

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
MORTALIDAD CÁNCER ESPECÍFICA EN LAS
DISTINTAS ETAPAS DE LA SECUENCIACIÓN
EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE
PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN**

D^a. Ana Victoria Ojeda Claro

Directores:

José Luis Álvarez-Ossorio Fernández

María José Ledo Cepero

María Fernanda Lorenzo Gómez

TESIS DOCTORAL

Junio 2020

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en la mortalidad cáncer específica en las distintas etapas de la secuenciación en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración”, realizada por D^a. Ana Victoria Ojeda Claro, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 15 de junio de 2020.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA CONTRATADO DOCTOR DE UROLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, DR. D. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-OSSORIO FERNÁNDEZ, DOCTOR EN MEDICINA, JEFE DE SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR DE CÁDIZ, DRA. Dª. MARÍA JOSÉ LEDO CEPERO, DOCTORA EN MEDICINA, JEFE DE SECCIÓN DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR DE CÁDIZ,

CERTIFICAN:

Que Dª. Ana Victoria Ojeda Claro ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Factores que influyen en la mortalidad cáncer específica en las distintas etapas de la secuenciación en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 15 de junio de 2020.

Fdo.
Dr. J.L. Álvarez-Ossorio Fernández

Fdo.
Dra. M.J. Ledo Cepero

Fdo.
Profa. M.F. Lorenzo Gómez

A los que luchan cada día contra esta enfermedad

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis Directores, el Dr. D. José Luis Álvarez-Ossorio Fernández, la Dra. D^a María José Ledo Cepero y la Dra. D^a María Fernanda Lorenzo Gómez, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal, en ambos aspectos han sido un modelo a seguir. Gracias de verdad.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal. No tengo palabras para agradecerles el inmenso esfuerzo que han realizado para que este trabajo haya sido posible.

A todos mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital Puerta del Mar, mi segunda familia, por enseñarme y acompañarme todos estos años en el inicio de mi carrera profesional. En especial, al Dr. Álvarez-Ossorio, por sacar siempre lo mejor de cada uno de nosotros, apoyarnos e impulsarnos para que aspiremos a la excelencia. Gracias a la Dra. Ledo por enseñarme y compartir conmigo no sólo los conocimientos científicos y muchas horas de trabajo, sino su amistad y cariño.

A mis residentes mayores, J. Amores, P. Parra, J. Cañete y C. León por mostrarme el camino y por tantas alegrías y momentos compartidos, que quedarán en la posteridad.

También a mis residentes pequeños, C. Fernández, A. Flor, J. Agüera y E. Ruíz, por mantenerse siempre con una sonrisa al pie del cañón.

A mis padres José Manuel y Rosario, por haberme enseñado la importancia del esfuerzo y el valor de tener principios. Gracias por vuestro apoyo y cariño incondicional.

A mis hermanos Rocío, José y Antonio, por quererme y apoyarme en todo lo que he hecho siempre.

A Adrián, gracias por hacerme la vida más fácil, por ayudarme en todo y estar a mi lado en cada una de mis decisiones.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar, por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

1.7. Tratamiento médico del CPRC, según la evidencia científica más reciente	53
1.7.1. Docetaxel	55
1.7.1.1. TAX 327. Docetaxel frente a mitoxantrona	56
1.7.1.2. SWOG. Docetaxel y estramustina frente a mitoxantrona	60
1.7.1.3. Docetaxel en CP hormonosensible metastásico de debut: CHARTED Y STAMPEDE.....	63
1.7.2. Acetato de abiraterona	63
1.7.2.1. COU-AA-301. Acetato de abiraterona tras progresión a docetaxel	64
1.7.2.2. COU-AA-302 Acetato de abiraterona predocetaxel	70
1.7.2.3. Update COU AA 302. Análisis final de supervivencia global	76
1.7.2.4. Abiraterona en CP hormonosensible: LATITUDE y STAMPEDE.....	77
1.7.3. Enzalutamida	78
1.7.3.1. AFFIRM. Enzalutamida postdocetaxel	79
1.7.3.2. PREVAIL. Enzalutamida predocetaxel.....	82
1.7.3.3. Enzalutamida frente a bicalutamida en CPRC: TERRAIN Y STRIVE	89
1.7.3.4. Enzalutamida en CP hormonosensible: ENZAMET Y ARCHES.....	89
1.7.3.5. PROSPER. Enzalutamida en CPRCM0	90
1.7.4. Apalutamida.....	96
1.7.4.1. SPARTAN. Apalutamida en CPRC M0	96
1.7.4.2. TITAN. Apalutamida en CP hormonosensible	103
1.7.5. Darolutamida	103
1.7.5.1. ARAMIS. Darolutamida en CPRC M0.....	104
1.7.6. Cabacitaxel	110
1.7.6.1. TROPIC. Cabacitaxel tras progresión a docetaxel	110
1.7.6.2. FIRSTANA. Cabacitaxel frente a docetaxel	115
1.7.6.3. CARD trial. Cabacitaxel en tercera línea terapéutica	118

ÍNDICE

1.7.7. Radio 223	126
1.7.7.1. ALSYMPCA. Radio 223 frente a placebo	127
1.7.8. Inmunoterapia	132
1.7.8.1. Vacunas: Sipuleucel T	132
1.7.8.1.1. IMPACT. Sipuleucel T frente a placebo	132
1.7.8.2. Inhibidores del punto de control PD1/PDL1	135
1.7.8.2.1. Ipilimumab	135
1.7.8.2.2. Nivolumab	135
1.7.8.2.3. Pembrolizumab	135
1.7.9. Inhibidores de PARP	136
1.7.9.1. Olaparib.PROFOUND	136
1.7.9.2. Niraparib y Radio 223	137
1.7.10. Derivados de cisplatino.....	138
1.7.11. Futuro en el tratamiento del CPRC.....	139
1.7.11.1. PSMA Lutecio	139
1.7.11.2. Terapia bipolar de andrógenos (TBA) frente a enzalutamida	140
1.7.11.3. Inhibidores de AKT	141
1.7.11.4. Inhibidor de la enzima ENOX 2	141
1.7.11.5. Keynote 199. Pembrolizumab y enzalutamida.....	142
1.7.11.6. Pembrolizumab y olaparib.....	143
1.8. Perfiles de paciente según las guías de práctica clínica	144
1.8.1. AUA Guideline	144
1.8.2. NCCN Guideline	148
1.8.3. EAU Guideline	150
1.8.4. Canadian Urological Association Guideline	150
1.8.5. ESMO Guideline	152
1.9. Farmacología en CPRC.....	154
1.9.1. Acetato de abiraterona.....	154
1.9.2. Enzalutamida	157
1.9.3. Apalutamida	160
1.9.4. Darolutamida.....	162
1.9.5. Radio 223	166

1.9.6. Docetaxel.....	168
1.9.7. Cabacitaxel.....	170
1.9.8. Sipuleucel T.....	172
1.10. Influencia de la secuencia de tratamiento en el CPRC.....	174
1.10.1. Tratamiento previo administrado en la fase del CP hormonosensible	175
1.10.2. Factor predictor de respuesta a nueva generación de tratamientos hormonales	175
1.10.3. ¿Qué tratamiento previo le ha sido pautado en primera línea en fase de CPRC?	176
1.10.4. Resistencias cruzadas entre Acetato de Abiraterona y Enzalutamida.....	177
1.10.5. Combinaciones de tratamiento	178
1.11. Factores predictores y factores pronósticos de la enfermedad.....	180
1.12. Monitorización y seguimiento del paciente en fase CPRC	194
1.13. Tratamiento del hueso en el CPRC	198
1.13.1. Factores predisponentes a pérdida de masa ósea	198
1.13.2. Diagnóstico de la pérdida de masa ósea.....	198
1.13.3. Tratamiento de la pérdida de masa ósea.....	199
1.13.3.1. Ácido Zoledrónico.....	201
1.13.3.2. Denosumab.....	203
1.13.3.3. Otros tratamientos para hueso	205
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	207
III. MATERIAL Y MÉTODO	211
1. Generalidades	213
2. Instalaciones	213
3. Método	213
3.1. Diseño.....	213
3.2. Selección muestral.....	213
3.3. Grupos de estudio	214
3.4. Variables estudiadas	214
3.5. Análisis estadístico	217

3.6. Cuestiones éticas	217
3.7. Conflicto de intereses	218
3.8. Costes	218
IV. RESULTADOS	219
Análisis univariante	221
1. Edad al diagnóstico de cáncer de próstata	221
2. Edad al diagnóstico de CPRC	222
3. Edad por rangos	223
4. Índice de masa corporal (IMC)	225
5. Diagnósticos secundarios	226
6. Antecedentes quirúrgicos	231
7. Tratamientos concomitantes	233
8. Uso de metformina	237
9. Hábitos tóxicos	238
10. TNM clínico al diagnóstico de la enfermedad	241
11. Gleason	243
12. Grados ISUP	244
13. PSA al diagnóstico	247
14. Clasificación D' Amico	247
15. Tratamiento inicial del cáncer	249
16. Tiempo a recidiva bioquímica	251
17. Metástasis al diagnóstico de cáncer de próstata	253
18. Localización metastásica al diagnóstico de cáncer de próstata	255
19. Tiempo en meses desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta inicio de terapia de privación androgénica	259
20. Tiempo hasta el diagnóstico de metástasis	261
21. Dolor al diagnóstico de metástasis	262
22. Uso de morfínicos al diagnóstico de metástasis	264
23. Tratamiento médico administrado en fase hormonosensible	265
24. Quimioterapia en fase hormonosensible (CHAARTED)	268
25. SLP en fase hormonosensible	270

26. PSADT en fase hormonosensible.....	272
27. Tiempo en meses desde el diagnóstico de CP hasta progresión a CPRC	273
28. Motivo de progresión a CPRC	275
29. Presencia de metástasis al diagnóstico de CPRC	277
30. Localización de las metástasis en CPRC	278
31. Número de metástasis al diagnóstico de CPRC	281
32. Presencia de metástasis viscerales al diagnóstico de CPRC	282
33. Pacientes oligometastásicos al diagnóstico de CPRC	284
34. Tratamiento de las metástasis.....	286
35. Clínica al inicio de CPRC	288
36. Dolor al diagnóstico de CPRC	290
37. Uso de morfínicos al diagnóstico de CPRC	292
38. Tratamiento inicial del CPRC (1ª línea).....	294
39. SLP a la primera línea de tratamiento	296
40. Valoración del estado funcional con la escala ECOG con la primera línea de tratamiento: basal, 3 meses y fin de tratamiento	297
41. Valoración del dolor con la escala EVA con la primera línea de tratamiento: basal, 3 meses y fin de tratamiento.....	301
42. PSA durante el seguimiento	306
43. PSA NADIR.....	306
44. Testosterona durante el seguimiento	309
45. Fosfatasa alcalina durante el seguimiento	311
46. Lactato deshidrogenasa durante el seguimiento.....	314
47. Hemoglobina durante el seguimiento.....	317
48. Respuesta clínica con el tratamiento en primera línea	320
49. Respuesta radiológica con el tratamiento en primera línea	322
50. Tipo de progresión antes del cambio de tratamiento o éxitus	324
51. Toxicidad asociada al tratamiento.....	327
Análisis multivariante MANOVA	336
Análisis discriminante	338

V. DISCUSIÓN.....	345
5.1. Análisis univariante.....	348
5.1.1. Variables generales.....	348
5.1.2. Variables al diagnóstico inicial de cáncer de próstata	352
5.1.3. Variables en cáncer de próstata metastásico hormonosensible.....	355
5.1.4. Variables en CPRC.....	358
5.2. Análisis multivariante. MANOVA	373
5.3. Análisis discriminante	384
VI. CONCLUSIONES	387
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	391
VIII. ANEXOS	421
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto.....	423
Anexo 2. Leyenda de figuras.....	426
Anexo 3. Listado de tablas	431

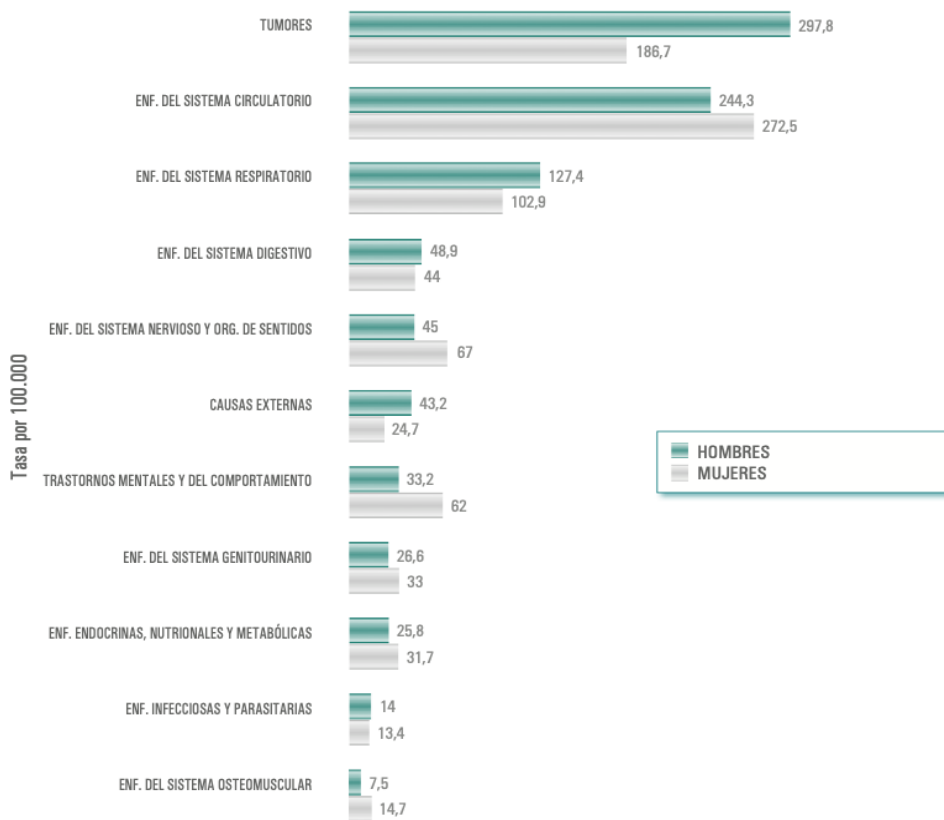
I. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1.1. INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo, con aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos en el año 2018 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados dentro del proyecto GLOBLOCAN (1)). Además, se estima que para 2040, la incidencia global de cáncer sea de 29.532.994 casos.

Es llamativo ver cómo los tumores han sido la primera causa de muerte **en varones** en el año 2018, por encima de las enfermedades del sistema circulatorio.



Fuente INE.

Figura 1. Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) y sexo. Año 2018 (2).

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia maligna más frecuente en el mundo después del cáncer de mama, según los últimos datos online de la Agencia Internacional para investigación en Cáncer, de la Organización mundial de la salud (OMS). Si tenemos en cuenta únicamente el sexo masculino, es el segundo tumor

maligno con mayor incidencia tras el cáncer de pulmón. Sin embargo, si tenemos en cuenta la edad en ambos sexos, a partir de los 55 años el CP se convierte en el tumor con mayor incidencia en el mundo, situándose el primero en el ranking. Por lo tanto, se trata del tumor más prevalente en el varón, con 3.478.828 de personas afectas en el mundo en el año 2018. Los tumores más frecuentes en el mundo, en el año 2018 fueron los de pulmón, mama, colorrectal, próstata y estómago.

En 2018 se produjeron 1.276.106 nuevos casos de CP por todo el mundo y se estima que para el año 2040, la cifra ascienda a 2.293.818. 38 (1).

Respecto a la mortalidad por cáncer de próstata los datos actuales aportados por Globocan indican que es el 6º tumor más letal en el varón, después de los tumores malignos de pulmón, estómago, colon, esófago e hígado, causando 358.946 muertes en el mundo en el año 2018.

La situación en Europa es algo similar según nos muestra la estimación de globocan para 2018, encontrándose el CP como el tumor más incidente en el varón con 449.761 nuevos casos, el más prevalente con 1.551.420 casos y respecto a la mortalidad en Europa para el 2018, se dieron un total de 107.315 muertes, por debajo del cáncer de colon y pulmón. Por lo tanto, se trata del tercer tumor más letal en el sexo masculino.

Un reciente estudio publicado en European Urology, reportó una mayor incidencia de CP metastásico en la actualidad, que seguirá incrementándose hasta 2025 principalmente en varones de 69 años o menos, siendo el doble de frecuente en varones de raza negra. Todo ello puede estar relacionado con el envejecimiento poblacional y con la incidencia creciente de la enfermedad (3).

Respecto a la situación en España, los datos obtenidos a través de la última actualización realizada por Globocan para la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), con estimación para 2020, el CP es reconocido como el tumor más frecuente en el varón, presentando la mayor incidencia poblacional con 35.126 casos nuevos. Además se trata del tumor más prevalente (106.941 casos en 2018) y es la tercera causa de mortalidad tras cáncer de pulmón y colon, responsable de 5841 fallecimientos en el sexo masculino (año 2018) (2).

Todo ello justifica su divulgación, con el objetivo de establecer la concienciación de la sociedad y fomentar la inversión en recursos para la investigación del cáncer más común en el varón.

Año 2018-2020	Mundo	Europa	España
Incidencia	1.276.106	449.761	35.126
Prevalencia	3.478.828	1.551.420	106.941
Mortalidad	358.946	107315	5841

Tabla 1. Resumen de Epidemiología para CP en 2018-2020.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

En torno al 6% de los nuevos casos de CP tienen su debut en fase metastásica, con una tasa de supervivencia a 5 años de sólo el 29%.

La incidencia del cáncer de próstata metastásico es de gran interés, ya que ésta fase de la enfermedad es menos susceptible de tratamiento local, de lo que radica la importancia del diagnóstico temprano de esos tumores, que van a formar metástasis en etapas iniciales de la enfermedad.

Se prevé que el número absoluto de nuevos casos de CP metastásico aumente en un 42% durante la próxima década, con 10.615 casos estimados en 2015 y 15.097 en 2025, sobre todo en hispanos (85%) y hombres de 70 años (52%) (3).

Por lo tanto, se espera que en esta década que acabamos de empezar, las tasas de incidencia aumenten progresivamente, sobre todo en varones de 69 años. La raza negra continúa duplicando las tasas de incidencia sobre los varones caucásicos, que aumenta a casi cinco veces más entre hombres menores de 50 años. Por lo tanto, son factores de riesgo para padecer cáncer de próstata más agresivo: la ancianidad y ser de raza negra.

En estadios iniciales el CP es tratado con terapias locales, sin embargo, el 50% de los pacientes tratados con prostatectomía radical o radioterapia, presentará una recurrencia bioquímica a lo largo de los 10 años posteriores, y entre el 10-20% de los pacientes progresará en los 5 años siguientes a la fase de resistencia a castración (4).

1.1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

1.1.3.1. Historia familiar y raza negra

Los antecedentes familiares y la raza están asociados con una mayor incidencia de CP, lo que sugiere una predisposición genética (5, 6).

La predisposición genética se define como tener tres o más familiares afectados o al menos dos familiares que han desarrollado CP de inicio precoz (<55 años) (7).

En la última actualización de 2020 de las guías Europeas de Urología de CP, se han publicado los resultados del ensayo clínico IMPACT, en el que se realizó el screening de CP dirigido a hombres de entre 40-69 años con mutaciones en la línea germinal BRCA1 / 2, mediante la medición del antígeno prostático específico (PSA) anual. Ante PSA > 3.0 ng / mL se realizaba biopsia de próstata. Después de 3 años de seguimiento, los pacientes portadores de la mutación BRCA2 se asociaron con una mayor incidencia de CP, una edad más temprana de diagnóstico y tumores clínicamente significativos en comparación con los no portadores (8).

También es conocido que los varones de raza negra presentan CP de forma más precoz y variantes más agresivas (9).

1.1.3.2. Otros factores de riesgo

Aunque se ha estudiado la asociación del CP con distintos factores como el síndrome metabólico, el uso de metformina, colesterol sérico, tratamiento con estatinas, obesidad, terapia con inhibidores de la 5 alfa reductasa o con testosterona, actualmente no hay suficiente evidencia que apoye la existencia de verdaderos factores de riesgo exógenos o medioambientales que propicien el cáncer de próstata y que puedan derivar en medidas preventivas o dietéticas (7).

1.2. DIAGNÓSTICO INICIAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La piedra angular del diagnóstico del CP se basa en la determinación del PSA, el tacto rectal y la biopsia de próstata.

1.2.1. DETERMINACIÓN DE PSA

El screening del cáncer de próstata a través del PSA ha sido un tema controvertido a lo largo de los años. Inicialmente el screening masivo que se generalizó en los EE. UU se asoció con una disminución de la mortalidad (10). En el año 2012, el Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE.UU (USPSTF) emitió una recomendación contra el screening de PSA de forma generalizada (11), resultando en una reducción en el uso de PSA para la detección temprana (12). Esto provocó un descenso en la incidencia de CP, pero la incidencia de enfermedad avanzada y la mortalidad relacionadas con el cáncer, comenzó a aumentar después de lo ocurrido (3).

Así en el año 2017, el USPSTF publicó una declaración que refería que todo varón de entre 55 y 69 años debía ser informado a cerca de los beneficios y los riesgos del screening basado en el PSA, ya que dicho screening podría aportar escaso beneficio en supervivencia (grado de recomendación C) (13).

Esta recomendación contribuyó a un cierto cese del cribado poblacional con PSA, apuntando a ofrecer el cribado únicamente a pacientes seleccionados, dependiendo de las circunstancias individuales.

El estudio comparativo de Göteborg, que comparaba cribado sistemático versus cribado oportunista, incluyó 10.000 hombres seleccionados al azar para screening de PSA cada 2 años desde 1995, recomendándose biopsia de próstata únicamente a aquellos con un PSA ≥ 2.5 ng / ml. El grupo control fue expuesto a una mayor tasa de screening de PSA de forma oportunista. Una comparación entre el cribado sistemático del estudio y el oportunista, sugirió sobrediagnóstico pero también reducción de la mortalidad en el grupo de cribado sistemático, en comparación con un sobrediagnóstico más alto, con un escaso beneficio de supervivencia, en el régimen de cribado oportunista (14). Todo ello indica que

deben establecerse grupos de riesgo según la edad, la historia familiar de CP y la raza, para comenzar a realizar el screening de PSA en los varones.

Según las guías europeas de urología, se debe realizar la primera determinación en todos los varones a partir de 50 años (15). Si los pacientes presentan antecedentes familiares de primer grado (16), o son de raza negra (17), deben ser sometidos a una determinación de PSA a partir de los 45 años. Si son portadores de mutaciones del gen BRCA2 (8), se solicitará a partir de los 40 años.

Se sabe que a niveles más altos de PSA, mayor probabilidad de CP (18), sin embargo, muchos hombres pueden padecer un CP a pesar de tener niveles bajos de PSA en sangre.

EL PSA doubling time (PSA DT) mide el aumento exponencial del PSA en el tiempo y tiene un papel pronóstico en el tratamiento del CP (19).

1.2.2. TACTO RECTAL

El tacto rectal por sí solo tiene una sensibilidad y especificidad por debajo del 60%, por lo tanto, no puede excluir la presencia de CP (20). Sin embargo, un tacto rectal patológico es indicación directa de biopsia de próstata (21). Los varones informados que deseen y asuman los riesgos y beneficios de un diagnóstico precoz, deben someterse a la detección sérica de PSA y a un tacto rectal (22).

1.2.3. BIOPSIA DE PRÓSTATA

Actualmente la biopsia de próstata guiada por ecografía, es el estándar para el diagnóstico de CP. La necesidad de una biopsia de próstata se basa en el nivel de PSA y / o tacto rectal sospechoso y en la RMNmp con una lesión \geq PIRADS 3. Según la guía clínica de la EAU, no se debe usar la RMNmp para el screening de CP (Grado de recomendación 3) (7).

1.2.4. RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA (RMNMP)

La RMNmp tiene buena sensibilidad para la detección y localización de tumores de grado ≥ 2 de la sociedad internacional de Anatomía Patológica urológica (ISUP) (23), al contrario que para la detección de grado ISUP 1 (24), por lo que es de gran utilidad para descartar CP indolente.

En el ensayo clínico PROMIS la sensibilidad y el valor predictivo negativo para detectar CP clínicamente significativo fue más alto, para la RMNmp (93-89% respectivamente) que para la biopsia sistemática (48 y 74% respectivamente) ($p < 0.0001$). Los resultados de PROMIS demostraron que el uso de la RMNmp, previa biopsia para clasificar a los pacientes, podría evitar un 27% de biopsias de próstata innecesarias, así como el diagnóstico de un 5% menos de tumores clínicamente no significativos. Además, en los que casos en que las biopsias transrectales guiadas por ecografía, se hacen después de una RMNmp, se podrían

detectar hasta un 18% más de casos de cáncer clínicamente significativo en comparación con la vía estándar de la biopsia ecodirigida. En conclusión, la RMNmp utilizada previa a la primera biopsia de próstata, podría reducir el número de biopsias innecesarias en un 25% aproximadamente, así como podría reducir el sobrediagnóstico de cáncer de próstata clínicamente no significativo (indolente), y mejorar la detección de cáncer clínicamente significativo (25).

La biopsia fusión (biopsia dirigida a través de la fusión de la imagen patológica en la RMNmp con la ecografía transrectal in vivo) supera significativamente a la biopsia aleatoria para la detección de tumores de grado anatomopatológico ≥ 2 según la ISUP, en el contexto de biopsias repetidas (38% frente a 26% $p = 0.005$) (26).

En pacientes sin biopsia previa, la diferencia parece ser menos marcada y no significativa en todas las series, pero sigue siendo a favor de la biopsia fusión en la mayoría de los estudios (27).

En el estudio de Rouvière et al, se concluyó que la obtención de una RMNmp antes de la biopsia en pacientes sin biopsia previa puede mejorar la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo, pero no parece evitar la necesidad de una biopsia sistemática (28).

Recommendations for all patients	LE	Strength rating
Do not use multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) as an initial screening tool.	3	Strong
Adhere to PI-RADS guidelines for mpMRI acquisition and interpretation and evaluate mpMRI results in multidisciplinary meetings with pathological feedback.	3	Strong

Recommendations in biopsy naïve patients	LE	Strength rating
Perform mpMRI before prostate biopsy.	1a	Strong
When mpMRI is positive (i.e. PI-RADS ≥ 3), combine targeted and systematic biopsy.	2a	Strong
When mpMRI is negative (i.e., PI-RADS ≤ 2), and clinical suspicion of prostate cancer is low, omit biopsy based on shared decision making with the patient.	2a	Weak

Recommendations in patients with prior negative biopsy	LE	Strength rating
Perform mpMRI before prostate biopsy.	1a	Strong
When mpMRI is positive (i.e. PI-RADS ≥ 3), perform targeted biopsy only.	2a	Weak
When mpMRI is negative (i.e., PI-RADS ≤ 2), and clinical suspicion of prostate cancer is high, perform systematic biopsy based on shared shared decision making with the patient.	2a	Strong

Tabla 2. Grados de recomendación de la RMNmp en el diagnóstico inicial del CP.
Tomada de la Guía de la Asociación Europea de Urología de 2020 (7).

1.3. CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La clasificación y el estadiaje tumoral según la Tumour, Node, Metástasis (TNM) classification for staging of PCa de 2017, nos va a ayudar a homogeneizar a los pacientes en los distintos ensayos clínicos y en nuestra práctica clínica, para conocer las recomendaciones de tratamiento actuales en cada perfil de paciente:

T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA])
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional (pelvic) Lymph Nodes¹	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis²	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

¹ Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

² When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category.

Tabla 3. TNM 2017 Cáncer de Próstata.

Tomada de la Guía de la Asociación Europea de Urología de 2020 (7).

La clasificación de D' Amico (29) estratifica a los pacientes con enfermedad localizada y localmente avanzada según el riesgo de recurrencia bioquímica, en función de tres parámetros: PSA, TNM y Gleason Score.

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Tabla 4. Clasificación D' Amico.

Tomada de la Guía de la Asociación Europea de Urología de 2020 (7).

La puntuación de Gleason expresa el grado de diferenciación celular de las muestras de la biopsia o de la pieza de prostatectomía radical. La actualización de la puntuación de Gleason de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) del año 2014, lo define como el patrón más extenso (primario), más el segundo patrón más común (secundario), si hay dos presentes. Si hay sólo un patrón presente, se duplicará para obtener la puntuación de Gleason. Para tres patrones, la puntuación de Gleason se basa en el grado más común más el grado más alto, independientemente de su extensión.

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Tabla 5. Correspondencia entre puntuación de Gleason y grados de ISUP 2014. Tomada de la Guía de la Asociación Europea de Urología de 2020 (7).

Recientemente se publicaron en *European Urology* los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo, cuyo objetivo era comparar la capacidad pronóstica de los distintos nomogramas de estratificación de riesgo pretratamiento, más utilizados para el CP. Se incluyeron 154.811 hombres en la Base de datos de cáncer de próstata de Suecia (PCBaSe), diagnosticados de cáncer de próstata no metastásico entre 1998–2016 y seguidos hasta 2016 (30).

Se compararon la clasificación de D'Amico, la clasificación del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE), de la Asociación Europea de Urología (EAU), de los Oncólogos de Radioterapia Genito-Urinaria de Canadá (GUROC), de la Asociación Americana de Urología (AUA), de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y de Grupos de Pronóstico de Cambridge (GPC). La puntuación de la Evaluación del riesgo de cáncer de próstata (CAPRA); y el nomograma del Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering (MSKCC) predicen el riesgo de muerte por cáncer de próstata. Los resultados apuntaron que el nomograma MSKCC, la escala CAPRA y el sistema de agrupación de riesgo de GPC, obtuvieron mejores resultados en la discriminación por muerte por cáncer de próstata que D'amico y los sistemas derivados de D'Amico (NICE, GUROC, EAU, AUA y NCCN). El uso de estas herramientas pronósticas nos puede ayudar en la toma de decisiones en nuestra práctica clínica diaria.

1.3.1. ESTADIAJE CLÍNICO

1.3.1.1. Estadiaje T

Para evaluar la extensión local del tumor, se debe realizar un tacto rectal. La resonancia magnética (RMN) es una prueba complementaria, para detectar tumores clínicamente significativos y planificar la cirugía radical (31).

1.3.1.2. Estadiaje N y M

Las técnicas habituales para detectar adenopatías patológicas locorregionales o metástasis a distancia ganglionares o viscerales, son la tomografía axial computarizada (TAC) o bien la resonancia magnética (RMN), y para detectar metástasis en el hueso la gammagrafía ósea (GO).

La TAC y la RMN se usan para medir el diámetro y la morfología ganglionar. Por lo general, las adenopatías con un eje corto ≥ 8 mm en la pelvis y ≥ 10 mm fuera de la pelvis se consideran malignas. Ante adenopatías menores mejora la sensibilidad pero disminuye la especificidad de las técnicas. El límite de tamaño ideal a partir del cual se detectan las adenopatías patológicas, es desconocido (32). Ambas técnicas, tienen una sensibilidad inferior al 40% (33).

El rendimiento diagnóstico de la gammagrafía ósea (GO) está significativamente influenciado por el nivel de PSA, el estadio clínico y el grado ISUP del tumor. Éstos tres factores predictores fueron los únicos independientes de positividad de la gammagrafía ósea en un estudio de 853 pacientes (34).

1.3.1.2.1. Importancia de las nuevas técnicas de imagen en CPRC

Hasta el momento las pruebas de imagen para estadificar a los pacientes con CP avanzado en progresión bioquímica, han sido la TAC abdominopélvica o en su defecto la RMN abdominopélvica, así como la GO para descartar metástasis óseas; y la frecuencia o el momento de las mismas, el establecido por las recomendaciones del grupo RADAR 1 (4) y 2 (35).

Estas técnicas de imagen convencionales son las que se han usado hasta la fecha, en los ensayos clínicos en fase 3 de las nuevas terapias en CP avanzado, pero a pesar de los avances, hay pacientes en los que estas pruebas no han sido capaces de detectar metástasis para poder cambiar el tratamiento médico del paciente dada la progresión radiológica. Esto ha propiciado el auge de técnicas de imagen de nueva generación, cuyo uso está restringido por los centros hospitalarios para pacientes muy seleccionados. Cinco tratamientos para CPRC metastásico (sipuleucel-T, cabazitaxel, acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida, Ra 223) y tres para CPRC M0 (apalutamida, enzalutamida y darolutamida), con diferentes mecanismos de acción y con beneficio en supervivencia global (SG), se han aprobado desde 2010. Los estudios sugieren que la detección temprana de la enfermedad avanzada en poblaciones específicas de pacientes, junto con estas nuevas opciones de tratamiento, aumentará potencialmente el beneficio en SG, todo ello en relación con la mejora de marcadores predictivos que nos permitan enfocar la secuenciación del tratamiento.

Las nuevas técnicas de imagen (NTI) son la RMN de cuerpo entero y la tomografía por emisión de positrones axial computarizada (PET-TAC) con distintos isótopos radioactivos (11 colina, fluorodesoxiglucosa, 18fluorocolina, etc), que tienen afinidad por las lesiones tumorales, aumentado la probabilidad de

detección respecto a las técnicas de imagen convencionales. A continuación, se resume la evidencia sobre las NTI.

En 2012 se publica un estudio en *European Urology* que comparaba la RMN de cuerpo entero con la combinación de radiografía (RX) y GO, además de con la TAC, para el diagnóstico de metástasis óseas y viscerales en pacientes con CP de alto riesgo (36).

Concluyeron que la RMN de cuerpo entero detectaba mejor las metástasis óseas que la combinación de RX/GO, así como era igual de buena que la TAC para la evaluación de la afectación de los ganglios linfáticos. La RMN podía según los resultados del estudio, reemplazar a las pruebas estándar para el diagnóstico de metástasis en el esqueleto y los ganglios linfáticos en pacientes con CP de alto riesgo y así establecer el diagnóstico metastásico en un solo paso, mediante un sólo examen de 30 a 45 minutos de duración sin inyección de contraste y sin irradiación, suponiendo una ventaja significativa respecto a las pruebas de imagen estándar.

La sensibilidad y especificidad de la GO son bajas, porque detecta depósitos óseos de osteoblastos, no de células cancerosas, por lo que a veces las RX son necesarias para confirmar diagnósticos dudosos establecidos por la GO, añadiendo mayor radiación y costes. Sin embargo, la RMN y la RMN de cuerpo completo, son superiores a la GO para la detección de metástasis óseas, porque detectan células cancerígenas en el hueso antes de que se produzca la remodelación.

Hay otros estudios que demuestran que la RMN de cuerpo entero es superior a la tomografía por emisión de positrones- fluordesoxiglucosa (PET FDG) y a la tomografía por emisión de positrones 11-colina (PET- 11C) en el diagnóstico de las mismas (37), sin embargo para el diagnóstico de metástasis ganglionares PET 11C y RMN son similares (38). Para el diagnóstico de metástasis ganglionares la RMN y la TAC son similares, pero se prevé que en el futuro la RMN reemplace a la TAC.

El grupo RADAR 3 (Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence) ha publicado recientemente las nuevas guías de recomendación para el uso de las NTI en el estadiaje del cáncer de próstata avanzado (39), para conocer su indicación y favorecer su uso en próximos ensayos clínicos pivotaes.

La Tomografía por emisión de positrones axial computarizada (PET TAC) actualmente ha mejorado la detección de recurrencias y metástasis, aumentando la sensibilidad y especificidad respecto a las técnicas convencionales, usando distintos radiotrazadores (colina, PSMA, acetato, FDHT, FACBC). La FDA ha aprobado algunas de estas técnicas para uso en pacientes con cáncer de próstata, incluidos 18F-FACBC, 11C-colina, 18F-NaF y 18F-FDG. La aprobación de la FDA generalmente significa que los escáneres se pueden realizar de forma reproducible y segura.

PET-TAC

1. PET TAC ¹⁸F-Flucicovina (¹⁸F-FACBC)

Es un análogo de la L-leucina que se caracteriza por tener una alta acumulación específica tumoral en carcinomas de próstata primarios y metastásicos. Ha demostrado superioridad respecto a otras NTI como PET colina y PET fluorocolina en la detección de recurrencias bioquímicas. Las limitaciones de ¹⁸F-fluciclovina incluyen respuesta desconocida ante terapia de privación de andrógenos (TDA), información limitada con respecto a las imágenes en el entorno del CPRC y las limitaciones generales de la variabilidad potencial en sensibilidad y especificidad en relación con la ubicación de metástasis.

2. PET TAC ¹¹C-COLINA

Tiene sensibilidad y especificidad variable en recidiva bioquímica, especialmente con PSA bajos. Tiene disponibilidad limitada por su corta vida media (20.4 minutos), que requiere un ciclotrón in situ, de los que sólo pocos centros disponen.

3. PET TAC ¹⁸F-FLUOROCOLINA

Otra de las NTI es el PET-18 fluorocolina, cuya base fisiopatológica consiste en que la colina, es una base de amonio cuaternario y un precursor de fosfolípidos como la fosfatidilcolina (lecitina), que se integra en la membrana celular durante la proliferación celular, un evento característico de los tejidos malignos como el CP (40). Esto llevó a los investigadores a marcar la colina con emisores de positrones como ¹⁸F y ¹¹C y usarlos en la evaluación del CP, excretándose después por la orina. Aunque las lesiones degenerativas no suelen consumir ¹⁸F colina, algunas fracturas recientes sí lo hacen, sin embargo, la sensibilidad y especificidad de esta técnica son superiores a la GO.

Para investigar el papel de la PET- TAC con ¹⁸F-fluorocolina en la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata, se estudiaron prospectivamente a 70 pacientes revelándose un papel prometedor para esta modalidad en la detección de metástasis óseas tempranas, encontrando una sensibilidad, especificidad y precisión del 79%, 97% y 84%, respectivamente. Según este estudio, las lesiones metastásicas podrían clasificarse en 3 grupos: compromiso de la médula ósea (positivo en PET con ¹⁸F-fluorocolina, negativo en CT), típicamente lesiones osteoblásticas, pero con menos frecuencia osteoclásticas (positivas en PET con ¹⁸F-fluorocolina, positivas en CT), y lesiones densamente escleróticas (negativas en PET con ¹⁸F-fluorocolina, positivas en CT).

Debido a que la absorción de ¹⁸F-fluorocolina por las células cancerosas está inversamente relacionada con la respuesta a la terapia hormonal, la PET-TAC con ¹⁸F-fluorocolina puede ser útil para evaluar la respuesta a dicha terapia (40).

4. PET $^{18}\text{FNaF}$

Se trata de un radiotrazador radiactivo que se difunde en el hueso, teniendo una mayor sensibilidad y especificidad en relación a los escáneres óseos habituales. Actualmente no financiado en CP.

En comparación con la GO convencional, la PET -TAC $^{18}\text{F-NaF}$ es más sensible y específica para la detección de metástasis óseas en CP (la sensibilidad y la especificidad calculadas para la gammagrafía ósea es de 0% y 57%, respectivamente, en comparación con 100% y 100% para $^{18}\text{F-NaF}$ PET-TAC) (40).

PET-TAC PSMA

La tomografía por emisión de positrones con ligando para el antígeno prostático específico de membrana, es una técnica de imagen novedosa que utiliza radioisótopos como Galio 68 y Fluorocolina 18 para marcar el PSMA que se dirigen a las células tumorales del CP.

La PET-PSMA con Ga^{68} muestra una mayor sensibilidad para detectar recidivas bioquímicas respecto a PET- $^{11}\text{colina}$ y PET- $^{18}\text{flucicovina}$ con PSA bajos, aunque no hay estudios comparativos. Su disponibilidad por ahora es limitada. En España únicamente se dispone en la clínica de Navarra y en el Hospital Carlos Haya de Málaga.

En un estudio retrospectivo, con el objetivo de caracterizar la carga tumoral mediante PET PSMA, en pacientes de alto riesgo de formación de metástasis, diagnosticados como CPRC M0 según técnicas de imagen estándar, se incluyeron 200 pacientes CPRC M0, con niveles de $\text{PSA} > 2 \text{ ng / mL}$ y alto riesgo de enfermedad metastásica $\text{PSADT} \leq 10$ meses y / o puntuación de Gleason ≥ 8 ; y se evaluó la tasa de detección de enfermedad pélvica y de metástasis a distancia (41).

Los resultados demostraron que la PET-PSMA fue positiva en 196 de 200 pacientes. En general, el 44% tenía enfermedad pélvica, incluido el 24% con recurrencia local del lecho prostático, y el 55% tenía enfermedad a distancia a pesar de que las imágenes convencionales fueron negativas. La presencia de un nivel de $\text{PSA} \geq 5,5 \text{ ng / mL}$, la afectación ganglionar locorregional (evaluada mediante cirugía pN1), la radiación primaria previa y la radioterapia de rescate previa fueron factores predictores independientes de enfermedad metastásica ($p < 0,05$). Por lo que la PET-PSMA detectó cualquier tipo de enfermedad en casi todos los pacientes y la enfermedad metastásica a distancia en el 55% de los pacientes diagnosticados previamente de CPRC M0 con técnicas de imagen convencionales, incluidos los subgrupos con $\text{PSADT} \leq 10$ meses y puntuación de Gleason ≥ 8 .

Distintos tipos de PET-TAC PSMA en función de los radiotrazadores disponibles

1. PET ⁶⁸Ga-PSMA

Tiene alta sensibilidad (63% a 86%) y especificidad (95% a 100%) incluso con niveles bajos de PSA, que se ha demostrado en distintos ensayos clínicos. En los distintos estudios se obtuvieron para las distintas categorías de PSA en recidiva bioquímica, 0 a 0.2, 0.2 a 1, 1 a 2 y más de 2 ng por ml, 42%, 58%, 76% y 95% respectivamente, resultados positivos. Además un PSADT más corto aumenta la positividad de PET ⁶⁸Ga-PSMA. Estos resultados demuestran que ⁶⁸Ga-PSMA es capaz de detectar enfermedad metastásica local, regional y a distancia incluso en pacientes con bajos niveles de PSA (42).

Además, en éste metanálisis publicado en European Urology, se identificó una fuerte asociación entre niveles crecientes de PSA pre-PET y la probabilidad de detección de enfermedad metastásica utilizando ⁶⁸Ga-PSMA. Además, la suma de Gleason no fue un fuerte predictor de exploración con PET ⁶⁸Ga-PSMA positiva.

2. PET F-DCFB

Es un inhibidor de PSMA de molécula pequeña que es útil para detectar de manera segura tumores de alto grado (Gleason 8 y 9) y de mayor tamaño (1.1 ml o más grandes).

3. PET ¹⁸F-DCFPyL

En algunos estudios con pocos pacientes muestra mayor sensibilidad que ⁶⁸PSMA-GA para detectar recidivas bioquímicas, ya que detectó las mismas lesiones que el ⁶⁸PSMA-GA así como otras que el anterior no era capaz.

4. PET ¹⁸F-FDHT

Esta molécula es similar a la dihidrotestosterona, por tanto un ligando para el RA, que se encuentra superexpresado en los pacientes con CPRC. Ha demostrado ser útil para comprobar la respuesta a antiandrógenos de segunda generación.

5. PET ¹¹C-Acetato

Tiene una sensibilidad disminuida (75.1%) para detectar tumores primarios pero alta especificidad (93%) para detectar la localización de una recaída.

Tras este resumen de las NTI que existen en la actualidad, aunque la mayoría de ellas no sean accesibles para la sanidad pública, resumiremos la guía del grupo RADAR 3, que establece una serie de indicaciones para el uso de las mismas:

Refieren que para detectar recurrencias locorregionales la RMN puede ser válida, sin embargo, para confirmar la presencia de metástasis o dichas recurrencias locales, la NTI son más eficaces. Estas nuevas técnicas pueden

detectar metástasis que previamente con técnicas convencionales no han sido vistas, pudiendo tratar de forma más precoz a los pacientes y mejorando los resultados del tratamiento a largo plazo.

Muchos casos diagnosticados como CP Hormonosensible no metastásicos y CPRC M0 mediante pruebas de imagen convencionales, ahora serían diagnosticados potencialmente como metastásicos con el uso de NTI, por lo que es importante considerar la inclusión de NTI en ensayos clínicos que involucren a agentes en el entorno M0, ya que en los actuales (PROSPER, SPARTAN, ARAMIS) se han usado técnicas de imagen convencionales.

Recomendaciones del grupo RADAR 3 para indicar NTI por estadio de la enfermedad

1. Pacientes recientemente diagnosticados de CPTAC / GO en hombres con al menos 2 de los 3 criterios determinados: PSA mayor de 10 ng / ml, Gleason 7 o mayor y enfermedad palpable (T2b o mayor).

En aquellos pacientes que cumplan criterios según la guía NCCN de alto riesgo o muy alto riesgo según niveles de PSA, PSADT y Gleason y en los que las pruebas convencionales son negativas o dudosas, se puede realizar una NTI al diagnóstico.

2. Pacientes con recidiva bioquímica

Las NTI puede considerarse en aquellos pacientes que han sido tratados de forma radical y que presentan PSA 0.5 ng / ml o mayor después del tratamiento. Si no se realiza, el PSA puede monitorizarse de forma estrecha y la NTI debe realizarse si el PSA aumenta.

3. Pacientes con CPRC M0

En pacientes con CRPC M0, el grupo RADAR 1 recomendaba que se realizara una TAC / GO cuando el PSA fuera de 2 ng / ml o mayor. Si el estudio era negativo, se debían realizar exploraciones posteriores cuando el PSA fuera de 5 ng / ml y cada vez que se duplicase, en función de valoración de PSA cada 3 meses.

El grupo RADAR 3 revisa estas recomendaciones y recomienda seguimiento de los pacientes con pruebas imagen cada 6 a 12 meses o más frecuentemente si el PSADT es menor a 6 meses y / o aparecen nuevos síntomas en pacientes que reciben terapia para CPRC M0. Si las imágenes convencionales no detectan metástasis, las NTI solo deben realizarse si se están considerando terapias aprobadas en pacientes metastásicos. RADAR III recomienda no cesar una terapia únicamente por aumento de PSA.

4. Pacientes con CPRC M1 bajo tratamiento

Se amplían las recomendaciones de RADAR 1 incluyendo realización de pruebas de imagen convencionales y pasar a NTI solo si las anteriores son negativas y aún sospechamos la progresión de la enfermedad en base a al menos 1 de estos factores: con cada duplicación de PSA desde que se obtuvo la imagen anterior, cada 6 a 9 meses en ausencia de un aumento de PSA, o un cambio en la sintomatología o el estado de físico.

Si se confirma la progresión, RADAR 3 recomienda estratificación del tratamiento, que consisten en añadir distintas terapias a un tratamiento de base, concepto distinto al de combinaciones terapéuticas (en el que dos tratamientos son administrados a la vez).

En conclusión, si bien la TAC, la RMN y la GO aún tienen un papel en el diagnóstico inicial y / o estadificación del cáncer de próstata, las modalidades NTI son más sensibles para visualizar el cáncer de próstata avanzado. Estas nuevas exploraciones se recomiendan en pacientes seleccionados en los que la intervención más agresiva puede estar indicada antes.

La recomendación más fuerte del grupo RADAR 3 para el uso de NTI es en pacientes con cáncer de próstata y recurrencia bioquímica. Aquí es donde los datos son más sólidos y la probabilidad de una terapia dirigida al sitio es mayor en pacientes interesados en tales estrategias.

	Newly Diagnosed Patients	Biochemical Recurrent Patients	M0 Castrate-Resistant Patients	M1 Castrate-Resistant Patients
RADAR I Conventional Scan Recommendations	<p>Conventional scan high- and intermediate- risk patient with at least 2 of the following criteria positive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA level > 10 ng/ml • Gleason score ≥ 7 • Palpable disease ($\geq T2b$) 	<p>1st conventional scan when PSA level between 5 and 10 ng/ml Imaging frequency if negative for previous conventional scan: 2nd scanning when PSA=20 ng/ml and every doubling of PSA level thereafter (based on PSA testing every 3 months)</p>	<p>1st conventional scan when PSA level ≥ 2 ng/ml Imaging frequency if negative for previous conventional scan: 2nd conventional scan when PSA=5 ng/ml and every doubling of PSA level thereafter (based on PSA testing every 3 months)</p>	<p>Utilize conventional scans, and consider NGI only if conventional scans are negative and the clinician still suspects disease progression NGI based on at least one of the following: With every doubling of PSA since the previous image Every 6-9 months in the absence of PSA rise Change in symptomatology Change in performance status</p>
RADAR III NGI Recommendations	<p>If conventional imaging is equivocal or negative with continued high suspicion for metastatic disease, consider NGI</p>	<p>Consider NGI for PSA ≥ 0.5 PSA < 0.5 can be considered based on specific performance of various NGI techniques</p>	<p>Only consider NGI in the setting of PSADT < 6 months, when M1 therapies would be appropriate</p>	

Tabla 6. Recomendaciones RADAR III Tomada de la Guía de recomendaciones RADAR 3 (39).

En el ámbito de los pacientes con CPRC M0, es de gran importancia la detección precoz de metástasis, porque se puede retrasar la aparición de complicaciones como el dolor, los eventos relacionados con el esqueleto (EREs) y favorecer la respuesta al tratamiento seleccionado. Se ha visto que el 37% de pacientes considerados CPRC M0 realmente presentan metástasis asintomáticas no visibles por las pruebas de imagen convencionales (43).

En el trabajo publicado en 2018 por Actas Urológicas españolas, se revisaron las recomendaciones y la evidencia científica más reciente acerca de cada una de las técnicas de diagnóstico por la imagen en CPRC, tras reunirse 8 expertos en Urología, Anatomía Patológica, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear a través de la Asociación Andaluza de Urología, para así obtener un algoritmo diagnóstico

que revisara el uso de las nuevas técnicas de imagen (NTI) en esta fase de la enfermedad.

Según ésta publicación, hay que clasificar a los pacientes en los que tienen alto riesgo o bajo riesgo de presentar metástasis de forma inminente, mediante la valoración de PSA total, velocidad de PSA y PSA DT. Así en aquellos pacientes que presenten un PSA DT < 3 meses y valores de PSA total > 5 ng/ml, el riesgo de presentar metástasis es del 22%, mientras que si el PSA es <5 ng/ml el riesgo se reduce al 12%. Cuanto más bajo sea el PSA menor riesgo de presencia de metástasis en pruebas convencionales como GO y TAC. Para los pacientes con niveles de PSA más bajos y alta sospecha de metástasis, así como aquellos con variantes agresivas y tumores desdiferenciados, que producirán bajos niveles de PSA, se deben solicitar las NTI que son más sensibles y específicas que las convencionales, aún con niveles más bajos de PSA.

El algoritmo que se describe en esta publicación (figura 2), divide a los pacientes en 2 grupos:

Grupo 1: Pacientes que presentan un PSA > 10 son subsidiarios de pruebas convencionales (TAC y GO), si éstas son negativas se deberían solicitar las NTI como PET-Fluorocolina o RMN de cuerpo entero, y si ésta última no está disponible pues RMN de esqueleto axial. Si siguen siendo negativas, hay que hacer un seguimiento con PSA mensual y si el PSADT es menor de 3 meses se deben repetir las NTI cada 3 meses. Si el PSA DT es mayor a 3 meses, hay que repetir las NTI al menos cada 6 meses.

