *Eur Urol*. 2020;77(6):687-688. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.011
13. Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol*. 2007. doi:10.1007/s00345-007-0145-z
14. Merriel SWD, Hetherington L, Seggie A, et al. Best practice in active surveillance for men with prostate cancer: a Prostate Cancer UK consensus statement. *BJU Int*. 2019;124(1):47-54. doi:10.1111/bju.14707
15. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2012;62(6):976-983. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.072
16. Luckenbaugh AN, Auffenberg GB, Hawken SR, et al. Variation in Guideline Concordant Active Surveillance Followup in Diverse Urology Practices. *J Urol*. 2017;197(3 Part 1):621-626. doi:10.1016/j.juro.2016.09.071
17. Van Hemelrijck M, Ji X, Helleman J, et al. Reasons for Discontinuing Active Surveillance: Assessment of 21 Centres in 12 Countries in the Movember GAP3 Consortium. *Eur Urol*. October 2018:1-9. doi:10.1016/j.eururo.2018.10.025
18. Olsson H, Nordström T, Clements M, Grönberg H, Lantz AW, Eklund M. Intensity of Active Surveillance and Transition to Treatment in Men with Low-risk Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019:1-8. doi:10.1016/j.euo.2019.05.005