Grupo 2: Pacientes con PSA < 10 son subsidiarios de NTI (más sensibles a menor PSA). Si son negativas se realizará también seguimiento con PSA mensual y si el PSA DT es menor a 3 meses, se hará NTI cada 3 meses, pero si el PSA DT es mayor a 3 meses se revalúa al paciente y en función del valor de PSA (por ejemplo, cada vez que se duplique) se solicita o no prueba de imagen.

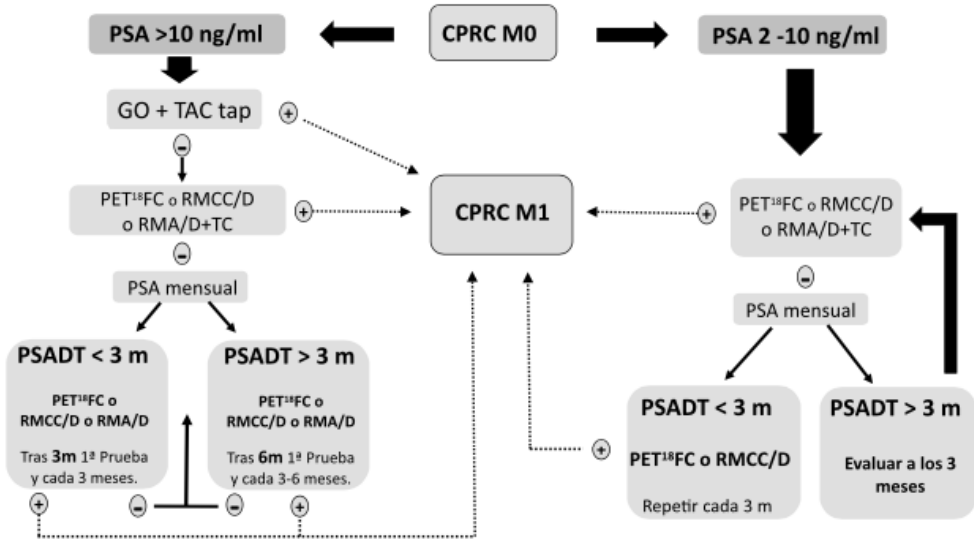


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de pruebas de imagen en CRPC M0. CRPC: cáncer de próstata resistente a la castración; GO: gammagrafía ósea; PSA: antígeno prostático específico; PSAADT: tiempo de duplicación del PSA; PET/TC ¹⁸F: tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-colina; RMA/D: resonancia magnética esqueleto axial con difusión; RMCC/D: resonancia magnética de cuerpo completo con difusión; TC tap: tomografía axial computarizada toraco-abdomino-pélvica (43).

1.3.2. ESTADIAJE SEGÚN GRUPOS DE RIESGO D' AMICO

La guía europea de Urología (7), recomienda no realizar pruebas de imagen para estadiaje a distancia en los pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo de recurrencia(recomendación fuerte).

En los pacientes de riesgo intermedio con grado ISUP ≥ 3 en la biopsia, se podría solicitar TAC abdominopélvico o RMN, así como gammagrafía ósea (recomendación débil).

En los pacientes con alto riesgo de recurrencia se debe realizar con un grado de recomendación fuerte, una gammagrafía ósea y una prueba de imagen abdominal (TAC o RMN).

1.4. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.4.1. CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

El cáncer de próstata localizado es el que se caracteriza por estar organoconfinado, sin presentar metástasis a distancia ni adenopatías locorreregionales.

Cuando un paciente es diagnosticado en esta fase, en función de la expectativa de vida y sus comorbilidades se le ofrecerán distintas modalidades de tratamiento.

Los pacientes con más de 10 años de expectativa de vida y sin comorbilidades importantes pueden ser sometidos a tratamiento radical: prostatectomía, radioterapia externa, braquiterapia, etc.

No existen diferencias entre la cirugía y la radioterapia externa, en cuanto a resultados oncológicos (44). La braquiterapia también puede ser administrada en pacientes de bajo riesgo y algunos pacientes seleccionados de riesgo intermedio.

La prostatectomía radical consiste en la extirpación de la próstata y las vesículas seminales. El abordaje puede ser mediante cirugía abierta, laparoscópica o robótica (45). Cuando los pacientes presentan alto riesgo de recurrencia o riesgo intermedio (con 5% de probabilidad de tener afectación ganglionar según el nomograma de Briganti) son sometidos a linfadenectomía extendida (incluye la extirpación de los ganglios que recubren la arteria y la vena ilíacas externas, los ganglios de la fosa obturatriz, ubicados cranealmente y caudalmente al nervio obturador, y los ganglios mediales y laterales a la arteria ilíaca interna) (46).

En casos en los que la enfermedad sea de bajo riesgo de recurrencia (ISUP 1, T1c ó T2a, PSA < 10 ng/mL, densidad de PSA < 0.15 ng/mL/cc) (47). pueden ser subsidiarios de Vigilancia Activa (VA), que consiste en realizar seguimiento protocolizado a través de PSA al menos cada 6 meses y tacto rectal, así como biopsia de próstata anuales (48). Si a lo largo del seguimiento el paciente progresa a riesgo intermedio o alto riesgo debe ser tratado de forma diferida, mediante RT o cirugía. Un cambio en el PSA debería conducir a repetir la RMNmp y la biopsia. Se debe hacer RMNmp previa a cada biopsia anual y si se producen cambios en el seguimiento con RMNmp, hay que indicar una biopsia confirmatoria antes de considerar el tratamiento activo. La VA surge para evitar el sobretratamiento de tumores de próstata indolentes, que no van a causar la muerte a los pacientes, pero al ser sobretratados, son sometidos a los efectos adversos de los tratamientos radicales (disfunción eréctil, incontinencia urinaria, cistitis rádica, colitis..., etc.).

Aquellos pacientes con menos de 10 años de expectativa de vida pueden ser subsidiarios de terapia de privación de andrógenos (TDA) cuando aparezcan síntomas, radioterapia (RT) o espera vigilante. La espera vigilante consiste en seguir al paciente hasta que aparezcan síntomas, y entonces realizar tratamiento

paliativo, con el objetivo de preservar su calidad de vida. Está recomendado en pacientes añosos, con comorbilidades, que no van a soportar una terapia radical.

El estudio ProtecT demostró después de 10 años de seguimiento, que la supervivencia cáncer específica fue la misma entre los pacientes tratados activamente y aquellos monitorizados de forma activa (99% y 98.8%, respectivamente), al igual que la supervivencia global. Sólo la progresión metastásica fue diferente (6% en el grupo de monitorización activa en comparación con 2.6% en el grupo tratado). La conclusión de todo, es que la monitorización activa fue tan efectiva como el tratamiento activo a los 10 años, a expensas de un mayor riesgo de progresión y de la duplicación del riesgo de tener metástasis (49).

El estudio PIVOT comparó dos grupos de pacientes, uno en el brazo de espera vigilante y otro en el brazo de prostatectomía radical. Este estudio no encontró beneficio con la cirugía dentro de un período de seguimiento medio de 12.7 años (rango intercuartil, 7.3 a 15.5 años). Solo los pacientes con PSA sérico > 10 ng / ml o CP de alto riesgo tuvieron un beneficio significativo de la SG con cirugía, con una reducción del Riesgo Relativo en la mortalidad del 33% y 31%, respectivamente. Los pacientes que se sometieron a cirugía también tuvieron una reducción significativa en las metástasis óseas (50).

En los casos de cáncer de próstata localmente avanzado, el tumor se define por presentar un estadio clínico T3-T4 o cualquier T con la presencia de adenopatías locorregionales afectas (Tabla 3). El tratamiento debe ser multimodal: cirugía, RT y terapia de privación androgénica adyuvante. En este campo no existen suficientes trabajos prospectivos que comparen las distintas modalidades de tratamiento entre sí. Algunos estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes con CP localmente avanzado, que eran tratados inicialmente con cirugía, tenían menos riesgo de presentar metástasis y mejores tasas de supervivencia, que los pacientes tratados inicialmente con radioterapia (51). Además la radioterapia podría causar mutaciones celulares de las células prostáticas radiorresistentes, empeorando el pronóstico de la enfermedad, sin embargo esto no ocurriría al operar a los pacientes en lugar de administrarles RT como tratamiento inicial (52). El hecho de operar a los pacientes en primer lugar, permitiría secuenciar los tratamientos, y que posteriormente se pudiera administrar RT adyuvante. De forma contraria, pacientes radiados en primer lugar, son raramente sometidos a cirugías de rescate por el alto riesgo quirúrgico y las secuelas que éstas pueden conllevar (53).

1.4.2. CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSESIBLE

Un tercio de los pacientes tratados por cáncer de próstata localizado va a experimentar la recurrencia bioquímica. La mayoría de estos pacientes son tratados con terapia hormonal con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) (54).

Desde los años 40 tras el descubrimiento del Premio Nobel de Huggins y Hodges, se sabe que el CP es un tumor maligno andrógenodependiente, por lo que los tratamientos en fase avanzada desde esta época han ido dirigidos al descenso de la testosterona gonadal, mediante castración médica o quirúrgica, consiguiendo excelentes respuestas de PSA, respuestas radiológicas, así como mejoría clínica de los pacientes (55).

A pesar de que menos del 5% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico, en general hasta un 40% las desarrollarán después del tratamiento local con intención curativa.

Una vez que se han desarrollado metástasis, el CP es incurable y el tratamiento debe ser la castración, en ocasiones asociada a otras terapias (manejo multimodal), como la RT o la cirugía de las metástasis. En éste escenario, la castración es altamente eficaz y es capaz de lograr la reducción de la carga tumoral, el descenso del PSA, mejorando la calidad de vida y aumentando la supervivencia (56).

La base fisiopatológica de la castración se fundamenta en que el CP depende de los andrógenos para su origen, mantenimiento y progresión. Se sabe que el receptor androgénico (RA) se une a los andrógenos de origen testicular o extratesticular, como testosterona (T) o su metabolismo activo dihidrotestosterona (DHT), activándose y migra desde el citoplasma al núcleo, donde reconoce lugares específicos de unión al ADN y activa determinados genes diana. En la célula sana el RA se encarga de controlar el trofismo del tejido prostático, pero en la célula cancerígena este proceso está ligado a la síntesis excesiva de factores de crecimiento y citocinas que dan lugar a la multiplicación celular desproporcionada, a su capacidad de metastatizar, así como de supervivencia ante mecanismos antitumorales (57, 58).

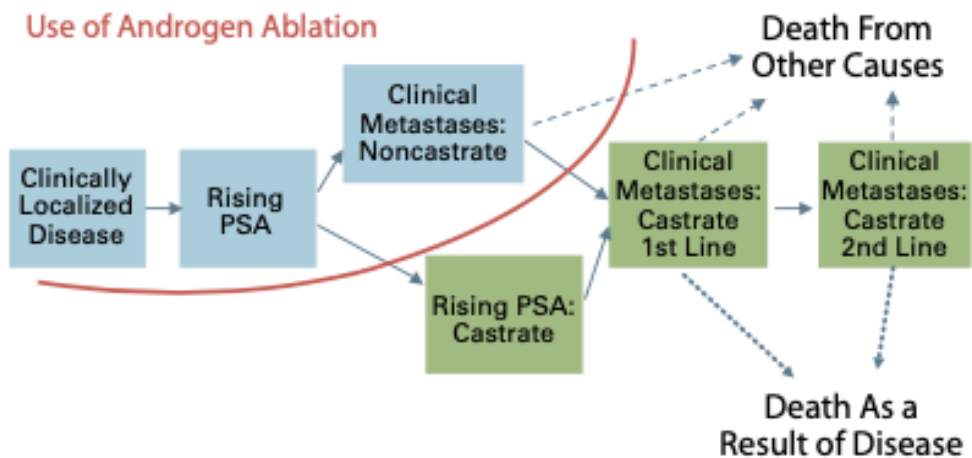


Figura 3. Evolución, desde el estadio clínico localizado hormonosensible hasta la fase metastásica resistente a la castración (59).

Por todo ello el CP va a responder a la inhibición de la señal del receptor androgénico, siendo la base del tratamiento del CP avanzado la TDA, que va a causar la apoptosis de las células prostáticas cancerígenas cuando dejan de tener estimulación androgénica.

La privación androgénica se puede conseguir mediante la castración quirúrgica, que es menos utilizada en la actualidad, o bien mediante TDA (castración médica), utilizando análogos de la GnRh, así como otros tratamientos hormonales ya en desuso. Al iniciar la TDA se consigue una reducción del 90% a 95% en los niveles de testosterona circulante, hasta llegar a niveles de castración (testosterona < 50 ng/dL).

La privación de andrógenos se puede lograr suprimiendo la secreción de andrógenos testiculares, como hemos explicado anteriormente, o bien, inhibiendo la acción de los andrógenos circulantes al nivel de la unión al receptor. Estos dos métodos se pueden combinar para lograr lo que se conoce como bloqueo androgénico completo (BAC) utilizando antiandrógenos asociados a los análogos de la GnRh (60).

Los niveles de castración de testosterona se definen como <50 ng/dL desde hace más de 40 años.

Terapias que se utilizan para disminuir los niveles de testosterona

1. Castración quirúrgica: La orquiectomía bilateral es el método más barato y fácil de realizar con anestesia locorregional. Los niveles de castración sólo tardan 12 horas en alcanzarse (61).

2. Estrógenos: Actualmente en desuso por la cantidad de efectos adversos que producían. No causan pérdida de masa ósea (62).

3. Análogos de la GnRh: Son la principal fuente de tratamiento actual. Hay presentaciones de 1, 2, 3, 6,12 meses y de mantenimiento. La primera inyección induce un aumento transitorio de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) que conduce al fenómeno de aumento de testosterona o 'flair up', que comienza dos o tres días después de la administración y dura aproximadamente una semana. Esto puede conducir a efectos adversos, como aumento del dolor óseo, retención aguda de orina por obstrucción del flujo de salida, insuficiencia renal obstructiva, compresión de la médula espinal y muerte por causa cardiovascular, debido al estado de hipercoagulación. La terapia concomitante con un antiandrógeno disminuye la incidencia del flair up, debiendo asociarse durante 4 semanas (63).

4. Antagonistas de la GnRh: Se caracterizan por la disminución rápida de los niveles de LH, FSH y testosterona sin producir fenómeno flair-up. La desventaja de estos fármacos es que, hasta el momento, solo existen formulaciones mensuales disponibles.

5. Antiandrógenos: se unen directamente al receptor compitiendo con los andrógenos. Pueden ser esteroideos, derivados de la hidroxiprogesterona (acetato de ciproterona) o no esteroideos (bicalutamida).

Actualmente existen antiandrógenos de nueva generación como apalutamida, enzalutamida y darolutamida, de los que hablaremos más adelante. Además, existen nuevas terapias como el inhibidor del complejo enzimático CYP 17, Acetato de abiraterona, que inhibe la síntesis de andrógenos a nivel intratumoral y suprarrenal.

1.4.3. CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN

Tras una duración media de respuesta de 12-24 meses a la TDA, los pacientes progresan al tratamiento, siendo las células tumorales capaces de sobrevivir en un ambiente de privación de andrógenos. A esta situación se le denomina cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) y desde el punto de vista clínico constituye la fase final de la enfermedad, teniendo una supervivencia estimada a los 3 años menor del 20% (64).

Los tratamientos sistémicos para CP hormonorrefractario, siempre habían ido dirigidos al descenso de los andrógenos gonadales, sin embargo un 10% de andrógenos circulantes se produce a partir de precursores adrenales (DHEA y androstendiona) en próstata y otros tejidos (64).

Por este motivo a la TDA se asocian antiandrógenos no esteroideos como Bicalutamida, consiguiendo un bloqueo androgénico completo (BAC), o bien otros antiandrógenos de nueva generación mucho más potentes (apalutamida, enzalutamida, bicalutamida), así como otras moléculas más selectivas, dirigidas al eje androgénico como acetato de abiraterona.

Aunque la terapia de privación androgénica (TDA) con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (Leuprorelina o Triptorelina), al principio presenta alta tasa de respuesta en la mayoría de los pacientes, muchos de ellos van a progresar a la fase de resistencia la castración.

En este momento de la enfermedad aparecen nuevas vías de escape para las células tumorales que continúan proliferando y que continúan en estudio, para lograr establecer en el futuro algunos factores predictores de respuesta a las distintas terapias.

Algunos mecanismos de escape tumoral son, por ejemplo la producción endógena de andrógenos por la propia neoplasia o el uso de precursores adrenales para la síntesis; mutaciones del RA, variantes del receptor que se activan sin requerir la unión de ningún ligando, sobreexpresión del RA, proliferación mediante otras vías moleculares distintas de la que parte del RA, etc (65).

El RA puede ser sensible a dosis muy bajas de testosterona o dihidrotestosterona, puede mutar y ser activado por prednisona, bicalutamida,

enzalutamida, etc. La mutación más frecuente es la T877A encontrada en el 30% de las metástasis óseas de los pacientes con CPRC, consistiendo en activación del RA por estrógenos, progestágenos y antiandrógenos (65).

Se ha demostrado por tanto, que en esta fase de la enfermedad el RA sigue activo y por éste motivo, se debe mantener la TDA y asociarla a cualquier otro tratamiento que se instaure. Se carece de datos sobre su retirada, estando no obstante en auge la intermitencia en fase hormonosensible metastásica asintomática de lenta progresión, manteniendo los resultados en supervivencia y calidad de vida (66).

Sin embargo, la aparición de las nuevas moléculas dirigidas al eje del receptor androgénico (abiraterona) o los antiandrógenos de nueva generación (apalutamida, enzalutamida y darolutamida), han propiciado la prolongación de la supervivencia en el tiempo, mediante alargamiento temporal de la respuesta de PSA, de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global, cronificando así una patología que, a día de hoy es incurable. Cómo podemos ver en la figura 4, desde la aparición de acetato de abiraterona, se ve una prolongación en el tiempo de las respuestas de PSA, de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global, en función de los resultados de los ensayos clínicos de abiraterona y docetaxel respecto a los años previos a su existencia.

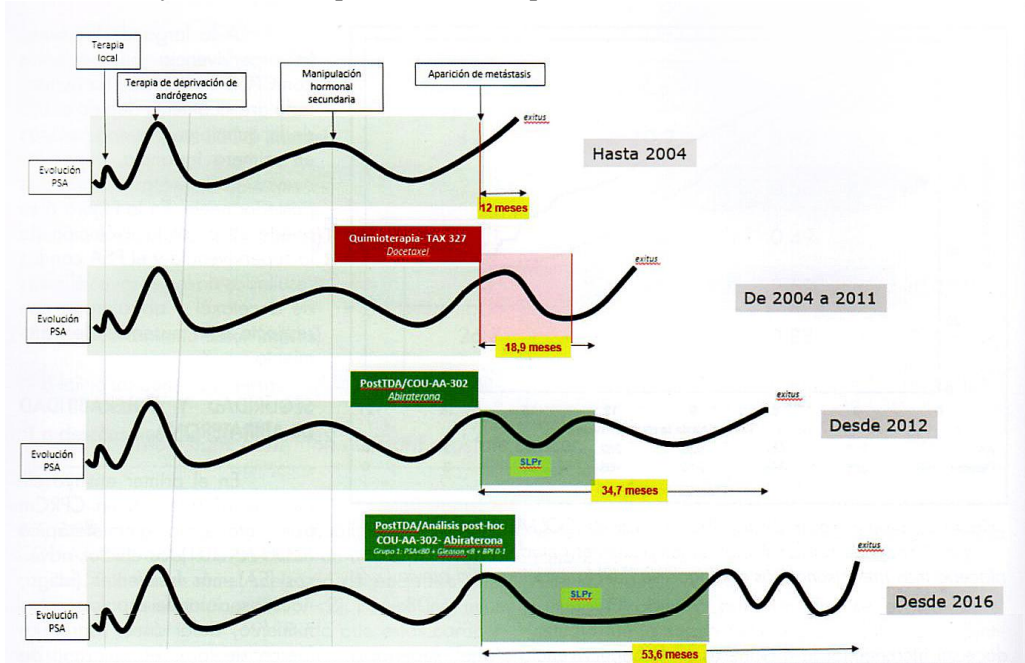


Figura 4. Evolución de la supervivencia y el PSA a lo largo del tiempo en función de los resultados de los ensayos clínicos de abiraterona y docetaxel respecto a los años previos a su existencia (43).

Actualmente el escenario de la resistencia a castración se ha complicado aún más ya que los pacientes pueden entrar en esta fase siendo metastásicos, pero también pueden no ser metastásicos.

En este último caso se produce una progresión de PSA con testosterona bajo niveles de castración, y con pruebas de imagen negativas.

Los pacientes con alto riesgo de formación de metástasis, que son aquellos con tiempo de duplicación de PSA (PSADT) ≤ 10 meses, actualmente pueden ser tratados con antiandrógenos de nueva generación, propiciando un aumento de la supervivencia libre de metástasis y con ello de la supervivencia global, como veremos más adelante. También hay nuevas técnicas de imagen (NTI) que van a tener un importante papel, ya que demuestran mayor sensibilidad que las técnicas estándar, para detectar las metástasis en fase CPRC no metastásico (CPRC M0). Algunas de éstas NTI son la RMN de cuerpo entero, la PET TAC ¹⁸fluorocolina y la PET TAC-PSMA, ya descritas anteriormente.

A pesar de los avances, aún está por definir la secuencia de tratamiento o las combinaciones más adecuadas, en función del perfil de enfermedad que presente cada paciente, para conseguir aumento de supervivencia, mejoría de la calidad de vida y de los síntomas, así como prevención de complicaciones futuras. Por ello necesitamos los resultados de ensayos clínicos en curso, para afinar en secuenciación, mediante el establecimiento de biomarcadores predictivos que permitan en un futuro, una medicina individualizada y dirigida a cada paciente.

1.5. DEFINICIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN

Según la evidencia basada en las guías de práctica clínica, el Cáncer de Próstata Resistente a la Castración es aquel que cumple las siguientes características:

El paciente debe presentar los niveles séricos de testosterona en rangos de castración, o lo que es lo mismo, menores a 50 ng/dL o 1.7 nmol/L, además de presentar una o las dos características siguientes:

Progresión bioquímica: Tres elevaciones consecutivas de PSA separadas por una semana como mínimo, resultando en dos elevaciones del 50% sobre el nadir y un PSA > 2 ng/mL.

Progresión radiológica: La aparición de nuevas lesiones, bien dos o más nuevas lesiones óseas en la gammagrafía ósea ó bien, la aparición de una lesión de tejido blando aplicando criterio RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

La progresión sintomática en solitario no es suficiente para establecer el diagnóstico de CPRC y debe ser sometida a estudio (7).

1.6. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN

En torno al 20-40% de los pacientes con enfermedad organoconfinada, que se tratan mediante terapia local (cirugía, radioterapia, braquiterapia), va a presentar una recidiva bioquímica evolucionando el 30-70% de los mismos, a fase metastásica en los diez años siguientes (67).

Con el paso del tiempo los pacientes dejan de responder a la TDA y el tumor se torna resistente a la castración, la fase final de la enfermedad.

El diagnóstico de esta fase se basa en determinar el PSA y la testosterona, obteniendo los valores que cumplen lo referido anteriormente en la definición de CPRC.

Además, al diagnóstico de CPRC debemos realizar una evaluación inicial del paciente:

Es básico realizar una evaluación clínica, radiológica y analítica del paciente para valorar qué perfil de enfermedad tiene, si presenta metástasis o elevado riesgo para las mismas, si la carga metastásica es elevada, si las metástasis son óseas, ganglionares o viscerales, qué estado funcional tiene, si presenta dolor o síntomas al inicio del diagnóstico de CPRC, si es un anciano frágil etc. Teniendo en cuenta todo lo anterior, elegiremos la terapia más idónea en cada paciente para aportarles el máximo beneficio en supervivencia y calidad de vida.

1.6.1. EVALUACIÓN CLÍNICA BASAL

Lo primero en la evaluación del paciente, es la realización de una detallada historia clínica que recoja los antecedentes personales, para evaluar el estado funcional, síntomas como dolor, astenia, anorexia o estreñimiento o descartar patologías como cardiopatías, insuficiencia renal o hepática, anemia, alergias etc, que puedan influir en el tratamiento. Además, debemos conocer al detalle su medicación domiciliaria, porque las distintas moléculas que podemos indicar en CPRC pueden causar interacciones y se debe prever, seleccionando el tratamiento más acorde, evitando efectos adversos que deterioren la calidad de vida y obliguen a disminuir la dosis o a suspender el tratamiento. A continuación, resumiremos otros aspectos fundamentales de la historia clínica:

1.6.1.1. Estado funcional del paciente

Es primordial valorar el estado funcional del paciente, mediante escalas como la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ó el Índice de Karnofsky. Ambas escalas describen el estado funcional del paciente en términos de su capacidad para cuidarse a sí mismo, su actividad diaria y su capacidad física (caminar, trabajar, etc). Son necesarias para evaluar el estado basal del enfermo y posteriormente, qué impacto tienen el tratamiento y la enfermedad en su vida diaria y qué pronóstico puede presentar.

I. INTRODUCCIÓN

ECOG PS	KARNOFSKY PS
0 Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todo el desempeño previo a la enfermedad sin restricciones	100— Normal, sin quejas; sin evidencia de enfermedad 90— Capaz de llevar a cabo una actividad normal; signos o síntomas menores de la enfermedad
1 Restricción en actividad física extenuante, pero es capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo leve de casa, trabajo de oficina...etc	80— Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
2 Camina y es capaz del autocuidado pero incapaz de realizar actividades laborales; más del 50% de la hora de vigilia	70— Se preocupa por sí mismo pero no puede realizar una actividad normal o hacer un trabajo activo 60 — Requiere asistencia ocasional pero puede atender la mayoría de las necesidades personales
3 Capaz sólo de autocuidado limitado; confinado a la cama o silla más del 50% de las horas de vigilia	50 — Requiere asistencia considerable y atención médica frecuente
4 Completamente discapacitado; no puede llevar a cabo ningún cuidado personal; totalmente confinado a la cama o silla	30— Gravemente discapacitado; la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente 20 — Muy enfermo; Hospitalización y cuidados de apoyo activos necesarios
5 Muerto	10— Moribundo 0— Muerto

Tabla 7. Comparación entre ECOG PS Y KARNOFSKY PS.

1.6.1.2. Paciente añoso

Es bien sabido que la incidencia del CP incrementa con la edad, siendo a partir de 65 años mucho más frecuente en el varón, tratándose a partir de este rango de edad de pacientes con más comorbilidades y siendo más vulnerables. La edad media de aparición es de 66 años y el 69% de las muertes se producen en pacientes de edad mayor o igual a 75 años (68).

La edad elevada se ha reportado como factor predictor de enfermedad avanzada y de alto riesgo (69).

En algunos estudios se ha evaluado cómo afecta la edad avanzada a las variables clinicopatológicas en pacientes afectados de cáncer de próstata, así como a la supervivencia. En pacientes mayores de 70 años se ha objetivado una mayor proporción de tumores en estadio 3/4 comparando con grupos de edad menores de 60 años y aquellos en el rango entre 60-70 años (33.0% vs 44.3% vs 52.1%, p 0.001), así como Gleason mayor que 7 (9.5% vs 13.4% vs 17.2%, p 0.001) y mayor volumen tumoral (3.7 vs 4.7 vs 5.2 cc, p 0.001). Además, los pacientes añosos presentaban mayor riesgo de diseminación metastásica, de recurrencia de PSA y mayor riesgo de muerte específica de la enfermedad. Esta tendencia se observó en las eras pre y post PSA. La realización de PSA resultó en el diagnóstico de la enfermedad en una fase menos avanzada, pero no afectó al grado de Gleason (70).

Los pacientes mayores de 70 años afectados de CP han sido el objetivo de investigación en distintos estudios donde se planteaban cuestiones a cerca de los riesgos tanto de sobretreatmento como de infratreatmento y la importancia de evaluar el estado general de salud, las comorbilidades y la función cognitiva de forma individualizada.

Se considera imprescindible evaluar el estado de salud de los pacientes añosos ya que por ejemplo en EEUU un hombre de 70 años en el grupo de 25% más saludable puede tener una esperanza de vida de 18 años, mientras que para el 25% más frágil la esperanza de vida es de sólo 7 años.

En el trabajo de Droz et al, se actualizan las recomendaciones de la sociedad de geriatría oncológica para el manejo de los pacientes añosos afectados de CP.

Para ello los dos cuestionarios más usados son mini-COG y G8. El G8 cubre la ingesta de alimentos, la pérdida de peso, el índice de masa corporal (IMC), la movilidad, los problemas neuropsicológicos, la polifarmacia, el estado de salud autopercebido y la edad (68).

Una puntuación anormal en el G8 (14 en una escala de 0 a 17) es un factor predictor de mortalidad en los próximos 3 años. Se ha determinado que G8 es una buena forma de saber si los pacientes requieren evaluación geriátrica integral, para identificar condiciones reversibles que pueden abordarse mediante intervenciones geriátricas en el plan de tratamiento del cáncer y elegir la terapia adecuada para cada paciente.

La evaluación cognitiva también es de suma importancia para saber si los pacientes son capaces de entender y de tomar decisiones a cerca de su enfermedad y su tratamiento, para ello la escala más simple es el mini-COG (71).

Una puntuación de corte de 3/5 indica la necesidad de derivar al paciente para descartar demencia. Además en distintos estudios se ha llegado a la conclusión de que aquellos pacientes con alteración de la función cognitiva presentan un mayor riesgo de muerte a largo plazo (72).

I. INTRODUCCIÓN

Los pacientes que tienen una puntuación patológica en G8 deben ser sometidos a una evaluación geriátrica integral. Esta evaluación puede detectar problemas y mejorar la supervivencia, el estado físico y cognitivo de los pacientes, así como también aumentar las posibilidades de que una persona mayor pueda ser independiente y quedarse en casa por mucho más tiempo (73).

La evaluación geriátrica se encarga de objetivar los siguientes grados:

-Dependencia: Escala ADL (actividades de la vida diaria), en la que la presencia de más de dos deficiencias indica probablemente irreversibilidad.

-Comorbilidades: escala CIRS-G (puntuación geriátrica de enfermedad acumulativa) que indica que las comorbilidades de grado 3 son en su mayoría irreversibles.

-Estado nutricional: evaluación de la pérdida de peso a lo largo de los últimos tres meses. El buen estado nutricional se define como <5% de pérdida; riesgo de desnutrición como pérdida entre 5% y 10%; y desnutrición severa como pérdida de peso > 10%.

Las guías sobre cáncer de próstata clasifican a los pacientes en cuatro grupos junto con las implicaciones para el tratamiento:

1. Sano o fit: Puntuación en G8 > 14. Se espera que los pacientes toleren cualquier forma de tratamiento estándar.

2. Frágil: pacientes con una puntuación G8 \leq 14 pero cuyos problemas, según lo establecido a través de una evaluación geriátrica simplificada (CIRS-G, ADL y desnutrición), se consideran reversibles. Los pacientes cuyos problemas se revierten pueden considerarse también subsidiarios para las terapias estándar.

3. Discapacitados o con comorbilidades graves: problemas no reversibles. Pueden beneficiarse de tratamiento geriátrico y recibir un tratamiento adaptado.

4. Enfermo terminal: tratamiento paliativo.

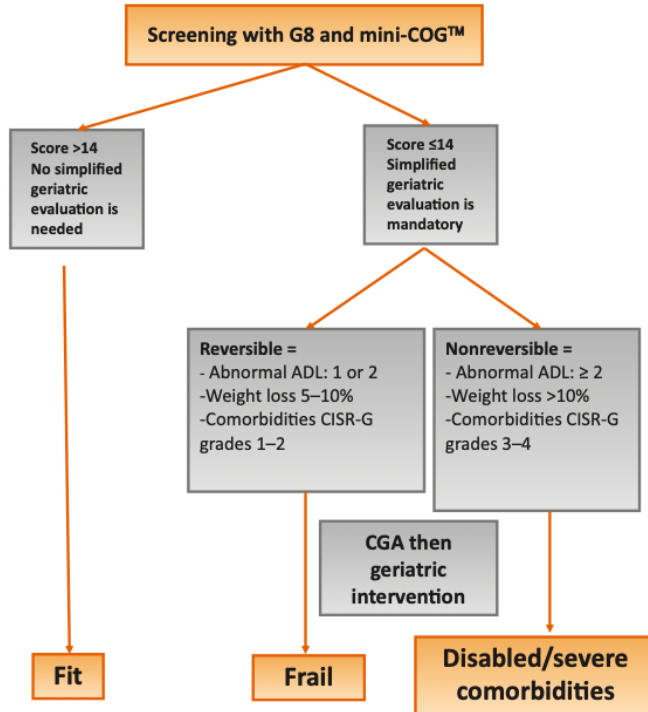


Figura 5. Algoritmo de decisión del estado de salud del paciente añoso (68).

Cuando un paciente añoso se encuentra en fase de CPRC hay que prestar atención al riesgo de osteoporosis y fracturas, ya que es crucial mantener la TDA en esta fase. Para las metástasis óseas dolorosas el tratamiento de elección es la RT local. En aquellos pacientes con CPRC y metástasis óseas que progresen a docetaxel, pueden recibir Radio-223.

En CPRC y metástasis óseas, se recomienda ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa) o denosumab (120 mg por vía subcutánea) cada 4 semanas para disminuir el riesgo de EREs. Las medidas preventivas (suplementos de calcio y vitamina D, y un control dental inicial son de suma importancia.

Se ha visto que el beneficio de la quimioterapia (QT) para los hombres de 75 años fue similar al de los pacientes más jóvenes, pero hubo más toxicidades G3 / 4 y más necesidad de reducción de dosis, sin embargo, la toxicidad de la quimioterapia en pacientes mayores puede ser predecida. Los pacientes añosos deben ser monitorizados de forma estrecha y hay evidencias sólidas que apoyan la profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en este contexto, además el régimen de quimioterapia podría adaptarse a cada paciente. En los dos estudios pivotaes con acetato de abiraterona pre y postquimio, los pacientes de edad avanzada en ambos brazos de tratamiento tuvieron tasas más altas de retención de líquidos y trastornos cardíacos que los pacientes más jóvenes,

aunque las reducciones de dosis o las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos fueron pocas en ambos grupos.

Respecto a enzalutamida los hombres de edad avanzada se beneficiaron del tratamiento, que generalmente fue bien tolerado, pero pueden sufrir efectos adversos como fatiga y caídas. Enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4, así que las interacciones farmacológicas deben estudiarse con detenimiento.

En el trabajo de Lu-Yao et al, se analizó la población de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) seleccionando a los pacientes iguales o mayores a 65 años, con el objetivo de valorar si padecían enfermedades cardiovasculares (ECV) e hipertensión. Además, se estudió la hipótesis de que las ECV preexistentes estaban asociadas con una mayor mortalidad a los 6 meses después del tratamiento con acetato de abiraterona o enzalutamida (74). El motivo de éste estudio fue que los ensayos clínicos pivotaes con acetato de abiraterona excluyeron a hombres con enfermedad cardiovascular significativa, comorbilidades graves o hipertensión no controlada; asimismo, los ensayos pivotaes de enzalutamida excluyeron a pacientes con comorbilidades, dado que los pacientes añosos pueden presentar toxicidades o efectos adversos más graves y con ello peor tolerancia y tasas de respuesta.

Respecto a los resultados de los ensayos pivotaes, se vio que la supervivencia era inferior a los 6 meses de tratamiento en los pacientes con enfermedad cardiovascular, tanto en los que recibían abiraterona o enzalutamida, ya fueran recibidas pre o postquimioterapia. Tras los 6 meses las curvas de supervivencia se igualaban entre ambos grupos de pacientes, aquellos con enfermedad cardiovascular y aquellos que no presentaban esos antecedentes (figura 6).

Abiraterona se asoció con tasas de hospitalización más altas independientemente de las enfermedades cardiovasculares preexistentes en el grupo sin quimioterapia.

Según el estudio STAMPEDE, con acetato de abiraterona se produce un mínimo aumento de SG en pacientes de 70 años (no estadísticamente significativo) a costa de aumento de supervivencia libre de cáncer. También son importantes las interacciones farmacológicas en estos pacientes ya que son polimedicados.

En conclusión, Las ECV preexistentes en pacientes con CP que reciben abiraterona o enzalutamida, se asociaron en los ensayos pivotaes, con una tasa de mortalidad a los 6 meses de tratamiento más alta. Además, se vio que la HTA preexistente se asociaba con un mayor riesgo de hospitalización después del tratamiento con abiraterona o enzalutamida. Para que los pacientes con CP puedan recibir estos medicamentos, la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular y de las comorbilidades es crucial en la toma de decisiones sobre el tratamiento.

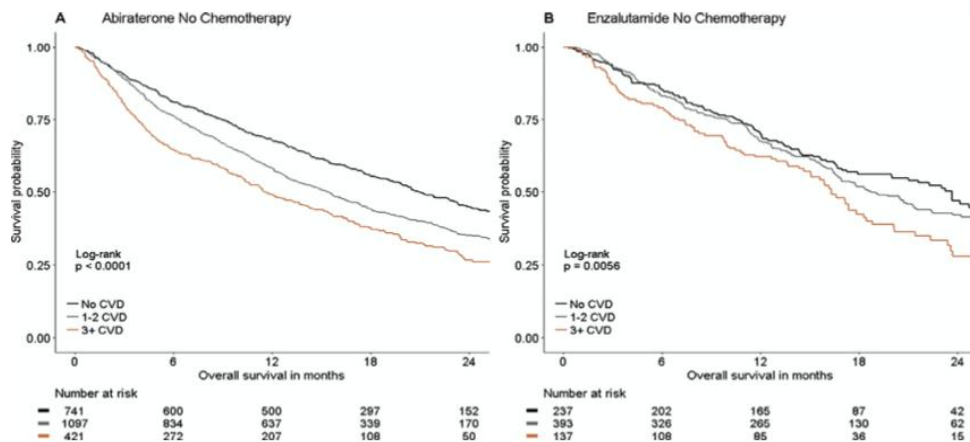


Figura 6. Supervivencia en pacientes tratados con abiraterona y enzalutamida con antecedentes de ECV y polimedicados, sin haber recibido quimioterapia previa. Las diferencias más importantes se observan en los primeros 6 meses de tratamiento, tras éste tiempo las curvas se vuelven paralelas (74).

Por otro lado, la velocidad de la marcha se considera también un factor predictor de mortalidad muy útil, ya que se ha visto que la supervivencia aumenta en todo el rango de velocidades de la marcha, con incrementos significativos por cada aumento de 0.1 metro por segundo. A los 75 años, la supervivencia prevista a 10 años en el rango de velocidades de marcha oscilaba entre el 19% y el 87% en los hombres conforme más rápido caminaban y entre el 35% y el 91% en las mujeres de igual forma. La explicación en el estudio de Studenski (75), es que caminar requiere energía, control de los movimientos y requiere el apoyo de múltiples órganos y sistemas, incluidos el corazón, los pulmones, los sistemas circulatorio, nervioso y musculoesquelético. Caminar con lentitud puede ser marca de tener alguno de esos órganos o sistemas dañados y de requerir una gran energía que no poseen, para llevarlo a cabo.

1.6.1.3. Dolor

Las distintas guías de práctica clínica clasifican a los pacientes en función de la presencia o no de síntomas, para recibir un tratamiento u otro. Los síntomas que los pacientes con CPRC pueden presentar son dolor, náuseas, astenia, fatiga, estreñimiento, etc. El dolor es el que más impacto tiene en la calidad de vida y el que nos va a marcar una progresión al tratamiento. Para la evaluación del dolor se pueden usar varias herramientas como la escala visual analógica (EVA), la escala numérica o la Brief pain inventory (BPI). La pregunta más usada de la BPI es la número 3: "Del 0 (no dolor) al 10 (peor dolor imaginable) señale cuál ha sido el nivel mínimo de dolor que ha presentado en la última semana".

1.6.1.4. Calidad de vida

Es importante evaluar la calidad de vida al inicio y a lo largo de la terapia, ya que si hay un empeoramiento de la misma podría indicarnos que no hay respuesta al tratamiento y que no se está obteniendo ningún beneficio clínico, causa suficiente para suspensión del mismo o cambio de molécula. La escala más usada en los ensayos clínicos es la FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) (76), que consta de 39 ítems que evalúan el bienestar físico, funcional, emocional y social. La puntuación oscila entre 0 y 156, a mayor puntuación, mayor calidad de vida relacionada con salud más favorable (77).

1.6.2. EVALUACIÓN RADIOLÓGICA BASAL

¿El paciente presenta metástasis o no? CPRC M1 (metastásico) ó CPRC M0 (no metastásico).

En la evaluación inicial del paciente debemos solicitar TAC abdominopélvico y de tórax con contraste, así como gammagrafía ósea, para clasificar al paciente en CPRC M0 o CPRC M1. Actualmente existen nuevas técnicas de imagen (NTI) como el PET-fluorocolina y el PET-PSMA que tienen una mayor sensibilidad para detectar metástasis, sin embargo, las anteriores siguen siendo el estándar en CPRC (43).

En los pacientes con CPRC y sin metástasis detectables mediante gammagrafía ósea y TAC, el nivel basal de PSA, la velocidad del PSA y el PSA-DT son factores pronósticos de tiempo hasta la aparición de la primera metástasis ósea, supervivencia libre de metástasis óseas y supervivencia global (SG) (78).

1.6.3. EVALUACIÓN ANALÍTICA BASAL

Antes de iniciar el tratamiento debemos hacer una evaluación analítica con PSA y testosterona, confirmando el diagnóstico definitivo de CPRC.

Además hemos de evaluar hemograma, perfil hepático(GOT, GPT), renal (filtrado glomerular e iones) y marcadores de actividad ósea y tumoral (fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa).

La determinación frecuente de PSA para hombres en tratamiento con TDA ha resultado en una detección más temprana de la progresión bioquímica. De estos hombres, aproximadamente un tercio desarrollará metástasis óseas detectables en la exploración ósea dentro de los dos años (79).

1.7. TRATAMIENTO MÉDICO DEL CPRC, SEGÚN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA MÁS RECIENTE

Hace unos quince años el tratamiento para el Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) era prácticamente paliativo, con nula repercusión en SG. Estaba basado en quimioterapia o segundas maniobras hormonales, radioterapia antiálgica, así como en los radiofármacos estroncio y samario para las metástasis

óseas; además el ácido zoledrónico parecía prevenir las complicaciones en los pacientes con metástasis en el esqueleto. El tratamiento estándar citotóxico estaba basado en Mitoxantrona asociada a prednisona o hidrocortisona, que paliaba el dolor en el 30% de los pacientes, pero no afectaba a la supervivencia (80).

No fue hasta los años 2004 y 2005, tras la publicación de los resultados de dos ensayos clínicos pivotaes (TAX327 y SWOG), cuando FDA (United States Food and Drug Administration) y EMA (European Medicines Agency) respectivamente, aprueban Docetaxel asociado a prednisona, (81) que prolongaba la SG en torno a 2,5 meses, mejorando el dolor y el estado clínico de los enfermos con CPRC metastásico (56).

Los estudios inmunohistoquímicos de biopsias de CPRC, demostraron que la proteína antiapoptótica Bcl-2 estaba implicada en la formación de las metástasis del tumor y docetaxel es capaz de fosforilar esta proteína inactivándola y causando apoptosis de la célula tumoral.

Tras este momento se inicia el período “postdocetaxel” con la sucesión de distintos ensayos clínicos, dando lugar a una auténtica revolución para el tratamiento del CPRC a partir del año 2010, con la aparición de nuevas dianas terapéuticas que van a aumentar en gran medida la supervivencia global, como son el taxano Cabacitaxel, el inhibidor del complejo enzimático CYP 17 Acetato de Abiraterona, el antagonista del RA Enzalutamida, la inmunoterapia con Sipuleucel-T y el radionúclido emisor de partículas alfa Radio 223.

En los últimos 2 años se han publicado los tres ensayos clínicos pivotaes con antiandrógenos de nueva generación, que van a retrasar la aparición de metástasis en los pacientes CPRCM0, manteniendo la calidad de vida de los pacientes: Apalutamida, enzalutamida y darolutamida.

Además, recientemente en el congreso virtual de Mayo de 2020, de la sociedad americana de oncología clínica (ASCO) para tumores genitourinarios, se han publicado los resultados en supervivencia de los tres ensayos clínicos pivotaes de apalutamida, enzalutamida y darolutamida, demostrando las tres moléculas aumento de SG.

A pesar de todo, aún prevalecen algunas incógnitas como qué tratamiento es más adecuado para cada paciente, en qué momento de la enfermedad hemos de administrarlo, así como qué secuencia de tratamiento establecer o porqué en un determinado paciente la terapia fracasa.

A continuación, se exponen los resultados de los principales ensayos clínicos que han propiciado el origen de las distintas terapias actuales, por orden cronológico de publicación y comercialización, pero antes de comenzar establecemos un esquema resumen que agrupa a las distintas moléculas según la familia de fármacos a la que pertenece.

1. Fármacos dirigidos al eje de la síntesis de andrógenos
 - Acetato de abiraterona asociado a prednisona
 - Enzalutamida
 - Apalutamida
 - Darolutamida
2. Quimioterapia. Taxanos
 - Docetaxel
 - Cabacitaxel
3. Terapia dirigida al hueso
 - Radio- 223
4. Inmunoterapia
 - Vacunas: Sipuleucel T
 - Inhibidores del punto de control celular de muerte programada 1 (PD1): Pembrolizumab.
5. Inhibidores de PARP
 - Olaparib

1.7.1. DOCETAXEL

En esta fase de hormonorrefractariedad al tratamiento, la única quimioterapia aprobada por FDA para el tratamiento paliativo del CPRC en el año 1996 era Mitoxantrona asociada a corticoides.

En los dos estudios pivotaes publicados en los años 90, Mitoxantrona producía una mejoría paliativa de la enfermedad, mejorando el dolor y reduciendo el uso de analgésicos, sin beneficios en supervivencia global. En el primer estudio publicado en 1996 se asociaba a 10 mg diarios de prednisona y se comparaba con el brazo control basado en prednisona en monoterapia (82).

Mitoxantrona asociado a hidrocortisona proporcionaba un retraso en el fracaso del tratamiento y aumento de la SLP así como mejoría del dolor, en comparación con hidrocortisona en monoterapia (83).

Por lo tanto, en este momento sólo se disponía de tratamientos con impacto en calidad de vida y dolor, pero no en supervivencia (84).

En 2004 la FDA aprueba Docetaxel asociado a corticoides en CPRC metastásico y un año más tarde lo aprueba la EMA. Docetaxel fue el primer citostático que aumentaba la supervivencia en torno a 2-2,5 meses respecto a mitoxantrona, según los resultados de los estudios TAX327 y SWOG.

El régimen de administración de Docetaxel es cada 3 semanas, pero existe otra pauta cada dos semanas que fue aprobada tras un ensayo clínico fase 2, que demostró tasas de supervivencia similares pero mejoría en calidad de vida, en la tolerancia al fármaco y menor tasa de neutropenia febril (85).

Por lo tanto, la primera terapia que demuestra aumento de la supervivencia global en CPRC metastásico es Docetaxel, de la familia de los Taxanos, que fue aprobada en 2004 tras los resultados del ensayo TAX-327 (56), en el que se demostró además mayor respuesta de PSA, mejoría del dolor y de la calidad de vida con docetaxel administrado cada 3 semanas y asociado a 10 mg de prednisona diarios, respecto a mitoxantrona asociado a prednisona, que era el estándar de tratamiento.

A su aprobación en la práctica clínica también contribuyó el ensayo clínico SWOG, que demostró mayor SG en pacientes tratados con docetaxel combinado con estramustina, comparando con mitoxantrona en combinación con prednisona (80).

1.7.1.1. TAX- 327. Docetaxel frente a mitoxantrona

Se trata de un ensayo clínico en fase 3 aleatorizado y doble ciego, que comparaba dos grupos de pacientes que debían recibir 5 mg de prednisona dos veces al día y posteriormente fueron asignados aleatoriamente para recibir 12 mg de mitoxantrona por metro cuadrado de superficie corporal cada tres semanas, 75 mg de docetaxel por metro cuadrado cada tres semanas, o 30 mg de docetaxel por metro cuadrado por semana durante cinco de cada seis semanas. Se planificaron hasta 10 ciclos de tratamiento para el grupo que recibió docetaxel cada tres semanas y el grupo de mitoxantrona, y hasta 5 ciclos (de seis semanas cada uno) en el grupo de docetaxel semanal. Se aleatorizaron un total de 1.006 pacientes.

Los pacientes incluidos debían tener una puntuación de Karnofsky de al menos el 60 %, no podían haber recibido tratamiento previo con agentes citotóxicos (excepto estramustina) o radioisótopos, no debían tener antecedentes de otro cáncer en los últimos cinco años (excepto carcinoma basocelular o escamoso de la piel), tampoco metástasis cerebrales o leptomeníngicas, ni neuropatía periférica sintomática de grado 2 o superior, ni ninguna otra afección médica grave. Debían haber pasado al menos cuatro semanas, entre la cirugía previa o la radioterapia y la inclusión.

Los pacientes debían tener una función cardíaca normal, un recuento de neutrófilos de al menos $1.500 / \text{mm}^3$, un nivel de hemoglobina de al menos 10 g/dL, un recuento de plaquetas de al menos $100.000 / \text{mm}^3$, un nivel de bilirrubina total por debajo del límite superior de la normalidad y los niveles séricos de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatinina no podían ser más de 1.5 veces el límite superior de la normalidad.

Los exámenes físicos de los pacientes y los análisis de sangre basales se repitieron a intervalos de tres semanas. Las pruebas de imagen para determinar la extensión de la enfermedad, se realizaron a intervalos de seis a nueve semanas y se repitieron después de cuatro semanas para identificar a aquellos con una respuesta.

El dolor, la ingesta de analgésicos y la calidad de vida se evaluaron al inicio del estudio. El dolor fue evaluado a través de la escala de intensidad actual del

dolor (PPI) del cuestionario McGill-Melzack. La calidad de vida se evaluó a través de la escala de evaluación funcional de la terapia para el cáncer de próstata (FACT-P).

Los objetivos del estudio fueron los siguientes:

-Objetivo primario: supervivencia global

-Objetivos secundarios: reducciones predefinidas del dolor, una mejora en la calidad de vida, una reducción en los niveles séricos de PSA de al menos 50 % y respuestas objetivas del tumor.

Characteristic	Docetaxel Every 3 Wk	Weekly Docetaxel	Mitoxantrone Every 3 Wk
No. randomized	335	334	337
Ineligible (%)	12	12	12
Age			
Median (yr)	68	69	68
Range (yr)	42–92	36–92	43–86
≥75 Yr (%)	20	21	20
Gleason score (%)			
≤7	42	40	42
8–10	31	31	28
Not available	26	29	30
Prior treatment (%)			
Prostatectomy	19	24	21
Radiotherapy	52	44	51
Estramustine	19	18	20
Hormonal manipulations (%)†			
1	9	8	6
2	68	72	69
>2	23	21	25
Karnofsky performance-status score ≤70% (%)	13	12	14
Pain (%)‡	45	45	46
Serum PSA			
Median (ng/ml)	114	108	123
≥20 ng/ml (%)	87	84	89
Extent of disease (%)			
Bone metastases	90	91	92
Visceral disease	22	24	22
Measurable lesions	40	39	40
Evidence of progression at entry (%)§			
Bone scan	71	69	69
Increase in measurable lesions	28	30	28
Increase in nonmeasurable lesions	13	16	15
Increased PSA	72	66	68

* All patients were included in the intention-to-treat analysis. Because of rounding, not all percentages total 100.

† Hormonal manipulation was defined as bilateral orchiectomy or hormone therapy.

‡ Pain was defined by a score of 2 or more on the Present Pain Intensity scale or an analgesic score of at least 10.

§ Patients may have more than one indication for progression of disease.

Tabla 8. Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo TAX 327 (56).

En comparación con la tasa de supervivencia en el grupo de mitoxantrona, la tasa de supervivencia fue significativamente mayor ($P = 0.009$) en el grupo que recibió docetaxel cada tres semanas, pero no en el grupo que recibió docetaxel semanalmente ($P = 0.36$). La duración media de supervivencia fue de 18.9 meses (intervalo de confianza del 95%, 17.0 a 21.2) en el grupo que recibió docetaxel cada 3 semanas, 17.4 meses (intervalo de confianza del 95%, 15.7 a 19.0) en el grupo que recibió docetaxel semanal, y 16,5 meses (intervalo de confianza del 95%, 14,4 a 18,6) en el grupo de mitoxantrona. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los tres grupos se muestran en la figura 7.

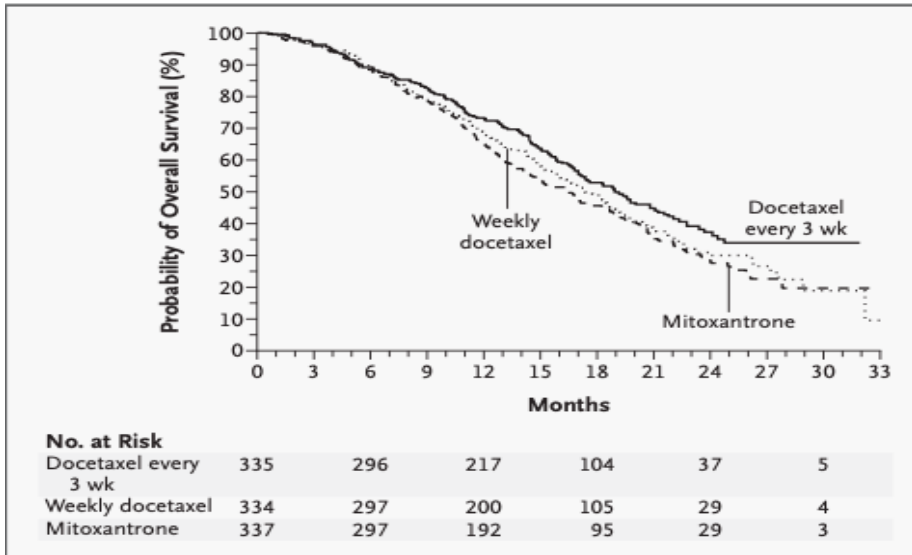


Figura 7. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los tres grupos de TAX 327 (56).

El aumento del PSA en sangre como único indicador de progresión fue un factor favorable. El análisis post hoc indicó que una puntuación alta de Gleason (8, 9 o 10) era un factor de mal pronóstico para la supervivencia. El beneficio en supervivencia de docetaxel administrado cada tres semanas fue consistente en todos los subgrupos.

La reducción del dolor, medida a través de la escala Present Pain Intensity (PPI) del cuestionario McGill-Melzack, fue más frecuente entre los pacientes que recibieron docetaxel cada tres semanas que entre los tratados con mitoxantrona (35% vs. 22 %, $P = 0.01$).

Las tasas de respuesta de PSA fueron significativamente más altas en los grupos de docetaxel (45% en el grupo que recibió docetaxel cada tres semanas y 48% en el grupo que recibió docetaxel semanal, $P < 0.001$ para ambas comparaciones) que en el grupo de mitoxantrona (32%).

I. INTRODUCCIÓN

Aunque los pacientes con lesiones medibles de tejidos blandos que recibieron docetaxel cada tres semanas tuvieron una tasa de respuesta tumoral algo más alta que aquellos pacientes que recibieron mitoxantrona cada tres semanas (12 % frente a 7 %, $P = 0,11$), esta diferencia no fue significativa.

Respecto a los efectos adversos, hubo una mayor incidencia de eventos cardíacos entre los pacientes que recibieron mitoxantrona. La mayoría de los otros tipos de eventos adversos fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron docetaxel, y no hubo una tendencia hacia una frecuencia más baja con docetaxel semanal que con docetaxel administrado cada tres semanas. Los eventos adversos de bajo grado que ocurrieron en al menos el 15 % de los pacientes en uno de los grupos, incluyeron fatiga, náuseas o vómitos o ambos, alopecia, diarrea, cambios en las uñas, neuropatía sensorial, anorexia, cambios en el gusto, estomatitis, disnea, lagrimeo, edema periférico y epistaxis

Más pacientes en los grupos de docetaxel que en el grupo de mitoxantrona tuvieron al menos un evento adverso grave, con tasas de 26% entre los del grupo que recibió docetaxel cada tres semanas, 29 % entre los que recibieron docetaxel semanal y 20% entre los que recibieron mitoxantrona.

Más pacientes en el grupo de mitoxantrona interrumpieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad que en el caso de los grupos de docetaxel.

En cuanto a calidad de vida, que fue evaluada mediante la escala FACT-P, el porcentaje de pacientes que tuvieron una mejora fue similar en los dos grupos de docetaxel (22% en el grupo que recibió docetaxel cada tres semanas y 23% en el grupo que recibió docetaxel semanal) y significativamente mayor que en el grupo de mitoxantrona (13%; $P = 0.009$ y $P = 0.005$, respectivamente).

Estos resultados fueron mantenidos con el tiempo, demostrándose en el update del ensayo TAX- 327 publicado en el año 2008 (86).

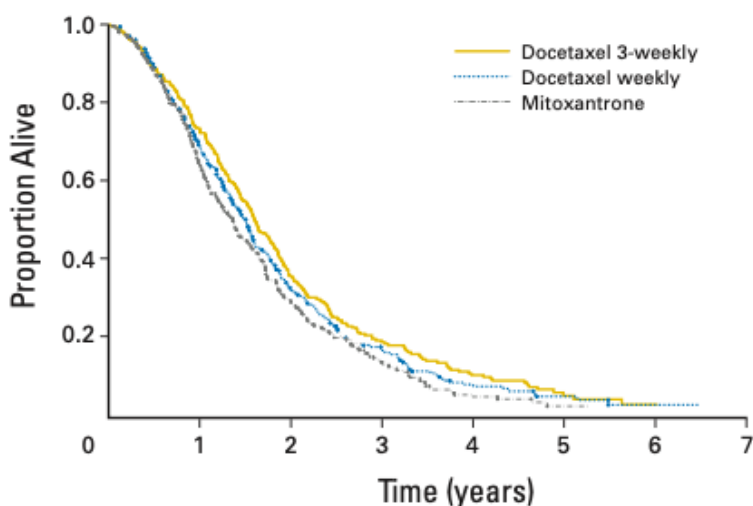


Figura 8. Datos actualizados en SG del Update de TAX-327 (86).

1.7.1.2. Ensayo clínico SWOG. Docetaxel y estramustina frente a mitoxantrona

En el año 2004 se publican en el New England Journal of Medicine, los resultados del ensayo clínico SWOG. Se trata de un estudio en fase 3 donde se aleatorizaron 770 hombres a uno de dos tratamientos, cada uno administrado en ciclos de 21 días: 280 mg de estramustina tres veces al día en los días 1 a 5, 60 mg de docetaxel por metro cuadrado de superficie corporal en el día 2 y 60 mg de dexametasona en tres dosis divididas antes de docetaxel, o bien el brazo control, 12 mg de mitoxantrona por metro cuadrado en el día 1 más 5 mg de prednisona dos veces al día.

La terapia antiandrogénica se tenía que suspender antes de la inclusión, al menos seis semanas antes en el caso de nilutamida o bicalutamida y cuatro semanas antes en el caso de flutamida u otra terapia hormonal secundaria. Los pacientes continuaron tomando agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina durante todo el tratamiento del estudio. Los pacientes debían suspender los bifosfonatos al menos 28 días antes de la inclusión. Se permitió la radioterapia previa o una terapia sistémica previa (excepto estramustina, taxanos, antraciclinas o mitoxantrona) si al menos habían transcurrido cuatro semanas desde la finalización de esa terapia. También se requirió una función renal, hepática y cardíaca adecuada y una puntuación del estado funcional SWOG (SWOG performance status) de 0 a 2 (se permitió un estado funcional de 3 si la puntuación se debía a dolor óseo). Los pacientes no eran candidatos a inclusión, si habían recibido tratamiento previo con radioisótopos o anticoagulantes, si tenían tromboflebitis activa o hipercoagulabilidad, antecedentes de embolia pulmonar, derrames pleurales o ascitis.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con los siguientes factores: tipo de progresión (es decir, progresión radiológica frente a progresión bioquímica), grado de dolor óseo de acuerdo con los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer y puntuación de estado funcional SWOG (SWOG performance status).

I. INTRODUCCIÓN

Characteristic	Docetaxel and Estramustine	Mitoxantrone and Prednisone
No. randomized	386	384
No. eligible	338	336
Age (yr)		
Median	70	70
Range	47–88	43–87
Race or ethnic group (%)*		
White	86	82
Black	12	15
Hispanic	7	6
Asian	1	1
Unknown	1	1
SWOG performance-status score (%)		
0 or 1	90	88
2 or 3	10	12
Type of progression (%)		
Measurable or able to be evaluated	81	82
Increased PSA only	19	18
PSA (ng/ml)		
Median	84	90
Range	0.1–10,820	0.1–8378
Sites of disease (%) *		
Bone	84	88
Soft tissue		
Lymph node	24	26
Liver	8	9
Lung	10	10
Bone pain (%)		
Grade <2	64	64
Grade ≥2	36	36

Tabla 9. Características basales ensayo clínico SWOG (80).

Los eventos adversos se evaluaron mediante los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer, versión 2.0 (CTCAE). Las pruebas de imagen se repitieron cada seis ciclos y si fueron positivas, se repitieron cada tres ciclos.

-El **objetivo primario** era la supervivencia global.

-Los **objetivos secundarios** fueron supervivencia libre de progresión, tasas de respuesta objetiva y disminuciones posteriores al tratamiento de al menos 50 % en los niveles séricos de PSA.

Resultados

Los resultados demostraron que la mediana de **supervivencia** fue de 17.5 meses entre los pacientes asignados a docetaxel y estramustina y 15.6 meses entre los pacientes asignados a mitoxantrona y prednisona ($P = 0.02$) (Figura 9); la Hazard ratio correspondiente para la muerte fue de 0,80 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 0,67 a 0,97).

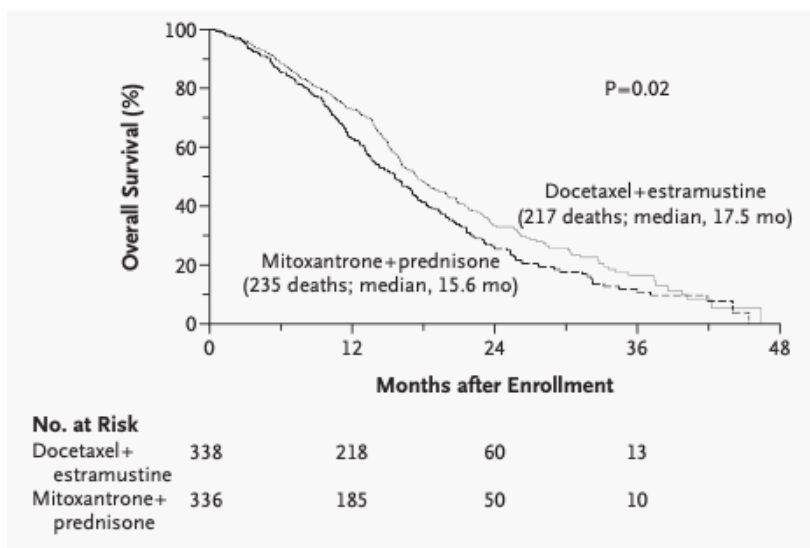


Figura 9. Tasas de supervivencia ensayo clínico SWOG: supervivencia media estimada entre varones con cáncer de próstata andrógeno-independiente tratados con mitoxantrona y prednisona o docetaxel y estramustina (80).

La mediana del **tiempo hasta la progresión** fue de 6,3 meses en el grupo que recibió docetaxel y estramustina y 3,2 meses en el grupo que recibió mitoxantrona y prednisona ($P < 0,001$).

Las **respuestas de PSA de al menos 50 %** ocurrieron con mayor frecuencia después del tratamiento con docetaxel y estramustina (155 de 309 pacientes, o 50 %) que después del tratamiento con mitoxantrona y prednisona (82 de 303 pacientes, o 27 %; $P < 0.001$).

Respecto a las **tasas de respuesta objetiva**, se produjo una respuesta parcial en la enfermedad medible en el 17 % de los pacientes en el grupo que recibió docetaxel y estramustina (17 de 103,4 sin confirmar) y el 11 % de los pacientes en el grupo que recibió mitoxantrona y prednisona (10 de 93,4 sin confirmar) Esta diferencia no fue significativa ($P = 0,30$).

No hubo diferencias significativas en el alivio del dolor, según lo informado por los pacientes, entre los dos grupos (estos datos no fueron publicados en el artículo).

En cuanto a los efectos adversos, en el grupo que recibió docetaxel y estramustina fueron más frecuentes, en comparación con el grupo que recibió

mitoxantrona y prednisona. El grupo de docetaxel y estramustina tuvo tasas significativamente más altas de neutropenia febril de grado 3 o 4 (5% frente a 2%, $P = 0,01$), eventos cardiovasculares (15% frente a 7%, $P = 0,001$), náuseas y vómitos (20% frente a 5%, $P < 0,001$), trastornos metabólicos (6% frente a 1%, $P < 0,001$) y eventos neurológicos (7% frente a 2%, $P = 0.001$).

1.7.1.3. Docetaxel en CP hormonosensible metastásico de debut: CHAARTED Y STAMPEDE

En 2015 con la publicación de CHAARTED, se demuestra un incremento en supervivencia, venciendo la respuesta limitada de la TDA mediante la asociación de TDA y Docetaxel en pacientes en fase hormonosensible con debut metastásico de alto volumen (metástasis viscerales y 4 o más metástasis óseas, estando una de ellas como mínimo, fuera del esqueleto axial), mejorando la supervivencia global unos 13.6 meses más respecto a TDA en solitario (57.6 meses frente a 44 meses) (87), así como la SLP bioquímica, radiológica y clínica (20.2 frente a 11.7 meses) y mejores respuestas de PSA al año de tratamiento, respecto al brazo control con TDA.

Un año después se publica en ensayo en fase 3 multibrazo STAMPEDE, que incluía pacientes con CP localmente avanzado de alto riesgo, además de metastásicos de debut, consolidando los resultados de CHAARTED (88).

1.7.2. ACETATO DE ABIRATERONA

En el año 2011 se aprueba Acetato de Abiraterona (AA) en la era “postdocetaxel”: es un inhibidor de la enzima CYP17A1 y también de la 17alfa hidroxilasa así como de la 17,20 liasa, que bloquea la síntesis de andrógenos a nivel testicular, suprarrenal e intratumoral.

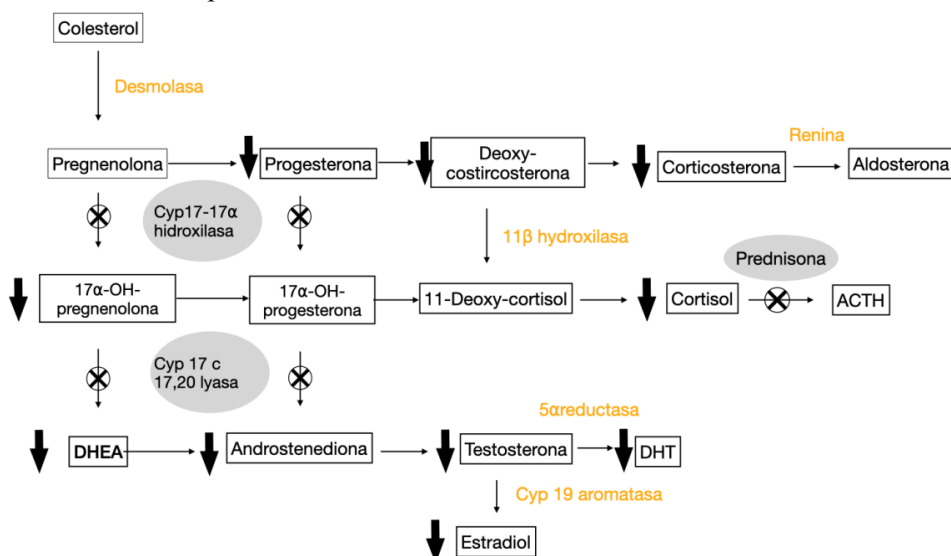


Figura 10. Mecanismo de acción de Acetato de abiraterona.
 Autor: Ana Victoria Ojeda Claro.

Fue aprobada por EMA y FDA en pacientes con CPRC postdocetaxel tras en el ensayo clínico en fase III COU-AA-301, mejorando la SG respecto a placebo (14,8 meses frente a 10,9 meses). También fueron superiores los objetivos secundarios como tiempo hasta progresión PSA, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta de PSA (89).

En el año 2012 aprobaron AA en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente tras el ensayo COU-AA-302, consiguiendo una OS de 34.7 meses frente a 30,3 meses en el brazo placebo asociado a prednisona, en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos (90). Este estudio demostró aumento en la supervivencia libre de progresión radiológica con el tratamiento de AA asociado a prednisona, así como mejora en el tiempo a deterioro sintomático, tiempo a progresión del dolor y supervivencia libre de progresión de PSA (91).

A continuación se resumen los ensayos clínicos pivotaes.

1.7.2.1.-COU-AA-301. Acetato de abiraterona tras progresión a Docetaxel

Se trata de un estudio en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes incluidos tenían que haber recibido previamente docetaxel y presentar progresión bioquímica (PSA) o radiológica y tener un ECOG PS de 2 o menos. Los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y perfil de transaminasas normal podían ser también incluidos.

La estratificación de los pacientes fue realizada mediante edad, ECOG, nivel del peor dolor según BPI-SF en las 24 horas previas, número de líneas de quimioterapia previa y tipo de progresión a la misma (bioquímica, radiológica o ambas).

I. INTRODUCCIÓN

Characteristic	Abiraterone Acetate (N = 797)	Placebo (N = 398)
Age		
Median (range) — yr	69 (42–95)	69 (39–90)
≥75 yr — no. of patients/total no. (%)	220/797 (28)	111/397 (28)
Disease location — no. of patients/total no. (%)		
Bone	709/797 (89)	357/397 (90)
Node	361/797 (45)	164/397 (41)
Liver	90/797 (11)	30/397 (8)
BPI-SF score for pain†		
No. of patients	792	394
Median score (range)	3.0 (0–10)	3.0 (0–10)
No. of previous cytotoxic chemotherapy regimens — no. of patients/total no. (%)		
1	558/797 (70)	275/398 (69)
2	239/797 (30)	123/398 (31)
ECOG performance status — no. of patients/total no. (%)		
0 or 1	715/797 (90)	353/398 (89)
2	82/797 (10)	45/398 (11)
Prostate-specific antigen		
No. of patients	788	393
Median (range) — ng/ml	128.8 (0.4–9253.0)	137.7 (0.6–10114.0)

Tabla 10. Características basales de los pacientes del COU AA 301 (89).

Los pacientes recibieron 1 g de AA (administrado como cuatro comprimidos de 250 mg) o cuatro comprimidos de placebo por vía oral, una vez al día al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida, con prednisona a una dosis de 5 mg por vía oral dos veces al día.

Los pacientes fueron excluidos si tenían niveles anormales de transaminasas, enfermedad grave coexistente (no oncológica), hepatitis viral activa o enfermedad hepática crónica, hipertensión no controlada, antecedentes de disfunción suprarrenal o hipofisaria clínicamente significativa, enfermedad cardíaca o terapia previa con ketoconazol.

Se aleatorizaron 1.195 pacientes para recibir AA más prednisona (797 pacientes) o placebo más prednisona (398 pacientes). La mediana de seguimiento fue de 12.8 meses. La mayoría de los pacientes (67%) presentaban progresión radiológica a tratamiento previo en la inclusión en el estudio.

Los **objetivos** del estudio fueron:

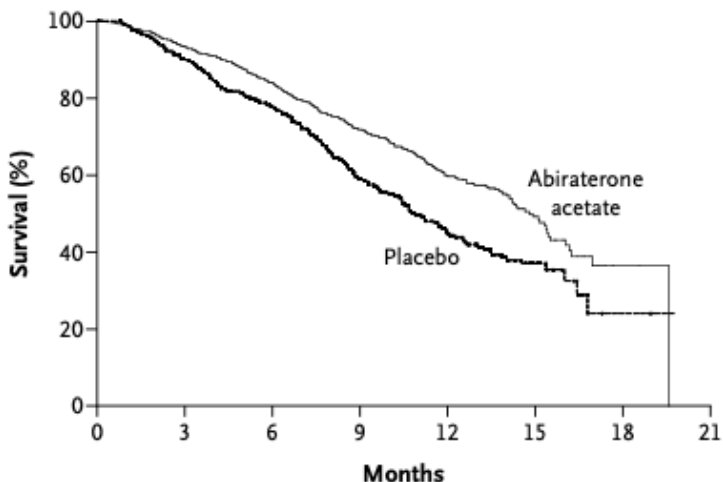
-Primarios: SG

-Secundarios: Tasa de respuesta de PSA, tiempo a progresión de PSA, SLP radiológica.

Resultados del estudio:

La mediana de supervivencia global fue de 14.8 meses en el grupo de acetato de abiraterona y 10.9 meses en el grupo de placebo.

A Overall Survival



No. at Risk

Abiraterone acetate	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

Figura 11. Tasas de supervivencia global COU AA 301 (89).

En el brazo de AA más placebo se demostró aumento de la **supervivencia global** en todos los subgrupos. AA redujo el riesgo de muerte un 35.4% en comparación con placebo.

Al demostrar los resultados en SG se abrió el ciego y los pacientes en el brazo placebo que cumplían los criterios del protocolo del estudio, fueron tratados con AA.

I. INTRODUCCIÓN

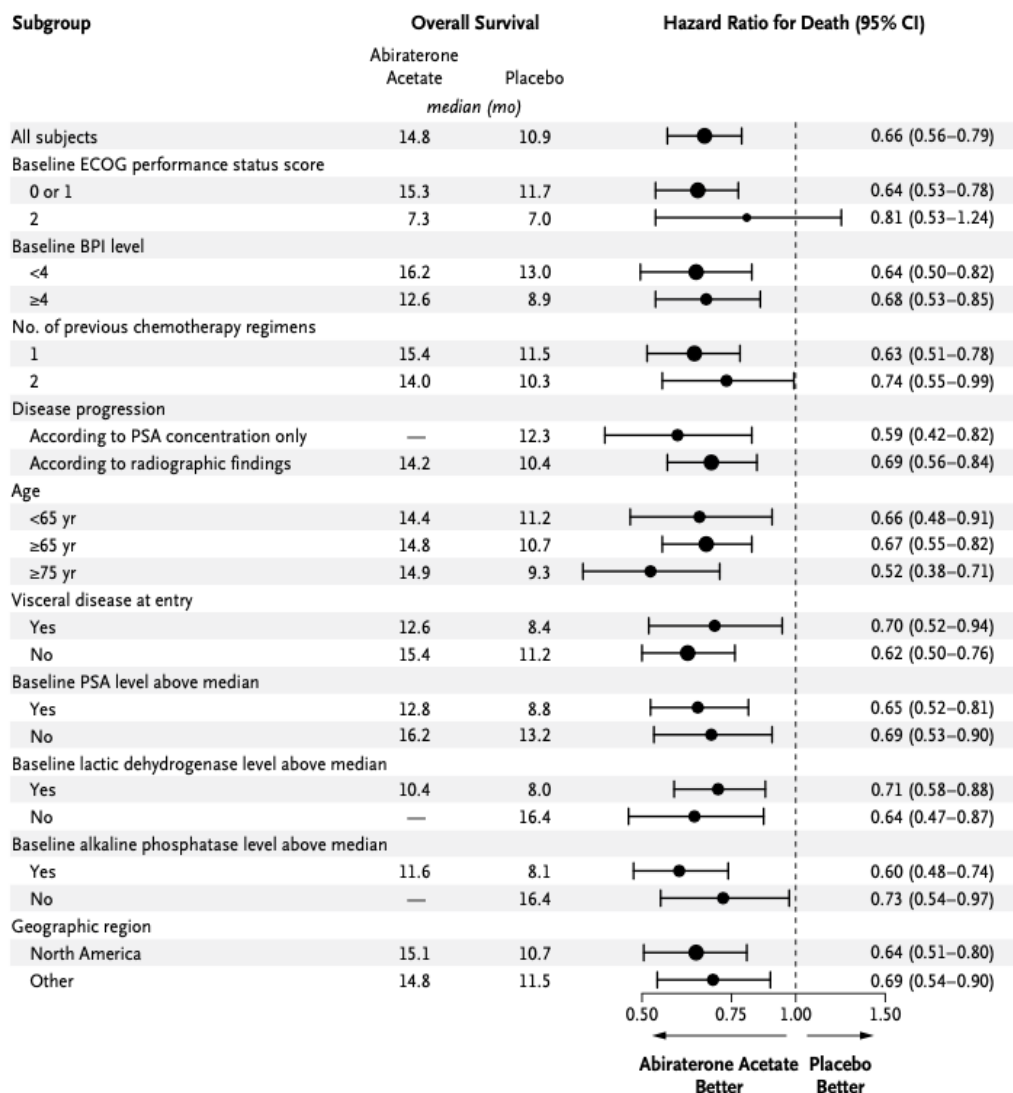


Figura 12. Análisis de subgrupos COU AA 301 (89).

Todos los **objetivos secundarios** analizados demostraron la superioridad de acetato de abiraterona sobre el placebo, incluida la tasa de respuesta de PSA (29% frente a 6%, $P < 0.001$), la tasa de respuesta objetiva sobre criterios RECIST, entre pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio (14% frente a 3%, $P < 0.001$), tiempo hasta la progresión del PSA (10,2 meses frente a 6,6 meses) y mediana de supervivencia libre de progresión según la evidencia radiológica (5,6 frente a 3,6 meses).

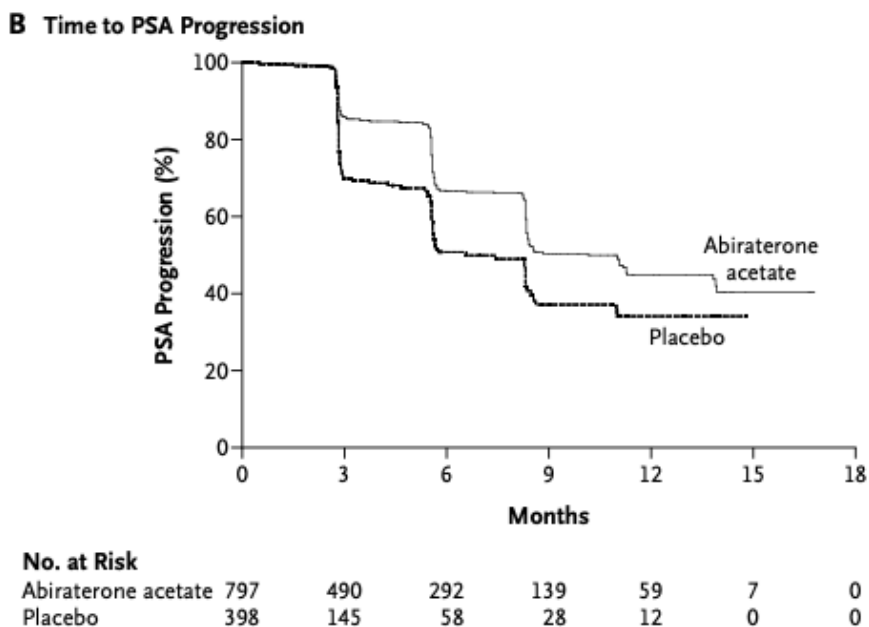


Figura 13. Tiempo a progresión de PSA. COU AA 301 (89).

Acetato de abiraterona se asoció con una reducción del 42% en el riesgo de progresión de la enfermedad respecto a la concentración del PSA (Hazard ratio, 0,58; IC del 95%, 0,46 a 0,73; $P < 0,001$) y también se asoció a una reducción del 33% en el riesgo de progresión radiológica (Hazard ratio 0.67; IC del 95%, 0.58 a 0.78; $P < 0.001$).

La evaluación de **otros objetivos exploratorios** en el análisis intermedio, también favoreció a acetato de abiraterona en relación con el placebo, incluido el tiempo hasta que los pacientes tuvieron un ERE (9,9 frente a 4,9 meses) y la tasa de paliación del dolor.

Los **efectos adversos** más frecuentes tuvieron tasas similares en ambos brazos (AA y placebo), siendo la mayoría de grado 1 o 2: fatiga, dolor de espalda, náuseas, estreñimiento, dolor óseo y artralgia.

La infección de tracto urinario (ITU) fue más frecuente en el brazo de AA, siendo de grado 1-2.

Las tasas de EA que llevaron a la discontinuación, modificación o cese de tratamiento fueron similares en ambos grupos.

Los EA asociados con niveles elevados de mineralocorticoides debido al bloqueo del CYP17 (retención de líquidos, edema, hipocaliemia e hipertensión), así como trastornos cardíacos y anomalías en las pruebas de función hepática, se consideraron de especial interés y fueron más comunes en el grupo de AA que en el grupo de placebo (55% frente a 43%, $P < 0.001$).

I. INTRODUCCIÓN

Los eventos cardíacos (principalmente de grado 1 o 2) ocurrieron con una tasa más alta en el grupo de AA que en el grupo de placebo (13% frente a 11%, $P = 0.14$), pero la diferencia no fue significativa. Los eventos cardíacos más frecuentes fueron taquicardia (3% en el grupo de acetato de abiraterona y 2% en el grupo placebo, $P = 0.22$) y fibrilación auricular (2% y 1%, respectivamente; $P = 0.29$). Todos los eventos de taquicardia fueron de grado 1 o 2; Los episodios de fibrilación auricular fueron de grado 3 o inferior. A pesar de la incidencia ligeramente mayor de eventos cardíacos en el grupo de acetato de abiraterona que en el grupo de placebo, no hubo un aumento significativo en los eventos cardíacos fatales (1.1%, frente a 1.3% en el grupo de placebo).

No ocurrieron EA de grado 4 en más del 2% de los pacientes en ninguno de los grupos de tratamiento.

Event	Abiraterone Acetate (N = 791)			Placebo (N = 394)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
	<i>number (percent)</i>					
Anemia	178 (23)	51 (6)	8 (1)	104 (26)	23 (6)	6 (2)
Thrombocytopenia	28 (4)	8 (1)	3 (<1)	13 (3)	1 (<1)	1 (<1)
Neutropenia	7 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	139 (18)	5 (1)	0	53 (14)	5 (1)	0
Fatigue	346 (44)	64 (8)	2 (<1)	169 (43)	36 (9)	3 (1)
Asthenia	104 (13)	18 (2)	0	52 (13)	7 (2)	1 (<1)
Back pain	233 (30)	44 (6)	3 (<1)	129 (33)	37 (9)	1 (<1)
Nausea	233 (30)	12 (2)	1 (<1)	124 (32)	10 (3)	0
Vomiting	168 (21)	13 (2)	1 (<1)	97 (25)	11 (3)	0
Hematuria	65 (8)	11 (1)	0	31 (8)	9 (2)	0
Abdominal pain	95 (12)	16 (2)	0	44 (11)	6 (2)	0
Pain in arm or leg	134 (17)	18 (2)	1 (<1)	79 (20)	20 (5)	0
Dyspnea	102 (13)	8 (1)	2 (<1)	46 (12)	7 (2)	2 (<1)
Constipation	206 (26)	8 (1)	0	120 (31)	4 (1)	0
Pyrexia	71 (9)	3 (<1)	0	35 (9)	5 (1)	0
Arthralgia	215 (27)	33 (4)	0	89 (23)	16 (4)	0
Urinary tract infection	91 (12)	17 (2)	0	28 (7)	2 (<1)	0
Pain	13 (2)	5 (1)	0	19 (5)	6 (2)	1 (<1)
Bone pain	194 (25)	42 (5)	2 (<1)	110 (28)	25 (6)	4 (1)
Fluid retention and edema	241 (31)	16 (2)	2 (<1)	88 (22)	4 (1)	0
Hypokalemia	135 (17)	27 (3)	3 (<1)	33 (8)	3 (1)	0
Cardiac disorder*	106 (13)	26 (3)	7 (1)	42 (11)	7 (2)	2 (<1)
Liver-function test abnormalities	82 (10)	25 (3)	2 (<1)	32 (8)	10 (3)	2 (<1)
Hypertension	77 (10)	10 (1)	0	31 (8)	1 (<1)	0

Tabla 11. Efectos adversos COU AA 301 (89).

AA se ha relacionado con la alteración del perfil bioquímico hepático, sin embargo estas alteraciones ocurrieron en proporciones similares en ambos brazos. Una proporción menor de pacientes en el grupo de acetato de abiraterona tuvo un evento adverso que resultó en la muerte respecto al grupo de placebo (12% frente a 15%).

1.7.2.2. COU-AA-302. Acetato de abiraterona predocetaxel

Se trata de un estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego, en el que se randomizaron 1.088 pacientes para recibir acetato de abiraterona (1000 mg) más prednisona (5 mg dos veces al día) o placebo más prednisona. Los pacientes candidatos debían ser mayores de 18 años y estar diagnosticados de CPRC metastásico, presentar ECOG 0-1, presentar escasos síntomas o ser asintomáticos (evaluado mediante la escala de dolor BPI-SF). Los pacientes con metástasis viscerales que hubieran recibido tratamiento previo con ketokonazol más de 7 días, fueron excluidos. Las características basales se recogen en la tabla 12.

I. INTRODUCCIÓN

	Abiraterone– Prednisone (N = 546)	Prednisone Alone (N = 542)
Age (yr)		
n	546	542
<65	135 (25%)	155 (29%)
65–69	112 (21%)	103 (19%)
70–74	114 (21%)	119 (22%)
≥75	185 (34%)	165 (30%)
Median	71.0	70.0
Range	44–95	44–90
Gleason score at initial diagnosis		
n	488	508
≤7	225 (46%)	254 (50%)
≥8	263 (54%)	254 (50%)
Previous cancer therapy		
n	544	542
Surgery	256 (47%)	244 (45%)
Radiotherapy	283 (52%)	303 (56%)
Hormonal	544 (100%)	542 (100%)
Other	82 (15%)	63 (12%)
PSA at initial diagnosis (ng/ml)		
n	470	454
Median	22.3	21.0
Range	0.4–5036.0	0.3–9726.3
Extent of disease		
n	542	540
Bone only	274 (51%)	267 (49%)
>10 bone metastases	264 (49%)	253 (47%)
Soft tissue or node	267 (49%)	271 (50%)
Other	4 (0.7%)	7 (1.3%)
Time from initial diagnosis to first dose (yr)		
n	542	540
Median	5.5	5.1
Range	<1–28.0	<1–28.0
Time from LHRH to first dose (months)		
n	530	526
Median	40.4	40.8
Range	1.6–225.6	1.9–260.9
Baseline PSA (ng/ml)		
n	546	539
Median	42.0	37.7
Range	0.0–3927.4	0.7–6606.4
Baseline alkaline phosphatase (IU/l)		
n	546	539
Median	93.0	90.0
Range	32–1927	21–3056
Baseline lactate dehydrogenase (U/l)		
n	543	536
Median	187.0	184.0
Range	60–871	87–781
Screening BPI-SF pain score (worst pain over last 24 hours)		
n	532	522
0–1	353 (66%)	336 (64%)
2–3	169 (32%)	170 (33%)
≥4	10 (2%)	16 (3%)
Median	0.0	0.0
Range	0–10	0–9

Tabla 12. Características basales de COU AA 302 (90).

Del total de 1.088 pacientes, se aleatorizaron para recibir abiraterona más prednisona 546 pacientes y para recibir placebo más prednisona 542 pacientes, siendo la mediana de seguimiento de 22,2 meses. Las pruebas de imagen (TAC o RMN y GO) se realizaron cada 8 semanas durante las primeras 24 semanas y después cada 12 semanas.

Objetivos del estudio:

-Primarios: SG, SLP radiológica.

-Secundarios: Tiempo hasta uso de opiáceos por dolor oncológico, tiempo hasta el inicio de quimioterapia, tiempo a empeoramiento de ECOG y tiempo a progresión de PSA.

-Exploratorios: tasa de respuesta de PSA, tasa de respuesta objetiva según criterios RECIST y QoL relacionada con la salud.

Resultados

SLP radiológica

En el momento del primer análisis, el tratamiento con abiraterona más prednisona, en comparación con placebo más prednisona, dio como resultado una reducción del 57% en el riesgo de progresión radiológica o muerte (mediana no alcanzada frente a mediana de 8,3 meses; Hazard ratio para abiraterona-prednisona frente a prednisona-placebo 0.43; IC del 95%, 0.35 a 0.52; P <0.001). En el momento del segundo análisis intermedio, el tiempo medio hasta la supervivencia libre de progresión radiológica sobre la base de la evaluación del investigador fue de 16,5 meses en el grupo de abiraterona-prednisona y 8,3 meses en el grupo de prednisona sola (Hazard ratio, 0.53; IC 95%, 0.45 a 0.62; P <0.001).

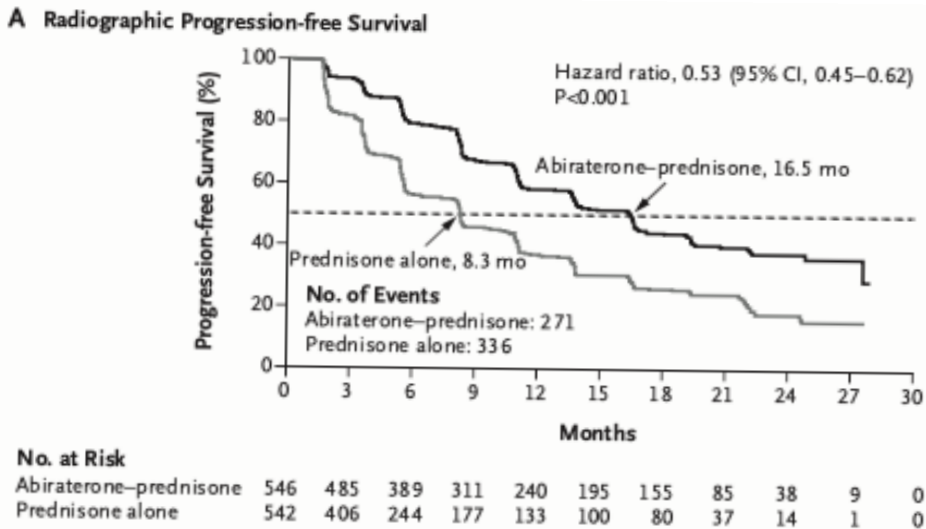


Figura 14. Supervivencia libre de progresión radiológica en el ensayo COU AA 302 (90).

Los resultados fueron reproducibles en todos los subgrupos.

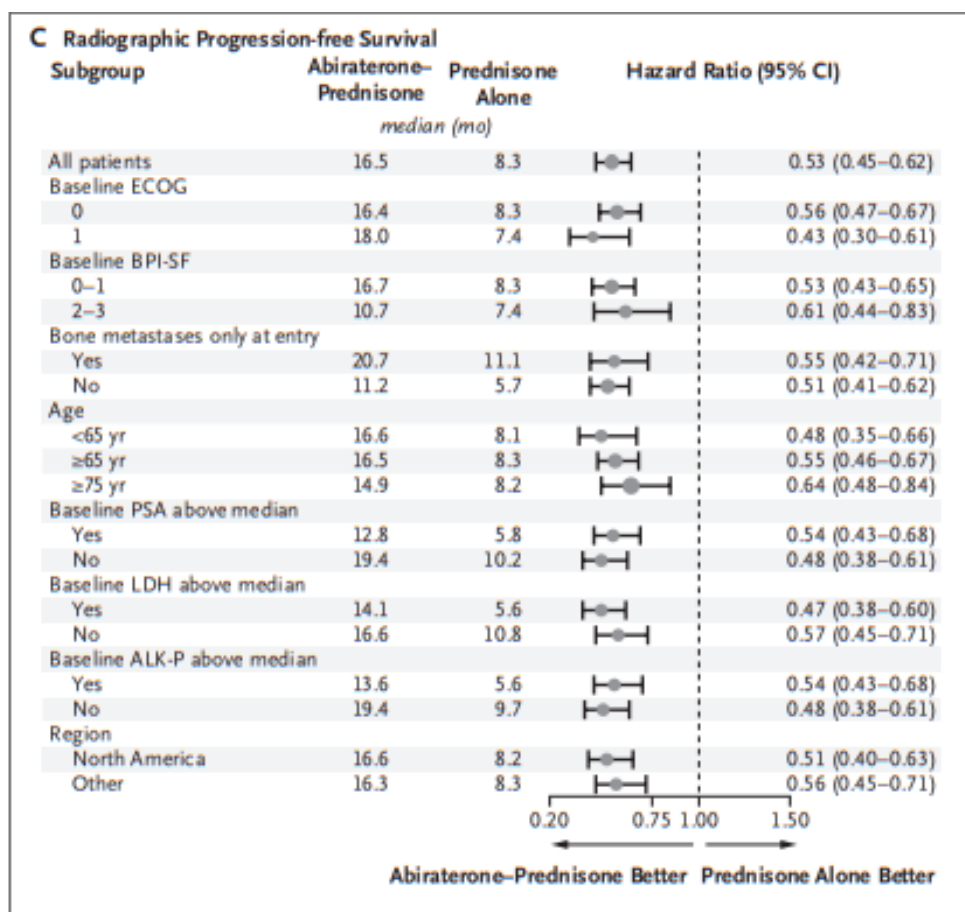


Figura 15. Supervivencia libre de progresión radiológica en los distintos subgrupos. COU AA 302 (90).

Supervivencia global

La supervivencia global media no se alcanzó para el grupo de abiraterona-prednisona y fue de 27,2 meses (IC 95%, 26,0 a no alcanzado) en el grupo de prednisona-placebo. Hubo una disminución del 25% en el riesgo de muerte en el grupo de abiraterona-prednisona y una tendencia fuerte hacia el aumento de SG con AA-prednisona en todos los subgrupos, lo que llevó al crossover de los pacientes en el brazo placebo, pasando a iniciar tratamiento con AA.

End Point	Abiraterone– Prednisone (N=546)	Prednisone Alone (N=542)	Value (95% CI)†	P Value
Secondary end points				
Median time to opiate use for cancer-related pain — mo	NR	23.7	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Median time to initiation of cytotoxic chemotherapy — mo	25.2	16.8	0.58 (0.49–0.69)	<0.001
Median time to decline in ECOG performance score by ≥ 1 point — mo	12.3	10.9	0.82 (0.71–0.94)	0.005
Median time to PSA progression — mo‡	11.1	5.6	0.49 (0.42–0.57)	<0.001
Exploratory end points§				
Median time to increase in pain — mo¶	26.7	18.4	0.82 (0.67–1.00)	0.049
Median time to functional-status decline measured as FACT-P total score — mo	12.7	8.3	0.78 (0.66–0.92)	0.003
Patients with decline of $\geq 50\%$ in PSA level — %**	62	24	2.59 (2.19–3.05)††	<0.001
Patients with a RECIST response — %‡‡				
Defined objective response	36	16	2.27 (1.59–3.25)††	<0.001
Stable disease	61	69		
Progressive disease	2	15		

Tabla 13. Supervivencia global según subgrupos COUAA 302 (90).

Respecto a los **objetivos secundarios**, en el brazo de Abiraterona - prednisona disminuyó el riesgo de empeoramiento (≥ 1 punto) del ECOG un 18% más que en el brazo placebo (tiempo de disminución, 12.3 frente a 10.9 meses; Hazard ratio de disminución, 0.82; IC 95%, 0,71 a 0,94; P = 0,005).

La mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia fue de 25.2 meses en el grupo de abiraterona-prednisona y 16.8 meses en el grupo de prednisona-placebo (Hazard ratio, 0.58; IC 95%, 0.49 a 0.69; P <0.001). También se describió un retraso significativo en el tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico con AA.

El tiempo medio para la progresión del PSA fue de 11.1 meses en el grupo de abiraterona-prednisona y 5.6 meses en el grupo de prednisona-placebo, con una reducción del 51% en el riesgo (Hazard ratio, 0.49; IC del 95%, 0.42 a 0.57; P <0.001).

En todos los objetivos exploratorios hubo una mejoría significativa con AA respecto a placebo.

Seguridad

Se notificaron eventos adversos de grado 3 o 4 en el 48% de los pacientes en el grupo de abiraterona-prednisona y en el 42% de los pacientes en el grupo de prednisona-placebo; Se informaron eventos adversos graves en el 33% y el 26% de los pacientes, y eventos adversos que causaron la muerte en el 4% y el 2% de los pacientes, respectivamente.

I. INTRODUCCIÓN

Adverse Event	Abiraterone–Prednisone	Prednisone Alone
	(N = 542)	(N = 540)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	537 (99)	524 (97)
Grade 3 or 4 adverse event	258 (48)	225 (42)
Any serious adverse event	178 (33)	142 (26)
Adverse event leading to treatment discontinuation	55 (10)	49 (9)
Adverse event leading to death*	20 (4)	12 (2)
Adverse event of grade 1–4 in ≥15% of patients in either group		
Fatigue	212 (39)	185 (34)
Back pain	173 (32)	173 (32)
Arthralgia	154 (28)	129 (24)
Nausea	120 (22)	118 (22)
Constipation	125 (23)	103 (19)
Hot flush	121 (22)	98 (18)
Diarrhea	117 (22)	96 (18)
Bone pain	106 (20)	103 (19)
Muscle spasm	75 (14)	110 (20)
Pain in extremity	90 (17)	85 (16)
Cough	94 (17)	73 (14)

Tabla 14. Efectos adversos COU AA 302 (90).

La fatiga, la artralgia y el edema periférico son los efectos adversos (EA) que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de abiraterona-prednisona, que en el grupo de prednisona-placebo. Se notificaron EA de grado 3 o 4, como hepatotoxicidad, que consistían principalmente en una elevación reversible de los niveles de transaminasas, en el 8% de los pacientes en el grupo de abiraterona-prednisona y en el 3% de los pacientes en el grupo de prednisona-placebo. Ningún paciente en ninguno de los grupos del estudio murió por EA relacionados con la hepatotoxicidad. La proporción de pacientes con EA de grado 3-4 fue similar en ambos brazos del estudio.

Un total de 19% de los pacientes en el grupo de abiraterona-prednisona y el 12% de los pacientes en el grupo de prednisona-placebo, tuvieron eventos adversos que condujeron al descenso de la dosis o a la interrupción del tratamiento.

Los EA relacionados con los mineralocorticoides fueron más comunes en el grupo de abiraterona-prednisona que en el grupo de prednisona-placebo, incluyendo hipertensión (22% frente a 13%), hipocaliemia (17% frente a 13%) y

retención de líquidos o edema (28 % frente a 24%), y fueron principalmente EA de grado 1 o 2. Las alteraciones de la función hepática (típicamente observadas en los primeros 3 meses de terapia) y los EA cardíacos fueron más comunes en los pacientes tratados con abiraterona que en el grupo de prednisona-placebo. Las anomalías cardíacas tienden a aparecer más tarde.

Adverse Event	Abiraterone–Prednisone (N = 542)		Prednisone Alone (N = 540)	
	Grade 1–4	Grade 3 or 4	Grade 1–4	Grade 3 or 4
Fluid retention or edema	150 (28)	4 (<1)	127 (24)	9 (2)
Hypokalemia	91 (17)	13 (2)	68 (13)	10 (2)
Hypertension	118 (22)	21 (4)	71 (13)	16 (3)
Cardiac disorder†	102 (19)	31 (6)	84 (16)	18 (3)
Atrial fibrillation	22 (4)	7 (1)	26 (5)	5 (<1)
ALT increased	63 (12)	29 (5)	27 (5)	4 (<1)
AST increased	58 (11)	16 (3)	26 (5)	5 (<1)

Tabla 15. Efectos adversos de especial interés en COU AA 302 (90).

1.7.2.3. Update COU AA 302. Análisis final de supervivencia global

Tras un seguimiento medio de 4 años se analizó de nuevo la SG y la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de acetato de abiraterona que en el grupo de placebo (34,7 meses [IC 95% 32 · 7–36 · 8] frente a 30,3 meses).

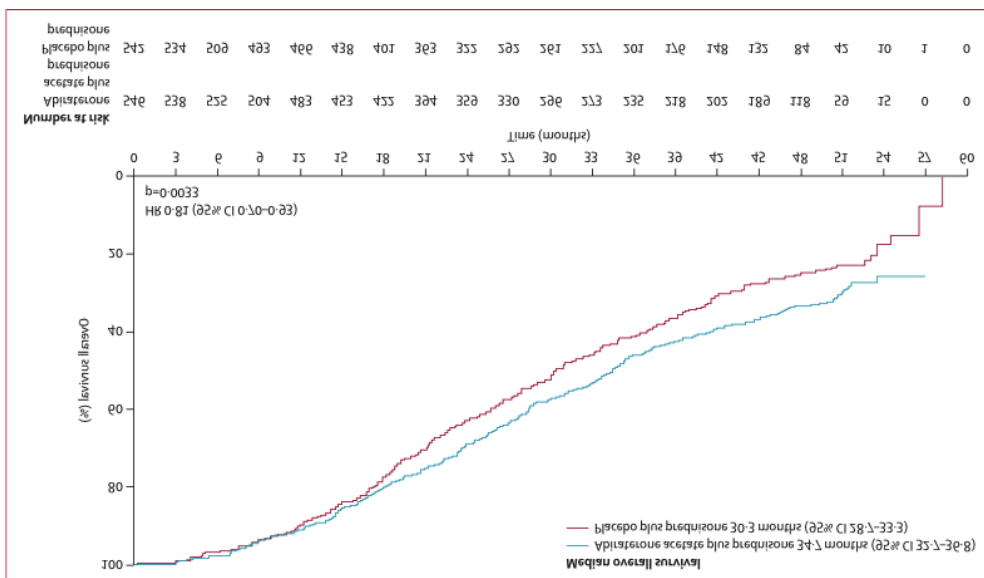


Figura 16. Curvas de supervivencia update COU AA 302 (91).

En el artículo publicado en 2013 por Ferraldeschi y colaboradores (92), ya se hacía referencia a la existencia de ensayos clínicos en pacientes con CP de alto riesgo en fase localizada y en CP hormonosensible metastásico a los que se le administraba AA en esas fases más precoces de la enfermedad.

1.7.2.4. Abiraterona en CP hormonosensible: LATITUDE y STAMPEDE

En el año 2017 se publican los resultados de dos ensayos clínicos en fase 3 que van a cambiar el rumbo del tratamiento y de la secuenciación, administrando AA en fase hormonosensible de la enfermedad con metástasis. El primero de ellos es LATITUDE, un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, en el que se aleatorizaron 1.199 pacientes para recibir la terapia de privación de andrógeno asociada a acetato de abiraterona (1000 mg al día, administrados una vez al día como cuatro tabletas de 250 mg) más prednisona (5 mg al día) (el grupo de abiraterona) o terapia de privación de andrógenos más placebo (el grupo control).

Los **objetivos primarios** fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica. Los resultados demostraron aumento de SG en pacientes con CP de debut metastásico de alto riesgo (debían cumplir 2 de los siguientes criterios: Gleason 8-10, tener 3 ó más metástasis óseas o metástasis viscerales), no tratados previamente con hormonoterapia (93). Además se demostró retraso en la progresión radiológica y bioquímica, en tiempo a progresión del dolor y tiempo de inicio de quimioterapia. La mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de abiraterona que en el grupo placebo (no alcanzado vs. 34,7 meses) (Hazard ratio de muerte, 0,62; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,51 a 0,76; $P < 0,001$). La mediana de la duración de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 33 meses en el grupo de abiraterona y 14,8 meses en el grupo placebo (Hazard ratio de progresión de la enfermedad o muerte, 0,47; IC 95%, 0,39 a 0,55; $P < 0,001$).

En el segundo ensayo STAMPEDE, aleatorizaron a los pacientes en una proporción 1: 1 para recibir TDA solo o TDA asociada a acetato de abiraterona (1000 mg diarios) y prednisolona (5 mg diarios) (terapia combinada). El **objetivo primario** fue la supervivencia global. El resultado primario intermedio fue la supervivencia libre de recurrencia (el fracaso del tratamiento se definió como progresión radiológica, clínica o de PSA, o bien, muerte por cáncer de próstata). Se demostró que con la administración de AA asociado a prednisolona, existía un aumento de SG en pacientes con CP metastásico hormonosensible y además éste ensayo incluyó pacientes con CP localizado de alto riesgo (cT3-4, PSA>40, Gleason 8-10), o con metástasis ganglionares pélvicas (cTxN1M0) (94). Un total de 1.917 pacientes fueron aleatorizados desde noviembre de 2011 hasta enero de 2014. La mediana de seguimiento fue de 40 meses. Hubo 184 muertes en el grupo de combinación en comparación con 262 en el grupo de TDA solo (Hazard ratio, 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,52 a 0,76; $P < 0,001$); la Hazard ratio fue de 0,75 en pacientes con enfermedad no metastásica y de 0,61 en aquellos con enfermedad metastásica. Hubo 248 eventos de fracaso del tratamiento en el grupo

de combinación en comparación con 535 en el grupo de TDA solo (Hazard ratio, 0.29; IC del 95%, 0.25 a 0.34; $P < 0.001$); la Hazard ratio fue de 0.21 en pacientes con enfermedad no metastásica y 0.31 en aquellos con enfermedad metastásica.

Estos dos ensayos van a cambiar el panorama de la secuenciación de tratamiento en el CP avanzado, administrando una nueva terapia potencial en fases más precoces de la enfermedad. En Marzo de 2020 se ha aprobado en nuestro país el tratamiento con AA en fase hormonosensible, pudiéndose aplicar éstos resultados a la práctica clínica real.

1.7.3. ENZALUTAMIDA

Otra potente molécula dirigida al receptor androgénico (RA) es Enzalutamida (ENZA). Se trata de un antiandrógeno de nueva generación que se une al RA inhibiendo la unión a sus ligandos, así como la translocación nuclear del mismo receptor y la capacidad de unión al ADN.

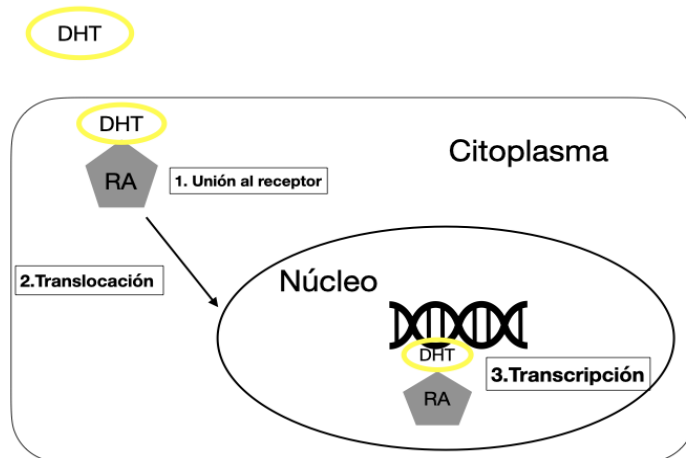


Figura 17. Mecanismo de acción de enzalutamida.

Autor: Ana Victoria Ojeda Claro.

Al igual que ocurrió en el caso de AA, ENZA fue aprobada en 2012 por la FDA para pacientes que habían recibido previamente Docetaxel, tras los resultados del ensayo clínico AFFIRM. Demostrando aumento de SG cuando fue comparado con placebo (13.6 vs 18.4 meses), además mejoró la tasa de respuesta radiológica, la supervivencia libre de progresión radiológica, así como el tiempo a la aparición del primer ERE. EL 54% de los pacientes tratados con ENZA presentaron un descenso de PSA superior al 50% (95).

Posteriormente se aprobó en 2014 para pacientes en fase prequimio tras la publicación del ensayo clínico PREVAIL (96). En este caso la SLP fue de 20 meses respecto a placebo 5.4 meses y la SG mejoró 4 meses respecto a placebo, además los objetivos secundarios también fueron conseguidos (retraso del primer ERE, retraso en inicio de quimioterapia, etc).

1.7.3.1. AFFIRM. Enzalutamida postdocetaxel

Se trata de un estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que compara el tratamiento con enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico que habían sido tratados previamente con uno o dos regímenes de quimioterapia, al menos uno de los cuales contenía docetaxel, cuyos resultados fueron publicados en Agosto de 2012.

Se reclutaron 1.199 pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir enzalutamida en 4 comprimidos de 40mg (800 pacientes) o placebo (399 pacientes). La media de seguimiento fue de 14.4 meses.

Los pacientes fueron estratificados según ECOG PS, según la escala BPI SF y fueron asignados aleatoriamente para recibir enzalutamida (160 mg por vía oral una vez al día en forma de cuatro cápsulas de 40 mg) o cápsulas de placebo, hasta que se constatará progresión radiológica de la enfermedad. El uso concomitante de corticoides estaba permitido pero no era obligatorio.

La respuesta de PSA se definió como una reducción respecto al valor basal, en un 50% o más o un 90% o más, confirmándose con una analítica adicional de PSA unas 3 semanas después. La respuesta objetiva de lesiones en tejidos blandos se definió según los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1. La evaluación de respuesta se hizo mediante la realización de TAC o RMN, para valorar tejidos blandos y la GO para evaluación del hueso.

La respuesta de calidad de vida se definió como una mejora de 10 puntos en la puntuación global de la escala de Evaluación funcional de la terapia para CP (FACT-P), en comparación con la línea de base, en dos mediciones consecutivas obtenidas al menos 3 semanas después.

Los **objetivos del estudio** fueron los siguientes:

-Primarios: SG

-Secundarios: tasa de respuesta de PSA, tasa de respuesta radiológica (RECIST), mejora de calidad de vida (FACT P), SLP radiológica, SLP de PSA y tiempo hasta primer ERE.

Resultados

La mediana de **supervivencia global** fue de 18.4 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 17.3 no alcanzado) en los pacientes que recibieron enzalutamida y 13.6 meses (IC del 95%, 11.3 a 15.8) en los pacientes que recibieron placebo. Enza reducía el riesgo de muerte en un 37% sobre placebo. Tras éstos resultados se decidió abrir el ciego y que los pacientes en brazo placebo iniciaran tratamiento con Enza. El beneficio en SG fue aplicable a todos los subgrupos, incluida la edad, la intensidad del dolor basal, la región geográfica y el tipo de progresión de la enfermedad a la inclusión en el ensayo.

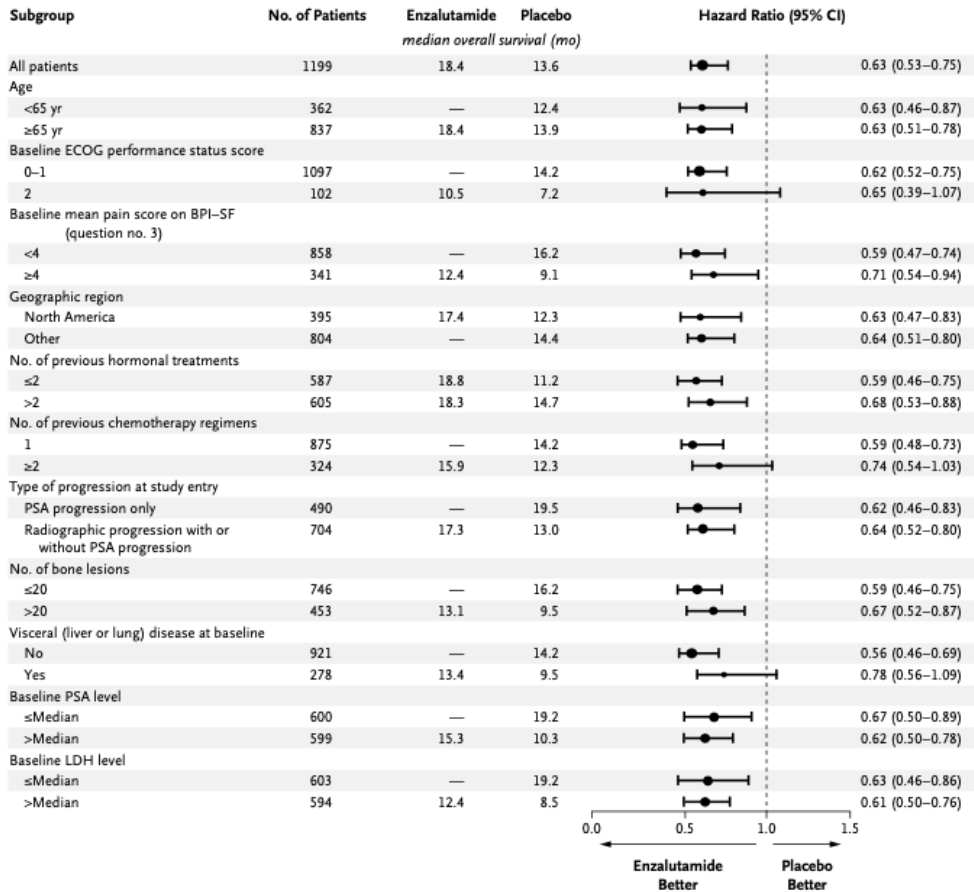


Figura 18. Supervivencia en los distintos subgrupos. AFFIRM (95).

Se demostró la superioridad de enza sobre el placebo para todos los objetivos finales secundarios, incluida la tasa de respuesta de PSA (54% frente a 2%, $P < 0,001$), tasa de respuesta radiológica en tejidos blandos (29% frente a 4%, $P < 0.001$), respuesta de calidad de vida FACT-P (43% frente a 18%, $P < 0.001$), el tiempo hasta la progresión del PSA (8.3 frente a 3.0 meses; Hazard ratio, 0.25; $P < 0.001$), supervivencia libre de progresión radiológica (8.3 frente a 2.9 meses; Hazard ratio, 0.40; $P < 0.001$) y el tiempo hasta el primer ERE (16.7 frente a 13.3 meses; Hazard ratio, 0.69 ; $P < 0.001$).

I. INTRODUCCIÓN

End Point	Enzalutamide (N=800)	Placebo (N=399)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Confirmed PSA decline†				
Patients with ≥1 postbaseline PSA assessment — no. (%)	731 (91)	330 (83)		
PSA response — no./total no. (%)				
Decline ≥50% from baseline	395/731 (54)	5/330 (2)		<0.001
Decline ≥90% from baseline	181/731 (25)	3/330 (1)		<0.001
Soft-tissue objective response				
Patients with measurable disease — no. (%)	446 (56)	208 (52)		
Complete or partial objective response — no./total no. (%)	129/446 (29)	8/208 (4)		<0.001
FACT-P quality-of-life response†				
Patients with ≥1 postbaseline assessment — no. (%)	651 (81)	257 (64)		
Quality-of-life response — no./total no. (%)‡	281/651 (43)	47/257 (18)		<0.001
Progression indicators				
Time to PSA progression — mo			0.25 (0.20–0.30)	<0.001
Median	8.3	3.0		
95% CI	5.8–8.3	2.9–3.7		
Radiographic progression-free survival — mo			0.40 (0.35–0.47)	<0.001
Median	8.3	2.9		
95% CI	8.2–9.4	2.8–3.4		
Time to first skeletal-related event — mo			0.69 (0.57–0.84)	<0.001
Median	16.7	13.3		
95% CI	14.6–19.1	9.9–NYR		

Tabla 16. Objetivos secundarios AFFIRM (95).

Respecto a la **seguridad** de Enza las tasas de EA fueron similares en los dos grupos. El grupo de enza tuvo una menor incidencia de EA de grado 3 o superiores (45.3%, frente a 53.1% en el grupo de placebo). Los EA ocurrieron más tardíamente en el brazo de Enza (12.6 meses respecto a 4.2).

Hubo una mayor incidencia de todos los grados de fatiga, diarrea, sofocos, dolor musculoesquelético y dolor de cabeza en el grupo de enzalutamida respecto al grupo de placebo. Se observaron trastornos cardíacos en el 6% de los pacientes que recibieron enzalutamida y en el 8% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión arterial en el 6.6% de los pacientes en el grupo de enzalutamida y el 3.3% de los del grupo de placebo. No se observaron alteraciones del ECG ni tampoco metabólicas con Enza. Sólo el 0.6% de los pacientes presentaron convulsiones de las cuales sólo 1 fue presenciada y otra fue un estatus

epiléptico que requirió tratamiento. El resto fueron dudosas o posiblemente relacionadas con condiciones predisponentes de los propios pacientes.

Adverse Event	Enzalutamide (N = 800)		Placebo (N = 399)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
≥1 Adverse event	785 (98)	362 (45)	390 (98)	212 (53)
Any serious adverse event	268 (34)	227 (28)	154 (39)	134 (34)
Discontinuation owing to adverse event	61 (8)	37 (5)	39 (10)	28 (7)
Adverse event leading to death	23 (3)	23 (3)	14 (4)	14 (4)
Frequent adverse events more common with enzalutamide*				
Fatigue	269 (34)	50 (6)	116 (29)	29 (7)
Diarrhea	171 (21)	9 (1)	70 (18)	1 (<1)
Hot flash	162 (20)	0	41 (10)	0
Musculoskeletal pain	109 (14)	8 (1)	40 (10)	1 (<1)
Headache	93 (12)	6 (<1)	22 (6)	0
Clinically significant adverse events				
Cardiac disorder				
Any	49 (6)	7 (1)	30 (8)	8 (2)
Myocardial infarction	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Abnormality on liver-function testing†	8 (1)	3 (<1)	6 (2)	3 (<1)
Seizure	5 (<1)	5 (<1)	0	0

Tabla 17. Efectos adversos AFFIRM (95).

1.7.3.2. PREVAIL. Enzalutamida predocetaxel

Se trata de un estudio en fase 3 doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se comparó el tratamiento con Enza en pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia previa.

Los pacientes incluidos debían tener diagnóstico de CPRC metastásico y debían continuar siempre con la TDA. La terapia antiandrogénica previa y el uso concomitante de glucocorticoides fueron permitidos pero no obligatorios. Los pacientes debían tener ECOG PS de 0-1, estar asintomáticos o mínimamente sintomáticos según la BPI-SF. Los pacientes con metástasis viscerales (pulmón o hígado) podían ser incluidos.

Los pacientes con historia de convulsiones o enfermedad relacionada con las mismas, fueron excluidos aunque estuvieran bajo tratamiento médico.

Todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir enzalutamida oral (a una dosis de 160 mg) o placebo una vez al día con o sin alimentos, hasta que se constatará progresión radiológica o efectos adversos graves

que dieran lugar a la suspensión del tratamiento. La progresión de PSA por sí sola no fue criterio de cese de tratamiento.

La evaluación radiológica se realizó mediante TAC ó RMN y GO en el momento del screening, en las semanas 9, 17 y 25, y cada 12 semanas a partir de entonces.

Un total de 1.717 pacientes fueron reclutados en el estudio, con 872 en el grupo de enza y 845 en el grupo placebo.

Los **objetivos del estudio** fueron los siguientes:

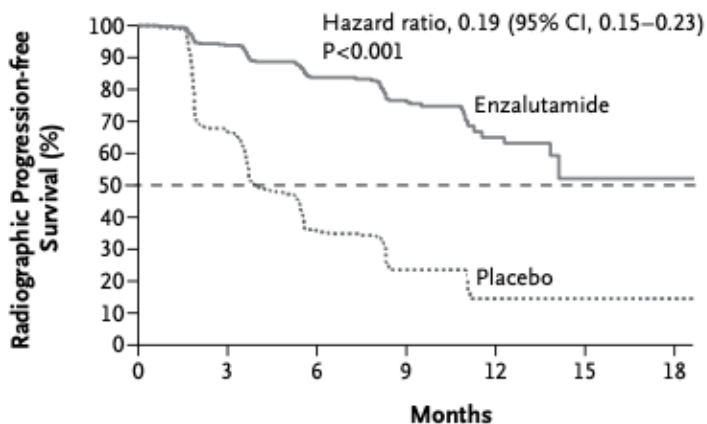
-Primarios: SG y SLP radiológica.

-Secundarios: tiempo hasta inicio de quimioterapia, tiempo hasta el primer ERE, la mejor tasa de respuesta global de tejidos blandos, el tiempo hasta progresión del PSA y una disminución en el nivel de PSA del 50% ó más desde el inicio de tratamiento.

-Exploratorios: calidad de vida (FACT-P), descenso del PSA del 90% respecto al basal.

Resultados

A los 12 meses de seguimiento, la tasa de SLP radiológica fue del 65% en el grupo de enzalutamida y del 14% en el grupo de placebo. El tratamiento con enzalutamida, en comparación con placebo, dio como resultado una reducción del riesgo de progresión radiológica o muerte del 81% (Hazard ratio en el grupo de enzalutamida, 0.19; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.15 a 0.23; $P < 0.001$).



No. at Risk							
Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1
Placebo	801	305	79	20	5	0	0

Figura 19. Supervivencia libre de progresión radiológica PREVAIL (96).

El efecto del tratamiento de enzalutamida sobre la supervivencia libre de progresión radiológica fue consistente en todos los subgrupos. La mediana de SLP no fue alcanzada al punto de corte del estudio.

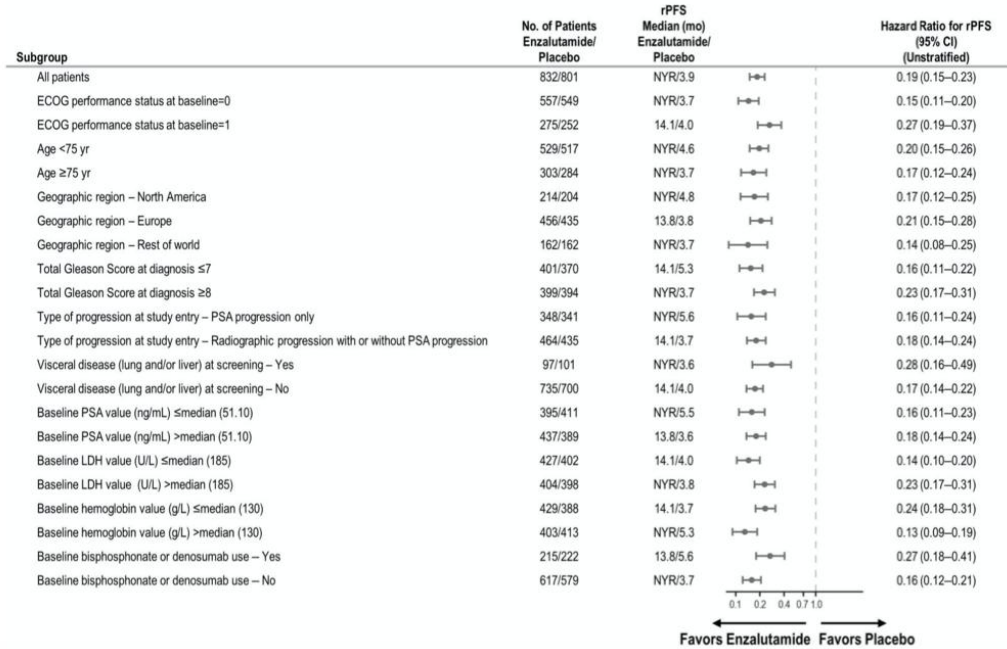
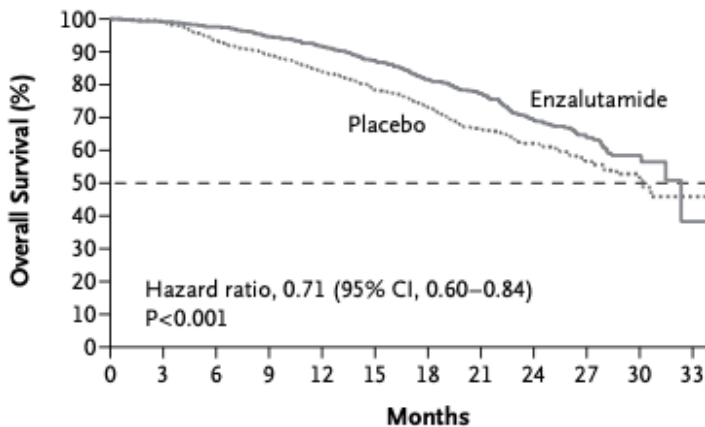


Figura 20. Supervivencia libre de progresión en los distintos subgrupos PREVAIL (96).

Cuando se hizo el análisis de supervivencia, el seguimiento sólo era de 22 meses. El tratamiento con enzalutamida, en comparación con el placebo, resultó en una disminución del 29% en el riesgo de muerte (Hazard ratio, 0,71; IC del 95%, 0,60 a 0,84; P <0,001).

B



No. at Risk

Enzalutamide	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2
Placebo	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2

Figura 21. Supervivencia global PREVAIL (96).

I. INTRODUCCIÓN

La mediana de supervivencia global se estimó en 32,4 meses en el brazo de enzalutamida y 30,2 meses en el brazo placebo. Los resultados en SG eran extrapolables a todos los subgrupos.

Tras estos hallazgos, se aprobó levantar el ciego y que los pacientes del brazo placebo que cumplieran los requisitos, pudieran empezar tratamiento con Enza.

En el congreso Europeo de Urología de 2019 celebrado en Barcelona, se presentaron los resultados en SG tras 5 años de seguimiento (69 meses) del ensayo PREVAIL, demostrándose la reducción del riesgo de muerte en un 17% (HR 0,83; IC del 95%: 0,75 a 0,93, $p = 0,008$) y una la mediana de supervivencia global de 35,5 meses en el brazo de enzalutamida frente a 31,4 meses en el brazo de placebo (97).

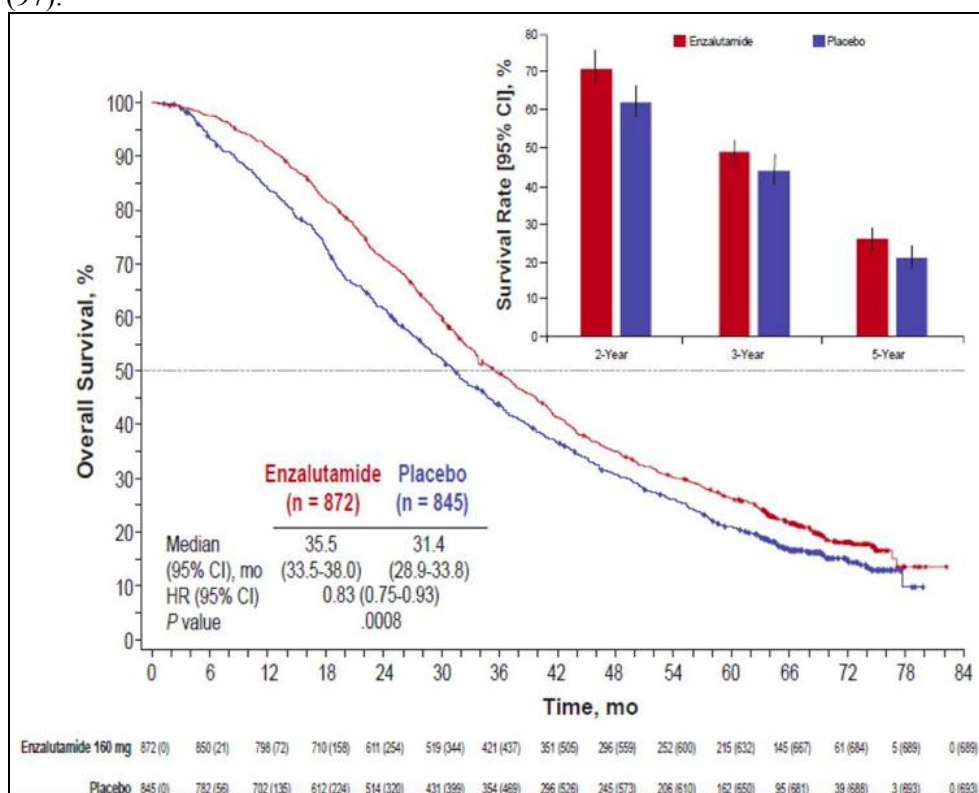


Figura 22. Supervivencia global a largo plazo. PREVAIL (97).

El beneficio de la SG se observó en todos los subgrupos de pacientes estudiados, excepto en el subgrupo de metástasis hepáticas con relativamente pocos pacientes.

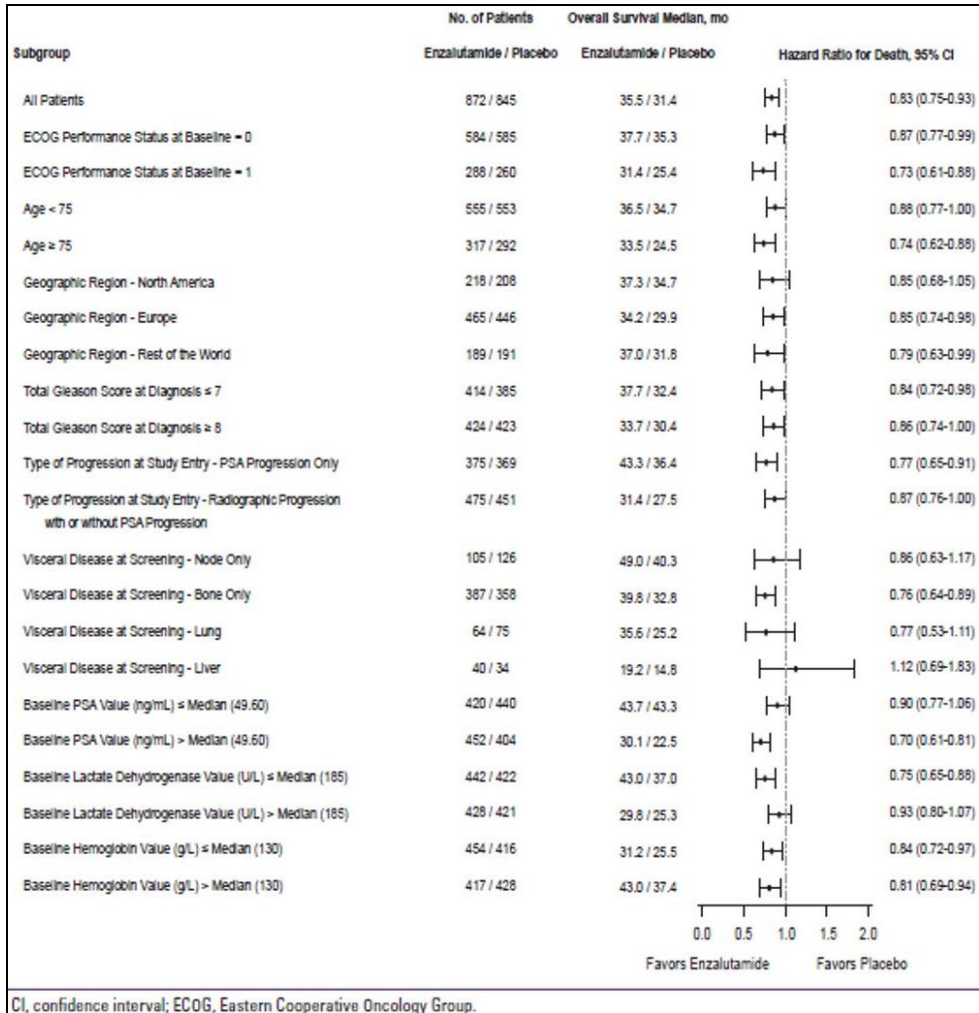


Figura 23. Supervivencia global tras 69 meses de seguimiento en los distintos subgrupos (97).

El perfil de seguridad con enzalutamida fue consistente con el informado anteriormente (97). El 40% de los pacientes del grupo de enzalutamida requirió tratamiento posterior antineoplásico, con beneficio en SG en CPRC metastásico, en comparación con el 70% de los pacientes del grupo de placebo. Las dos terapias posteriores más comunes fueron docetaxel (recibido en un 33% y 57% de los pacientes, respectivamente) y abiraterona (recibido en un 21% y 46%, respectivamente).

La superioridad de la enzalutamida sobre placebo se demostró para todos los objetivos secundarios y exploratorios.

I. INTRODUCCIÓN

End Point	Enzalutamide (N=872)	Placebo (N=845)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Median time until initiation of cytotoxic chemotherapy — mo	28.0	10.8	0.35 (0.30–0.40)	<0.001
Median time until decline in the FACT-P global score — mo ^{†‡}	11.3	5.6	0.63 (0.54–0.72)	<0.001
Median time until first skeletal-related event — mo [§]	31.1	31.3	0.72 (0.61–0.84)	<0.001
Median time until PSA progression — mo [¶]	11.2	2.8	0.17 (0.15–0.20)	<0.001
Confirmed change in PSA				
Patients with ≥1 post-baseline PSA assessment — no. (%)	854 (98)	777 (92)		
PSA decline of ≥50% from baseline — no./total no. (%)	666/854 (78)	27/777 (3)		<0.001
PSA decline of ≥90% from baseline — no./total no. (%) [†]	400/854 (47)	9/777 (1)		<0.001
Patients with measurable soft-tissue disease — no. (%) ^{**}	396 (45)	381 (45)		
Objective response	233 (59)	19 (5)		<0.001
Complete response	78 (20)	4 (1)		
Partial response	155 (39)	15 (4)		

Tabla 18. Objetivos secundarios y exploratorios en Preveal (96).

La mediana del tiempo hasta el inicio de quimioterapia fue de 28 meses en el grupo de enzalutamida, en comparación con 10.8 meses en el grupo de placebo (Hazard ratio, 0.35; P <0.001). Además se constató una reducción del riesgo del primer ERE, que ocurrió en 278 pacientes (32%) en el grupo de enzalutamida y 309 pacientes (37%) en el grupo de placebo (Hazard ratio, 0.72; P <0.001) a una mediana de aproximadamente 31 meses en cada uno de los dos brazos.

El 59% de los pacientes en el grupo de enzalutamida, en comparación con el 5% en el grupo de placebo, tuvo una respuesta objetiva (P <0,001).

Enza también fue superior en reducciones de PSA superiores al 50% y al 90%, así como en tiempo hasta progresión del PSA y tiempo hasta empeoramiento de la calidad de vida.

Respecto a la seguridad del fármaco, primeramente hay que decir que la mediana de tiempo del período de notificación de EA fue de 17,1 meses en el grupo de enzalutamida y 5,4 meses en el grupo de placebo, lo que reflejó la mayor exposición de los pacientes a enzalutamida.

Se notificaron EA de grado 3 o superiores en el 43% de los pacientes en el grupo de enzalutamida, en comparación con el 37% en el grupo de placebo; sin embargo, el tiempo promedio hasta el primer evento adverso de grado 3 o superior fue de 22.3 meses en el grupo de enzalutamida y 13.3 meses en el grupo de placebo. Los EA más frecuentes en el brazo de enza fueron: fatiga, dolor de espalda, estreñimiento y artralgia. El EA de grado 3 ó superior más común en el

grupo de enzalutamida fue la hipertensión, que se informó en el 7% de los pacientes.

Sin embargo si se ajustaba el tiempo de exposición al fármaco y al placebo, los EA más frecuentes en ambos grupos eran: sofocos (14 frente a 12 eventos por 100 pacientes-años), hipertensión (11 frente a 7 eventos por 100 pacientes-años) y caídas (11 frente a 9 eventos por 100 pacientes-años).

El evento cardíaco más común fue la fibrilación auricular, que se informó en el 2% de los pacientes en el grupo de enzalutamida y en el 1% de los del grupo placebo. Un paciente en cada grupo de estudio tuvo una convulsión, pero tenían antecedentes de convulsiones, algo que no se supo en el momento de la inclusión en el ensayo. No hubo evidencia de hepatotoxicidad.

Adverse Events	Enzalutamide (N=871)		Placebo (N=844)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>				
Most common adverse events*				
Fatigue	310 (36)	16 (2)	218 (26)	16 (2)
Back pain	235 (27)	22 (3)	187 (22)	25 (3)
Constipation	193 (22)	4 (<1)	145 (17)	3 (<1)
Arthralgia	177 (20)	12 (1)	135 (16)	9 (1)
Decreased appetite	158 (18)	2 (<1)	136 (16)	6 (1)
Hot flush	157 (18)	1 (<1)	65 (8)	0
Diarrhea	142 (16)	2 (<1)	119 (14)	3 (<1)
Hypertension	117 (13)	59 (7)	35 (4)	19 (2)
Asthenia	113 (13)	11 (1)	67 (8)	8 (1)
Fall	101 (12)	12 (1)	45 (5)	6 (1)
Weight loss	100 (11)	5 (1)	71 (8)	2 (<1)
Edema peripheral	92 (11)	2 (<1)	69 (8)	3 (<1)
Headache	91 (10)	2 (<1)	59 (7)	3 (<1)
Specific adverse events				
Any cardiac adverse event	88 (10)	24 (3)	66 (8)	18 (2)
Atrial fibrillation	16 (2)	3 (<1)	12 (1)	5 (1)
Acute coronary syndromes	7 (1)	7 (1)	4 (<1)	2 (<1)
Acute renal failure	32 (4)	12 (1)	38 (5)	12 (1)
Ischemic or hemorrhagic cerebrovascular event	12 (1)	6 (1)	9 (1)	3 (<1)
Elevation in alanine aminotransferase level	8 (1)	2 (<1)	5 (1)	1 (<1)
Seizure	1 (<1)†	1 (<1)†	1 (<1)	0

Tabla 19. Efectos adversos Prevail (96).

1.7.3.3. Enzalutamida frente a bicalutamida en CPRC: TERRAIN Y STRIVE

Para comparar la eficacia y seguridad de enza con el antiandrógeno de primera generación bicalutamida (bica) en pacientes con CPRC metastásico, se realizó el ensayo clínico en fase 2 TERRAIN, cuyos resultados se publicaron en enero de 2016, demostrando la superioridad de enza en SLP comparada con bica: 15.7 meses [IC 95% 11,5–19,4]) frente a 5.8 meses [4,8–8,1]; Hazard ratio 0,44 [IC 95% 0,34-0,57]; $p < 0 \cdot 0001$) (98).

Ese mismo año se publica el ensayo clínico en fase 2 STRIVE en el que se compara la eficacia de enza frente a bica, demostrando reducción del riesgo de progresión o muerte un 76% con enza, en comparación con la bica (Hazard ratio 0.24; IC del 95%, 0.18 a 0.32; P, .001). La mediana de SLP fue de 19,4 meses con enza frente a 5,7 meses con bica. La enza produjo mejoras significativas en todos los objetivos secundarios: tiempo hasta la progresión del PSA (HR, 0,19; IC del 95%, 0,14 a 0,26; P, 0,001); proporción de pacientes con una respuesta de PSA de $\geq 50\%$ (81% v 31%; P, .001) y SLP radiológica en pacientes metastásicos (HR, 0,32; IC 95%, 0,21 a 0,50; P, 0,001). Se observaron efectos beneficiosos con enza en subgrupos no metastásicos y metastásicos. El perfil de eventos adversos observado fue consistente con el de los ensayos pivotaes con enza (99). En el subgrupo de pacientes con CPRC M0 se vio que enza favorecía la SLP radiológica. Estos resultados impulsaron el estudio y desarrollo de la hipótesis del ensayo clínico PROSPER.

1.7.3.4. Enzalutamida en CP hormonosensible: ENZAMET Y ARCHES

En dos ensayos clínicos pivotaes (ENZAMET, ARCHES) se probó la asociación de enzalutamida a TDA en varones con CP hormonosensible metastásico. En ARCHES (Ensayo clínico en fase 3, doble ciego, en el que se aleatorizaron 1.150 varones con CP hormonosensible metastásico, a recibir enzalutamida 160 mg al día o placebo, asociados ambos grupos a TDA), los pacientes fueron estratificados en alto o bajo volumen tumoral según criterios CHAARTED, o en función de si habían recibido o no docetaxel previo. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o hasta que se produjeran EA que obligaran a suspender el tratamiento (100). El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión radiológica. La SLP radiológica mejoró significativamente para la combinación de enzalutamida y TDA con una Hazard ratio de 0,39 (0,3-0,5). Aproximadamente el 36% de los pacientes tenían enfermedad de bajo volumen, un 25% habían sido sometidos a terapia local previa y el 18% de los pacientes habían recibido docetaxel previo. En ENZAMET, ensayo clínico en fase III, se aleatorizaron 1.125 pacientes con CP hormonosensible metastásico a recibir TDA y enzalutamida 160 mg al día frente a TDA y un antiandrógeno no esteroideo estándar, hasta que ocurriera progresión de la enfermedad o EA que obligaran a la suspensión del tratamiento (101). El objetivo primario era la SG. La adición de enzalutamida a TDA mejoró la SG con una Hazard ratio de 0,67 (0,52-0,86). Aproximadamente la mitad de los pacientes

tenían docetaxel concomitante; aproximadamente el 40% habían sido sometidos terapia local previa y aproximadamente la mitad de los pacientes tenían enfermedad de bajo volumen.

Tras la publicación de éstos dos ensayos enzalutamida ha sido aprobada con categoría 1 para pacientes con CP hormonosensible metastásico.

1.7.3.5. PROSPER. Enzalutamida en CPRC M0

La media de supervivencia libre de metástasis en CPRC M0 está entre unos 25-30 meses y la media de SG del CPRC es de 3 años. El estándar de tratamiento en pacientes con CPRC M0 y PSA DT \leq a 10 meses era observación o TDA, sin embargo, en julio de 2018 la FDA aprueba la indicación de ENZA en pacientes CPRC M0, tras la publicación de los resultados del ensayo clínico doble ciego en fase 3 PROSPER, en el que se demuestra el beneficio de Enzalutamida frente a placebo, en pacientes que mantenían la TDA y que tenían un PSADT menor a 10 meses. La supervivencia libre de metástasis fue 36,6 meses frente a 14,9 para placebo, el tiempo hasta progresión de PSA fue 37,2 versus 3,9 meses y la progresión ocurrió en el 22% de los pacientes con tratamiento activo y en el 69% con placebo (102). Aún no está aprobada la indicación de enzalutamida en fase de CPRC M0 en nuestro país y por tanto estos resultados no pueden llevarse por ahora a la práctica clínica, a excepción de la solicitud como uso compasivo.

Los pacientes incluidos en el ensayo debían tener diagnóstico reciente de CPRC M0 con PSADT menor o igual a 10 meses, habiéndose descartado la presencia de metástasis mediante GO Y TAC ó RMN. La TDA se mantuvo durante el ensayo clínico.

Los pacientes fueron clasificados en función de PSADT menor o mayor/igual a 6 meses, así como en función del uso de terapia dirigida al hueso y el ECOG PS.

Fueron excluidos todos los pacientes con antecedentes de convulsiones o enfermedades relacionadas con las mismas. El seguimiento se realizó cada 16 semanas con GO y TAC o RMN. Las características basales de los pacientes, se exponen en la tabla 20. Se reclutaron 1.401 pacientes, 933 fueron aleatorizados al grupo de enzalutamida y 468 al grupo placebo. En el momento de corte 219 pacientes en el grupo de enza y 228 en el grupo placebo habían alcanzado el objetivo principal.

Characteristic	Enzalutamide Group (N = 933)	Placebo Group (N = 468)
Age — yr		
Median	74	73
Range	50–95	53–92
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	747 (80)	382 (82)
1	185 (20)	85 (18)
Missing data	1 (<1)	1 (<1)
Serum PSA value — ng/ml		
Median	11.1	10.2
Range	0.8–1071.1	0.2–467.5
PSA doubling time		
Median — mo	3.8	3.6
Range — mo	0.4–37.4	0.5–71.8
Distribution — no. (%)		
<6 mo	715 (77)	361 (77)
≥6 mo	217 (23)	107 (23)
Missing data	1 (<1)	0
Use of bone-targeting agent — no. (%)		
No	828 (89)	420 (90)
Yes	105 (11)	48 (10)

Tabla 20. Características basales de los pacientes PROSPER (102).

Los **objetivos** del estudio fueron los siguientes:

-Objetivo primario del estudio: SLM (Supervivencia libre de metástasis).

-Objetivos secundarios:

1. Tiempo hasta la progresión del PSA.
2. Tasa de respuesta del PSA.
3. SG.
4. Tiempo hasta inicio de otra terapia antineoplásica.
5. Mejoría de la QoL.
6. Seguridad.

Resultados

La mediana de SLM fue de 36,6 meses en el grupo de enzalutamida versus 14,7 meses en el grupo placebo, con una mediana de seguimiento de 18,5 meses y 15,1 meses, respectivamente. El tratamiento con enzalutamida resultó en un riesgo 71% menor de progresión radiológica o muerte que el placebo (Hazard ratio, 0.29; IC 95%, 0.24 a 0.35; P <0.001).

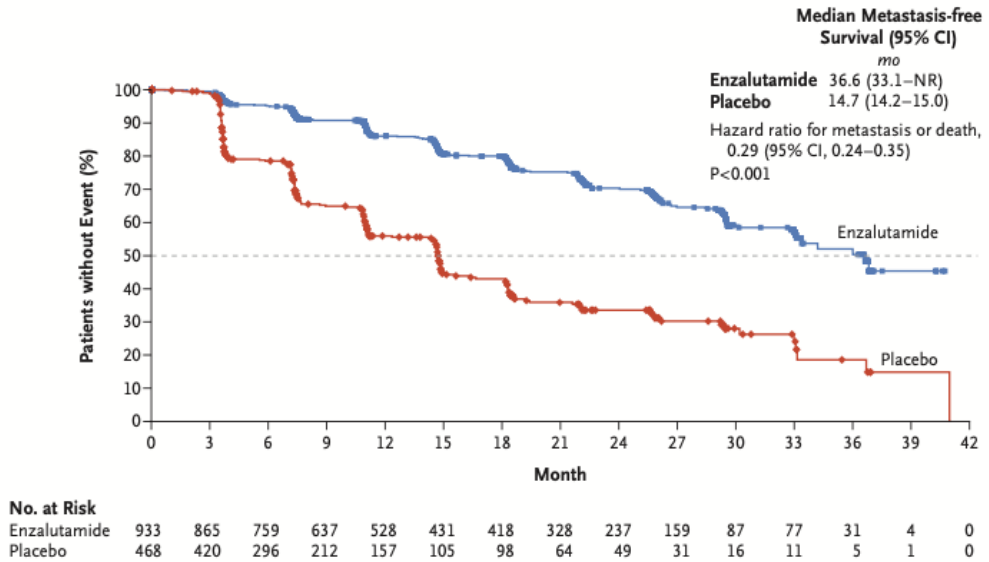
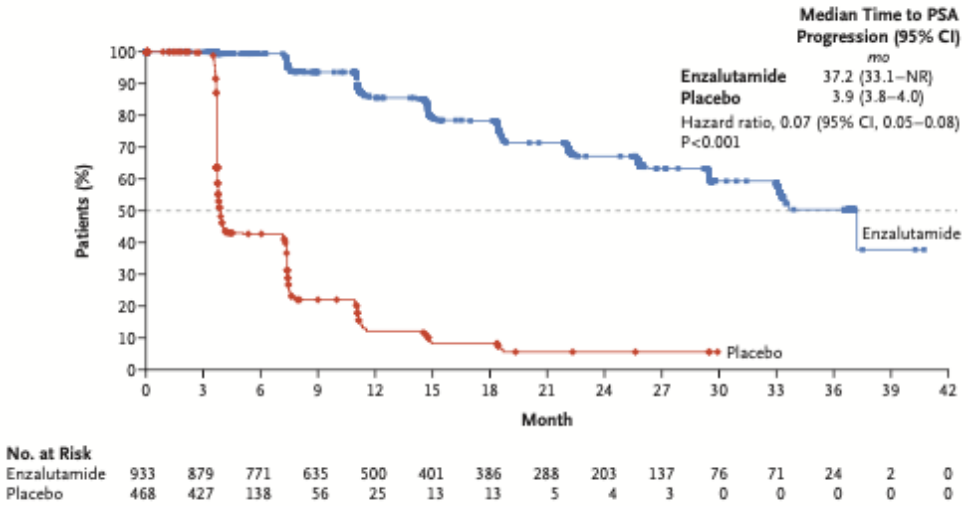


Figura 24. Supervivencia libre de metástasis PROSPER (102).

El tratamiento con enzalutamida fue superior al placebo con respecto a los objetivos secundarios como tiempo a progresión del PSA y el tiempo hasta el primer uso de una terapia antineoplásica posterior. La más común fue AA.

A PSA Progression



B First Use of Subsequent Antineoplastic Therapy

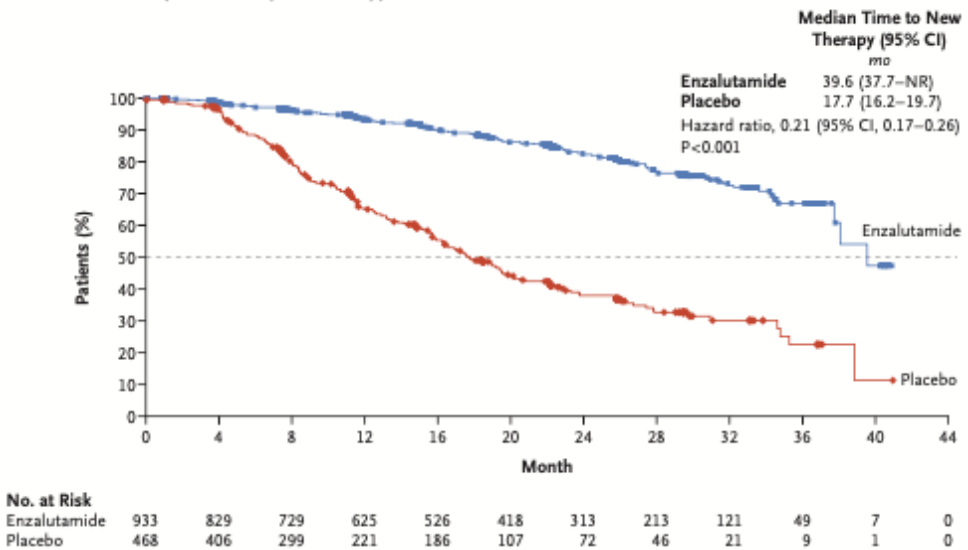


Figura 25. Objetivos secundarios PROSPER (102).

La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los grupos en el momento del análisis pero el pasado 11 de Febrero 2020 Astellas pharma y Pfizer anunciaron los resultados del análisis final de SG del ensayo PROSPER, demostrándose una mejora estadísticamente significativa en la SG en pacientes con CPRC M0 que fueron tratados con Enza más TDA. Estos resultados acaban de ser publicados en congreso virtual ASCO GU de 2020 y unos días más tarde en el New England Journal of Medicine (103). La mediana de SG fue de 67 meses (IC 95% 64.0-no alcanzado) en el grupo de ENZA y 56.3 meses (IC 95% 54.4-63.0) en el

grupo placebo. El perfil de EA en el análisis final fue similar al conocido previamente.

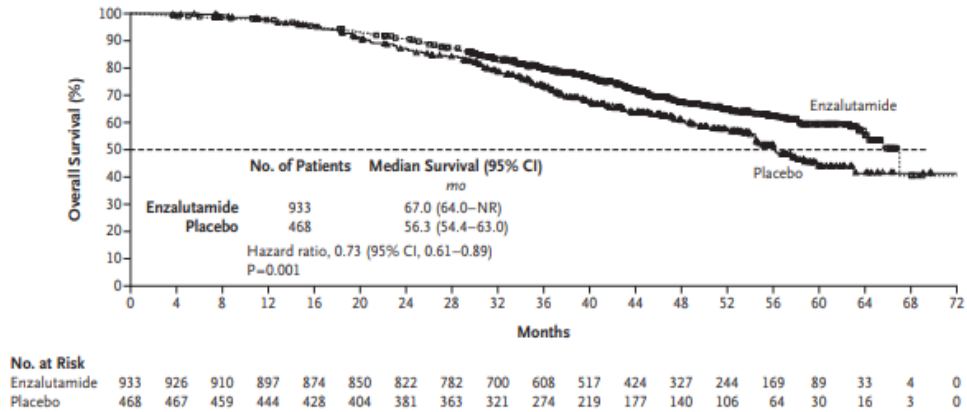


Figura 26. Análisis final de SG PROSPER (103).

La mediana del tiempo hasta el empeoramiento clínicamente significativo en la calidad de vida relacionada con la salud, fue igual en los dos grupos, medida mediante la escala FACT P.

Acerca de la **seguridad** con enzalutamida el perfil de EA fue el siguiente:

Se reportaron EA de grado 3 o superior en un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de enzalutamida que en el grupo placebo. Las interrupciones del tratamiento debido a EA también fueron más frecuentes en el grupo de enzalutamida que en el grupo de placebo.

El EA más común en pacientes que recibieron enzalutamida fue fatiga. Los EA de especial interés que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de enzalutamida que en el grupo placebo, fueron hipertensión (en 12% frente a 5%), eventos adversos cardiovasculares mayores (en el 5% frente al 3%) y discapacidad mental (en el 5% frente al 2%).

Los EA neurológicos también fueron importantes, cinco pacientes que recibieron enzalutamida fueron diagnosticados de "encefalopatía no infecciosa o delirio" (tres pacientes con delirio, uno con encefalopatía y uno con leucoencefalopatía). Tres pacientes en el grupo de enzalutamida tuvieron convulsiones, todas las cuales se consideraron graves y relacionadas con la droga (Un paciente con convulsiones interrumpió el tratamiento con enzalutamida). Uno de los pacientes con convulsiones tuvo una complicación que condujo a la muerte (En total 2 pacientes murieron como consecuencia del tratamiento). Los EA que más comúnmente causaban la muerte fueron los eventos cardíacos (9 pacientes en el grupo de enza y 2 en grupo placebo). En ambos brazos, la incidencia de EA graves cardíacos fue mayor entre los pacientes que tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus o hiperlipidemia al inicio del estudio, o que tenían ≥ 75 años de edad. Un mayor porcentaje de

I. INTRODUCCIÓN

pacientes que recibieron enzalutamida informaron de caídas y fracturas no patológicas, que los que recibieron placebo.

Event	Enzalutamide Group (N=930)		Placebo Group (N=465)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	808 (87)	292 (31)	360 (77)	109 (23)
Any serious adverse event*	226 (24)	—	85 (18)	—
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	87 (9)	—	28 (6)	—
Adverse event leading to death	32 (3)	—	3 (1)	—
Most common adverse events, occurring in ≥5% of patients†				
Fatigue	303 (33)	27 (3)	64 (14)	3 (1)
Hot flush	121 (13)	1 (<1)	36 (8)	0
Nausea	106 (11)	3 (<1)	40 (9)	0
Diarrhea	91 (10)	3 (<1)	45 (10)	2 (<1)
Hypertension	111 (12)	43 (5)	24 (5)	10 (2)
Fall	106 (11)	12 (1)	19 (4)	3 (1)
Constipation	85 (9)	2 (<1)	32 (7)	2 (<1)
Dizziness	91 (10)	4 (<1)	20 (4)	0
Arthralgia	78 (8)	1 (<1)	32 (7)	1 (<1)
Asthenia	82 (9)	11 (1)	28 (6)	1 (<1)
Decreased appetite	89 (10)	2 (<1)	18 (4)	1 (<1)
Back pain	73 (8)	2 (<1)	33 (7)	1 (<1)
Headache	85 (9)	2 (<1)	21 (5)	0
Hematuria	62 (7)	16 (2)	36 (8)	13 (3)
Urinary tract infection	38 (4)	7 (1)	30 (6)	3 (1)
Weight loss	55 (6)	2 (<1)	7 (2)	0
Urinary retention	20 (2)	4 (<1)	28 (6)	5 (1)
Adverse events of special interest				
Hypertension‡	114 (12)	43 (5)	25 (5)	11 (2)
Major adverse cardiovascular event§	48 (5)	34 (4)	13 (3)	8 (2)
Mental impairment disorders¶	48 (5)	1 (<1)	9 (2)	0
Hepatic impairment	11 (1)	5 (1)	9 (2)	2 (<1)
Neutropenia	9 (1)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Convulsion	3 (<1)	2 (<1)	0	0
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0

Tabla 21. Perfil de efectos adversos PROSPER (102).

Desde 2015, tres nuevos ensayos en fase 3 controlados con placebo (SPARTAN, PROSPER y ARAMIS) han demostrado mejoras estadísticamente significativas respecto a su objetivo primario (supervivencia libre de metástasis), cuando los pacientes con CPRC M0 recibieron terapia con antiandrógenos de segunda generación como apalutamida, enzalutamida o darolutamida mientras continúan con TDA.

Prosper ha sido descrito anteriormente, a continuación expondremos otros dos fármacos antiandrógenos de nueva generación, ya actualmente aprobados al igual que enzalutamida, en el tratamiento de pacientes con CPRC M0 y alto riesgo de formación de metástasis (PSADT \leq 10 meses).

1.7.4. APALUTAMIDA

Apalutamida, es un novedoso antiandrógeno oral no esteroideo que se une directamente al dominio de unión del RA y evita la translocación del mismo, la unión al ADN y la transcripción mediada por el RA (Figura 17). El ensayo clínico en fase 3 SPARTAN (77), demuestra un beneficio en supervivencia libre de metástasis en pacientes con CPRC M0, pero con alto riesgo de desarrollo de las mismas (PSADT \leq a10 meses). En el análisis primario la mediana de supervivencia libre de metástasis fue de 40,5 meses en el grupo de apalutamida en comparación con 16,2 meses en el grupo placebo. El tiempo hasta la progresión sintomática fue significativamente mayor con apalutamida que con placebo.

Además apalutamida fue estudiada en la fase hormonosesible de la enfermedad, a lo largo del ensayo clínico TITAN (104). Se trata de un ensayo en fase 3 doble ciego, donde se aleatorizaron los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosesible, para recibir apalutamida (240 mg por día) o placebo, agregado a TDA. Los objetivos primarios fueron la supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia global. El porcentaje de pacientes con supervivencia libre de progresión radiológica a los 24 meses fue del 68,2% en el grupo de apalutamida y del 47,5% en el grupo placebo (Hazard ratio de progresión radiológica o muerte, 0,48; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,39 a 0,60; $P < 0,001$). La supervivencia global a los 24 meses también fue mayor con apalutamida que con placebo (82.4% en el grupo de apalutamida versus 73.5% en el grupo de placebo; Hazard ratio de muerte, 0.67; IC 95%, 0.51 a 0.89; $P = 0.005$).

1.7.4.1. SPARTAN. Apalutamida en CPRC M0

Se sabe que casi todos los hombres que mueren por cáncer de próstata tienen antecedentes de metástasis en los huesos u otros sitios, incluidos los ganglios linfáticos, los pulmones y el hígado.

Las metástasis óseas producen dolor, fracturas y aumentan el riesgo de muerte, además de mermar la calidad de vida de nuestros pacientes. La terapia de privación androgénica bien sea quirúrgica (orquiectomía) o médica (análogos de la GnRH) es el tratamiento estándar del CP metastásico. Pero finalmente la enfermedad se torna resistente a castración. Se ha visto que un PSADT corto es un factor pronóstico en pacientes con CPRC sin metástasis.

Por lo tanto, con el objetivo de retrasar la aparición de las mismas, se ha investigado el tratamiento con novedosos antiandrógenos en pacientes con CPRC M0, como es el caso de la Apalutamida. La apalutamida es un agente antiandrógeno no esteroideo que se está investigando para el tratamiento del cáncer

de próstata en sus distintos estadios. Su mecanismo de acción se refleja en la figura 17, siendo muy similar al de enzalutamida y darolutamida.

El ensayo clínico SPARTAN es un estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con CPRC M0 y TDPSA ≤ 10 meses para evaluar el tratamiento con apalutamida (240 mg cada 24 horas), ambos brazos (apalutamida y placebo) asociados siempre a TDA mediante análogos de la GnRh.

Sus resultados fueron publicados en la revista *The New England Journal of Medicine* en febrero de 2018. Los pacientes incluidos debían tener más de 18 años y diagnóstico reciente de CPRC M0 con PSADT ≤ 10 meses, habiéndose descartado la presencia de metástasis mediante GO Y TAC torácico así como abdominopélvico y de cráneo. Los pacientes debían ser N0 o bien N1 teniendo adenopatías que no excedieran los 2 cm y que se encontraran bajo la bifurcación aórtica.

Los pacientes fueron clasificados en función de estadiaje ganglionar (N0 o N1), en función de PSADT \leq ó $>$ a 6 meses, así como en función del uso de terapia dirigida al hueso.

Characteristic	Apalutamide (N=806)	Placebo (N=401)
Age — yr		
Median	74	74
Range	48–94	52–97
Median time from initial diagnosis to randomization — yr	7.95	7.85
Prostate-specific antigen doubling time		
Median — mo	4.40	4.50
≤ 6 Mo — no. (%)	576 (71.5)	284 (70.8)
> 6 Mo — no. (%)	230 (28.5)	117 (29.2)
Use of bone-sparing agent — no. (%)		
Yes	82 (10.2)	39 (9.7)
No	724 (89.8)	362 (90.3)
Classification of local or regional nodal disease — no. (%)		
N0	673 (83.5)	336 (83.8)
N1	133 (16.5)	65 (16.2)
Previous prostate-cancer treatment — no. (%)		
Prostatectomy or radiation therapy	617 (76.6)	307 (76.6)
Gonadotropin-releasing hormone analogue agonist	780 (96.8)	387 (96.5)
First-generation antiandrogen agent†	592 (73.4)	290 (72.3)

Tabla 22. Características basales de los pacientes de SPARTAN (77).

El seguimiento se realizó cada 16 semanas con GO y TAC toracoabdominopélvico, o antes si se sospechaba la aparición de metástasis. Para confirmar la metástasis ósea diagnosticada mediante GO, se realizaba una segunda prueba de imagen como una RMN o TAC.

Los **objetivos del estudio** fueron los siguientes:

-Objetivo primario del estudio

1. SLM

-Objetivos secundarios:

1. Tiempo a metástasis
2. SLP
3. Tiempo a progresión sintomática
4. SG
5. Tiempo hasta inicio de citostático

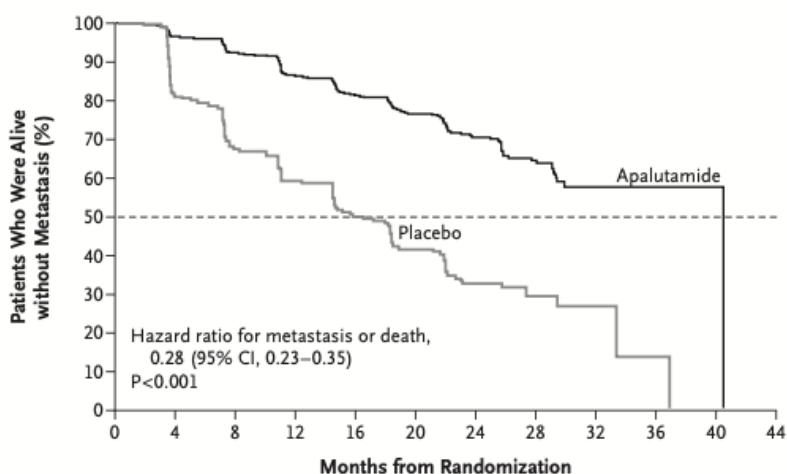
-Objetivos exploratorios: tiempo hasta la progresión del PSA, tasa de respuesta del PSA, resultados reportados por el paciente y la segunda supervivencia libre de progresión.

Los **resultados** del estudio fueron los siguientes:

Un total de 1.207 pacientes fueron randomizados: 806 fueron asignados al grupo de apalutamida y 401 al grupo de placebo. La media de PSADT fue menor a 5 meses en ambos grupos. La fecha de corte para el análisis primario fue el 19 de mayo de 2017. En ese momento, la mediana de seguimiento fue de 20.3 meses.

La mediana de **supervivencia libre de metástasis** fue de 40.5 meses en el grupo de apalutamida en comparación con 16.2 meses en el grupo de placebo (hazard ratio para metástasis o muerte 0.28; 95% IC, 0.23 a 0.35; $P < 0.001$).

A Kaplan–Meier Estimates of Metastasis-free Survival



No. at Risk													
Apalutamide	806	713	652	514	398	282	180	96	36	16	3	0	
Placebo	401	291	220	153	91	58	34	13	5	1	0	0	

Figura 27. Supervivencia libre de metástasis SPARTAN (77).

De los pacientes que sufrieron metástasis, el 60.5% en el grupo de apalutamida y el 54.4% en el grupo placebo, tenían metástasis óseas. El efecto del tratamiento con apalutamida fue favorable en los distintos subgrupos.

3 Subgroup Analyses

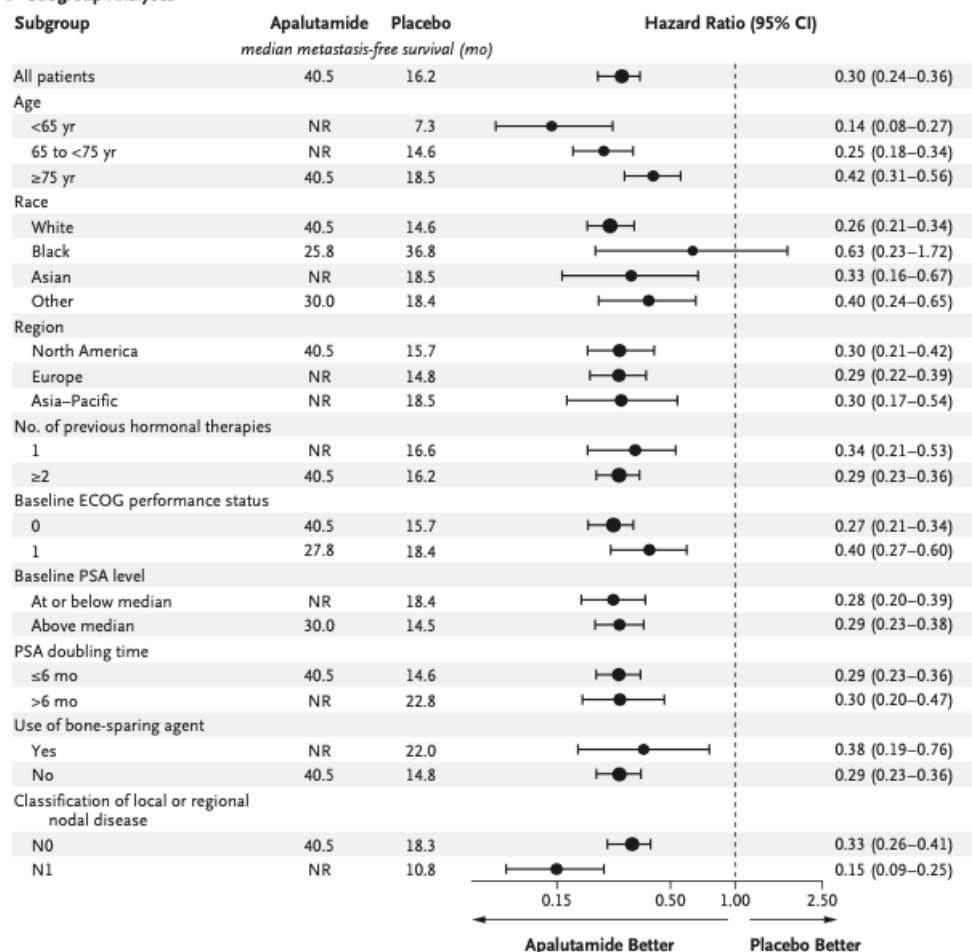


Figura 28. Supervivencia libre de metástasis según subgrupos SPARTAN (77).

En julio de 2017, el comité del estudio concluyó que los datos de eficacia y seguridad constituían evidencia clara de beneficio clínico en el grupo de apalutamida, y recomendó por unanimidad que el ensayo dejara de ser ciego ciego y que los pacientes en el grupo de placebo pudieran recibir apalutamida.

Respecto a los **objetivos secundarios** todos fueron más favorables para el brazo de Apalutamida.

El tiempo hasta la metástasis, la supervivencia libre de progresión y el tiempo hasta la progresión sintomática fueron significativamente más largos con apalutamida que con placebo ($P < 0.001$ para todas las comparaciones).

A las 12 semanas después de la aleatorización, el nivel medio de PSA había disminuido en un 89.7% en el grupo de apalutamida y había aumentado en un 40.2% en el grupo de placebo. Por lo tanto existían respuestas rápidas y potentes en cuanto al descenso de PSA.

Los resultados reportados por los pacientes (resultados FACT-P y EQ-5D-3L) indicaron que los pacientes que recibieron apalutamida además de la terapia de privación de andrógenos, mantuvieron una calidad de vida general estable relacionada con la salud a lo largo del tiempo, al igual que los pacientes en el grupo placebo.

End Point	Apalutamide (N = 806)	Placebo (N = 401)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Secondary end points (mo)†				
Median time to metastasis	40.5	16.6	0.27 (0.22–0.34)	<0.001
Median progression-free survival	40.5	14.7	0.29 (0.24–0.36)	<0.001
Median time to symptomatic progression	NR	NR	0.45 (0.32–0.63)	<0.001
Median overall survival	NR	39.0	0.70 (0.47–1.04)	0.07
Median time to the initiation of cytotoxic chemotherapy	NR	NR	0.44 (0.29–0.66)	—
Exploratory end points				
Median second-progression-free survival (mo)	NR	39.0	0.49 (0.36–0.66)	
Median time to PSA progression (mo)	NR	3.7	0.06 (0.05–0.08)	
Patients with a PSA response (%)	89.7	2.2	40 (21–77)‡	
Patient-reported outcomes§				
Change in total FACT-P score from baseline to 29 months¶	-0.99±0.98	-3.29±1.97	—	
Change in total EQ VAS score from baseline to 29 months	1.44±0.87	0.26±1.75	—	

Tabla 23. Objetivos secundarios SPARTAN (77).

De los pacientes que interrumpieron el tratamiento del ensayo, el 52.5% en el grupo de apalutamida y el 77.8% en el grupo de placebo recibieron tratamiento posterior para CPRC M1. El tratamiento posterior más común fue el AA más prednisona, que se administró en el 75.8% de los pacientes en el grupo de apalutamida y en el 74.2% de los del grupo placebo. El tiempo medio desde la detección de metástasis a hasta el inicio de la terapia posterior fue de 56 días en el grupo de apalutamida y 44 días en el grupo de placebo. La segunda supervivencia libre de progresión fue significativamente más larga en el grupo de apalutamida que en el grupo placebo (hazard ratio de progresión o muerte, 0,49; IC 95%, 0,36 a 0,66).

En cuanto a la **seguridad** del estudio:

155 pacientes discontinuaron el tratamiento por progresión de la enfermedad en el brazo de Apalutamida (19.3%) y 210 (52.8%) en el brazo placebo.

Los efectos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en 85 pacientes (10,6%) en el grupo de apalutamida y en 28 (7,0%) en el grupo placebo.

Se observaron eventos adversos de grado 3 o 4 en el 45,1% de los pacientes del grupo de apalutamida y en el 34,2% de los del grupo de placebo. La tasa de EA

graves fue similar en ambos brazos (24.8% vs 23.1%). Hubo 10 muertes relacionadas con EA en el brazo de apalutamida (infarto agudo de miocardio, parada cardiorrespiratoria, hemorragia cerebral, disfunción orgánica múltiple en un paciente con neumonía y en otro paciente con cáncer de próstata y sepsis) y sólo 1 muerte en el brazo placebo por parada cardiorrespiratoria.

Los **EA más frecuentes** en el estudio son los recogidos en la siguiente tabla y presentan una tasa más alta en el brazo de apalutamida que en el brazo placebo: fatiga (30.4% vs. 21.1%), rash (23.8% vs. 5.5%), caídas (15.6% vs. 9.0%), fractura (11.7 % vs. 6.5%), hipotiroidismo (8.1% vs. 2.0%) y convulsiones (0.2% vs. 0%).

Adverse Event*	Apalutamide (N = 803)		Placebo (N = 398)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>no. of patients (%)</i>			
Any adverse event	775 (96.5)	362 (45.1)	371 (93.2)	136 (34.2)
Serious adverse event	199 (24.8)	—	92 (23.1)	—
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen	85 (10.6)	—	28 (7.0)	—
Adverse event associated with death	10 (1.2)	—	1 (0.3)	—
Adverse events that occurred in ≥15% of patients in either group†				
Fatigue‡	244 (30.4)	7 (0.9)	84 (21.1)	1 (0.3)
Hypertension	199 (24.8)	115 (14.3)	79 (19.8)	47 (11.8)
Rash‡	191 (23.8)	42 (5.2)	22 (5.5)	1 (0.3)
Diarrhea	163 (20.3)	8 (1.0)	60 (15.1)	2 (0.5)
Nausea	145 (18.1)	0	63 (15.8)	0
Weight loss	129 (16.1)	9 (1.1)	25 (6.3)	1 (0.3)
Arthralgia	128 (15.9)	0	30 (7.5)	0
Falls‡	125 (15.6)	14 (1.7)	36 (9.0)	3 (0.8)
Other adverse events of interest				
Fracture‡	94 (11.7)	22 (2.7)	26 (6.5)	3 (0.8)
Dizziness	75 (9.3)	5 (0.6)	25 (6.3)	0
Hypothyroidism‡	65 (8.1)	0	8 (2.0)	0
Mental-impairment disorder‡	41 (5.1)	0	12 (3.0)	0
Seizure‡	2 (0.2)	0	0	0

Tabla 24. Efectos adversos SPARTAN (77).

El riesgo de metástasis o muerte fue más de un 70% menor con apalutamida que con placebo, y la mediana de supervivencia libre de metástasis fue más de 2 años más con el nuevo antiandrógeno (40.5 meses versus 16.2 meses). Estos efectos se observaron positivamente en todos los subgrupos, de todas las edades, con PSADT más corto y con presencia de adenopatías locorregionales al ser incluidos en el estudio. El tiempo hasta la aparición de metástasis, la supervivencia libre de progresión y el tiempo hasta la progresión sintomática fueron significativamente más largos con apalutamida que con placebo. Esto demuestra que el beneficio clínico con Apalutamida se puede extender a los pacientes con elevada carga tumoral.

Además, la SG, el tiempo hasta el inicio de citotóxicos y la segunda SLP fueron más largos con apalutamida que con placebo; Estos hallazgos respaldan el beneficio clínico de la apalutamida.

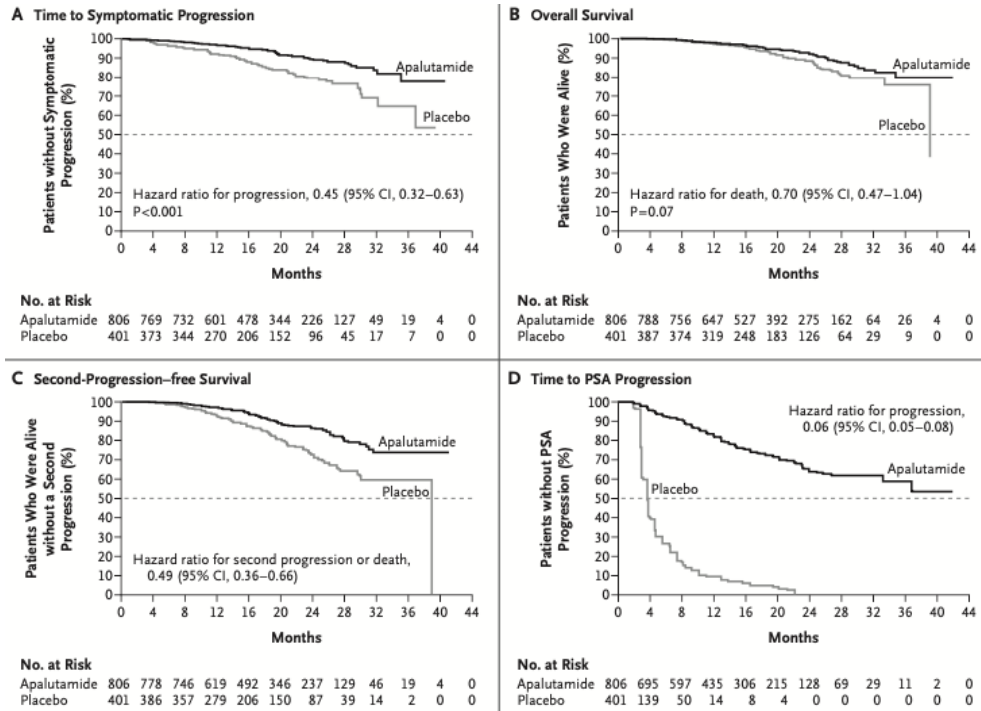


Figura 29. Objetivos explorados SPARTAN (77).

La apalutamida se asoció con tasas más altas de erupción cutánea, fatiga, artralgia, pérdida de peso, caídas y fracturas que el placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2, sin embargo la tasa de discontinuación de tratamiento por EA fue del 11% en ambos brazos.

En el congreso de la European Society of Medical Oncology de 2019 (ESMO) se presentaron los resultados actualizados del EC Spartan tras 41 meses de seguimiento y se reportó que la administración de apalutamida con TDA se asocia con una reducción del 25% en el riesgo de muerte (HR 0,75, p = 0,197); esto no cumplió con la significación preestablecida cortada de 0.0121. Las tasas de SG a cuatro años para los hombres tratados con APA y TDA fueron del 72.1% en comparación con el 64.7% en la cohorte placebo-TDA Este efecto fue consistente en todos los subgrupos analizados (77).

Además, la adición de apalutamida se asoció con una reducción del 40% en las tasas de inicio de quimioterapia. El 69% de los hombres tratados en el brazo de control recibieron tratamiento de segunda línea con beneficio en SG durante el período de estudio, en comparación con solo el 40% de los tratados con APA. La

adición de apalutamida también prolongó significativamente la segunda SLP de 43.8 meses a 55.6 meses (HR 0.55, $p < 0.0001$).

En Mayo de 2020 se han publicado en el congreso virtual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica para tumores genitourinarios (ASCO GU), los resultados finales en SG de SPARTAN, demostrándose con un seguimiento de 52 meses y una mediana de duración del tratamiento para apalutamida de 32,9 meses y para placebo de 11.5 meses, la mediana de SG fue significativamente más larga con APA y TDA frente a placebo y TDA (73.9 frente a 59.9 meses) (244).

1.7.4.2. TITAN. Apalutamida en CP hormonosensible

Apalutamida también está indicada en la fase hormonosensible de la enfermedad con categoría 1 desde julio de 2019, tras los resultados de TITAN, un ensayo clínico doble ciego en fase 3, donde se aleatorizaron pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, para recibir apalutamida (240 mg por día) o placebo, asociado a TDA.

Con una mediana de 22,7 meses de seguimiento, los resultados demostraron una supervivencia libre de progresión radiológica a los 24 meses, en el 68,2% de los pacientes en el grupo de apalutamida y del 47,5% en el grupo placebo (Hazard ratio de progresión radiológica o muerte, 0,48; IC del 95%, 0,39 a 0,60; $P < 0,001$). La supervivencia global a los 24 meses también fue mayor con apalutamida que con placebo (82.4% en el grupo de apalutamida versus 73.5% en el grupo de placebo; Hazard ratio de muerte, 0.67; IC 95%, 0.51 a 0.89; $P = 0.005$).

Por el momento no podemos aplicar los resultados a la práctica clínica en nuestro país, ya que apalutamida no está comercializada para ésta indicación (104).

1.7.5. DAROLUTAMIDA

Darolutamida ha sido aprobada por la FDA en Julio de 2019 en pacientes con CPRC M0 y TDPSA < 10 meses, tras los resultados del ensayo clínico en fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, ARAMIS (105) donde se demuestra aumento de la supervivencia libre de metástasis (40.4 meses con darolutamida vs 18.4 con placebo).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir darolutamida (600 mg dos veces al día) o placebo mientras continuaban la TDA. El objetivo primario fue la supervivencia libre de metástasis, detectadas mediante pruebas de imagen realizadas cada 16 semanas.

La darolutamida es un antagonista del RA con una estructura algo distinta que ofrece un mejor perfil de toxicidad respecto a apalutamida y enzalutamida, debido a su baja penetración en la barrera hematoencefálica, así como a una baja afinidad de por los receptores de ácido γ -aminobutírico tipo A. El objetivo primario fue la SLM.

Los pacientes incluidos tenían 18 años de edad o más y diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente. Los pacientes estaban en fase de CPRC sin metástasis, con un nivel basal de PSA de al menos 2 ng por mililitro, un PSADT \leq 10 meses y un ECOG de 0 ó 1.

Prevía inclusión, a todos los pacientes se les realizó una GO y una TAC o RMN de la pelvis, de abdomen y tórax. Se excluyeron pacientes con metástasis detectables o antecedentes de enfermedad metastásica, aunque se permitió la presencia de ganglios linfáticos pélvicos menores de 2 cm de diámetro en su eje corto, localizados siempre por debajo de la bifurcación aórtica. Las convulsiones o condiciones previas que predisponen a las mismas, no fueron causa de exclusión.

Los pacientes fueron estratificados en función del PSADT (\leq 6 meses o $>$ 6 meses) y el uso de terapia dirigida al hueso. Los pacientes continuaron con el régimen asignado al azar hasta la progresión de la enfermedad o debido a EA o el abandono del tratamiento. Los pacientes continuaron recibiendo TDA (agonista o antagonista de GnRh) durante todo el ensayo.

1.7.5.1. ARAMIS. Darolutamida en CPRC M0

-Objetivo primario del estudio:

1. SLM

-Objetivos secundarios del estudio:

1. SG

2. Tiempo hasta la progresión del dolor (definido como un aumento de \geq 2 puntos desde el inicio en la puntuación evaluada con el cuestionario BPI-SF o el inicio del tratamiento con opioides para el dolor por cáncer)

3. Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (definido como necesidad de radioterapia para aliviar los síntomas esqueléticos, nueva fractura ósea patológica sintomática, compresión de la médula espinal o intervención quirúrgica ortopédica relacionada con el tumor)

4. Tiempo hasta la primera quimioterapia citotóxica.

Otros objetivos explorados:

1. SLP
2. Tiempo al primer procedimiento invasivo para el CP
3. Tiempo hasta el inicio de siguiente línea de tratamiento
4. Progresión y respuesta de PSA
5. Empeoramiento del ECOG basal
6. Empeoramiento de la calidad de vida

Resultados del estudio ARAMIS:

Se incluyeron 1.509 pacientes (955 en el brazo de darolutamida y 554 en el brazo de placebo). La media de seguimiento fue de 17.9 meses. Las características basales de los pacientes se pueden ver en la tabla 25.

Characteristic	Darolutamide (N=955)	Placebo (N=554)
Median age (range) — yr	74 (48–95)	74 (50–92)
Geographic region — no. (%)		
North America	108 (11)	76 (14)
Asia-Pacific	119 (12)	67 (12)
Rest of the world†	728 (76)	411 (74)
Median time from initial diagnosis (range) — mo	86.2 (2.6–337.5)	84.2 (0.5–344.7)
Presence of lymph nodes on central imaging review — no. (%)		
Yes	163 (17)	158 (29)
No	792 (83)	396 (71)
Median serum PSA level (range) — ng/ml	9.0 (0.3–858.3)	9.7 (1.5–885.2)
PSA doubling time		
Median (range) — mo	4.4 (0.7–11.0)	4.7 (0.7–13.2)
≤6 mo — no. (%)	667 (70)	371 (67)
>6 mo — no. (%)	288 (30)	183 (33)
Median serum testosterone level (range) — nmol/liter‡	0.6 (0.2–25.9)	0.6 (0.2–7.3)
ECOG performance status — no. (%)§		
0	650 (68)	391 (71)
1	305 (32)	163 (29)
Use of bone-sparing agent — no. (%)		
Yes	31 (3)	32 (6)
No	924 (97)	522 (94)
Previous hormonal therapy agents received — no. (%)¶		
One	177 (19)	103 (19)
Two or more	727 (76)	420 (76)
Not applicable‡	51 (5)	31 (6)

Tabla 25. Características basales de los pacientes en ARAMIS (105).

Respecto al **objetivo primario**, se evaluó en 437 pacientes en el punto de corte del estudio: La mediana de supervivencia libre de metástasis fue de 40,4 meses en el grupo de darolutamida, en comparación con 18,4 meses en el grupo de placebo (Hazard ratio de metástasis o muerte en el grupo de darolutamida, 0,41; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,34 a 0,50; P <0.001).

A Kaplan–Meier Analysis of Metastasis-free Survival

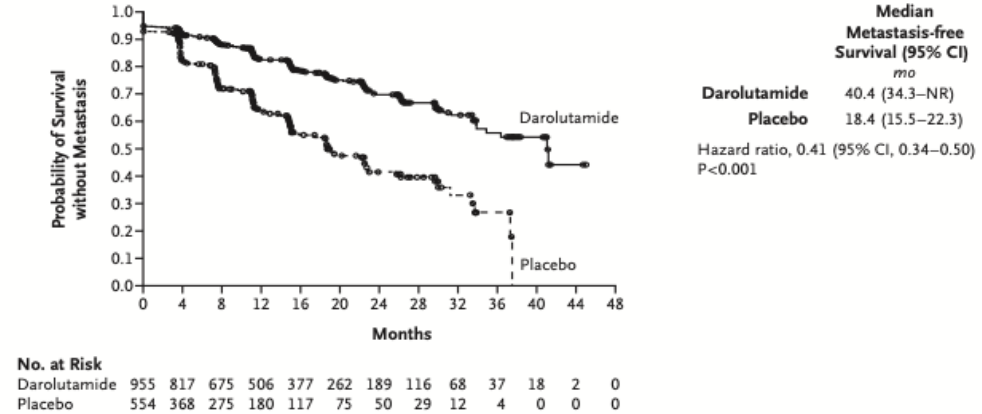


Figura 30. Supervivencia libre de metástasis ARAMIS (105).

El tratamiento con darolutamida fue beneficioso en todos los subgrupos, incluso en aquellos con factores de pronóstico pobre como el TDPSA < 6 meses, como se puede ver en la figura 31.

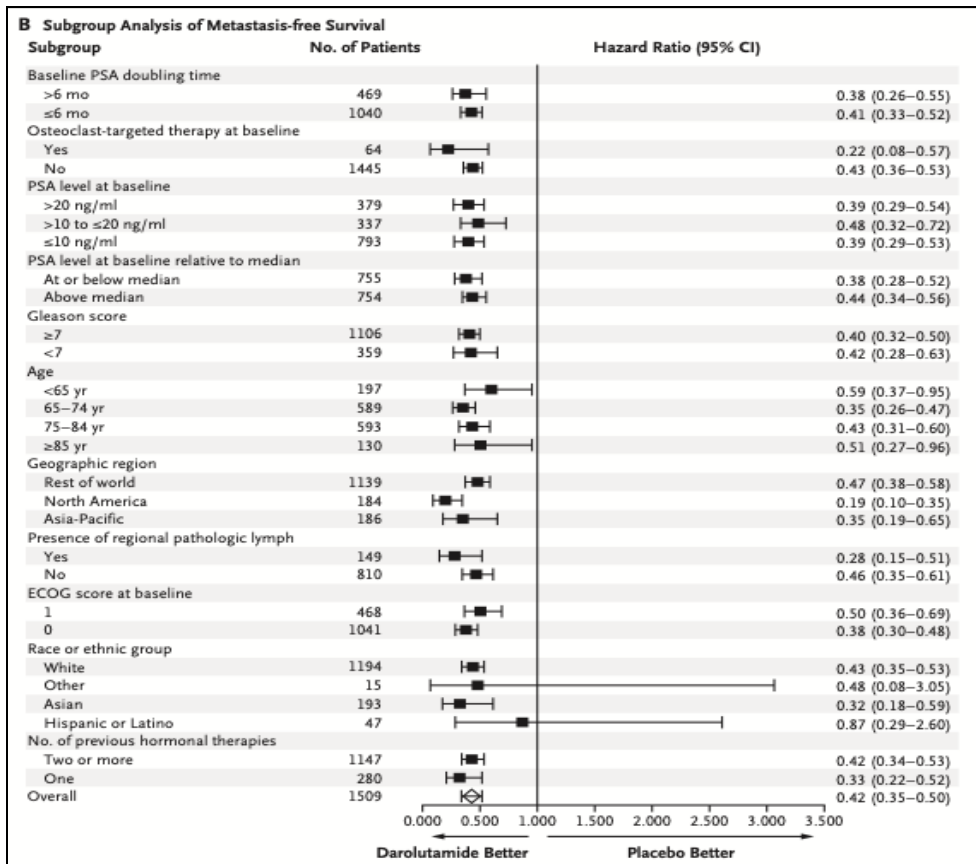


Figura 31. Supervivencia libre de metástasis en todos los Subgrupos ARAMIS.

La darolutamida se asoció con mayores beneficios que el placebo para todos los objetivos secundarios, se asoció con un menor riesgo de muerte que el placebo (Hazard ratio de muerte, 0,71; IC del 95%, 0,50 a 0,99; P = 0,045).

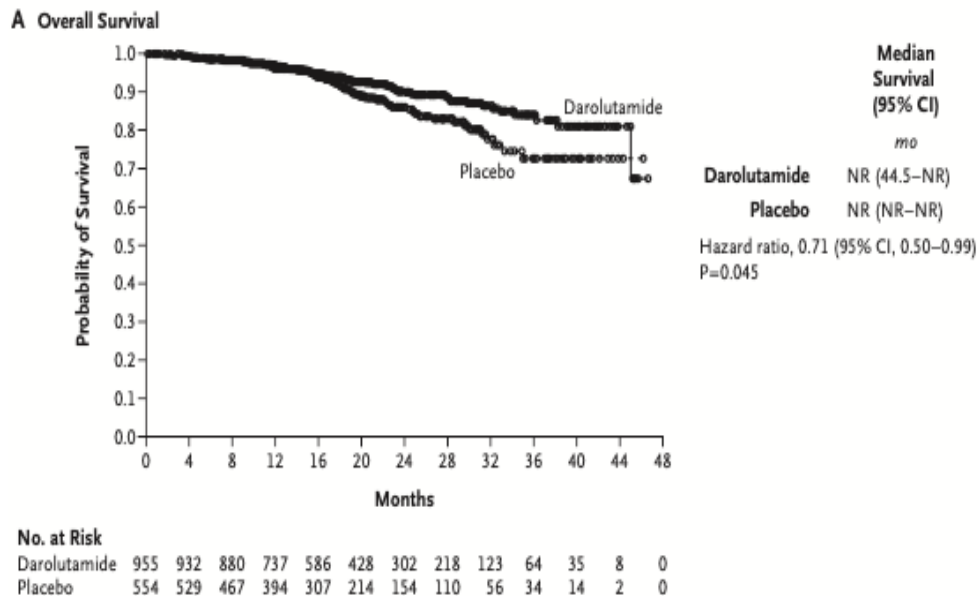


Figura 32. Supervivencia global ARAMIS (105).

El tiempo a progresión del dolor fue mayor en el grupo de darolutamida que en el grupo placebo (mediana 40,3 meses frente a 25,4 meses; Hazard ratio, 0,65; IC del 95%, 0,53 a 0,79; P <0,001). Los resultados con respecto al tiempo hasta la administración de quimioterapia y el tiempo hasta el primer ERE sintomático también favorecieron a darolutamida. Los pacientes que discontinuaron el tratamiento por progresión (el 29.5% en el grupo de darolutamida y el 36.7% en el grupo de placebo) recibieron tratamiento posterior ya aprobado para el CPRC metastásico. Los tratamientos posteriores más comunes fueron docetaxel, AA y enza.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 36.8 meses en el grupo de darolutamida y de 14.8 meses en el grupo placebo (Hazard ratio de progresión de la enfermedad o muerte, 0,38; IC del 95%, 0,32 a 0,45; P <0,001). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 33.2 meses con darolutamida y 7.3 meses con placebo (Hazard ratio de progresión o muerte del PSA, 0,13; IC 95%, 0,11 a 0,16; P <0,001). Los resultados para otros objetivos también favorecieron a darolutamida como se puede ver en la tabla 26. La calidad de vida reportada por los pacientes fue similar en ambos brazos.

End Point	Darolutamide (N=955)		Placebo (N=554)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Median Duration	No. of Events	Median Duration	No. of Events		
	<i>mo</i>		<i>mo</i>			
Secondary end points						
Overall survival	NR	78	NR	58	0.71 (0.50–0.99)	0.045
Time to pain progression	40.3	251	25.4	178	0.65 (0.53–0.79)	<0.001
Time to cytotoxic chemotherapy	NR	73	38.2	79	0.43 (0.31–0.60)	<0.001
Time to first symptomatic skeletal event	NR	16	NR	18	0.43 (0.22–0.84)	0.01
Time-to-event exploratory end points						
Progression-free survival	36.8	255	14.8	258	0.38 (0.32–0.45)	<0.001
Time to PSA progression	33.2	226	7.3	368	0.13 (0.11–0.16)	<0.001
Time to first prostate cancer–related invasive procedure	NR	34	NR	44	0.39 (0.25–0.61)	<0.001
Time to initiation of subsequent anti-neoplastic therapy	NR	48	NR	70	0.33 (0.23–0.47)	<0.001

Tabla 26. Objetivos secundarios y exploratorios en ARAMIS (105).

Análisis de **seguridad** en ARAMIS

El 83,2% de los pacientes que recibieron darolutamida y el 76,9% de los pacientes que recibieron placebo informaron de algún EA. La mayoría fueron de grado 1 o 2 (54,6% con darolutamida y 54,2% con placebo). Los EA de grado 3 o 4 ocurrieron en el 24.7% de los pacientes que recibieron darolutamida y en el 19.5% de los que recibieron placebo.

La incidencia de eventos adversos de grado 5 fue similar en el grupo de darolutamida y el grupo de placebo (3.9% y 3.2%, respectivamente).

I. INTRODUCCIÓN

Adverse Event*	Darolutamide (N=954)		Placebo (N=554)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
<i>number of patients (percent)</i>				
Any adverse event	794 (83.2)	236 (24.7)	426 (76.9)	108 (19.5)
Serious adverse event	237 (24.8)	151 (15.8)	111 (20.0)	70 (12.6)
Grade 5 adverse event	37 (3.9)	—	18 (3.2)	—
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen	85 (8.9)	32 (3.4)	48 (8.7)	24 (4.3)
Adverse events that occurred in ≥5% of patients in either group				
Fatigue	115 (12.1)	4 (0.4)	48 (8.7)	5 (0.9)
Back pain	84 (8.8)	4 (0.4)	50 (9.0)	1 (0.2)
Arthralgia	77 (8.1)	3 (0.3)	51 (9.2)	2 (0.4)
Diarrhea	66 (6.9)	0	31 (5.6)	1 (0.2)
Hypertension	63 (6.6)	30 (3.1)	29 (5.2)	12 (2.2)
Constipation	60 (6.3)	0	34 (6.1)	0
Pain in an extremity	55 (5.8)	0	18 (3.2)	1 (0.2)
Anemia	53 (5.6)	8 (0.8)	25 (4.5)	2 (0.4)
Hot flush	50 (5.2)	0	23 (4.2)	0
Nausea	48 (5.0)	2 (0.2)	32 (5.8)	0
Urinary tract infection	47 (4.9)	6 (0.6)	28 (5.1)	3 (0.5)
Urinary retention	33 (3.5)	15 (1.6)	36 (6.5)	11 (2.0)

Tabla 27. Eventos adversos ARAMIS (105).

La tasa de EA graves fue similar en ambos brazos (24.8% con darolutamida y 20% con placebo) y el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA fue similar en los dos grupos (8.9% en el grupo de darolutamida y 8.7% en el grupo de placebo).

La incidencia de EA fue similar en ambos brazos, todos ocurrieron en menos del 10% de los pacientes de cada brazo, exceptuando la fatiga. Ocurrió una única muerte relacionada con apalutamida y dos con placebo.

Todos los EA que se sabe que están asociados con los antiandrogénos de nueva generación, como fracturas, caídas, convulsiones y pérdida de peso, se analizaron después de ser agrupados en aquellos que empeoraban durante el periodo de tratamiento y la mayoría mostró diferencias pequeñas o nulas en la incidencia entre el grupo de darolutamida y el grupo de placebo. La incidencia de convulsiones fue de 0.2% en ambos grupos. La incidencia de otros EA de interés, como hipertensión, erupción cutánea, mareos y trastorno cognitivo, difirió sólo ligeramente entre el grupo de darolutamida y el grupo de placebo.

En Mayo de 2020 se han publicado los resultados finales de ARAMIS en supervivencia global, en el congreso virtual de ASCO GU, demostrándose que darolutamida mostró un beneficio estadísticamente significativo para SG correspondiente a una reducción del 31% en el riesgo de muerte, en comparación con el placebo (106),

En conclusión, la SLM con darolutamida fue similar a la de los ensayos clínicos SPARTAN Y PROSPER con apalutamida y enzalutamida respectivamente. La fatiga y la astenia, que son EA comunes en pacientes que reciben antiandrógenos para el cáncer de próstata avanzado, fueron menos comunes en el ensayo actual que en el ensayo PROSPER o SPARTAN. Darolutamida no presenta mayor riesgo de fracturas y caídas respecto a placebo y los pacientes con epilepsia o convulsiones pudieron ser incluidos en el ensayo, a diferencia de lo ocurrido en los dos ensayos clínicos anteriormente mencionados. Los EA fueron menos frecuentes con darolutamida que con enzalutamida y apalutamida, mejorando la calidad de vida de los pacientes (misma incidencia de EA y misma calidad de vida reportada por los pacientes en el brazo placebo que en el brazo darolutamida).

1.7.6. CABACITAXEL

Cabazitaxel un taxano de segunda generación, ha demostrado mejorar la supervivencia global en pacientes con CPRC metastásico que han progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

Fue aprobado en 2010 tras resultados del ensayo clínico en fase III TROPIC que comparaba Cabazitaxel y prednisona con mitoxantrona y prednisona, encontrando una SG 2.4 meses mayor para el brazo de cabazitaxel y lo mismo ocurrió con la tasa de respuesta de PSA. También fue muy superior la respuesta tumoral según criterios RECIST, la supervivencia libre de progresión y el tiempo a progresión de PSA para el brazo de Cabazitaxel.

Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia y leucopenia, algo más frecuentes en el grupo de Cabazitaxel (107).

Cabazitaxel mantiene actividad antitumoral en pacientes con CPRC metastásico que han progresado a docetaxel, abiraterona o enzalutamida (108). La dosis estándar es de 20 mg, habiéndose demostrado que tiene los mismo resultados en SG que la dosis de 25 mg y siendo menos tóxica a su vez (109).

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico FIRSTANA que demostraba SG similar a docetaxel pero con menor toxicidad respecto a neuropatía sensorial. Por lo que debe ser considerado previo a Docetaxel, en aquellos enfermos que no puedan recibirlo por intolerancia o que ya sufrieran neuropatía periférica (110).

1.7.6.1. TROPIC. Cabazitaxel tras progresión a docetaxel

Se trata de un ensayo clínico abierto aleatorizado en fase 3 en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que habían recibido terapia hormonal previa, pero cuya enfermedad había progresado durante o después del tratamiento con un régimen que contenía docetaxel, con el objetivo de evaluar si cabazitaxel más prednisona mejoraba la supervivencia global en comparación con mitoxantrona más prednisona, en hombres con cáncer de próstata metastásico

resistente a la castración, que habían progresado después de la quimioterapia basada en docetaxel.

Cabazitaxel es un taxano de unión a tubulina tan potente como docetaxel en líneas celulares. Además, tiene actividad antitumoral en modelos resistentes a paclitaxel y docetaxel.

Los pacientes incluidos debían tener una edad mínima de 18 años, con un estado funcional según el ECOG de 0-2. Los pacientes que recibieron terapia previa con mitoxantrona, radioterapia en el 40% o más de la médula ósea, u otras terapias contra el cáncer (que no fueran análogos de la GnRh) dentro de las 4 semanas antes de la inclusión, fueron excluidos. Se requería que los pacientes con enfermedad medible tuvieran una progresión documentada de la enfermedad, según los criterios RECIST, con al menos una lesión metastásica visceral o de tejido blando. Además, los pacientes con enfermedad no medible tenían que presentar concentraciones crecientes de PSA en suero (al menos dos aumentos consecutivos en relación con un valor de referencia medido con al menos una semana de diferencia) o la aparición de al menos una nueva lesión demostrable radiológicamente.

Los criterios de inclusión adicionales fueron: castración previa y en curso por orquiectomía o agonistas de la GnRh, o ambos, el abandono de la terapia con antiandrógenos seguida de progresión tuvo que haber tenido lugar al menos 4 semanas antes de la inclusión (6 semanas para la bicalutamida).

Antes de la inclusión debían ser sometidos a analítica que demostrara perfil hematológico adecuado, función hepática, renal y cardíaca, normales y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de más del 50%.

Los pacientes que recibieron agonistas de GnRh, continuaron este tratamiento durante el estudio. Los criterios de exclusión adicionales fueron neuropatía periférica o estomatitis activa de grado 2 o superior, padecer otra enfermedad grave, o antecedentes de hipersensibilidad a fármacos que contienen polisorbato 80, o a la prednisona.

Todos los pacientes recibieron prednisona oral 10 mg al día (o dosis similares de prednisolona cuando la prednisona no estaba disponible). Los pacientes fueron asignados al azar de manera centralizada para recibir cabazitaxel 25 mg por metro cuadrado, vía intravenosa durante 1 hora, o mitoxantrona 12 mg por metro cuadrado vía intravenosa, durante 15-30 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. Los pacientes fueron estratificados según enfermedad medible frente a no medible y según estado funcional ECOG (0-1 frente a 2).

El tratamiento continuó durante un máximo de diez ciclos para minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca inducida por mitoxantrona.

El dolor y el consumo de analgésicos se evaluaron al inicio del estudio. El dolor se evaluó con la escala de intensidad de dolor (PPI) de McGill-Melzack y con el uso de analgésicos.

El **objetivo primario** fue la supervivencia global, que se calculó a partir de la fecha de inclusión, a la muerte.

Los **objetivos secundarios** incluyeron:

-Supervivencia libre de progresión: definido como el tiempo entre la inclusión y la primera fecha de progresión medida por la progresión del PSA, la progresión del tumor, la progresión del dolor o la muerte.

-Respuesta de PSA (reducción en la concentración de PSA en suero de $\geq 50\%$ en pacientes con un valor basal de $\geq 20 \mu\text{g} / \text{L}$).

-Progresión del PSA (aumento de $\geq 25\%$ sobre la concentración de PSA nadir, siempre que el aumento en el valor absoluto de PSA fuese $\geq 5 \mu\text{g} / \text{L}$ para los hombres sin respuesta de PSA, o $\geq 50\%$ sobre el nadir para los respondedores de PSA).

-Respuesta tumoral objetiva para pacientes con enfermedad medible basado en RECIST.

-Respuesta al dolor (para pacientes con una puntuación media de PPI de ≥ 2 o una puntuación analgésica media de ≥ 10 puntos al inicio del estudio, o ambos.

-Progresión del dolor (aumento en la puntuación mediana de PPI ≥ 1 punto del valor de referencia o un aumento de $\geq 25\%$ en la puntuación analgésica media o requerimiento de radioterapia paliativa)

-Tiempo hasta la progresión del tumor, definido como el número de meses desde la aleatorización hasta la evidencia de enfermedad progresiva (RECIST).

Los controles bioquímicos, hematológicos, de signos vitales y electrocardiográfico fueron monitorizados durante todo el estudio. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se controló durante todo el estudio en pacientes tratados con mitoxantrona, pero sólo si está clínicamente indicado en aquellos que recibieron cabazitaxel.

Todos los EA se clasificaron de acuerdo con los Criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para los eventos adversos (CTCAE versión 3.0).

Resultados

755 pacientes fueron asignados aleatoriamente a ambos grupos de tratamiento (378 cabazitaxel y 377 mitoxantrona).

Supervivencia global: El análisis de Kaplan-Meier mostró un beneficio de la supervivencia global a favor del cabazitaxel. La mediana de supervivencia global fue de 15,1 meses (IC 95% 14,1–16,3) versus 12,7 meses (11,6–13,7). Este resultado corresponde a una reducción del 30% en el riesgo relativo de muerte (HR 0,70, IC 95% 0,59–0,83, $p < 0,0001$). Los análisis de subgrupos de supervivencia favorecieron constantemente el cabazitaxel, sin interacciones significativas entre los factores pronósticos y la respuesta al tratamiento.

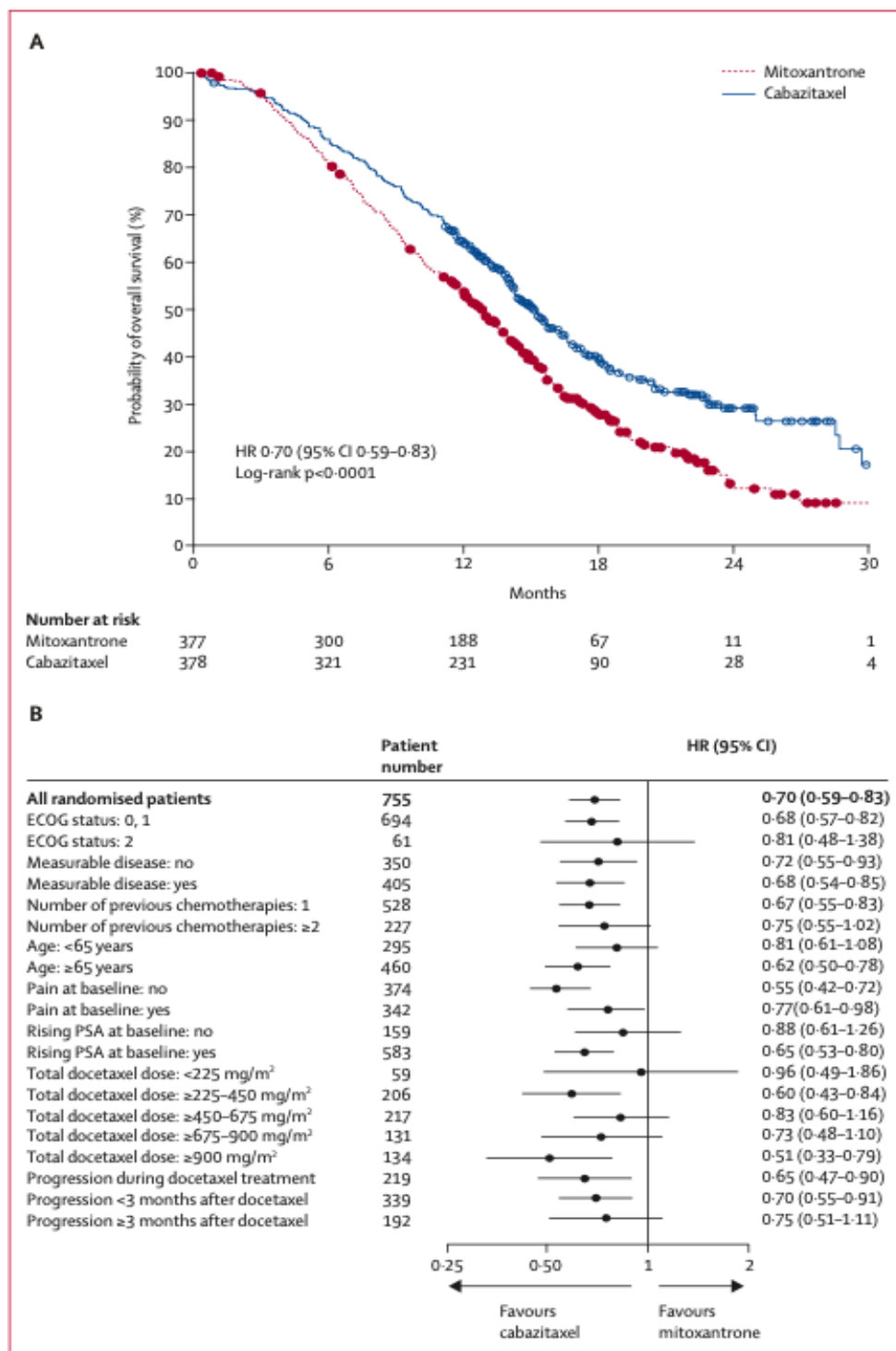


Figura 33. Supervivencia global TROPIC y resultados según subgrupos (107).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue 2,8 meses (IC 95% 2,4–3,0) en el grupo de cabazitaxel y 1,4 meses (1,4–1,7) en el grupo de mitoxantrona (HR 0,74, 95% CI 0,64–0,86. $p < 0,0001$). Los pacientes tratados con cabazitaxel tuvieron tasas significativamente más altas de respuesta tumoral y de PSA que los que recibieron mitoxantrona. También se observaron mejoras significativas en el tiempo hasta la progresión del tumor y el tiempo hasta la progresión del PSA en el grupo de cabazitaxel. Las tasas de respuesta al dolor fueron similares en los dos grupos, no ocurriendo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el tiempo hasta la progresión del dolor.

Los efectos adversos más comunes de cabazitaxel fueron hematológicos. Los eventos adversos hematológicos de grado 3 o superiores más frecuentes fueron neutropenia, leucopenia y anemia. El EA no hematológico de grado 3 o superior más frecuente fue la diarrea, que se manejó con tratamiento conservador. La neuropatía periférica de grado 3 fue poco frecuente (se informó en tres [1%] pacientes en cada grupo). En general, se informó neuropatía periférica (de todos los grados) durante el estudio, en 52 (14%) pacientes en el grupo de cabazitaxel y 12 (3%) en el grupo de mitoxantrona. El edema periférico (todos los grados) ocurrió en 34 (9%) pacientes en cada grupo. 18 (5%) pacientes tratados con cabazitaxel y nueve (2%) tratados con mitoxantrona murieron dentro de los 30 días posteriores a la última perfusión. La causa más frecuente de muerte en el grupo de cabazitaxel fue la neutropenia y sus consecuencias clínicas.

	Mitoxantrone (n=371)		Cabazitaxel (n=371)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Haematological†				
Neutropenia	325 (88%)	215 (58%)	347 (94%)	303 (82%)
Febrile neutropenia	..	5 (1%)	..	28 (8%)
Leukopenia	343 (92%)	157 (42%)	355 (96%)	253 (68%)
Anaemia	302 (81%)	18 (5%)	361 (97%)	39 (11%)
Thrombocytopenia	160 (43%)	6 (2%)	176 (47%)	15 (4%)
Non-haematological				
Diarrhoea	39 (11%)	1 (<1%)	173 (47%)	23 (6%)
Fatigue	102 (27%)	11 (3%)	136 (37%)	18 (5%)
Asthenia	46 (12%)	9 (2%)	76 (20%)	17 (5%)
Back pain	45 (12%)	11 (3%)	60 (16%)	14 (4%)
Nausea	85 (23%)	1 (<1%)	127 (34%)	7 (2%)
Vomiting	38 (10%)	0	84 (23%)	7 (2%)
Haematuria	14 (4%)	2 (1%)	62 (17%)	7 (2%)
Abdominal pain	13 (4%)	0	43 (12%)	7 (2%)
Pain in extremity	27 (7%)	4 (1%)	30 (8%)	6 (2%)
Dyspnoea	17 (5%)	3 (1%)	44 (12%)	5 (1%)
Constipation	57 (15%)	2 (1%)	76 (20%)	4 (1%)
Pyrexia	23 (6%)	1 (<1%)	45 (12%)	4 (1%)
Arthralgia	31 (8%)	4 (1%)	39 (11%)	4 (1%)
Urinary-tract infection	11 (3%)	3 (1%)	27 (7%)	4 (1%)
Pain	18 (5%)	7 (2%)	20 (5%)	4 (1%)
Bone pain	19 (5%)	9 (2%)	19 (5%)	3 (1%)
<p>Data are number of patients (%). *Toxic effects were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)¹⁶ and summarised with the Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology (version 12.0).¹⁷ Events listed are those occurring at grade 3 or higher severity in ≥1% of patients in either treatment group. Grade 3 or higher events include those reported as leading to death (grade 5). †Data for haematological adverse events were based on laboratory assessments.</p>				
Table 4: Adverse events reported in patients who received at least one dose of study treatment*				

Tabla 28. Efectos adversos TROPIC (107).

1.7.6.2. FIRSTANA. Cabazitaxel frente a docetaxel

Es un ensayo clínico en fase 3, que evaluó si cabazitaxel 20 mg (C20) o 25 mg (C25) es superior a docetaxel 75 mg / m² (D75) en términos de SG, en pacientes con CPRC M1 sin quimioterapia previa.

Los criterios de elegibilidad incluyeron el estado funcional ECOG de 0 a 2, evidencia de niveles de castración (testosterona sérica ≤ 0.50 ng / mL) y progresión

de la enfermedad. Los pacientes fueron asignados para recibir C20, C25 o D75 por vía intravenosa una vez cada 3 semanas, más prednisona oral 10 mg diarios.

El **objetivo primario** fue la supervivencia global.

Los **objetivos secundarios** incluyeron SLP, respuesta tumoral (RECIST), SLP de PSA, SLP de dolor, respuesta del dolor en pacientes con dolor estable al inicio del estudio, progresión del dolor, tiempo hasta el primer ERE y calidad de vida relacionada con la salud.

Resultados

1168 pacientes fueron randomizados, 389 recibiendo C20, 388 recibiendo C25 y 391 recibiendo D75.

Supervivencia global: La mediana de SG estimada fue de 24,5 meses en el grupo C20,

25.2 meses en el grupo C25 y 24.3 meses en el grupo D75.

La mediana de la SLP total fue de 4,4, 5,1 y 5,3 meses para los grupos de tratamiento C20, C25 y D75, respectivamente.

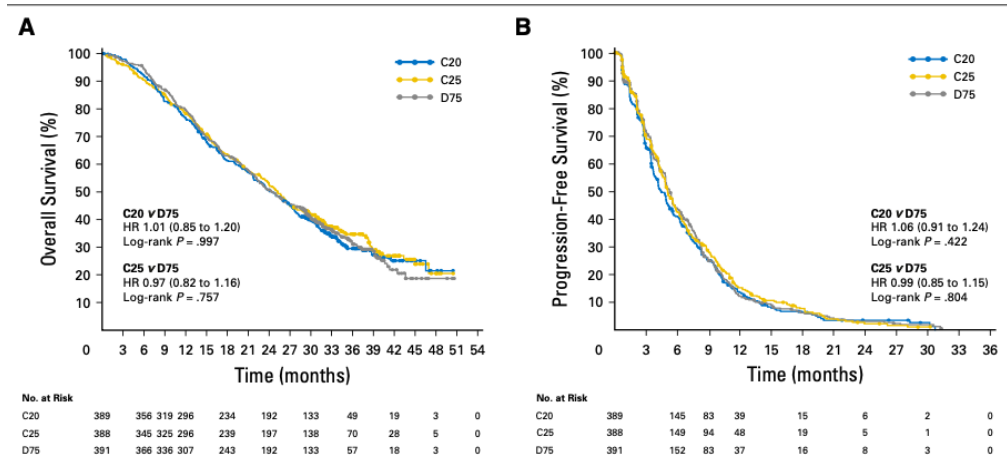


Figura 34. Supervivencia global y SLP FIRSTANA (110).

El tiempo medio estimado para la SLP tumoral fue de 13,4 meses para los pacientes que recibieron C20, 13,1 meses para los pacientes que recibieron C25 y 12,1 meses para los pacientes que recibieron D75. Las tasas de progresión del PSA y el tiempo hasta la progresión del PSA fueron similares en todos los grupos de tratamiento (C20: 64.5%, 8.2 meses; C25: 57.0%, 9.2 meses; y D75: 58.6%, 8.3 meses, respectivamente).

La mediana del tiempo estimado de SLP de dolor fue de 8.0, 7.3 y 10.1 meses para C20, C25 y D75, respectivamente. La tasa de respuesta tumoral (respuesta completa o parcial) en pacientes evaluables que recibieron C20 fue del

32,4% (61 de 188 pacientes) y no difirió significativamente de la tasa de respuesta en pacientes que recibieron D75 (P nominal = .731); sin embargo, las respuestas tumorales fueron numéricamente más altas para los pacientes que recibieron C25 (72 de 173 pacientes, 41,6%) en comparación con los pacientes que recibieron D75 (54 de 175 pacientes, 30,9%; P nominal = 0,037). De los pacientes para la evaluación de la respuesta de PSA, 210 (60.7%) de 346 pacientes que recibieron C20, 242 (68.4%) de 354 pacientes que recibieron C25 y 235 (68.7%) de 342 pacientes que recibieron D75 lograron una respuesta de PSA.

La proporción de pacientes con ERE fue similar en todos los grupos de tratamiento (C20, 36.0%; C25, 40.7%; D75, 34.0%). Los tiempos medios estimados para la supervivencia libre de ERE fueron 19.2, 17.1 y 19.0 meses para los grupos de tratamiento C20, C25 y D75, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas observadas entre los grupos.

No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que experimentaron una respuesta al dolor en ninguno de los dos grupos de tratamiento con cabazitaxel en comparación con el grupo de docetaxel. La proporción de pacientes que experimentaron progresión del dolor y el tiempo hasta la progresión del dolor fueron similares entre los tres grupos de tratamiento (C20: 46.5%, 8.0 meses; C25: 44.1%, 7.3 meses; y D75: 40.4%, 10.1 meses, respectivamente). La SLP del dolor fue numéricamente más larga en los pacientes que recibieron D75 en comparación con los pacientes que recibieron C25.

Los tres tratamientos demostraron un impacto equivalente en la calidad de vida, según la escala FACT-P, excluyendo la subescala de bienestar físico. El bienestar físico mostró un tiempo medio al deterioro más prolongado en el grupo C20 (14,9 meses) en comparación con el grupo D75 (11,3 meses). La mediana del tiempo hasta el deterioro del bienestar físico para los pacientes que recibieron C25 fue de 14.1 meses (HR v D75, 0.83; IC del 95%, 0.67 a 1.03; P nominal = .068). La mediana del tiempo hasta el deterioro no difirió entre los grupos de tratamiento para otras subescalas de bienestar FACT-P o para problemas específicos de próstata.

Los EA del tratamiento de grado 3 o 4 fueron 41.2% con C20, 60.1% con C25 y 46.0% con D75. La neutropenia febril, la infección neutropénica, la diarrea y la hematuria fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron C25, mientras que la neuropatía periférica, la estomatitis, el edema periférico, la alopecia y los trastornos ungueales fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron D75. Las tasas de interrupción del tratamiento como resultado de EA fueron del 25,2% con C20, el 31,7% con C25 y el 33,9% con D75.

En general, 10 pacientes (2,7%) en el grupo C20, 16 (4,1%) en el grupo C25 y 12 (3,1%) en el grupo D75 murieron dentro de los 30 días de la última dosis del tratamiento del estudio (algunos como resultado de una EA que incluye tres pacientes [0,8%] en C20, 11 pacientes [2,8%] en C25 y ocho pacientes [2,1%] en

D75). Los EA que causaron la muerte en más de un paciente en los tres brazos de tratamiento fueron infarto de miocardio, sepsis y sepsis neutropénica.

En conclusión, FIRSTANA es el primer ensayo clínico en el cual, dos terapias activas en CPRC metastásico que prolongan la supervivencia, fueron sometidas a una comparación directa; La mayoría de los estudios anteriores han evaluado los agentes activos frente a los agentes que no prolongan la supervivencia. La falta de diferencia entre cabazitaxel y docetaxel con respecto a la SG y otros objetivos secundarios, sugiere que estos dos agentes no tienen una eficacia distinta cuando se administran como terapia de primera línea a pacientes con CPRC metastásico. Los diferentes perfiles de seguridad de las dos quimioterapias de taxanos, junto con una eficacia similar, pueden ofrecer una flexibilidad adicional para prescribirlas con respecto a las opciones de tratamiento para perfiles individuales específicos del paciente en hombres con neuropatía, edema u otras afecciones que pueden ser exacerbadas preferentemente por docetaxel.

1.7.6.3. CARD trial. Cabacitaxel en tercera línea terapéutica

En Septiembre de 2019 se publican en el NEJM los resultados del ensayo clínico CARD. Se trata de un ensayo clínico en fase 4 aleatorizado, abierto, que comparaba cabacitaxel con abiraterona ó enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico, que habían recibido previamente docetaxel y posteriormente habían progresado durante los primeros 12 meses de tratamiento con un inhibidor dirigido al eje androgénico (abiraterona o enzalutamida) (111).

Los pacientes incluidos tenían cáncer de próstata confirmado histológicamente, con niveles de de testosterona sérica en rangos de castración (<0.5 ng por mililitro), habían sido tratados previamente con tres o más ciclos de docetaxel, tenían progresión de la enfermedad (según RECIST versión 1.1) o tenían la apariencia de al menos dos nuevas lesiones óseas o un aumento en el nivel de PSA (de acuerdo con los criterios del Grupo de trabajo sobre el cáncer de próstata 2), y habían tenido previamente progresión de la enfermedad durante 12 meses de tratamiento con un inhibidor dirigido al eje de la síntesis de andrógenos (abiraterona o enzalutamida, antes o después de la terapia con docetaxel).

El tipo de progresión se clasificó de la siguiente manera: progresión de PSA solamente, progresión basada en imágenes (definida como progresión tumoral objetiva según RECIST, versión 1.1, o progresión de lesiones óseas según los criterios del Grupo de trabajo sobre cáncer de próstata 2 - con o sin progresión del PSA y sin dolor), o progresión del dolor (definida como un aumento de la puntuación de la escala BPI SF > 1 o un aumento en el nivel analgésico de 2 a 3 según la OMS).

Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1 para recibir cabazitaxel o un inhibidor dirigido a la síntesis de andrógenos (abiraterona o enzalutamida, y la elección dependía del uso del inhibidor usado

previamente). Los criterios de estratificación fueron la escala funcional ECOG, tiempo hasta la progresión de la enfermedad (≤ 6 meses vs de 6 a 12 meses) y el momento de administración del primer inhibidor dirigido a la señalización androgénica (antes versus después de docetaxel).

Cabazitaxel se administró a una dosis de 25 mg por metro cuadrado de superficie corporal, se administró por vía intravenosa durante un período de 1 hora cada 3 semanas. Los pacientes en el grupo de cabazitaxel también recibieron prednisona oral a una dosis de 10 mg al día. La premedicación incluyó un antihistamínico, glucocorticoide (dexametasona a una dosis de 8 mg o equivalente) y un antagonista de los receptores de histamina 2. El G-CSF profiláctico, fue un requisito de este ensayo durante cada ciclo de cabazitaxel. Los pacientes que habían sido asignados para recibir un inhibidor dirigido a la síntesis de andrógenos, recibieron abiraterona (1000 mg por vía oral una vez al día y prednisona oral 5 mg dos veces al día) o enzalutamida (160 mg por vía oral una vez al día) de forma continua. El ciclo de tratamiento fue de 3 semanas en ambos grupos.

Se administró abiraterona a pacientes que habían recibido previamente enzalutamida antes de la inclusión, y se administró enzalutamida a pacientes que habían recibido previamente abiraterona.

El ensayo fue abierto. Cada paciente fue tratado hasta la aparición de progresión de la enfermedad basada en pruebas de imagen, la aparición de efectos adversos inaceptables, el inicio de un tratamiento posterior o una solicitud del paciente para interrumpir la terapia de prueba.

Objetivos del estudio:

-El **objetivo primario** fue la supervivencia libre de progresión basada en imágenes, que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral objetiva (según RECIST v 1.1), progresión de las lesiones óseas (según los criterios del Grupo de trabajo sobre el cáncer de próstata 2) o muerte.

-Los **objetivos secundarios** incluyeron, la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la respuesta de PSA, las respuestas tumorales y de dolor, la primera aparición de un ERE en un análisis de tiempo hasta el evento y la seguridad.

Resultados:

Un total de 255 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir cabazitaxel (129 pacientes) o un inhibidor dirigido a la señalización androgénica (abiraterona o enzalutamida; 126 pacientes).

De estos pacientes, 250 fueron tratados (126 con cabazitaxel y 124 con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos). De los 124 pacientes que recibieron un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos, 58 recibieron abiraterona y 66 recibieron enzalutamida. Dos pacientes en el grupo de cabazitaxel

se perdieron durante el seguimiento. La mediana de seguimiento (desde la aleatorización hasta el final del ensayo) fue de 9,2 meses.

La mediana de la duración del tratamiento fue mayor en los pacientes que recibieron cabazitaxel que en aquellos que recibieron un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (22.0 semanas frente a 12.5 semanas), y la mediana del número de ciclos de tratamiento recibidos fue mayor en los pacientes que recibieron cabazitaxel, que en aquellos que recibieron un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (7 frente a 4). Las razones principales para la interrupción del tratamiento con cabazitaxel o el inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos fueron la progresión de la enfermedad (en 43.7% y 71.0% de los pacientes, respectivamente) o un evento adverso (en 19.8% y 8.9%). En la tabla 29 se muestran las características basales de los pacientes incluidos.

I. INTRODUCCIÓN

Characteristic	Cabazitaxel (N = 129)	Androgen-Signaling-Targeted Inhibitor (N = 126)
Age		
Median (range) — yr	70.0 (46–85)	71.0 (45–88)
≥75 yr — no. (%)	45 (34.9)	34 (27.0)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0 or 1	123 (95.3)	119 (94.4)
2	6 (4.7)	7 (5.6)
Liver or lung metastases — no. (%)		
	21 (16.3)	25 (19.8)
PSA — ng/ml		
Mean	264.4±1352.5	232.9±453.8
Median (range)	62.0 (1.1–15,000.0)	60.5 (1.5–2868.0)
Neutrophil count per mm³		
Mean	5000±2000	4700±1700
Median (range)	4500 (2000–11,000)	4500 (2000–9000)
Hemoglobin — g/liter		
Mean	122.0±14.1	121.2±14.1
Median (range)	121.0 (91–170)	122.0 (82–162)
Alkaline phosphatase — IU/liter		
Mean	226.6±322.2	235.3±306.8
Median (range)	132.5 (41–2275)	122.0 (35–1980)
Lactate dehydrogenase — IU/liter		
Mean	331.0±276.3	348.5±348.3
Median (range)	248.0 (135–2753)	251.0 (50–3374)
Type of progression at trial entry — no. (%)		
PSA only	11 (8.5)	10 (7.9)
Imaging-based, with or without PSA progression	23 (17.8)	16 (12.7)
Pain, with or without PSA or imaging-based progression	86 (66.7)	90 (71.4)
Missing data	9 (7.0)	10 (7.9)
Disease history		
M1 disease at diagnosis — no. (%)‡	49 (38.0)	60 (47.6)
Gleason score 8–10 at diagnosis — no. (%)§	73 (56.6)	81 (64.3)
First androgen-deprivation therapy		
Median duration (range) — mo	13.7 (2–114)	12.6 (3–179)
Duration <12 mo — no. (%)	56 (43.4)	57 (45.2)
Previous androgen-signaling-targeted inhibitor — no. (%)		
Abiraterone	56 (43.4)	67 (53.2)
Enzalutamide	72 (55.8)	59 (46.8)
Missing data	1 (0.8)	0
Timing of previous androgen-signaling-targeted inhibitor — no. (%)		
Before docetaxel	50 (38.8)	49 (38.9)
After docetaxel	79 (61.2)	77 (61.1)
Time from initiation of previous androgen-signaling-targeted inhibitor to progression ≤6 mo — no. (%)	65 (50.4)	62 (49.2)

* Plus-minus values are means ±SD. Patients in the androgen-signaling-targeted inhibitor group received either abiraterone or enzalutamide. PSA denotes prostate-specific antigen.

† Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores are on a 5-point scale, with higher numbers indicating greater disability.

‡ M1 disease was defined as metastatic disease (distant metastases).

§ Gleason scores range from 2 to 10, with scores of 8 to 10 indicating a high-grade cancer.

Tabla 29. Características basales de los pacientes incluidos en el CARD trial (111).

Respecto al objetivo primario, se informó la progresión de la enfermedad basada en imágenes o la muerte por cualquier causa en 196 pacientes, de los cuales 95 (73,6%) habían sido asignados para recibir cabazitaxel y 101 (80,2%) habían sido asignados para recibir un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos. La mediana de supervivencia libre de progresión basada en imágenes fue de 8 meses en el grupo de cabazitaxel, en comparación con 3.7 meses en el grupo de inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos (Hazard ratio de progresión o muerte basada en imágenes, 0.54; intervalo de confianza del 95% [IC], 0,40 a 0,73; P <0,001).

A Imaging-Based Progression-free Survival

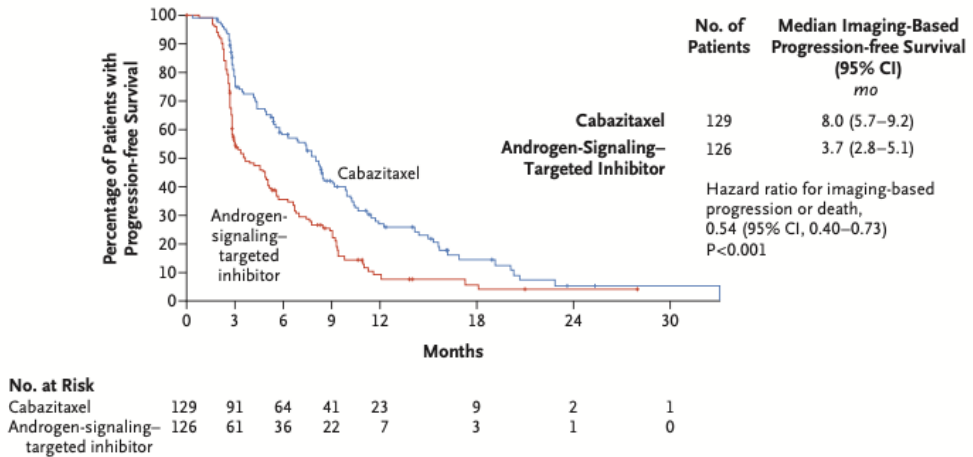


Figura 35. Supervivencia libre de progresión basada en imágenes. CARD TRIAL (111).

Respecto a los objetivos secundarios:

La mediana de supervivencia global fue de 13,6 meses en el grupo de cabazitaxel, en comparación con 11,0 meses en el grupo de inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos (Hazard ratio de muerte, 0,64; IC del 95%, 0,46 a 0,89; p = 0,008).

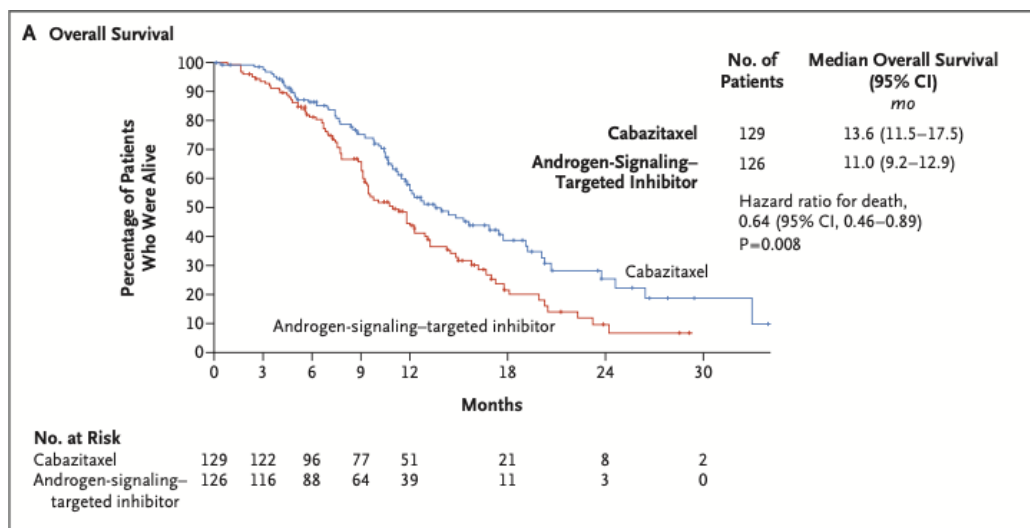


Figura 36. Supervivencia global CARD TRIAL (111).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,4 meses en el grupo de cabazitaxel, en comparación con 2,7 meses en el grupo de inhibidores dirigidos por señalización de andrógenos (Hazard ratio de progresión o muerte, 0,52; IC del 95%, 0,40 a 0,68; P <0,001)

Se observó una reducción en el nivel de PSA de al menos el 50% del valor inicial, confirmado por un segundo valor obtenido al menos 3 semanas después, en el 35,7% de los pacientes en el grupo de cabazitaxel y en el 13,5% de aquellos en el grupo del inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (p <0.001).

La respuesta tumoral se evaluó en 63 pacientes en el grupo de cabazitaxel y en 52 pacientes en el grupo de inhibidores de la señalización de andrógenos. Entre los pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio, el porcentaje de pacientes con respuesta tumoral fue del 37% con cabazitaxel y del 12% con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (p = 0,004).

Se observó una respuesta confirmada al dolor en el 45% de los pacientes del grupo cabazitaxel, en comparación con el 19,3% de los del grupo inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos.

Los EREs ocurrieron en 24 pacientes (18,6%) en el grupo de cabazitaxel y en 35 pacientes (27,8%) en el grupo de inhibidores dirigidos de señalización de andrógenos. La mediana del tiempo hasta un evento esquelético sintomático no se alcanzó en el grupo de cabazitaxel y fue de 16,7 meses en el grupo de inhibidores dirigidos de señalización de andrógenos (Hazard ratio, 0,59; IC del 95%, 0,35 a 1,01). Se estimó que un 28.8% de los pacientes en el grupo de cabazitaxel y el 51.4% de aquellos en el grupo de inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos tuvieron un evento esquelético sintomático a los 18 meses.

Seguridad

Casi todos los pacientes en ambos grupos de tratamiento tuvieron un evento adverso de cualquier grado (98.4% en el grupo de cabazitaxel vs. 94.4% en el grupo de inhibidores dirigidos de señalización de andrógenos). La incidencia de EA graves de cualquier grado fue similar en el grupo de cabazitaxel (38.9%) y el grupo de inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos (38.7%). Los EA que condujeron a la interrupción del tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia con cabazitaxel (19.8%) que con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (8.9%). Sin embargo, los EA que condujeron a la muerte durante el periodo de evaluación desde la aleatorización hasta 30 días después de la última administración del tratamiento ocurrieron con menos frecuencia con cabazitaxel (7 pacientes [5,6%]) que con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (14 pacientes) [11,3%]

Los eventos adversos de grado 5 que se informaron en el grupo de cabazitaxel se relacionaron con infección (dos pacientes), aspiración bronquial (un paciente), deterioro general de la salud, debido a enfermedad en progresión (dos pacientes), por compresión de la médula espinal (un paciente) y lesión en la cabeza (un paciente). Los EA de grado 5 que se informaron en el grupo de inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos se relacionaron con infección (dos pacientes), TEP (un paciente), trastorno cardíaco (dos pacientes), hemorragia cerebral asociada con hiperfibrinólisis (un paciente), insuficiencia renal (dos pacientes) y deterioro general de la salud debido a enfermedad en progresión (seis pacientes), que en un paciente se asoció con hemorragia digestiva alta, crisis hipertensiva e insuficiencia cardíaca.

Los EA de grado 3 o superior que ocurrieron con mayor frecuencia con cabazitaxel que con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos fueron astenia o fatiga (en el 4% frente al 2.4% de los pacientes), diarrea (3.2% frente a ningún paciente), neuropatía periférica (3,2% frente a ningún paciente) y neutropenia febril (3,2% frente a ningún paciente). Eventos adversos de grado 3 o superior que ocurrieron con menos frecuencia con cabazitaxel que con los inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos, fueron trastornos renales (3,2% frente a 8,1%), dolor o molestias musculoesqueléticas (1,6% frente a 5,6%), trastornos cardíacos (0,8% frente a 4,8%) y trastornos de la médula espinal o de la raíz nerviosa (2.4% frente a 4.0%). Se observó neutropenia de grado 3 o superior, en 55 de 123 pacientes (44,7%) que recibieron cabazitaxel. En el grupo de cabazitaxel, se notificó hematuria de cualquier grado en 19 pacientes (15,1%), y se informó alopecia leve en 7 (5,6%); No se informaron trastornos de las uñas en el grupo de cabazitaxel.

Se produjo al menos una reducción de dosis en 27 pacientes (21.4%) que recibieron cabazitaxel y en 47 pacientes (37.9%) que recibieron un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos. Se produjo una reducción de la dosis en

I. INTRODUCCIÓN

17 de 58 pacientes (29%) que recibieron abiraterona y en 30 de 66 (45%) que recibieron enzalutamida.

Table 2. Adverse Events (Safety Population).				
Event	Cabazitaxel (N=126)		Androgen-Signaling-Targeted Inhibitor (N=124)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any adverse event — no. (%)	124 (98.4)	—	117 (94.4)	—
Any grade ≥3 adverse event — no. (%)	—	71 (56.3)	—	65 (52.4)
Any serious adverse event — no. (%)	49 (38.9)	—	48 (38.7)	—
Any adverse event leading to permanent discontinuation of treatment — no. (%)	25 (19.8)	—	11 (8.9)	—
Any adverse event leading to death — no. (%)*	7 (5.6)	—	14 (11.3)	—
Common adverse events — no. (%)†				
Asthenia or fatigue	67 (53.2)	5 (4.0)	45 (36.3)	3 (2.4)
Diarrhea	50 (39.7)	4 (3.2)	8 (6.5)	0
Infection	40 (31.7)	10 (7.9)	25 (20.2)	9 (7.3)
Musculoskeletal pain or discomfort‡	34 (27.0)	2 (1.6)	49 (39.5)	7 (5.6)
Nausea or vomiting	33 (26.2)	0	29 (23.4)	2 (1.6)
Peripheral neuropathy	25 (19.8)	4 (3.2)	4 (3.2)	0
Constipation	19 (15.1)	0	13 (10.5)	0
Hematuria	19 (15.1)	1 (0.8)	7 (5.6)	2 (1.6)
Decreased appetite	17 (13.5)	1 (0.8)	19 (15.3)	3 (2.4)
Dysgeusia	14 (11.1)	0	5 (4.0)	0
Bladder or urethral symptom§	12 (9.5)	0	10 (8.1)	0
Abdominal pain	10 (7.9)	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)
Stomatitis	10 (7.9)	0	2 (1.6)	0
Peripheral edema	10 (7.9)	0	11 (8.9)	1 (0.8)
Renal disorder¶	8 (6.3)	4 (3.2)	14 (11.3)	10 (8.1)
Cardiac disorder	8 (6.3)	1 (0.8)	10 (8.1)	6 (4.8)
Arthralgia	8 (6.3)	0	16 (12.9)	1 (0.8)
Dyspnea	7 (5.6)	0	3 (2.4)	0
Alopecia	7 (5.6)	0	0	0
Spinal cord or nerve-root disorder	6 (4.8)	3 (2.4)	9 (7.3)	5 (4.0)
Psychiatric disorder**	5 (4.0)	0	15 (12.1)	0
Hypertensive disorder	5 (4.0)	3 (2.4)	10 (8.1)	3 (2.4)
Weight decreased	5 (4.0)	0	7 (5.6)	0
Febrile neutropenia	4 (3.2)	4 (3.2)	0	0
Bone fracture	3 (2.4)	1 (0.8)	7 (5.6)	2 (1.6)
Laboratory abnormalities — no./total no. (%)††				
Anemia	124/125 (99.2)	10/125 (8.0)	118/124 (95.2)	6/124 (4.8)
Leukopenia	93/125 (74.4)	40/125 (32.0)	39/124 (31.5)	2/124 (1.6)
Neutropenia	81/123 (65.9)	55/123 (44.7)	8/124 (6.5)	4/124 (3.2)
Thrombocytopenia	51/125 (40.8)	4/125 (3.2)	20/124 (16.1)	2/124 (1.6)
Aspartate aminotransferase increased	27/124 (21.8)	4/124 (3.2)	35/124 (28.2)	0/124
Alanine aminotransferase increased	24/124 (19.4)	1/124 (0.8)	11/124 (8.9)	0/124
Hypokalemia	15/125 (12.0)	1/125 (0.8)	19/124 (15.3)	1/124 (0.8)

Tabla 30. Efectos adversos CARD TRIAL (111).

Los resultados confirman prospectivamente que los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que habían sido tratados previamente con docetaxel y tenían progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de

tratamiento con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (abiraterona o enzalutamida), tenían una SLP basada en imágenes, más larga y también la SG, cuando se trataban con cabazitaxel que cuando se trataban con el otro inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (abiraterona en pacientes que habían recibido previamente enzalutamida, o enzalutamida en aquellos que habían recibido previamente la abiraterona).

Los resultados del ensayo CARD concuerdan con los de estudios previos, que han demostrado malos resultados con un segundo inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos. Y concluyen, que esto probablemente se deba al hecho de que estos agentes se dirigen a la misma vía, y por lo tanto comparten mecanismos comunes de resistencia. Sin embargo, en el caso de los taxanos, debido a sus diferentes mecanismos de acción, pueden superar en varios mecanismos de resistencia tumoral a los inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos, como el aumento de la señalización del RA y la pérdida de PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina). Además, aunque algunos estudios sugieren que docetaxel pierde algo de actividad en tumores que son resistentes a los inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos, los datos prospectivos y retrospectivos muestran que cabazitaxel retiene su actividad en este contexto.

1.7.7. RADIO 223

Radio 223 es un radioisótopo emisor de partículas alfa con un efecto mucho más localizado sobre el hueso que sus predecesores estroncio y samario, causando menos daño a la médula ósea. Según los resultados de ALSYMPCA publicados en 2013, Radio 223 mejoró la SG en paciente con CPRC con metástasis óseas sintomáticas en comparación con placebo (112).

Los radionúclidos Estroncio y Samario emisores de partículas beta, ya en desuso, podrían ser usados para el tratamiento del dolor de las metástasis óseas en CPRC, en aquellos pacientes que no responden a quimioterapia ni presentan mejoría del dolor con analgesia (113).

Se ha comparado el tratamiento combinado de radio 223 con AA y prednisona versus AA con prednisona en monoterapia, encontrándose un aumento de la mortalidad en el tratamiento combinado, por lo que por ahora no hay evidencias a favor de la administración conjunta. Los datos preliminares del ensayo clínico en fase 3 ERA 223, publicados en febrero de 2019 demostraron que la combinación de radio-223 con AA más prednisona o prednisolona no mejoró la supervivencia libre de EREs sintomáticos en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas, y se asoció con una mayor frecuencia de fracturas óseas en comparación con placebo (114).

Por lo tanto, no se recomienda el uso de esta combinación y el 26 de julio de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos emitió una advertencia sobre el uso de dicloruro de radio-223 en combinación con AA para varones con CPRC metastásico, considerando el mayor riesgo de fracturas óseas y muerte. Se piensa

que la mayor presencia de fracturas podía deberse a la asociación de radio 223 con el corticoide (115).

1.7.7.1. ALSYMPCA. Radio 223 frente a placebo

Para evaluar el efecto del radio-223 en la supervivencia, se realiza el un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, en fase 3 que comparó la eficacia y la seguridad del radio 223 versus placebo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y **metástasis óseas sintomáticas** (ALSYMPCA), cuyos resultados se publicaron en julio de 2013.

Los pacientes fueron incluidos si tenían cáncer de próstata resistente a la castración, confirmado histológicamente, en progresión con dos o más metástasis óseas detectadas en la gammagrafía ósea y sin metástasis viscerales conocidas.

La enfermedad resistente a la castración se definió como un nivel de testosterona sérica de 50 ng por decilitro o menor (≤ 1.7 nmol por litro) después de orquiectomía bilateral o durante el tratamiento de mantenimiento con terapia de privación de andrógenos.

Se requirió que los pacientes tuvieran enfermedad sintomática con el uso regular de medicación analgésica o tratamiento con radioterapia externa, requerida para el dolor óseo relacionado con el cáncer en las 12 semanas previas. Los criterios de elegibilidad adicionales incluyeron un nivel de PSA de referencia de 5 ng por mililitro o más con evidencia de aumento progresivo de los valores de PSA (dos aumentos consecutivos sobre el valor de referencia anterior), una puntuación ECOG de 0 a 2, una esperanza de vida de 6 meses o más y función hematológica, renal y hepática adecuada.

Los pacientes fueron excluidos si habían recibido quimioterapia en las 4 semanas previas o si no se habían recuperado de los eventos adversos debido a la quimioterapia.

Criterios de exclusión adicionales fueron haber recibido radioterapia externa de hemicuerpo, o radioterapia sistémica con radioisótopos, en las 24 semanas previas, una transfusión de sangre o el uso de agentes estimulantes de la eritropoyetina en las 4 semanas anteriores, así como la presencia de una adenopatía maligna de más de 3 cm de diámetro en su eje corto, la presencia de metástasis viscerales o una compresión inminente o establecida de la médula espinal.

Los pacientes se estratificaron según el uso previo o no de docetaxel, el nivel basal de fosfatasa alcalina (< 220 U por litro frente a ≥ 220 U por litro) y el uso actual o no de un bisfosfonato. Fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir seis inyecciones intravenosas de radio-223 (a una dosis de 50 kBq por kilogramo de peso corporal) o placebo equivalente. Se administró una inyección cada 4 semanas.

Characteristic	Radium-223 (N = 614)	Placebo (N = 307)
Age		
Median (range) — yr	71 (49–90)	71 (44–94)
>75 yr — no. (%)	171 (28)	90 (29)
White race — no. (%)†	575 (94)	290 (94)
Total alkaline phosphatase — no. (%)		
<220 U/liter	348 (57)	169 (55)
≥220 U/liter	266 (43)	138 (45)
Current use of bisphosphonates — no. (%)		
Yes	250 (41)	124 (40)
No	364 (59)	183 (60)
Any previous use of docetaxel — no. (%)		
Yes	352 (57)	174 (57)
No	262 (43)	133 (43)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	165 (27)	78 (25)
1	371 (60)	187 (61)
≥2	77 (13)	41 (13)
WHO ladder for cancer pain — no. (%)§		
1	257 (42)	137 (45)
2	151 (25)	78 (25)
3	194 (32)	90 (29)
Extent of disease — no. (%)		
<6 metastases	100 (16)	38 (12)
6–20 metastases	262 (43)	147 (48)
>20 metastases	195 (32)	91 (30)
Superscan¶	54 (9)	30 (10)

Tabla 31. Características basales de los pacientes en ALSYMPCA (112).

El **objetivo primario** fue la supervivencia global, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte, independientemente de la causa.

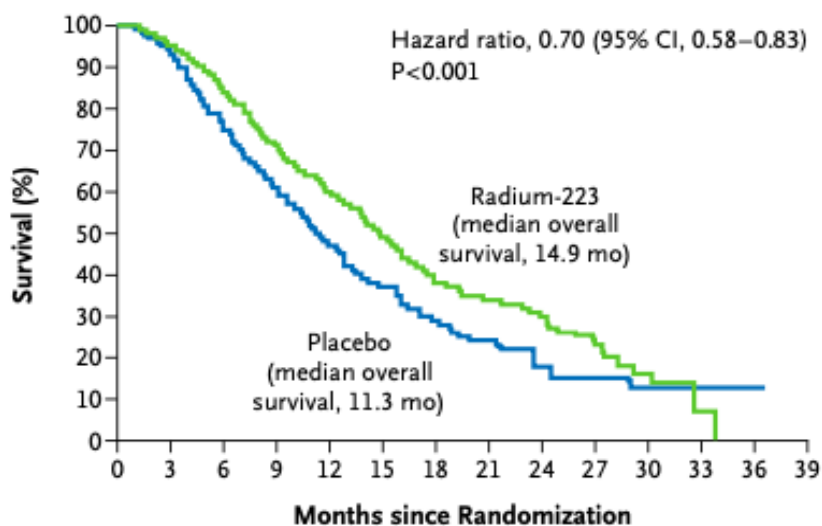
Los **objetivos secundarios** fueron el tiempo hasta un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina total, una respuesta de fosfatasa alcalina total, el tiempo hasta el primer ERE sintomático, normalización del nivel de fosfatasa alcalina total y el tiempo hasta un aumento en el nivel de PSA.

Resultados

Desde junio de 2008 hasta febrero de 2011, se incluyeron un total de 921 pacientes (614 en el grupo de radio 223 y 307 en el grupo de placebo).

En el análisis, la mediana de supervivencia global fue de 14.9 meses en el grupo de radio-223 y 11.3 meses en el grupo de placebo.

A Overall Survival



No. at Risk

Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Figura 37. Supervivencia global ALSYMPCA (112).

El análisis actualizado confirmó la reducción del 30% en el riesgo de muerte entre los pacientes en el grupo de radio-223 en comparación con el grupo de placebo (Hazard ratio, 0,70; IC del 95%, 0,58 a 0,83; P <0,001).

Murieron un total de 528 pacientes en la población por intención de tratar. En el grupo de radio-223, 333 de 614 pacientes murieron (54%), y en el grupo de placebo, 195 de 307 pacientes murieron (64%). El efecto del radio-223 en la supervivencia global fue consistente en todos los subgrupos.

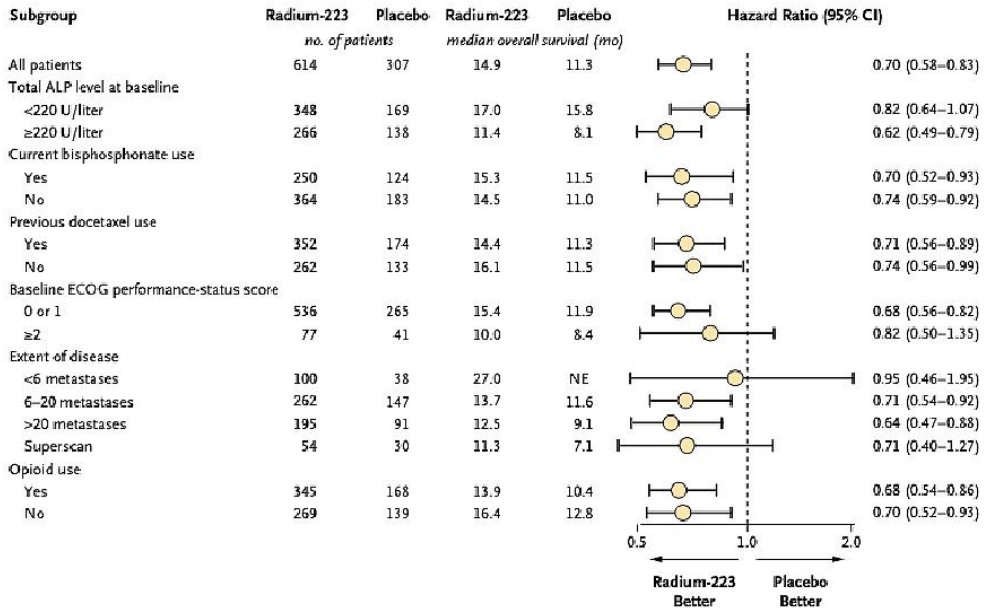


Figura 38. Supervivencia global según subgrupos ALSYMPCA (112).

Todos los objetivos secundarios principales presentaban beneficio de radio-223 sobre el placebo. El radio-223, en comparación con el placebo, prolongó significativamente el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (mediana, 15,6 meses frente a 9,8 meses; Hazard ratio, 0,66; IC del 95%, 0,52 a 0,83; $P < 0,001$), el tiempo hasta un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina total (Hazard ratio, 0.17; IC del 95%, 0.13 a 0.22; $P < 0.001$) y el tiempo hasta un aumento en el nivel de PSA (Hazard ratio, 0.64; IC 95%, 0.54 a 0.77; $P < 0.001$).

Una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de radio 223 que en el grupo de placebo tuvieron una respuesta de acuerdo con el nivel de fosfatasa alcalina total (reducción $\geq 30\%$, $P < 0.001$) y la normalización de este nivel ($P < 0.001$). Se logró una reducción de 30% o más en los niveles de PSA en sangre en la semana 12 en el 16% de los pacientes en el grupo de radio 223 y en el 6% de los pacientes en el grupo de placebo ($P < 0.001$). Esta reducción se mantuvo 4 semanas después de la última inyección en el 14% de los pacientes en el grupo de radio-223 y en el 4% de los pacientes en el grupo de placebo ($P < 0,001$).

Seguridad

El número de pacientes que tuvieron EA después de recibir el fármaco del estudio fue consistentemente menor en el grupo de radio-223 que en el grupo de placebo para todos los eventos adversos (558 de 600 pacientes [93%] versus 290 de 301 pacientes [96%]), eventos adversos de grado 3 o 4 (339 pacientes [56%] frente a 188 pacientes [62%]), eventos adversos graves (281 pacientes [47%] frente a 181 pacientes [60%]) e interrupción del estudio del fármaco debido a eventos adversos (99 pacientes [16%] frente a 62 pacientes [21%]).

I. INTRODUCCIÓN

Los EA hematológicos y no hematológicos que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes en cualquiera de los grupos de estudio se muestran en la tabla 32.

Adverse Event	Radium-223 (N = 600)				Placebo (N = 301)			
	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*
	<i>number of patients (percent)</i>							
Hematologic								
Anemia	187 (31)	65 (11)	11 (2)	0	92 (31)	37 (12)	2 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenia	69 (12)	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	17 (6)	5 (2)	1 (<1)	0
Neutropenia	30 (5)	9 (2)	4 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0	0
Nonhematologic								
Constipation	108 (18)	6 (1)	0	0	64 (21)	4 (1)	0	0
Diarrhea	151 (25)	9 (2)	0	0	45 (15)	5 (2)	0	0
Nausea	213 (36)	10 (2)	0	0	104 (35)	5 (2)	0	0
Vomiting	111 (18)	10 (2)	0	0	41 (14)	7 (2)	0	0
Asthenia	35 (6)	5 (1)	0	0	18 (6)	4 (1)	0	0
Fatigue	154 (26)	21 (4)	3 (1)	0	77 (26)	16 (5)	2 (1)	0
Deterioration in general physical health	27 (4)	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	21 (7)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
Peripheral edema	76 (13)	10 (2)	0	0	30 (10)	3 (1)	1 (<1)	0
Pyrexia	38 (6)	3 (1)	0	0	19 (6)	3 (1)	0	0
Pneumonia	18 (3)	9 (2)	0	4 (1)	16 (5)	5 (2)	2 (1)	0
Urinary tract infection	47 (8)	7 (1)	0	0	28 (9)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Weight loss	69 (12)	4 (1)	0	0	44 (15)	5 (2)	0	0
Anorexia	102 (17)	9 (2)	0	0	55 (18)	2 (1)	0	0
Decreased appetite	35 (6)	2 (<1)	0	0	13 (4)	0	0	0
Bone pain	300 (50)	120 (20)	5 (1)	0	187 (62)	74 (25)	3 (1)	0
Muscular weakness	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0	17 (6)	6 (2)	0	0
Pathologic fracture	22 (4)	13 (2)	0	0	15 (5)	8 (3)	1 (<1)	0
Progression of malignant neoplasm	77 (13)	9 (2)	4 (1)	55 (9)	44 (15)	4 (1)	1 (<1)	33 (11)
Dizziness	43 (7)	2 (<1)	0	0	26 (9)	2 (1)	0	0
Spinal cord compression	25 (4)	14 (2)	6 (1)	1 (<1)	23 (8)	16 (5)	1 (<1)	0
Insomnia	27 (4)	0	0	0	21 (7)	1 (<1)	0	0
Hematuria	30 (5)	7 (1)	0	0	15 (5)	3 (1)	0	0
Urinary retention	25 (4)	9 (2)	0	0	18 (6)	6 (2)	0	0
Dyspnea	49 (8)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)	26 (9)	7 (2)	0	3 (1)

Tabla 32. Efectos adversos ALSYMPCA (112).

En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la frecuencia de eventos adversos de grado 3 o 4, entre los grupos de estudio. Se notificó neutropenia febril de grado 3 en un paciente (<1%) en el grupo de radio-223 y en un paciente (<1%) en el grupo de placebo. Solo un evento adverso hematológico de grado 5 se consideró posiblemente relacionado con el fármaco del estudio: trombocitopenia en un paciente en el grupo de radio-223, que murió de neumonía con hipoxemia, sin evidencia de sangrado.

Para los EA graves que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes en el grupo radio-223 o el grupo placebo, las frecuencias respectivas fueron las

siguientes: progresión de la enfermedad (11% y 12%), dolor óseo (10% y 16%), anemia (8% y 9%) y compresión de la médula espinal (4% y 5%).

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes que recibieron radio-223, en comparación con aquellos quienes recibieron placebo, tuvieron una mejora significativa en la calidad de vida de acuerdo con la puntuación total de FACT-P, durante el período de administración del fármaco en estudio (25% vs. 16%, $P = 0.02$). El cambio medio en la puntuación total de FACT-P desde el inicio hasta la semana 16 favoreció significativamente al grupo radio-223, en comparación con el grupo placebo (-2.7 frente a -6.8, $P = 0.006$).

1.7.8. INMUNOTERAPIA

1.7.8.1. Vacunas: Sipuleucel T

La inmunoterapia también tiene un pequeño hueco dentro del tratamiento del CPRC, aunque el CP es considerado un tumor frío. La vacuna autóloga Sipuleucel-T, fue el primer fármaco inmunoterápico aprobado en 2010 por la FDA para CPRC metastásico asintomático o mínimamente sintomático, pero en Europa no se ha generalizado su uso por falta de disponibilidad, administración compleja y costes asociados (81).

A día de hoy es el único tratamiento inmunoterápico que ha demostrado mejorar la supervivencia en fase de CPRC con escasos síntomas, tras los resultados de IMPACT, donde se demostró una reducción del riesgo de mortalidad del 22%, aumentando la SG respecto a placebo en 4 meses (116). No producía cambios en tiempo a progresión bioquímica ni radiológica de la enfermedad respecto a placebo.

1.7.8.1.1. IMPACT. Sipuleucel T frente a placebo

Sipuleucel-T es una inmunoterapia celular activa, un tipo de vacuna terapéutica contra el cáncer, que consiste en células mononucleares autólogas de la sangre periférica, incluidas las células presentadoras de antígeno, que se han activado ex vivo con una proteína de fusión recombinante (PA2024). PA2024 es un antígeno prostático, la fosfatasa ácida prostática, que se fusiona con el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, un activador de las células inmunes.

IMPACT es un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, llamado Estudio de inmunoterapia para el tratamiento del adenocarcinoma de próstata (IMPACT), que incluyó a 512 hombres con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, siendo la supervivencia global el objetivo primario.

Los hombres incluidos tenían cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y una supervivencia estimada de al menos 6 meses.

Inicialmente fueron reclutados sólo hombres con una puntuación de Gleason de 7 o menos, posteriormente se modificaron los criterios, y se incluyeron pacientes con cualquier Gleason. Además, solo se incluyeron pacientes con enfermedad asintomática. Los criterios de elegibilidad adicionales fueron un nivel de PSA en suero de 5 ng por mililitro o más y un nivel de testosterona en suero de menos de 50 ng por decilitro.

Los criterios de exclusión fueron un ECOG de 2 o más, la presencia de metástasis viscerales, fracturas patológicas de huesos largos, compresión de la médula espinal y tratamiento en los 28 días anteriores con glucocorticoides sistémicos, radioterapia externa, cirugía o terapia sistémica para el cáncer de próstata (excepto castración médica o quirúrgica).

Los pacientes también fueron excluidos si habían iniciado o interrumpido la terapia con bisfosfonato dentro de los 28 días previos, si se habían sometido a un tratamiento previo con más de dos regímenes de quimioterapia, o si se habían sometido a quimioterapia en los 3 meses previos. Se requirió la continuación de la castración médica o la terapia con bisfosfonatos al menos hasta el momento de la progresión de la enfermedad.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2: 1 para recibir sipuleucel-T o placebo cada 2 semanas, para un total de tres infusiones.

La progresión de la enfermedad se controló mediante TAC (en las semanas 6, 14, 26 y 34 y después cada 12 semanas) y GO (en las semanas 6, 10, 14, 18, 22, 26 y 34 y cada 12 semanas a partir de entonces).

Objetivos del estudio:

Objetivo primario del estudio: La supervivencia global.

Objetivo secundario: tiempo a la progresión objetiva de la enfermedad.

Resultados

Se incluyeron 512 pacientes, 341 asignados a recibir sipuleucel-T y 171 asignados a recibir placebo. El tiempo medio de seguimiento fue de 34,1 meses. Para los varones del grupo de sipuleucel-T, en comparación con los del grupo placebo, la Hazard ratio ajustada para la muerte fue de 0,78 (IC del 95%, 0,61 a 0,98), lo que representa una reducción relativa del riesgo de muerte del 22% ($P = 0,03$).

La mediana de supervivencia fue 4,1 meses más larga en el grupo sipuleucel-T (25,8 meses) que en el grupo placebo (21,7 meses). La probabilidad estimada de supervivencia 36 meses después de la aleatorización fue del 31,7% en el grupo de sipuleucel-T y del 23,0% en el grupo de placebo.

La mediana del tiempo hasta la progresión objetiva de la enfermedad fue de 14,6 semanas (3,7 meses) en el grupo de sipuleucel-T y de 14,4 semanas (3,6

meses) en el grupo de placebo (Hazard ratio, 0,95; IC del 95%, 0,77 a 1,17; P = 0,63). Se observaron resultados similares para el tiempo hasta la progresión clínica de la enfermedad (Hazard ratio, 0,92; IC del 95%, 0,75 a 1,12; P = 0,40).

Un paciente en el grupo de Sipuleucel-T tuvo una respuesta objetiva parcial. Entre los pacientes con evaluaciones de PSA después del inicio del estudio, se observaron reducciones de al menos el 50% en dos visitas con al menos 4 semanas de diferencia en 8 de 311 pacientes (2.6%) en el grupo sipuleucel-T, en comparación con 2 de 153 pacientes (1.3%) en el grupo placebo.

Seguridad

Se informaron eventos adversos en 496 de 506 pacientes (98.0%) y fueron de leves a moderados (grado 1 o 2) para 330 pacientes (65.2%). Los eventos adversos que se informaron con mayor frecuencia en el grupo sipuleucel-T que en el grupo placebo incluyeron escalofríos, fiebre (pirexia), dolor de cabeza, enfermedad similar a la gripe, mialgia, hipertensión, hiperhidrosis y dolor en la ingle. Excepto por el dolor en la ingle, la mayoría de estos eventos ocurrieron dentro de 1 día después de la infusión y se resolvieron en 1 ó 2 días.

Los eventos adversos que se informaron con mayor frecuencia en el grupo placebo incluyeron anorexia, ansiedad, depresión, dolor en el costado y contusión, así como hidronefrosis (en 7.1% de los pacientes en el grupo placebo versus 3.8% en el grupo sipuleucel-T)

Los EA más comunes en el grupo de sipuleucel-T dentro de 1 día después de la infusión fueron escalofríos (en 51.2%), fiebre (22.5%), fatiga (16.0%), náuseas (14.2%) y dolor de cabeza (10.7%). Se informaron EA de grado 3 o más dentro de 1 día después de la infusión en 23 de 338 pacientes (6,8%) en el grupo de sipuleucel-T y 3 de 168 pacientes (1,8%) en el grupo de placebo. Entre los pacientes en el grupo sipuleucel-T, los eventos de grado 3 que se informaron para al menos 1 paciente dentro de 1 día después de la infusión fueron escalofríos (en 4 pacientes), fatiga (3 pacientes) y dolor de espalda, hipertensión, hipocaliemia y debilidad muscular (en 2 pacientes cada uno). Se informó un evento de grado 4 (bacteriemia asociada a catéter intravenoso). En general, solo 3 de 338 pacientes (0,9%) en el grupo sipuleucel-T no pudieron recibir las tres infusiones debido a eventos adversos relacionados con la infusión.

Se informaron eventos cerebrovasculares en 8 de 338 pacientes (2.4%) en el grupo de sipuleucel-T y 3 de 168 pacientes (1.8%) en el grupo de placebo.

En conclusión, sipuleucel-T aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico asintomático o mínimamente sintomático. Sin embargo, no hay un efecto significativo en el tiempo para la progresión objetiva de la enfermedad. El tratamiento se asoció con eventos adversos por infusión, como fiebre y escalofríos, que fueron principalmente de grado 1 o 2. El tratamiento se completó en aproximadamente 1 mes y no impidió terapias posteriores, en incluyendo quimioterapia.

1.7.8.2. Inhibidores del punto de control PD1/PDL1

Otras terapias que han tenido resultados prometedores en otro tipo de tumores como el cáncer renal o de urotelio, están siendo estudiadas en CP, y son bien resumidas en la revisión realizada por Nuhn Philipp et al (108)

1.7.8.2.1. Ipilimumab

El anticuerpo monoclonal Ipilimumab dirigido al ligando CTLA-4 de los linfocitos T, para evitar que las células tumorales pasen desapercibidas ante nuestro Sistema Inmune (SI), aunque no mejora la supervivencia global en pacientes con CPRC metastásico (no metástasis viscerales) consigue respuestas de PSA y radiológicas (117).

1.7.8.2.2. Nivolumab

Nivolumab actualmente uno de los tratamientos de elección en segunda línea por beneficio en SG en cáncer renal metastásico, es un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor de muerte programada 1 (PD 1) de las células T, estimulándolas para que reconozcan a las células malignas como tal y así puedan ser atacadas por nuestro SI. Por ahora en CP no se han visto resultados esperanzadores, excepto en un pequeño ensayo clínico en el que se asoció Nivolumab con ipilimumab en pacientes portadores del splice variant ARV7, observándose respuestas en 4 de 15 pacientes, por lo que quizás en un futuro estas terapias sean eficaces en CP de carácter agresivo (118).

1.7.8.2.3. Pembrolizumab

El único inhibidor del punto de control inmunitario aprobado en CPRC es Pembrolizumab, (ya aprobado en segunda línea como tratamiento de elección en cáncer de vejiga metastásico tras cisplatino). Actualmente la FDA ha aprobado Pembrolizumab en tumores de cualquier histología que presenten inestabilidad de microsatélites o déficit de desequilibrio de reparación del ADN (DNA Mismatch repair) lo que ocurre en algunos casos (2%) de CPRC metastásico (119).

En el ensayo clínico KEYNOTE 199 se han obtenido resultados prometedores en combinación con Enzalutamida en un ensayo en fase II, administrándose a pacientes con CPRC metastásico que habían progresado a enzalutamida, presentando respuesta 11 de 20 pacientes (120) (121).

En ensayo Keynote 028 en fase 1b incluyó 23 pacientes con CP avanzado en progresión, que habían recibido 2 o más líneas de tratamiento previas. La tasa objetiva de respuesta fue del 17.4% con 4 respuestas parciales y 8 pacientes con enfermedad estable (122).

1.7.9. INHIBIDORES DE PARP

Existen otras terapias en estudio como los Inhibidores de PARP (polyadenosine diphosphateribose polymerase) para pacientes con mutaciones en los genes de reparación del ADN (BRCA 1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2), por ejemplo la molécula Olaparib, para el tratamiento de pacientes con CPRC metastásico que no responden a terapias hormonales, ha demostrado en un ensayo clínico en fase 2 mayor SLP radiológica al asociarse a AA, respecto al brazo de placebo con AA (123).

Otros inhibidores de PARP en desarrollo son rucaparib, niraparib, y talazoparib.

1.7.9.1. Olaparib. PROFOUND

Recientemente en abril de 2020 el NEJM ha publicado los resultados del ensayo clínico en fase 3 PROFOUND, en el que se ha evaluado la respuesta con olaparib en pacientes con CPRCM1 que progresaron a alguno de los agentes hormonales (enzalutamida o abiraterona). Todos los pacientes tenían alteraciones genéticas relacionadas con la reparación de la recombinación homóloga del ADN. Se demostró que en los pacientes con progresión de la enfermedad mientras recibían enzalutamida o abiraterona, olaparib consiguió una SLP (objetivo primario) más larga (mediana, 7,4 meses frente a 3,6 meses) respecto al brazo control (abiraterona o enzalutamida). La mediana de SG fue de 18,5 meses en el grupo olaparib y de 15,1 meses en el grupo control. El 81% de los pacientes en el grupo control que tuvieron progresión a enzalutamida o abiraterona, cruzaron para recibir olaparib y se observó un beneficio con olaparib para la SLP. La anemia y las náuseas fueron los principales efectos tóxicos en los pacientes que recibieron olaparib (124).

Recientemente en el congreso ASCO GU 2020 se han publicado los resultados de PROFOUND en cuanto a análisis del dolor en la población del estudio. A los 6 y 12 meses de tratamiento el 85% y el 76% respectivamente, de los pacientes con olaparib no presentaron progresión del dolor en comparación con el 75% y el 51% en el brazo de hormona de segunda generación (abiraterona o enzalutamida). La proporción de pacientes sin progresión del dolor también favoreció a olaparib. La mediana de tiempo hasta el primer uso de opiáceos se prolongó significativamente en el brazo de olaparib en comparación con el brazo de hormona de segunda generación (18 meses para olaparib frente a 9 meses para hormonas de segunda generación). Las puntuaciones de la escala de dolor BPI-SF también fueron más favorables para olaparib. En conclusión, Olaparib redujo la carga del dolor y el tiempo hasta el primer uso de opiáceos en pacientes con CPRCM1 y alteraciones en los genes de reparación de la recombinación homóloga (HRR), frente a tratamiento hormonal, lo que demuestra un beneficio clínico y sintomático para el paciente. (125).

Respecto a la calidad de vida, también se presentaron los resultados de PROFUND (125). La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó en la población general del estudio utilizando el cuestionario (FACT-P, que comprende 5 subescalas: bienestar físico (PWB), bienestar funcional (FWB), bienestar emocional, bienestar social y subescala de cáncer de próstata (PCS). También se calcularon el índice de resultado del ensayo (TOI; PWB + FWB + PCS) y el índice avanzado de síntomas de próstata FACT (FAPSI-6: derivado de 6 ítems FACT-P). Respecto a los resultados, la puntuación total de FACT-P basal fue similar para ambos brazos de tratamiento. La puntuación total y de subescala de FACT-P durante el tratamiento fueron todos más altos para olaparib frente a tratamiento hormonal, con diferencias estadísticamente significativas. El tiempo hasta el deterioro en la puntuación total de FACT-P y TOI, FAPSI-6, PWB y PCS favoreció a olaparib pero no fue estadísticamente significativo, con Hazard ratio que varían de 0,68 a 0,94. En conclusión, Olaparib retrasó el deterioro de las puntuaciones de CVRS frente a tratamiento hormonal y se asoció con un mejor funcionamiento de la CVRS en el tiempo, en comparación con hormonas de segunda generación en varones con CPRCM1 y alteraciones en los genes reparadores de recombinación homóloga.

1.7.9.2. Niraparib y Radio 223

En ASCO GU 2020, también se presentaron los resultados de un ensayo clínico en fase 1b, que compara el tratamiento combinado con Radio 223 y niraparib. Niraparib es un inhibidor de PARP 1/2 potente y selectivo con un perfil de seguridad favorable y que ha mostrado actividad en el CPRC. Sin embargo, todavía faltan datos sobre la seguridad y la eficacia de este tipo de tratamiento combinado con radioterapia.

Se ha sugerido que la inhibición de PARP puede mejorar aún más los beneficios clínicos del radio 223. En este estudio, los autores plantearon la hipótesis de que la combinación de inhibidores de PARP con el radio 223 es una opción de tratamiento tolerable y que puede resultar en un mejor manejo de pacientes con CPRC.

En este estudio específico en fase 1B (NCT03076203), el **objetivo principal** de los autores fue determinar la dosis óptima de niraparib cuando se combina con radio 223 en pacientes con CPRC M1, independientemente de si había recibido quimioterapia previa. Los **objetivos secundarios** incluyeron determinar la proporción de pacientes con 50% o más de reducción del PSA después de 12 semanas, supervivencia libre de progresión general, supervivencia libre de progresión radiológica, proporción de pacientes que tenían modificaciones en el número de células tumorales circulantes (CTC), tiempo de progresión de fosfatasa alcalina total, normalización de la fosfatasa alcalina total y seguridad y tolerabilidad a largo plazo de niraparib asociado a radio 223.

En el estudio se ha intentado identificar la dosis máxima tolerada de niraparib en función de las toxicidades observadas durante 12 semanas de tratamiento. Los pacientes se incluyeron en uno de los tres niveles de dosis de niraparib (100, 200 y 300 mg diarios vía oral). Al completar seis ciclos (con intervalos de 4 semanas) de radio 223, los pacientes continuaron con el tratamiento con niraparib solo hasta la progresión objetiva, la intolerancia al tratamiento o la decisión del paciente de suspender el tratamiento.

Un total de 30 pacientes se inscribieron entre octubre de 2017 y enero de 2020. 15 pacientes estaban en el brazo no expuesto a quimioterapia previa y 15 pacientes en el brazo expuesto a quimioterapia. La mediana de edad fue de 70 años (rango 50-83), y el estado medio funcional según ECOG fue 0 (rango 0-1). El máximo de dosis tolerada de niraparib fue de 100 miligramos en el brazo expuesto a quimioterapia en 200 miligramos en el brazo sin quimioterapia.

La tabla 33 muestra la mediana del tiempo de tratamiento y la proporción de pacientes que alcanzaron una disminución del PSA superior al 50% a las 12 semanas y una disminución de la fosfatasa alcalina superior al 30% para cada cohorte y brazo.

Los autores concluyeron que el tratamiento combinado con niraparib y radio 223 demostró ser seguro y tolerable.

Cohort / Arm		Median Treatment Duration (weeks)	Proportion of Subjects with $\geq 50\%$ PSA Decline at 12 weeks (%)	Proportion of Subjects with $\geq 30\%$ ALP Decline (%)
100 mg	Chemo-naïve (N=3)	21	33	100
	Chemo-exposed (N=10)	18	0	20
200 mg	Chemo-naïve (N=7)	25	14	71
	Chemo-exposed (N=5)	15	0	40
300 mg	Chemo-naïve (N=5)	24	20	20
Total N=30		19	10	43

Tabla 33. Mediana del tiempo de tratamiento, proporción de pacientes que alcanzaron una disminución del PSA superior al 50% a las 12 semanas y una disminución del fosfato alcalina superior al 30% (NCT03076203) (126).

1.7.10. DERIVADOS DE CISPLATINO

La quimioterapia basada en derivados de platino también ha dado resultados en pacientes con CPRC metastásicos con defectos de reparación del ADN (127), que van a caracterizarse por ser tumores más agresivos y resistentes a las distintas terapias, como son la diferenciación neuroendocrina o de célula pequeña.

1.7.11. FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL CPRC

Además de la auténtica revolución que ha tenido el tratamiento del CPRC desde el año 2010, actualmente siguen en curso nuevos estudios para responder a las grandes incógnitas del presente del tratamiento en ésta fase, ya que como hemos visto, fármacos que hace sólo unos años eran exclusivos para el tratamiento del CPRC metastásico, ahora pasan a ser moléculas indicadas en una fase más precoz, la fase hormon sensible (CHAARTED, LATITUDE, STAMPEDE), aumentando la supervivencia y retrasando la aparición de metástasis. Otro gran hito ha sido el descubrimiento de los tres antiandrógenos de nueva generación (apalutamida, enzalutamida y darolutamida), para el tratamiento del CPRC M0, retrasando la aparición de metástasis en unos 40 meses aproximadamente y recientemente, tras los resultados ya publicados en el congreso virtual de ASCO GU 2020, se confirma que también aumentan la supervivencia global. Todo ello ha propiciado que los pacientes lleguen a la fase final de la enfermedad más tarde, pero con mayor calidad de vida. Sin embargo ahora aparecen varias incógnitas, como ¿qué tratamiento administraremos a los pacientes que lleguen a fase CPRC M1?

Por ello aún hay infinidad de estudios en curso y a continuación vamos a realizar un resumen de los resultados publicados recientemente en ASCO GU 2020 con las últimas novedades en CPRC.

1.7.11.1. PSMA Lutecio

Al ser la PET-PSMA una técnica que ha demostrado tener una mayor sensibilidad para identificar las metástasis en el diagnóstico del CPRC M0, se ha evaluado su capacidad a través del cambio del isótopo usado habitualmente para la prueba de imagen, por un isótopo terapéutico. En otras palabras, el nuevo isótopo usado se acumularía en las metástasis y tendría un efecto antitumoral. Los isótopos en estudio son emisores beta (lutecio-177 o itrio-90) o alfa (actinio-225).

El más estudiado hasta la fecha es el PET-PSMA Lutecio. Se empezó a investigar en 2014 y los primeros resultados fueron prometedores, en pacientes que ya habían progresado a múltiples terapias (128). Recientemente, se han publicado datos de ensayos prospectivos no controlados de fase II, que reportan excelentes tasas de respuesta, con pocos efectos adversos (129).

En Mayo de 2020 en el congreso ASCO GU de nuevo Hofman, Emmett et al han publicado los resultados preliminares del ensayo en fase 2 TheraP ANZUP 1603 (130), en el que se ha comparado el tratamiento con cabacitaxel vs PSMA 177Lutecio-617 en pacientes que progresaba a docetaxel.

Los pacientes incluidos tenían que tener CPRC M1 en progresión, con PSA ≥ 20 , ECOG 0-2 y tenían que tener previamente al tratamiento una PET-PSMA 68Galio y una PET-TAC FDG-18F, descartándose aquellos pacientes que tuvieran metástasis en PET-TAC FDG-18F que no aparecieran en la PET-PSMA.

Se estratificaron 200 hombres de 11 centros de Australia, 1:1 al brazo cabacitaxel 10 ciclos o PET- PSMA Lutecio 6 ciclos mediante vía intravenosa. Se estratificaron según tuvieran más de 20 sitios metastásicos o menos, si habían recibido abiraterona o enzalutamida previas, o en función del lugar del estudio. El seguimiento medio fue de 13,3 meses.

Finalmente se trataron un total de 183 pacientes, 98 del grupo de PSMA-Lutecio y 85 del grupo de Cabacitaxel.

El **objetivo primario** era la respuesta de PSA (reducción $\geq 50\%$ del PSA de base).

Los **objetivos secundarios** reportados en este análisis fueron supervivencia libre de progresión de PSA y efectos adversos. Pero hay muchos otros que aún no han podido ser evaluados y se publicarán más adelante.

Respecto a los resultados, la tasa de respuesta de PSA $\geq 50\%$ fue un 29% mayor para los pacientes tratados con PSMA lutecio, respecto a los tratados con Cabacitaxel. Respecto a la SLP, sólo se alcanzaron 157 eventos y se requerían 170, aún así la Hazard ratio para SLP de PSA fue de 0,69 (95% IC:0.50 to 0,95; $p=0.02$) favoreciendo a PSMA-Lutecio.

Respecto a los **efectos adversos**, los más frecuentes con cabacitaxel fueron neutropenia, diarrea, disgeusia y neuropatía. En el brazo de PSA Lutecio, los efectos más frecuentes fueron trombocitopenia y ojo seco.

Los investigadores concluyen que en pacientes con CPRC M1 que progresen a Docetaxel, PSMA-Lutecio es más activo que cabacitaxel, con relativamente menos efectos adversos de grado 3-4 y una SLP de PSA que favorece a PSMA-Lutecio.

1.7. 11.2. Terapia bipolar de andrógenos (TBA) frente a enzalutamida

Hace sesenta años, se describieron casos de pacientes con cáncer de próstata metastásico que presentaron mejoría clínica y bioquímica, tras tratamiento con testosterona. Algunos estudios preclínicos sugieren que los niveles de testosterona suprafisiológica pueden dirigirse exclusivamente a las células del CPRCM1 que se han adaptado a la terapia de privación de andrógenos mediante la regulación positiva de la señalización del eje del receptor de andrógenos. La terapia bipolar de andrógenos (TBA) va dirigida a pacientes en tratamiento con TDA, que reciben inyecciones mensuales de 400 mg de cipionato de testosterona, consiguiendo niveles suprafisiológicos de testosterona sérica por encima de 1500 mg / dL, de forma transitoria, para luego descender a niveles de castración (<50 ng / dL).

En la reunión de ASCO GU de Mayo de 2020 se han presentado los resultados del estudio TRANSFORMER (131), en el que los pacientes con CPRCM1 en tratamiento con TDA que progresaron a abiraterona fueron aleatorizados a recibir TBA o enzalutamida, con la opción de cruzar a la terapia

alternativa una vez que se observase la progresión clínica o radiológica. El **objetivo primario** fue detectar una diferencia en la supervivencia libre de progresión entre TBA y la terapia con enzalutamida. Los **objetivos secundarios** incluyeron seguridad, respuesta radiológica, respuesta de PSA dentro de cada brazo y en el crossover, segunda supervivencia libre de progresión (tiempo desde el inicio de la terapia hasta la progresión en el cruce) y la supervivencia global.

Respecto a los resultados presentados en ASCO GU, hubo un número mayor de respuestas objetivas en el brazo de TBA en comparación con enzalutamida, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas. En el análisis de pacientes que pasaron a la terapia alternativa, el brazo que se sometió a TBA y luego recibió enzalutamida presentó mejoras en el tiempo de progresión del PSA, tasas más altas de disminución del PSA > 50%, tasas de respuesta objetivas más altas y segunda supervivencia libre de progresión más prolongada.

Los pacientes en el grupo de TBA tenían perfiles de seguridad favorables, con menos fatiga, insomnio, náuseas, diarrea y sofocos en relación con los pacientes tratados con enzalutamida.

En general, estos datos sugieren que la terapia bipolar de andrógenos puede sensibilizar a los pacientes que han progresado a la abiraterona para obtener un mayor beneficio de la terapia con enzalutamida, pero se requieren más estudios.

1.7.11.3. Inhibidores de AKT

ProCAID es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase II de capivasertib en combinación con docetaxel y prednisolona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Docetaxel con prednisolona aumenta la SG en CPRCM1 de forma modesta. Se sabe que la activación de la vía PI3K / AKT / PTEN es común en CPRC contribuyendo a la progresión de la enfermedad y la resistencia a docetaxel-prednisolona. Capivasertib es un inhibidor de pan-AKT y los datos preclínicos indican actividad en cáncer de próstata y sinergia con docetaxel-prednisolona.

En éste estudio se combinaron ambas terapias y los resultados obtenidos indicaron que asociar capivasertib a docetaxel-prednisolona no aumentó la SLP. El objetivo secundario (SG) aumentó significativamente. Los resultados de SLP y SG fueron consistentes independientemente del estado de activación de la vía PI3K / AKT / PTEN (132).

1.7.11.4. Inhibidor de la enzima ENOX 2

NOX66 es una nueva formulación de la molécula idronoxil con potencial para modular la respuesta inmune contra el cáncer. El mecanismo de acción principal de idronoxil proviene de su unión a la enzima transmembrana ENOX2 expresada en las células cancerosas, lo que resulta en apoptosis de las mismas. Se han presentado los resultados de un estudio en fase 1b que comparaba los

resultados de NOX66 asociado a radioterapia, en pacientes con CPRC M1 en fase final de la enfermedad, concluyéndose que NOX66 en combinación con radioterapia a dosis baja, es seguro y bien tolerado con indicios prometedores de eficacia duradera en pacientes con CPRC en fase tardía. A los 6 meses del tratamiento, de los 15 pacientes evaluados según RECIST1.1, 9 presentaban enfermedad estable y 1 presentaba respuesta parcial y estos mismos pacientes habían mantenido esta respuesta a los 3 meses siguientes. Cinco de los 16 pacientes en los que se evaluó PSA tuvieron una respuesta (61-98% de reducción de PSA) a los 6 meses, que nuevamente se mantuvo a partir de 3 meses siguientes (133).

1.7.11.5. Keynote 199. Pembrolizumab y enzalutamida

El ensayo clínico Keynote 199 (134) es un estudio en fase 2 (NCT02787005) en pacientes con CPRC M1 que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia, tratados con pembrolizumab y enzalutamida después de la progresión a ésta última y que tenían enfermedad medible según criterios RECIST (C4) o de predominio óseo (C5). La hipótesis del estudio es que enzalutamida asociada a pembrolizumab tiene actividad en pacientes que no responden a enzalutamida en monoterapia.

Los pacientes que recibieron anteriormente abiraterona y aquellos en los que el tratamiento con enza fracasó después de una respuesta clínicamente significativa, recibieron pembrolizumab 200 mg, con continuación de enza durante 2 años o hasta progresión, toxicidad o abandono.

Los objetivos finales del estudio fueron la tasa objetiva de respuesta (ORR) según RECIST v1.1 (C4), duración de respuesta (DOR) (C4), tiempo hasta la progresión del PSA, SLP radiológica, SG y seguridad.

Se trataron un total de 126 pacientes (81 con enfermedad visceral C4; 45 con enfermedad ósea C5). La mediana (rango) de PSA fue de 31 ng / ml (0.4-1667) en C4 y 19 ng / ml (1-1750) en C5. El tiempo medio (rango) desde la inclusión hasta el corte de datos fue de 15 meses (7-21) en C4 y 19 meses (7-21) en C5.

En C4, La ORR (IC 95%) fue del 12% (6-22; 2 CR, 8 PR) y la mediana (rango) de DOR fue de 6 meses (3+ a 13); El 60% de los pacientes tenían DOR \geq 6 meses. La tasa de control de la enfermedad (DCR) (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable) fue del 51% en C4 y C5. La mediana (95% IC) de tiempo hasta la progresión del PSA fue de 4 meses (4-4) en C4 y 4 meses (4-4) en C5. La mediana (IC 95%) de SLP radiológica fue de 4 meses (3-6) para C4 y 4 meses (3-6) para C5; La tasa de SLP radiológica a 12 meses fue del 17% en C4 y del 23% en C5. La mediana de (95% IC) SG no se alcanzó (16-NR) en C4 y fue de 19 (14-NR) meses en C5. La tasa de SG a los 12 meses fue del 70% en C4 y del 75% en C5. La mediana de SG más corta se asoció más con el tratamiento previo con enza $<$ 6 meses, que con el tratamiento previo con enza \geq 6 meses. La presencia de metástasis hepática se asoció con una mediana de SG más corta, sin embargo, la mediana de SG en los subgrupos de enfermedad viscerales fue más larga de lo

esperado. Cualquier efecto (de cualquier grado) o los efectos adversos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento ocurrieron en 75% / 26% de los pacientes en C4 y 69% / 24% en C5. Dos pacientes en C5 murieron de EA relacionados con el sistema inmunitario (síndrome de Miller Fisher y miastenia gravis).

Por lo tanto, los investigadores concluyeron que la combinación de Pembrolizumab y enza después de la resistencia a enza, tiene una seguridad manejable y muestra actividad antitumoral para CPRC M1 con metástasis viscerales y también de predominio óseo. Esta combinación se está evaluando en un ensayo combinado de fase III en curso.

1.7.11.6. Pembrolizumab y olaparib

El ensayo clínico Keynote 365 (135), que es un estudio en fase 1b/2 que evalúa la combinación de pembrolizumab asociado a otros agentes en pacientes con CPRCM1. Una de las cohortes del estudio corresponde a Olaparib (cohorte A).

Los pacientes incluidos habían sido tratados previamente con docetaxel, no fueron seleccionados molecularmente, se trataba de pacientes con CPRCM1 y progresión de PSA dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento o progresión radiológica de hueso y/o tejido blando asociada. Los pacientes podían haber recibido una línea de quimioterapia previa y ≤ 2 líneas de terapia hormonal de segunda generación (HT). Los pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg IV + olaparib 400 mg vía oral dos veces al día. Los **objetivos primarios** fueron: seguridad, tasa de respuesta del PSA (disminución confirmada del PSA $\geq 50\%$) y tasa de respuesta global (ORR).

Resultados: De 84 pacientes tratados, 42 interrumpieron, principalmente debido a la progresión (n = 29). La mediana de edad fue de 71 años (rango, 47-83); 26% eran PD-L1 positivo, 26% tenían enfermedad visceral y 57% tenían enfermedad medible según RECIST. El seguimiento medio fue de 3 meses para todos los pacientes (n = 81) y 14 meses para los pacientes con ≥ 27 semanas de seguimiento (n = 41).

Los EA relacionados con el tratamiento ocurrieron en 70 (83%) pacientes. Los más frecuentes ($\geq 30\%$) fueron náuseas (33%) y anemia (31%). Los EA de grado 3-5 ocurrieron en 29 (35%) pacientes. Tres pacientes murieron por EA (2 relacionados con el tratamiento [1 infarto de miocardio, 1 causa desconocida]).

El estudio concluye que con un seguimiento adicional, pembrolizumab + olaparib continuó mostrando actividad en pacientes tratados previamente con docetaxel, no seleccionados molecularmente, que previamente recibieron HT para CPRC M1. La seguridad de la combinación fue consistente con los perfiles individuales de cada agente.

En ASCO GU 2020 se han presentado los resultados en eficacia, seguridad y biomarcadores de la cohorte A. Los resultados en seguridad y eficacia fueron

similares. No se observó correlación entre los biomarcadores observados y la tasa de respuesta (AR-V7, PDL1, células T inflamadas GEP).

Actualmente está en marcha en ensayo clínico en fase 3 KEYLYNK-010 que estudia la combinación de pembrolizumab y Olaparib en pacientes con CPRCM1.

1.8. PERFILES DE PACIENTE SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Existen distintas guías de práctica clínica que establecen perfiles de pacientes, distinguiéndolos según presenten síntomas como dolor o alteración de su estado funcional, y según la carga metastásica o la localización de las metástasis. A continuación haremos un resumen de las últimas guías de práctica clínica y sus recomendaciones:

1.8.1. AUA GUIDELINE

En la guía de práctica clínica de la Asociación Americana de Urología de 2018 (136), se establecen seis perfiles de pacientes que muestran los casos más frecuentes de CPRC que pueden presentarse en nuestras consultas, con el fin de facilitar la toma de decisiones clínicas.

Para ello distinguen entre la presencia o ausencia de metástasis, la presencia o no de síntomas, el perfil ECOG y si fueron previamente tratados con quimioterapia (docetaxel).

1. CPRC asintomático y no metastásico

Este primer cuadro hace referencia a la manifestación más temprana del CPRC. Se trata de un paciente con valores del PSA en aumento y sin evidencia radiológica de metástasis. En el caso de la guía de la AUA (American Urological Association) el PSA debe ser mayor de 2ng/ml y debe estar un 25% por encima del nadir, además se requieren dos determinaciones separadas por tres semanas. Todo ello asociado a valores de testosterona en rangos de castración, o lo que es lo mismo, por debajo de 50 ng/dl.

Según nuestras guías de práctica clínica, tras los resultados de PROSPER Y SPARTAN, debemos ofrecer con recomendación fuerte (Grado A), apalutamida, enzalutamida o darolutamida a pacientes con CRPC M0 y un alto riesgo de desarrollar metástasis (PSA-DT <10 meses) para prolongar el tiempo de supervivencia libre de metástasis (136), (243).

En aquellos pacientes que no puedan o no deseen recibir éstos tratamientos podrán continuar con TDA y en observación con un nivel de evidencia C. Así mismo puede existir un subgrupo de pacientes que no desee o que no puedan recibir una terapia estándar y que no se encuentren cómodos recibiendo un tratamiento con TDA sistémica como única terapia. Tales pacientes podrían iniciar

un tratamiento adicional con abiraterona más prednisona con un nivel de evidencia C. Acetato de abiraterona es una opción que ha demostrado beneficios en supervivencia en el CPRC metastásico y en el CP metastásico de alto riesgo sensible a la castración.

La administración de quimioterapia con Docetaxel no está indicada en este perfil de pacientes, a no ser que fuera en el contexto de un ensayo clínico (principio clínico).

2. CPRC M1 asintomático o mínimamente sintomático, sin haber recibido una terapia previa con docetaxel

Este subgrupo de pacientes es uno de los más comunes, se trata de un paciente que cumple criterios de enfermedad resistente a castración según el ascenso de PSA, y además en el escáner óseo y/o en la TAC aparecen metástasis, sin embargo el paciente no presenta sintomatología o mínimos síntomas.

Para este perfil la guía recomienda el uso de acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida, sipuleucel T, o Docetaxel si presentan un buen ECOG y no tienen síntomas o si son mínimos y que no hayan recibido quimioterapia con Docetaxel previa.

En aquellos pacientes que no puedan o no deseen recibir ninguna de las terapias anteriormente mencionadas, se les podrán ofrecer antiandrógenos de primera generación, ketoconazol más esteroides u observación.

3. CPRC M1 sintomático, con un buen estado funcional y que no haya recibido quimioterapia previa con docetaxel

Este grupo se refiere a aquellos pacientes que cumplan criterios de CPRC con progresión bioquímica y radiológica, manteniendo niveles de testosterona en rangos de castración y presentando síntomas causados por la enfermedad o dolor que requiera el uso de opiáceos.

A estos pacientes se les deberá ofrecer abiraterona más prednisona, enzalutamida o docetaxel. Si las metástasis son exclusivamente óseas y causan dolor, el paciente será subsidiario de radio 223.

A aquellos pacientes que no puedan o no deseen recibir ninguna de las terapias diana, pueden recibir ketoconazol más esteroides, mitoxantrona o una terapia con agentes radiactivos.

La estramustina y sipuleucel T no se recomiendan en pacientes sintomáticos porque tienen menor probabilidad de responder a estos tratamientos.

4. CPRC M1 sintomático, con un estado funcional pobre y que no haya recibido una quimioterapia previa con docetaxel.

A este perfil de paciente sintomáticos y con peor ECOG se les podrá ofrecer tratamiento con abiraterona más prednisona o enzalutamida. Si los pacientes no pueden o no desean recibir abiraterona o enzalutamida, se les puede ofrecer terapia con ketokonazol y agentes radioactivos (estroncio, samario).

Radio-223 sería otra opción para los pacientes con síntomas por las metástasis óseas del CPRC, que no tengan enfermedad visceral, específicamente cuando el empeoramiento de su estado basal esté directamente relacionado con los síntomas de las metástasis óseas.

La respuesta a Sipuleucel T en pacientes metastásicos sintomáticos y con empeoramiento de su estado basal, es improbable, por lo que se les debe dirigir hacia otras líneas de tratamiento.

En aquellos pacientes sintomáticos en los que el empeoramiento de su ECOG se deba a la enfermedad oncológica de base, se les debe ofrecer docetaxel como tratamiento estándar o si no es posible mitoxantrona, aunque ésta última no ha demostrado aumento de la supervivencia global.

5. CPRC M1 sintomático, con un buen estado funcional y habiendo recibido una quimioterapia previa con docetaxel.

Este perfil de paciente surge de la administración de terapias hormonales en fases más tempranas de la enfermedad, en pacientes aún no metastásicos, por lo que al progresar y entrar en fase de CPRC se encuentran asintomáticos y con excelente estado basal, pudiendo recibir docetaxel en una fase más precoz y manteniendo así controlados sus síntomas y su calidad de vida.

A este subgrupo que ya ha recibido docetaxel y presenta excelente ECOG, se les deberá ofrecer un tratamiento con abiraterona más prednisona, cabazitaxel o enzalutamida. Si el paciente hubiera recibido abiraterona más prednisona antes de la quimioterapia con docetaxel, se les deberá ofrecer cabazitaxel o enzalutamida.

Si no estuvieran disponibles abiraterona, enzalutamida o cabazitaxel, se podría administrar ketokonazol con esteroides. En aquellos pacientes que ya han recibido docetaxel y han obtenido excelente respuesta y beneficio clínico, se podría volver a administrar el tratamiento de forma intermitente cada 4-5 meses, consiguiendo un control prolongado de la enfermedad y del beneficio clínico evitando toxicidades hematológicas, digestivas o neurológicas.

Radio 223 está indicado si los síntomas son debidos a las metástasis óseas de los pacientes y se descarta la presencia de metástasis viscerales.

6. CPRC M1 sintomático, con un estado funcional pobre y habiendo recibido una quimioterapia previa con docetaxel.

Esta es la fase final de la enfermedad en la que los tratamientos deben ir localizados a preservar la calidad de vida de los pacientes.

Los médicos deberán ofrecer cuidados paliativos a los pacientes con CPRCM1 y un pobre estado basal que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. Alternativamente, para pacientes seleccionados, se podrá ofrecer un tratamiento con abiraterona más prednisona, enzalutamida, ketoconazol más esteroides, o una terapia con agentes radiactivos.

No se debe ofrecer quimioterapia sistémica o inmunoterapia a los pacientes con CPRC M1 y un estado funcional pobre que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel, porque puede existir más riesgo que beneficio.

En la actualización de la guía la AUA de 2020 (243), las recomendaciones son las siguientes:

-En pacientes con CPRC M1 recién diagnosticados, los médicos deben ofrecer TDA continua con acetato de abiraterona más prednisona, docetaxel o enzalutamida. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado A [acetato de abiraterona más prednisona y enzalutamida] / B [docetaxel]).

-En pacientes con CPRC M1 asintomáticos o mínimamente sintomáticos, los médicos pueden ofrecer sipuleucel-T. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado B).

-Los médicos deben ofrecer radio-223 a pacientes con CPRC M1 y síntomas de metástasis óseas, sin enfermedad visceral conocida o adenopatías > 3 cm. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B).

-Respecto a la secuenciación de tratamiento, los médicos deben considerar el tratamiento previo y recomendar otra terapia con un mecanismo de acción alternativo. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B).

-En pacientes con CPRC que recibieron quimioterapia previa con docetaxel con o sin acetato de abiraterona más prednisona o enzalutamida para el tratamiento de CPRC, los médicos pueden ofrecer cabazitaxel (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado B).

-En pacientes con CPRC que recibieron quimioterapia previa con docetaxel y acetato de abiraterona más prednisona o Enzalutamida, los médicos deben recomendar cabazitaxel en lugar de una terapia alternativa dirigida por la vía androgénica (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B).

-Los médicos deben ofrecer un inhibidor de PARP a pacientes con alteraciones de la línea germinal, o a pacientes con CPRC M1 y mutaciones de los genes somáticos de reparación de la recombinación homóloga, después de un tratamiento previo con enzalutamida o acetato de abiraterona, y / o quimioterapia basada en taxanos. La quimioterapia basada en derivados de platino, se puede ofrecer como una alternativa para pacientes que no pueden recibir tratamiento con un inhibidor de PARP (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C).

-En pacientes con CPRC M1 y deficiencia de reparación de la recombinación génica (mismatch repair deficient) o inestabilidad de microsatélites,

los médicos deben ofrecer pembrolizumab. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C

1.8.2. NCCN GUIDELINE

La última guía de la National Comprehensive Cancer Network de mayo de 2020 (121) se resume en los siguientes axiomas:

- El tratamiento de los pacientes con CPRC M0 con TDPSA \leq 10 meses: Apalutamida (Categoría 1/Grado recomendación A), enzalutamida (Categoría 1/ Grado recomendación A) o darolutamida (Categoría 1).
- Dentro del grupo de los pacientes M1 sí pueden establecerse varias categorías en función de la localización metastásica y de la presencia de síntomas, así como del estado basal del paciente (ECOG PS):
- CPRC M1 asintomáticos o mínimamente sintomáticos con metástasis óseas y/o ganglionares:
 - Acetato de Abiraterona con prednisona (Categoría 1)
 - Enzalutamida (Categoría 1).
 - Sipuleucel T (Categoría 1/Grado A). No está comercializado en nuestro país ni en la gran mayoría de Europa.
 - Docetaxel (Categoría 1) no se suele usar si el paciente es asintomático. Sólo si se observa rápida progresión de la enfermedad.
- CPRC M1 asintomáticos o mínimamente sintomáticos con metástasis viscerales.
 - Enzalutamida (Categoría 1/Grado A).
 - Docetaxel no se suele usar si el paciente es asintomático. Sólo si se observa rápida progresión de la enfermedad (Categoría 1).
- CPRC M1 sintomáticos con metástasis óseas y/o ganglionares.
 - Docetaxel (Categoría 1).

En pacientes sintomáticos las guías prefieren tratamiento en primera línea con Docetaxel, ya que los estudios con AA y ENZA en fase prequímico incluían pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

Los pacientes sintomáticos que no son subsidiarios de quimioterapia (fragilidad del paciente, múltiples comorbilidades, negativa del paciente/familiares a recibir este tratamiento, que condicione la eficacia o seguridad de las siguientes líneas de tratamiento) (137) pueden ser tratados con:

- Enzalutamida (Categoría 1).
- Acetato de Abiraterona (Categoría 1).

I. INTRODUCCIÓN

- Radio 223 (Categoría 1). Según ficha técnica no se debe usar en primera línea, sino tras progresión a dos líneas de tratamiento. Contraindicado si existen metástasis viscerales.
- CPRC M1 sintomáticos con metástasis viscerales.
 - Docetaxel (Categoría 1)
 - Los pacientes sintomáticos que no son subsidiarios de quimioterapia o la rechazan, pueden recibir AA (Categoría 2A).
 - Enzalutamida (Categoría 1)

Segunda línea tras progresión a AA o ENZA: Docetaxel (categoría 1), AA (si se administró ENZA en primera línea. Categoría 2A), ENZA (Si se administró AA en primera línea. Categoría 2A), Radio-223 (metástasis predominantemente óseas y no viscerales. Categoría 1), cabacitaxel (Categoría 2A).

Segunda línea tras progresión a DOCE: Enzalutamida (Categoría 1), AA (Categoría 1), Cabacitaxel (Categoría 1), Ra-223 (categoría 1 si perfil metastásico óseo).

Terceras líneas:

- Categoría 1: AA, ENZA, Ra-223 y Cabacitaxel, si no hay metástasis viscerales.
- Los pacientes que inicialmente tuvieron buena respuesta a Docetaxel en fase hormon sensible, pueden recibir un retratamiento tras progresión a una segunda línea de terapia dirigida (Categoría 2A).
- Mitoxantrona (categoría 2A) no produce aumento de supervivencia pero puede ser utilizada para mejorar los síntomas en pacientes con CPRCM1 que hayan progresado a todas las líneas anteriores de las que han sido subsidiarios.
- Si hay presencia de metástasis viscerales, todas las categorías anteriores pasarían a ser 2B.

CP neuroendocrino o de célula pequeña:

- Los pacientes que no responden a TDA de primera línea o que progresan clínica o radiológicamente sin elevaciones significativas de PSA, pueden tener diferenciación neuroendocrina del tumor. En estos casos se debe considerar la biopsia de lesiones metastásicas accesibles para confirmación y deben ser tratados con quimioterapia combinada: cisplatino-etopósido, carboplatino-etopósido o docetaxel-carboplatino (categoría 2A).

1.8.3. EAU GUIDELINE

A continuación se resumen las recomendaciones de la guía de la Asociación Europea de Urología de 2020, a través de una tabla de las mismas (7).

Life-prolonging treatments of castration-resistant disease		
	Ensure that testosterone levels are confirmed to be < 50 ng/dL, before diagnosing castration-resistant PCa (CRPC).	Strong
	Counsel, manage and treat patients with metastatic CRPC (mCRPC) in a multidisciplinary team.	Strong
	Treat patients with mCRPC with life-prolonging agents. Base the choice of first-line treatment on the performance status, symptoms, comorbidities, location and extent of disease, patient preference, and on the previous treatment for hormone-sensitive metastatic PCa (HSPC) (alphabetical order: abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T).	Strong
Cytotoxic treatments of castration-resistant disease		
	Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy docetaxel with 75 mg/m ² every 3 weeks.	Strong
	Offer patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide and radium-223.	Strong
	Base further treatment decisions of mCRPC on pre-treatment performance status, response to previous treatment, symptoms, comorbidities, extent of disease and patient preference.	Strong
	Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel and progressing within 12 months of treatment with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Supportive care of castration-resistant disease		
	Offer bone protective agents to patients with mCRPC and skeletal metastases to prevent osseous complications.	Strong
	Monitor serum calcium and offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	Strong
	Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as EBRT, and adequate use of analgesics.	Strong
	In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	Strong
Non-metastatic castrate-resistant disease		
	Offer apalutamide, darolutamide or enzalutamide to patients with M0 CRPC and a high risk of developing metastasis (PSA-DT < 10 months) to prolong time to metastases.	Strong

Tabla 34. Recomendaciones sobre CRPC de la Asociación Europea de Urología. Tomado de EAU Guidelines 2020 (7).

1.8.4. CANADIAN UROLOGICAL ASOCIACIÓN GUIDELINE

Las recomendaciones de la última guía publicada de la asociación canadiense de Urología (138) son las siguientes:

Recomendaciones sobre CPRC M0

1. La TDA debe mantenerse en los pacientes con CPRC M0. Los antagonistas de los receptores de andrógenos de primera generación (es decir, bicalutamida, flutamida, etc.) deben suspenderse si los pacientes están en tratamiento con estos agentes (Nivel 3, recomendación fuerte).

2. A los varones con CPRCM0 de alto riesgo, definido como PSADT <10 meses, con una esperanza de vida estimada de más de cinco años, se les debe ofrecer apalutamida o enzalutamida (Nivel 1, recomendación fuerte).

3. En los pacientes con CPRC M0 de alto riesgo que se consideran inadecuados o rechazan las terapias aprobadas, se puede intentar la observación o el uso de antagonistas del RA de primera generación (Nivel 3, recomendación débil).

4. Para los varones con CPRC M0 que no se consideran de alto riesgo, se puede intentar la observación o tratamientos hormonales secundarios (Nivel 3, recomendación débil).

5. Los pacientes que no reciben tratamiento para CPRC M0 se deben seguir con imágenes regulares cada 6–12 meses, según el PSADT (Nivel 3, recomendación débil).

Recomendaciones sobre CPRC M1

1. En el contexto previo a quimioterapia: se recomienda acetato de abiraterona 1000 mg / día más 5 mg de prednisona dos veces al día, como terapia de primera línea para CPRC M1 asintomático o mínimamente sintomático (Nivel 1, recomendación fuerte).

2. En el entorno post-docetaxel: se recomienda acetato de abiraterona 1000 mg por día más 5 mg de prednisona dos veces al día, en pacientes que progresan con o después de la quimioterapia basada en docetaxel (Nivel 1, recomendación fuerte).

3. En el contexto previo a quimioterapia: se recomienda Enzalutamida 160 mg por día como terapia de primera línea para CPRCM1 asintomático o mínimamente sintomático (Nivel 1, recomendación fuerte).

4. En el entorno post-docetaxel: se recomienda Enzalutamida 160 mg por día en pacientes que progresan con o después de la quimioterapia basada en docetaxel (Nivel 1, recomendación fuerte).

NOTA: Los estudios en el entorno de quimioterapia no incluyeron pacientes con síntomas moderados o severos; sin embargo, la abiraterona y la enzalutamida pueden ser posibles opciones terapéuticas en pacientes que no son subsidiarios de quimioterapia o la rechazan (opinión de expertos).

5. Quimioterapia sistémica de primera línea: Docetaxel

Docetaxel 75 mg / m² intravenoso (IV) cada tres semanas con 5 mg de prednisona oral dos veces al día, se recomienda para pacientes con CPRC M1 (Nivel 1, recomendación fuerte).

6. Las terapias alternativas que no han demostrado una mejoría en la SG pero que pueden proporcionar control de la enfermedad, paliación y mejorar la calidad de vida incluyen docetaxel semanal más prednisona y mitoxantrona más prednisona (Nivel 2, recomendación débil).

Debe discutirse con los pacientes el momento de la terapia con docetaxel en aquellos varones asintomáticos que presentan metastasis y la terapia debe individualizarse según el estado clínico y las preferencias de los enfermos (Nivel 3, recomendación débil).

7. Los pacientes que no responden a TDA de primera línea o que progresan clínica o radiológicamente sin elevaciones significativas de PSA pueden tener diferenciación neuroendocrina. Se debe considerar la biopsia de lesiones accesibles para identificar a estos pacientes. En éstos casos, deben ser tratados con quimioterapia combinada, como cisplatino-etopósido o carboplatino-etopósido (Nivel 3, recomendación débil).

8. Quimioterapia sistémica de segunda línea: Cabazitaxel

Cabazitaxel se recomienda para pacientes con CPRC M1 que progresan con docetaxel o después de docetaxel (Nivel 1, recomendación fuerte).

9. Otros tratamientos

Para los pacientes que han tenido una buena respuesta a docetaxel de primera línea, se puede considerar un nuevo tratamiento con docetaxel (Opinión de expertos, recomendación débil).

La mitoxantrona no ha mostrado ninguna ventaja en supervivencia, pero puede proporcionar alivio sintomático. La mitoxantrona puede considerarse una opción terapéutica en pacientes sintomáticos con CPRC M1 en el contexto de primera o segunda línea (Opinión de expertos, recomendación débil).

10. Terapia que prolonga la vida dirigida al hueso: Radio-223.

Se recomienda Radio-223 cada cuatro semanas durante seis ciclos en pacientes con dolor debido a metástasis óseas y que no tienen metástasis viscerales (Nivel 1, recomendación fuerte).

El radio-223 no se debe combinar con abiraterona y siempre se debe usar un agente de soporte óseo (denosumab o ácido zoledrónico) cuando se usa radio-223 (Nivel 1, recomendación fuerte).

1.8.5. ESMO GUIDELINE

La guía de la European Society of Medical Oncology establece una serie de recomendaciones (139), que acaban de ser actualizadas en Junio de 2020 (140).

Recomendaciones

-CPRC M0: Apalutamida, darolutamida o enzalutamida deben ser consideradas como opciones para varones con CPRC M0 (confirmado tras GO y TC) y un alto riesgo de progresión de la enfermedad [I, B]

-CPRC M1:

-La abiraterona o la enzalutamida se recomiendan para hombres asintomáticos / levemente sintomáticos con CPRC M1 sin quimioterapia previa [I, A].

-Docetaxel se recomienda para hombres con CPRC M1 [I, A].

-En pacientes con CPRC M1 en contexto post-docetaxel, abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel son las opciones recomendadas [I, A]

-En pacientes con CPRC M1 (metástasis óseas) en riesgo de sufrir un ERE, se recomienda el uso de bisfosfonatos o denosumab [I, B].

-Radio-223 se recomienda para varones con CPRC M1 con predominio de metástasis óseas sintomáticas, y sin metástasis viscerales [I, B].

-Radio- 223 no se recomienda en combinación con abiraterona y prednisolona [I, E].

-El uso de un segundo inhibidor del RA (abiraterona después de enzalutamida o viceversa) no se recomienda [II, B].

-Olaparib puede considerarse después de nuevos agentes hormonales para pacientes con CPRC M1, con alteración en BRCA1 o BRCA2 [I, B].

-Sipuleucel-T es una opción en asintomático / levemente sintomático en pacientes con CRPC metastásico sin quimioterapia previa [II, B] (140).

Se desconoce la secuencia o combinación óptima de estos agentes (abiraterona, enzalutamida, radio-223, docetaxel y Sipuleucel-T). En la práctica, las decisiones de secuenciación se tomarán a la luz de la distribución, extensión y ritmo de la enfermedad, comorbilidades, preferencias del paciente y disponibilidad de medicamentos (140).

-En pacientes con CPRCM1 en el contexto post-docetaxel, se recomiendan opciones de abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel y radio-223 [I, A].

1.9. FARMACOLOGÍA EN CPRC

A continuación, desglosaremos las principales contraindicaciones, interacciones y reacciones adversas, con cada molécula para el tratamiento del CPRC, con el objetivo de seleccionar la más adecuada para cada paciente. La información a cerca de la comercialización ha sido extraída de la última actualización de junio de 2020 de BIFIMED (141).

- 1.9.1. Acetato de abiraterona asociado a prednisona
- 1.9.2. Enzalutamida
- 1.9.3. Apalutamida
- 1.9.4. Darolutamida
- 1.9.5. Radio 223
- 1.9.6. Docetaxel
- 1.9.7. Cabacitaxel
- 1.9.8. Sipuleucel T

1.9.1. ACETATO DE ABIRATERONA (142)

Dosis recomendada: 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria, asociado a 5 mg de prednisona dos veces al día. Se debe asociar a prednisona para evitar los efectos adversos ante el exceso de mineralocorticoides, resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticoide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas (hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos o insuficiencia cardíaca).

Toma con alimentos: Los comprimidos se deben tomar unas dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después (La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona). Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

NOTA: En la conferencia de consenso de cáncer de próstata avanzado de St. Gallen 2019 (APCCC 2019) el 89% de los panelistas consideraron apropiado prescribir una dosis más baja de abiraterona (250 mg) asociada a alimentos (dieta pobre en grasas) para pacientes con CPRCM1 en el contexto de recursos limitados (paciente o sistema sanitario) (143).

Asociarlo siempre a análogos de la GnRh: Hay que mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Antes de iniciar el tratamiento: debemos medir la concentración sérica de transaminasas y potasio, se debe tratar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. Además se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca en aquellos pacientes que sea posible.

Monitorización durante tratamiento: medir la concentración sérica de transaminasas y potasio cada dos semanas, durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes.

Si en cualquier momento las enzimas hepáticas (ALT o la AST) aumentan más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad), se debe suspender el tratamiento y no reanudarlo en ningún caso.

Cada dos semanas durante los 3 primeros meses, se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico), y posteriormente una vez al mes.

Reacciones adversas:

Las más frecuentes son hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca, por exceso de mineralocorticoides.

En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de estudios en fase III de Acetato de abiraterona, las reacciones adversas que se observaron en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, ITU y elevación de transaminasas.

La incidencia y la gravedad de los efectos adversos fue mayor en el subgrupo de pacientes con un estado funcional basal ECOG de 2 y también en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años).

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso combinado con Radio 223, debido a un aumento del riesgo de fracturas y a la tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos, tal y como se observó en ensayos clínicos. Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos 5 días después de la última administración de Acetato de abiraterona en combinación con prednisona/prednisolona.

Precaución en personas con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiopatía, angina de pecho o arritmias y que tomen glucósidos cardíacos (Digoxina).

Fertilidad: Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método

anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Insuficiencia renal: La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg, no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis. Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis.

Interacciones: Se recomienda evitar a los inductores potentes del CYP3A4 (fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]...etc.) durante el tratamiento a menos que no exista alternativa terapéutica, ya que pueden reducir la concentración de abiraterona.

AA es in inhibidor de la encima CYP2D6 Y CYP2C8, aumentando la concentración de los fármacos metabolizados por estas enzimas. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6: metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol.

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT: Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre Acetato de abiraterona con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir torsade de pointes tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina, disopiramida) o de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

No usar **espironolactona** (diurético ahorrador de potasio) concomitante con Acetato de abiraterona, ya que en todos los ensayos, el uso de espironolactona no estaba permitido porque se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA.

Comercialización: Actualmente comercializada en nuestro país para el tratamiento de CPRCM1 y Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (debut metastásico) de alto riesgo (Gleason 8-10, al menos 3 metástasis óseas y al menos una metástasis visceral).

1.9.2. ENZALUTAMIDA (144)

Dosis recomendada: 160 mg al día en 4 comprimidos de 40 mg.

Alimentos: Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida.

Asociarlo siempre a análogos de la GnRh: Hay que mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Antes de iniciar el tratamiento: Se debe realizar hemograma, determinación de glucemia, del perfil renal, hepático y lipídico.

Monitorización del tratamiento: Se debe realizar hemograma, determinación de glucemia, del perfil renal, hepático y lipídico.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia.

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso.

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Enfermedad cardiovascular reciente: En los ensayos en fase 3 se excluyeron los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses), o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la *New York Heart Association* (NYHA), excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) era $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe enzalutamida a estos pacientes.

Resumen de reacciones adversas con Enzalutamida:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Cansancio, fractura de huesos, sofocos, HTA.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas): Dolor de cabeza, caídas, sensación de ansiedad, piel seca, picor, dificultad para recordar, cardiopatía isquémica, ginecomastia, síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración y olvidos.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): Alucinaciones, dificultad para pensar con claridad, recuento bajo de glóbulos blancos.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el ECG (prolongación del intervalo QT), náuseas, erupción, vómitos, edema facial, de labios, lengua y/o garganta, plaquetopenia o diarrea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, así como mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

Interacciones:

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos (tales como warfarina o acenocumarol).

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida:

Inhibidores del CYP2C8: El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Por lo tanto fármacos que inhiban esta enzima pueden aumentar la concentración de enzalutamida. Algunos ejemplos son: **gemfibrozilo**

Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos:

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes. Algunos de los fármacos que pueden verse afectados son:

- Analgésicos (fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (claritromicina, doxiciclina).
- Agentes anticancerosos (cabazitaxel).
- Antiepilépticos (carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico).
- Antipsicóticos (haloperidol)
- Antitrombóticos (acenocumarol, warfarina, clopidogrel).
- Betabloqueantes (bisoprolol, propranolol)
- Antagonistas del canal del calcio (diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo).

- Glucósidos cardíacos (digoxina).
- Corticoides (dexametasona, prednisolona).
- Antivirales frente al VIH (indinavir, ritonavir).
- Hipnóticos (diazepam, midazolam, zolpidem).
- Inmunosupresores (tacrolimus).
- Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol).
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (atorvastatina, simvastatina).
- Medicamentos tiroideos (levotiroxina).

Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina, disopiramida) o de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos etc., deben ser cuidadosamente evaluados.

Precaución

Personas de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática: **No es necesario ajustar la dosis** en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. **Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.** Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). Enzalutamida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Fertilidad: debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas.

Comercialización: Por ahora solo está comercializado para pacientes con CPRC M1 pre y postdocetaxel. Pendiente de su comercialización para CPRC M0, aunque puede ser prescrito en estos casos a través de uso compasivo.

1.9.3. APALUTAMIDA (145)

Dosis recomendada: 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

Alimentos: Se puede tomar con alimento o entre las comidas, y hay que tragar los comprimidos enteros.

Asociarlo siempre a análogos de la GnRh: Hay que mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Antes de iniciar el tratamiento: Realizar hemograma, glucemia, perfil renal, hepático, lipídico y tiroideo.

Monitorización del tratamiento: Realizar hemograma, glucemia, perfil renal, hepático, lipídico y tiroideo.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga (26 %), erupción (26 % de todos los grados y 6 % de Grado 3 o 4), HTA (22 %), sofocos (18 %), artralgia (17 %), diarrea (16 %), caídas (13 %) y pérdida de peso (13 %). Otras reacciones adversas importantes incluyen fracturas (11 %) e hipotiroidismo (8 %).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas

Interacciones:

Posible efecto de apalutamida sobre la exposición a otros medicamentos

Al igual que enzalutamida, apalutamida es un potente inductor enzimático y puede reducir la eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con apalutamida se realizará una revisión de los tratamientos concomitantes del paciente. En general, se evitará el uso de apalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos, si su efecto terapéutico es muy importante para el paciente y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Fármacos cuya concentración puede verse afectada, por el uso concomitante con apalutamida (hay que vigilar EA o disminución del efecto que se espera con dicho fármaco): efavirenz, arunavir, felodipino, midazolam,

simvastatina, diazepam, omeprazol, warfarina, fenitoína, levotiroxina, ácido valproico, colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina, lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida, etc.

Prolongación del intervalo QT: Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa el uso concomitante de apalutamida con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes, como los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, disopiramida) o de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos (haloperidol), etc.

Se debe evitar la administración conjunta de apalutamida con **warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico**.

Posible efecto de otros medicamentos sobre la exposición a apalutamida: Algunos medicamentos como **gemfibrozilo o clopidogrel** inhiben la enzima CYP2C8 que interviene en la metabolización de apalutamida, por lo que es necesario ajustar la dosis inicial cuando apalutamida se administra conjuntamente con un **inhibidor potente del CYP2C8**, en función de la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP2C8 afecten a la exposición a apalutamida.

Con los fármacos **inhibidores de la CYP3A4** ocurre algo similar, No es necesario ajustar la dosis inicial cuando apalutamida se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir, claritromicina) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis en función de la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP3A4 afecten a la exposición a apalutamida.

Precaución

Convulsiones

Apalutamida no está recomendada en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes, como lesión cerebral subyacente, ictus reciente (durante el último año), tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, etc. Si se presenta una convulsión durante el tratamiento con Apalutamida, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente.

Caídas y fracturas

Se ha descrito la aparición de caídas y fracturas en los pacientes tratados con apalutamida, por lo que se debe evaluar el riesgo de fracturas y caídas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento y durante el seguimiento, para valorar el uso de terapias dirigidas al hueso cuando se estime oportuno.

Cardiopatía isquémica

Se ha descrito cardiopatía isquémica, incluyendo episodios mortales, en pacientes tratados con apalutamida. La mayoría de los pacientes presentaban

factores de riesgo cardíacos. Los signos y síntomas de cardiopatía isquémica deben ser vigilados en los pacientes y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, diabetes o dislipemia, se debe optimizar conforme a la práctica habitual.

Si se prescribe apalutamida, se debe vigilar a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa para controlar los factores de riesgo, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, u otros trastornos metabólicos. Si fuera necesario, tras iniciar el tratamiento se tratará a los pacientes de estos trastornos conforme a los protocolos de tratamiento establecidos.

Fertilidad: se debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con apalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo.

Población de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. **Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal grave** ya que apalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada previa (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente). **En pacientes con insuficiencia hepática grave no se recomienda apalutamida**, ya que no se dispone de datos en esta población de pacientes y se elimina principalmente por vía hepática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de apalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se han descrito convulsiones en pacientes que la toman, así se debe informar de este riesgo a los pacientes a la hora de conducir o utilizar máquinas.

Comercialización: aún no comercializada, se puede solicitar el uso compasivo en CPRC M0 o en CP hormonosensible metastásico.

1.9.4. DAROLUTAMIDA (146)

Dosis recomendada: 1200 mg al día mediante 2 comprimidos de 300 mg cada 12 horas.

Alimentos: Se puede tomar asociado a alimentos.

Asociarlo siempre a análogos de la GnRh: Hay que mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Antes de iniciar el tratamiento: Determinación de hemograma, glucemia, perfil renal, hepático y lipídico.

Monitorización del tratamiento: Determinación de hemograma, glucemia, perfil renal, hepático y lipídico.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) son fatiga, dolor en las extremidades y erupción cutánea.

Muy frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos, aumento de bilirrubina, aumento de la AST, fatiga y trastornos asténicos (Incluye fatiga y astenia, letargia y malestar general).

Frecuentes: cardiopatía isquémica (incluye arterioesclerosis de la arteria coronaria, arteriopatía coronaria, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, isquemia miocárdica), insuficiencia cardíaca (incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico), erupción, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, fracturas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas.

Interacciones:

Efecto de distintos fármacos sobre darolutamida:

-Inductores de CYP3A4 y glicoproteína P (P-gp): Darolutamida es un sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P (P-gp). No se recomienda el uso de inductores potentes y moderados del CYP3A4 ni de inductores de la P-gp (carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, fenitoína y rifampicina) durante el tratamiento con darolutamida, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. La administración repetida de **rifampicina** (600 mg), un inductor potente del CYP3A4 y de la gp P, con una dosis única de darolutamida (600 mg) tomada con alimentos, dio como resultado una disminución del 72% en la exposición media (AUC₀₋₇₂) y una disminución del 52% en la C_{máx} de darolutamida.

- Inhibidores del CYP3A4, la gp-P y la BCRP: Darolutamida es un sustrato del CYP3A4, la gp-P y la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP). Darolutamida se puede administrar concomitantemente con inhibidores del CYP3A4, la P-gp o la BCRP. El uso concomitante de darolutamida con una combinación de un inhibidor de P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumenta la exposición de darolutamida, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a darolutamida. Se recomienda vigilar a los pacientes más frecuentemente para detectar reacciones adversas a darolutamida y modificar la dosis de según sea necesario. La administración de **itraconazol** (200 mg dos veces al día en el día 1 y una vez al día en los siguientes 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, la P-gp y

la BCRP, con una sola dosis de darolutamida (600 mg en el día 5 tomada con alimentos) dio como resultado un aumento de 1,7 veces en la exposición media (AUC₀₋₇₂) y un aumento de 1,4 veces en la C_{máx} de darolutamida.

- Inhibidores de UGT1A9:

Darolutamida es un sustrato de UGT1A9. No se espera ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de inhibidores del UGT1A9. Un análisis farmacocinético poblacional demostró que la administración simultánea de inhibidores del UGT1A9 con darolutamida dio lugar a un aumento de 1,2 veces la exposición (AUC₀₋₇₂) a darolutamida.

Efecto de darolutamida sobre otros fármacos:

Sustratos de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3: Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3. Se debe evitar la administración conjunta con **rosuvastatina**, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración conjunta de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) tomada con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces en la exposición media (AUC) y la C_{máx} de rosuvastatina. La administración conjunta de darolutamida con otros sustratos de BCRP debe evitarse en la medida de lo posible. La administración conjunta de darolutamida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina). Por tanto, se recomienda vigilar a los pacientes para detectar reacciones adversas de los sustratos BCRP, OATP1B1 y OATP1B3.

Sustratos de P-gp: No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de sustratos de la P-gp. Darolutamida se puede administrar conjuntamente con sustratos de la P-gp (digoxina, verapamilo o nifedipina). La administración conjunta de darolutamida con el sustrato sensible de la P-gp, dabigatrán etexilato, no mostró ningún aumento en la exposición (AUC y C_{máx}) a dabigatrán.

Sustratos de CYP3A4: Darolutamida es un inductor suave del CYP3A4. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de sustratos del CYP. Darolutamida se puede administrar conjuntamente con sustratos del CYP (warfarina, L-tiroxina, omeprazol). La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 9 días) antes de la administración conjunta de una dosis única del sustrato sensible del CYP3A4, midazolam (1 mg) junto con alimentos, redujo la exposición media (AUC) y la C_{máx} de midazolam en un 29% y un 32%, respectivamente. Darolutamida no inhibió el metabolismo de algunos sustratos seleccionados de CYP in vitro en concentraciones clínicamente relevantes.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Dado que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa la administración conjunta con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes tales como los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, disopiramida) o de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino y antipsicóticos (haloperidol).

Precaución:

Pacientes con insuficiencia renal severa con aclaramiento de creatinina entre 15 y 29 ml/min/1.73m² que no estén en tratamiento con hemodiálisis, deben tomar dosis reducida al 50%, 300 mg dos veces al día. Un total de 600 mg al día. No hay que reducir dosis en IR moderada o leve.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Class B): la dosis también debe ser reducida al 50%, tomando 300 mg cada 12 horas. No hay que reducir dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa, pues no hay estudios.

Fertilidad: Se desconoce si darolutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, se debe utilizar un método anticonceptivo de alta eficacia (tasa de fallo por año < 1%) durante el tratamiento y durante una semana posterior a la finalización del mismo para evitar un embarazo. Por su mecanismo de acción, darolutamida puede provocar daños al feto, aunque no se han realizado estudios. Puede que darolutamida perjudique la fertilidad de los varones, aunque no se han realizado estudios.

Lactancia: Se desconoce si darolutamida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se han realizado estudios en animales para evaluar la excreción de darolutamida o sus metabolitos en la leche materna, por lo que no se puede excluir el riesgo en lactantes.

Pacientes añosos: no se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

Enfermedad cardiovascular reciente:

En los ensayos clínicos se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular

clínicamente significativa en los últimos 6 meses, incluido accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, injerto anastomótico en arteria periférica/coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva sintomática. Por lo tanto, en estos pacientes no se ha establecido la seguridad de darolutamida. Si se prescribe, los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa se tratarán conforme a los protocolos establecidos.

Tratamiento con terapia de privación de andrógenos:

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT. En los pacientes con antecedentes de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos evaluarán la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de Torsade de pointes antes de iniciar darolutamida.

Intolerancia a la lactosa: Darolutamida contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Capacidad de conducir: los efectos de darolutamida sobre la capacidad de conducir, son nulos o insignificantes.

Comercialización: no comercializada aún en CPRC M0.

1.9.5. RADIO 223 (147)

Dosis recomendada: La pauta posológica es de una actividad de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones, de forma intravenosa.

Asociarlo siempre a análogos de la GnRh: Hay que mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Antes de iniciar el tratamiento: debe realizarse una evaluación hematológica a los pacientes en la situación basal y antes de cada dosis de Ra-223, así como de los marcadores óseos como fosfatasa alcalina.

Monitorización del tratamiento: debe realizarse una evaluación hematológica a los pacientes en la situación basal y antes de cada dosis de Ra-223, así como de los marcadores óseos como fosfatasa alcalina.

Se debe evaluar la densidad mineral ósea antes de iniciar el tratamiento y hasta 24 meses después de finalizarlo y si se requiere, iniciar tratamiento con bifosfonatos o denosumab previamente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Ra-223 fueron **diarrea, náuseas, vómitos, trombocitopenia y fracturas óseas.**

Las reacciones adversas más graves fueron **trombocitopenia y neutropenia.**

El uso concomitante con bifosfonatos o denosumab ha demostrado reducir el riesgo de fracturas. Si tienen lugar reacciones adversas hematológicas hay que cesar el tratamiento y esperar máximo 6 semanas hasta recuperar los valores normales.

Contraindicaciones: está contraindicado en combinación con acetato de abiraterona y prednisona. Se recomienda no iniciar el posterior tratamiento con Ra-223 durante al menos 5 días después de la última administración de acetato de abiraterona en combinación con prednisona.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones clínicas.

Dado que no pueden excluirse interacciones con calcio y fosfato, unos días antes de empezar el tratamiento con Ra-223, debe considerarse interrumpir suplementos con estas sustancias y/o vitamina D. La quimioterapia concomitante con Ra-223 puede tener efectos aditivos sobre la supresión de la médula ósea y no se ha establecido la seguridad y eficacia de la quimioterapia concomitante con Ra-223.

Precaución:

Pacientes de edad avanzada: En términos generales no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los de edades más jóvenes (< 65 años) en el estudio en fase III.

Insuficiencia hepática: No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: Dado que la excreción urinaria es mínima y la principal vía de eliminación son las heces, no se prevé que la insuficiencia renal afecte a la farmacocinética del dicloruro de radio-223. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

CPRC con metástasis óseas asintomáticas: no se recomienda el uso de Ra-223 para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas asintomáticas.

Tratamiento concomitante con otros antineoplásicos: Aunque no está contraindicado, no se recomienda la combinación de radio-223 con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos distintos de los análogos de GnRh. El tratamiento antineoplásico sistémico posterior no se debe iniciar durante al menos 30 días después de la última administración de Ra-223.

Carga metastásica ósea: no se recomienda el uso de radium-223 en pacientes con menos de 6 metástasis óseas.

Pacientes con datos indicativos de reserva medular ósea comprometida: después de la administración previa de tratamiento con quimioterapia citotóxica y/o radioterapia (EBRT) o pacientes con cáncer de próstata con infiltración difusa avanzada del hueso ("superscan"), es posible que haya un aumento de un aumento de la incidencia de reacciones adversas hematológicas como neutropenia y trombocitopenia, como se ha demostrado en un estudio en fase III.

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: dado que la eliminación de Ra-223 es fecal, sólo debe ser administrado después de una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Fracturas óseas: Ra-223 aumenta el riesgo de fracturas óseas en pacientes con menos de 6 metástasis óseas, pacientes con antecedentes de osteoporosis o en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con acetato de abiraterona y/o corticosteroides.

Neoplasias malignas asociadas: En particular, puede aumentar el riesgo de osteosarcoma, síndrome mielodisplásico y leucemia. No se han notificado casos de cáncer causados por Ra-223 en los ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años.

Fertilidad: Debido a los efectos potenciales sobre la espermatogénesis asociados con la radiación, debe aconsejarse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Ra-223 y hasta 6 meses después del mismo.

Comercialización: está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, tras progresión a al menos una primera línea de tratamiento.

1.9.6. DOCETAXEL (148)

Dosis recomendada: La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² cada 3 semanas mediante una perfusión de 1 hora de duración. Se administrarán, de forma concomitante, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día. Para reducir el riesgo de toxicidades hematológicas, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

Asociarlo siempre a análogos de la GnRh: Hay que mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Antes de iniciar el tratamiento: control de hemograma, perfil hepático y renal.

Monitorización del tratamiento: control de hemograma, perfil hepático y renal.

Reacciones adversas:

La neutropenia es la toxicidad más frecuente, que se produce durante los primeros 7 días tras el inicio de tratamiento.

El nivel de neutrófilos debe ser igual o superior a 1.500 células/mm³. Puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento y puede causar la muerte desde el

primer día de la apariación. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.

Muy frecuentes: infección, neutropenia, anemia, anorexia, neuropatía sensorial periférica, disgeusia, náuseas, diarrea, estomatitis, faringitis, vómitos, alopecia, alteraciones ungueales, fatiga, edemas.

Frecuentes: trombocitopenia, neutropenia febril, hipersensibilidad, neuropatía motora periférica, aumento de lagrimeo, reducción de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, epistaxis, disnea, tos, rash, artralgia, mialgia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³.

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa, dado que no se dispone de datos al respecto.

Interacciones:

-Compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A: Ciclosporina, ketoconazol y eritromicina.

-El uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) puede aumentar la concentración de docetaxel.

Precaución:

Es necesaria la premedicación con corticoides antes de iniciar el tratamiento: para el cáncer de próstata, la premedicación es de 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel.

Insuficiencia hepática:

La dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con niveles elevados de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo. En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

Insuficiencia renal:

No se dispone de datos en pacientes con la función renal gravemente alterada tratados con docetaxel.

Pacientes de edad avanzada: No hay recomendaciones específicas para este grupo. Se ha visto cierto aumento en la predisposición para determinados efectos adversos. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la tasa de incidencia de aparición de cambios en las uñas relacionada con el tratamiento aumentó en un 10% en pacientes de 65 años de edad o fue incluso superior en comparación con los pacientes más jóvenes. La incidencia de aparición de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico relacionados con el tratamiento fue un 10% superior en pacientes de 75 años o más frente a los de menos de 65 años.

Fertilidad: Se deben tomar anticonceptivos concomitantes ya que docetaxel produce efecto tóxico. Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que usen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

Efectos sobre capacidad de conducir y uso de máquinas: advertir a los pacientes de que docetaxel lleva etanol como excipiente.

Comercialización: en pacientes con CPRCM1 y cáncer de próstata hormonosensible metastásico de debut de alto riesgo.

1.9.7. CABACITAXEL (149)

Dosis recomendada: es 25 mg/m² administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

Asociarlo siempre a análogos de la GnRh: Hay que mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Antes de iniciar el tratamiento: realizar hemograma, perfil hepático y renal.

Monitorización del tratamiento: Es esencial la monitorización semanal de hemograma durante el primer ciclo y antes de cada ciclo posterior de tratamiento, de forma que pueda ajustarse la dosis si fuera necesario. También se requiere evaluación de la creatinina sérica.

Reacciones adversas:

La neutropenia es la más frecuente: En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades graves) que los predisponen a un aumento de las complicaciones derivadas de la neutropenia prolongada, debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

Gastrointestinales: Se han notificado hemorragia gastrointestinal (GI), perforación, íleo y colitis, incluyendo desenlace mortal. Se recomienda precaución con el tratamiento de pacientes con más riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, pacientes de edad avanzada, uso concomitante de AINEs, terapia antiagregante o anticoagulante y pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica o enfermedad gastrointestinal, tales como ulceración o sangrado GI.

Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente (≥ 10) en todos los grados fueron: anemia (97,3%), leucopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%) y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron más frecuentemente en el grupo de cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%).

También son frecuentes las reacciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor abdominal), anorexia, disgeusia, disnea, tos, alopecia, dolor de espalda, artralgia, hematuria, fatiga, astenia y pirexia. Pueden aparecer arritmias cardíacas y neuropatía periférica.

Contraindicaciones:

-Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a alguno de los excipientes.

-Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm.

-Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces el límite superior de la normalidad).

-Vacunación concomitante con vacunas vivas atenuadas.

Interacciones:

Deben evitarse los medicamentos concomitantes que sean **inductores potentes o inhibidores potentes de la actividad CYP3A**. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un **inhibidor potente del CYP3A** (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol), se debe considerar una reducción de la dosis de cabazitaxel de un 25 %. Se debe evitar la administración concomitante con **inductores potentes del CYP3A** (fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

Precaución:

Insuficiencia hepática: cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ x límite superior de la normalidad (LSN) o AST $>1,5$ x LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m. La administración de cabazitaxel a pacientes con

insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ a $\leq 3,0$ x-LNS), la dosis máxima tolerada fue de 15 mg/m^2 . Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/m^2 . Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).

Insuficiencia renal:

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes que presentan enfermedad renal en estado terminal (aclaramiento de creatinina (ClCr $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles, deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda ningún ajuste de dosis, pero son más susceptibles a padecer reacciones adversas.

Reacciones de hipersensibilidad:

Todos los pacientes deben premedicarse unos 30 minutos antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel con antihistamínicos y corticoides.

Vacunas: En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

Fertilidad: los hombres tratados con cabazitaxel deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y se recomienda continuar utilizándolos hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel. Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, durante todo el tratamiento los hombres tratados con cabazitaxel deben evitar el contacto con otra persona a través del eyaculado. A los hombres que van a ser tratados con cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

Capacidad de conducir y utilizar máquinas: Cabazitaxel podría influenciar la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar fatiga y mareo.

Comercialización: comercializado en pacientes con CPRC metastásico.

1.9.8. SIPULEUCEL T (150)

Dosis recomendada: Una dosis contiene un mínimo de 50×10^6 células CD54 autólogas activadas con (fosfatasa ácida prostática-factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) FAP- GM-CSF, suspendidas en 250 ml de inyección de Ringer lactato en una bolsa de poliolefina precintada específica del

paciente. El ciclo de tratamiento recomendado es de 3 dosis en intervalos aproximados de dos semanas. Se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un periodo de alrededor de 60 minutos. Se debe hacer premedicación con antihistamínicos y paracetamol.

Asociarlo siempre a análogos de la GnRh: Hay que mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Antes de iniciar el tratamiento: control hemograma.

Monitorización del tratamiento: control hemograma.

Reacciones adversas:

Las posibles reacciones adversas graves son reacciones agudas a la perfusión, septicemia por catéter, bacteriemia estafilocócica, infarto de miocardio y acontecimientos cerebrovasculares.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son escalofríos, fatiga, pirexia, náuseas, artralgia, cefalea y vómitos.

Las reacciones adversas más frecuentes son: anemia, trombocitopenia, bacteriemia, parestesias, mareos, cefalea, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, temblores, hipoestesia, síncope, fibrilación auricular, hipertensión, hipotensión, hipoxia, sibilancias, disnea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, artralgia, mialgia, espasmos musculares, hematuria, síntomas pseudogripales, dolor torácico, compresión de la médula espinal, erupción, hiperhidrosis prurito, urticaria, escalofríos, fatiga, pirexia dolor, astenia, toxicidad por citrato.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con Sipuleucel T. Se ha diseñado para estimular el sistema inmunitario. Se excluyó de los ensayos clínicos controlados a los pacientes inmunodeprimidos y a aquellos con tratamiento inmunosupresor sistémico. El uso concomitante de agentes inmunosupresores (tales como corticoides sistémicos) puede alterar su eficacia y/o seguridad.

Precaución

Población de edad avanzada: no se requiere ajuste de la dosis en la población de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con Sipuleucel T en pacientes con insuficiencia hepática. No se pueden realizar recomendaciones específicas acerca de la dosis en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hiperpotasiemia y/o en una dieta baja en potasio: No se han realizado estudios específicos con Sipuleucel T en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario tener en cuenta el contenido de sodio y potasio por cada perfusión si se administra a pacientes con insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y/o que siguen una dieta baja en potasio. La hiperpotasiemia se debe corregir con anterioridad a la administración del tratamiento.

Reacciones agudas a la perfusión

Se han observado reacciones agudas a la perfusión. Las reacciones agudas a la perfusión (notificadas en 1 día de la perfusión) incluían, aunque no se limitaban a, fiebre, escalofríos, acontecimientos respiratorios (disnea, hipoxia y broncoespasmo), náuseas, vómitos, fatiga, hipertensión y taquicardia.

Infección: se debe retrasar la administración si el paciente presenta signos de infección.

Acontecimientos embólicos y trombóticos:

Precaución en pacientes con antecedentes de trastornos embólicos y trombóticos.

Precaución en pacientes inmunodeprimidos y con vacunas de virus inactivados, no hay estudios.

Fertilidad: Se desconoce su efecto en la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Sipuleucel T sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada ya que puede causar fatiga, mareos, síncope, escalofríos y cefalea. Se recomienda a los pacientes evitar conducir o utilizar máquinas si desarrollan estos síntomas después de tomar la perfusión.

Comercialización: Aprobado y comercializado en EEUU. Aprobado por EMA en CPRCM1 asintomático o mínimamente sintomático pero no se comercializa prácticamente en ningún país de Europa.

1.10. INFLUENCIA DE LA SECUENCIA DEL TRATAMIENTO EN EL CPRC

Poco hay publicado a cerca de la secuenciación en CP, ya que las terapias existentes son limitadas y no conocemos mucho a cerca del perfil genético de cada paciente ni de factores predictores de respuesta validados.

Por lo tanto, las decisiones con respecto al tratamiento de los pacientes se han tomado en base a estudios no aleatorizados y a la seguridad y tolerabilidad reportadas de cada fármaco, así como a la experiencia clínica.

Algunos grupos como el RADAR 2 (35), decidieron establecer un consenso sobre combinación y secuenciación de tratamientos, estableciendo el concepto de "capas terapéuticas" que se definen como un punto del tratamiento en el que se agregan uno o más agentes a una terapia existente. Esto es distinto de la "terapia de combinación", donde se inician 2 o más terapias simultáneamente.

A continuación revisaremos la evidencia actual en secuenciación del tratamiento en CPRC, estableciendo una serie de apartados fundamentales:

1.10.1. ¿QUÉ TRATAMIENTO PREVIO HA SIDO PAUTADO EN LA FASE HORMONOSENSIBLE?

En la actualidad, tras el desarrollo en los últimos años de nuevas moléculas dirigidas al eje del RA y tras la publicación de numerosos ensayos clínicos en fase 3, ha cambiado enormemente el panorama del tratamiento del CP avanzado, ya que hay algunos fármacos inicialmente aprobados para el tratamiento del CPRC, que han demostrado beneficio en fases más precoces, como la fase metastásica hormonosensible y que por tanto, ya podrían haber sido administrados a nuestros pacientes antes del diagnóstico de resistencia a castración, promoviendo un retraso en la llegada de la resistencia a la castración y con una mayor calidad de vida para nuestros pacientes:

- Apalutamida (104) está aprobada por la FDA en fase hormonosensible de la enfermedad con categoría 1, desde julio de 2019, tras los resultados de TITAN, que demostró aumento de la SLP radiológica y de la supervivencia global (82.4% vs 73.5 % a 24 meses). Por el momento no podemos aplicar los resultados a la práctica clínica en nuestro país.
- Lo mismo ocurre con Enzalutamida, ha sido aprobada por la FDA tras los resultados de ENZAMET (101) y ARCHES (100). Sin embargo aún no está aprobada en nuestro país para ésta indicación.
- Desde Marzo de 2020 Acetato de Abiraterona puede ser administrada en pacientes con cáncer de próstata en fase hormonosensible tras los resultados de LATITUDE (93)Y STAMPEDE (94).
- Docetaxel puede haber sido administrado mediante el esquema CHARTED (87) o STAMPEDE (88).

1.10.2. FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA A NUEVA GENERACIÓN DE TRATAMIENTOS HORMONALES

La pregunta a responder es: ¿La respuesta a terapia de privación de andrógenos (TDA) hasta progresión a CPRC fue inferior ó superior a 12 meses?

En el trabajo de Loriot et al (151) se demostró que aquellos pacientes que tardaron 12 ó más meses en progresar a la fase de resistencia a castración, mientras

estaban en tratamiento con TDA presentaban mayores tasa de respuesta de PSA del 50% y mayores tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) tras tratamiento con fármacos dirigidos hacia el eje del receptor androgénico (enzalutamida, abiraterona, antiandrógenos, ketoconazol, estrógenos). En el ensayo clínico AFFIRM, el subgrupo que fue tratado con docetaxel pre enzalutamida o placebo, también presentó mejores tasas de respuesta y supervivencia si el tiempo hasta CPRC fue mayor de 12 meses en el brazo de enzalutamida, pero no en el de placebo. En el estudio la presencia de un ECOG PS menor de 2 también tenía impacto en la SLP.

1.10.3. TRATAMIENTO PREVIO PAUTADO EN PRIMERA LÍNEA EN FASE CPRC

-Existen estudios retrospectivos como el de Brasso K et al (152) en el que se concluye que la administración de enzalutamida a un paciente en tercera línea, cuando ya ha progresado a Docetaxel y posteriormente a acetato de abiraterona, tendrá respuestas tumorales modestas, asociándose un descenso de hemoglobina y un ECOG de 2 con peores tasas de supervivencia. Sin embargo un subgrupo de pacientes en los que el PSA se mantuvo o descendió, presentaron mayores tasas de supervivencia global. Por lo tanto, los pacientes que se benefician de la enzalutamida pueden ser aquellos que tienen una respuesta de PSA a este agente, mientras que los pacientes que tienen una respuesta de PSA más pobre podrían beneficiarse de otras opciones de tratamiento

-A la inversa ocurre lo mismo, también hay estudios que apuntan que el tratamiento con acetato de abiraterona en tercera línea, tras progresión a docetaxel y posteriormente a enzalutamida, tiene resultados pobres respecto a administrarla en primera línea o inmediatamente postdocetaxel (153, 154).

Sin embargo, la actividad bioquímica de enzalutamida después de abiraterona y docetaxel puede ser mayor que la de abiraterona después de la progresión de docetaxel y enzalutamida

En un análisis pos hoc del COU AA 302 (155), tras progresión a acetato de abiraterona o placebo, el segundo tratamiento más administrado fue docetaxel, que demostró que en el 27% de los pacientes del brazo de abiraterona, había descenso de PSA igual o mayor al 50% y en el 40% de los pacientes había un descenso de PSA no cuantificado, lo que demuestra que docetaxel tiene un importante papel tras la progresión a acetato de abiraterona.

-Secuencia óptima abiraterona-enzalutamida: Recientemente ha sido publicado un estudio crossover en la revista Lancet Oncology que demuestra que la secuencia de abiraterona- enzalutamida obtiene mayores beneficios clínicos que a la inversa (156), en tiempo a progresión de PSA y las respuestas de PSA, al pasar a la segunda línea fueron mayores en el brazo que recibe abiraterona en primera línea y enzalutamida en segunda línea. Sin embargo, debido a la modesta respuesta a la

enzalutamida de segunda línea, también se deben considerar otras terapias disponibles y apropiadas para pacientes que progresan después de los inhibidores de la vía del receptor de andrógenos en primera línea, como la quimioterapia con taxanos y radio 223.

-En aquellos pacientes que han recibido docetaxel y posteriormente abiraterona o enzalutamida ¿De qué terapia son subsidiarios? Ya que existen resistencias cruzadas y los resultados son pobres a la hora de secuenciar las dos terapias: Cabazitaxel. En febrero de 2020 se publica el ensayo clínico en fase 4 CARD: Los resultados confirman prospectivamente que los pacientes con CPRCM1 que habían sido tratados previamente con docetaxel y posteriormente progresaban dentro de los 12 meses mientras recibían tratamiento con un inhibidor del eje de síntesis de andrógenos (abiraterona o enzalutamida) como segunda línea, tenían mejores SLP radiológicas, así como mayor supervivencia global cuando se trata con cabazitaxel en tercera línea que cuando se secuenciaba con el otro inhibidor del eje de síntesis de andrógenos (abiraterona en pacientes que habían recibido previamente enzalutamida, o enzalutamida en aquellos que habían recibido previamente abiraterona).

Además, aunque algunos estudios sugieren que docetaxel pierde algo de actividad en tumores que son resistentes a los inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos, los datos prospectivos y retrospectivos muestran que cabazitaxel retiene su actividad en este contexto (157, 158).

-En ficha técnica Radio 223 está indicado tras progresión a dos líneas de tratamiento previo, sin embargo en la APCCC d St Gallen de 2019 (143), dos tercios de los panelistas no respaldaron la orden actual de la EMA, que limita el uso de radio 223 a pacientes que han recibido al menos dos líneas aprobadas previamente de terapia con CPRCM1, ya que el desarrollo de metástasis viscerales puede impedir el uso posterior de radio 223 en muchos de estos pacientes (159). Se ha encontrado que la presencia de metástasis viscerales en fases tempranas del CPRCM1 cuando los pacientes aún son asintomáticos o mínimamente sintomáticos, apoya la necesidad de comenzar el tratamiento con radio- 223 antes de que los síntomas sean clínicamente relevantes (160).

1.10.4. RESISTENCIAS CRUZADAS ENTRE ACETATO DE ABIRATERONA Y ENZALUTAMIDA

Se han demostrado resistencias cruzadas entre acetato de abiraterona y enzalutamida, que pueden estar mediadas por mutaciones del gen del receptor androgénico como la AR-V7 (161). Sin embargo en pacientes con ésta mutación aún hay respuestas a taxanos, por lo que no afectaría al tratamiento con docetaxel y aún puede ser una opción en pacientes afectados de dicha mutación (162). La presencia de AR-V7 en células tumorales circulantes, se asoció con escasa respuesta al tratamiento con enzalutamida y abiraterona en pacientes con CPRCM1 (163). Se ha demostrado que enzalutamida tiene actividad antitumoral en

algunos subgrupos de pacientes que han progreso tras 24 semanas en tratamiento con acetato de abiraterona (164).

Los datos en este estudio indican que aproximadamente un tercio de los pacientes que habían progresado después del tratamiento con abiraterona durante 24 semanas permanecieron en el estudio después de 9 meses de tratamiento con enzalutamida, con una mediana de supervivencia libre de progresión radiológica de 8,1 meses y una mediana de tiempo a progresión del PSA de 5,7 meses. El 27% de los pacientes presentaron respuestas de PSA. La SG no se alcanzó.

También es importante tener en cuenta que los resultados obtenidos en el estudio son inferiores a los observados en hombres no tratados previamente con abiraterona con CPRC metastásico, lo que sugiere un grado de resistencia cruzada entre estos dos agentes.

En la conferencia de consenso de cáncer de próstata avanzado de St. Gallen 2019 (APCCC 2019) se planteó esta cuestión y las opciones más apoyadas fueron las siguientes (143).

Para los pacientes con CPRCM1 con progresión a acetato de abiraterona, el 14% de los panelistas votaron por cambiar a enzalutamida en la mayoría de los pacientes, el 63% votó por cambiar a enzalutamida en una minoría de pacientes seleccionados (por ejemplo, respuesta \geq 6 meses al tratamiento con abiraterona), y el 23% votó en contra de cambiar a enzalutamida. No hubo abstenciones. No se llegó a un consenso para ninguna opción de respuesta dada.

Por otro lado, para los pacientes con CPRCM1 con progresión a enzalutamida, sólo el 6% de los panelistas votaron por cambiar a abiraterona en la mayoría de los pacientes, el 49% votó por cambiar a abiraterona en una minoría de pacientes seleccionados y un 45 % votó en contra de cambiar a abiraterona. Hubo una abstención. Tampoco se llegó a consenso para ninguna opción de respuesta dada.

1.10.5. COMBINACIONES DE TRATAMIENTO

-La combinación de abiraterona y enzalutamida fue estudiada en el ensayo clínico PLATO (165), en el que pacientes con CPRCM1 sin haber recibido quimioterapia previa, fueron tratados con 160 mg diarios de enzalutamida hasta progresión de PSA. Posteriormente fueron asignados a dos brazos: 1.- acetato de abiraterona 1,000 mg diarios y prednisona 5 mg dos veces al día asociado a enzalutamida 160 mg. 2.- placebo (grupo control) hasta la progresión de la enfermedad. Se demostró que la combinación no tenía beneficios en el tratamiento y no debía indicarse.

-Radio 223 y acetato de abiraterona con prednisona 5 mg 2 veces al día: Los datos preliminares del ensayo clínico en fase 3 ERA 223, publicados en febrero de 2019 demostraron que la combinación de radio-223 con acetato de abiraterona más prednisona o prednisolona no mejoró la supervivencia libre de

EREs sintomáticos en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas, y además se asoció con una mayor frecuencia de fracturas óseas en comparación con placebo (114). Por lo tanto, no se recomienda el uso de esta combinación y el 26 de julio de 2018, la Agencia Europea del Medicamento emitió una advertencia sobre el uso de dicloruro de radio-223 en combinación con AA para hombres con CPRCM1 considerando el mayor riesgo de fracturas óseas y muerte.

-El ensayo PEACE-3 (NCT02194842) compara **enzalutamida sola o con radio-223** para el tratamiento del CPRCM1. Tras conocer los resultados respecto a las tasas de fractura en el ERA-223, para prevenir que ocurriera en el ensayo PEACE-3, se indicó terapia ósea a todos los participantes. Este cambio en el protocolo condujo a una reducción significativa en las fracturas, de acuerdo con los resultados de un análisis intermedio de los datos de PEACE-3 presentados en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2019 (166). Estos resultados sugieren que el uso de agentes dirigidos a osteoclastos podría reducir las fracturas en esta población de pacientes.

-Radio -223 con docetaxel puede aumentar el riesgo de inmunosupresión, por lo que no se aconseja combinar estos tratamiento fuera de ensayos clínicos (147).

-Recientemente en el congreso virtual ASCO GU de 2020 se han presentado los resultados del ensayo clínico **REASSURE** (167).

REASSURE (NCT02141438) es un estudio observacional, prospectivo, de un solo brazo que tiene como objetivo evaluar la seguridad a corto y largo plazo del radio 223 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en un entorno real, con más de 7 años de seguimiento. En esta presentación del congreso ASCO GU, los autores evaluaron la supervivencia global, la seguridad y la toxicidad hematológica en pacientes con CPRC M1 que recibieron terapia con taxanos después de completar el tratamiento con radio 223, utilizando datos del análisis provisional del estudio REASSURE.

Los pacientes incluidos tenían CPRC M1 confirmado histológicamente. Un total de 1465 pacientes de todo el mundo se incluyeron en el análisis de seguridad REASSURE. El 12% (182 pacientes) de los pacientes recibieron quimioterapia con taxanos después de la terapia con radio 223, 73 de los pacientes (40%) recibieron quimioterapia inmediatamente después y 109 pacientes (60%) la recibieron con un retraso después de la finalización del radio 223. La mediana del tiempo desde la última dosis de radio 223 hasta el comienzo de la quimioterapia fue de 42,5 (8-90) días para el grupo inmediato y 222 (91-863) días para el grupo retrasado.

Al evaluar la secuencia de tratamiento, la mayoría de los pacientes (99%) recibieron terapia sistémica previa. El 90% de los pacientes recibió terapia sistémica concomitante además del radio 223, que incluía abiraterona y

enzalutamida. La terapia sistémica posterior después de completar el radio 223 incluyó enzalutamida, abiraterona y quimioterapia (cabazitaxel y docetaxel).

Al evaluar los efectos adversos en los 182 pacientes que recibieron quimioterapia con taxanos posteriormente a Radio 223, la incidencia de eventos adversos relacionados con el medicamento y eventos adversos graves durante el tratamiento con el radio 223, fue similar entre los grupos de quimioterapia inmediata y tardía. En los 182 pacientes que recibieron quimioterapia con taxanos posteriormente, el 8% (5% y 9% de los pacientes en los grupos inmediato y tardío respectivamente), informaron eventos adversos hematológicos de grado tres o cuatro durante la quimioterapia posterior.

La mediana de supervivencia global fue de 24,3 meses desde el inicio del tratamiento con radio 223 y 11,8 meses desde el inicio de la quimioterapia posterior.

Los autores concluyeron su presentación resumiendo los datos que demuestran, que muchos pacientes recibieron múltiples terapias oncológicas posteriores, incluidas acetato de abiraterona en el 12% de los casos y enzalutamida en el 25% de los casos. La mediana de supervivencia global fue de más de dos años desde el inicio del tratamiento con radio 223 y casi un año desde el inicio de la quimioterapia. El estudio demuestra que la quimioterapia con taxanos en la práctica clínica habitual administrada a pacientes previamente tratados con radio 223 tiene un perfil de seguridad hematológica aceptable, independientemente de si la quimioterapia se recibió de inmediato o de manera retrasada, después de la terapia con radio 223. Por lo tanto, los autores concluyen que el radio 223 es una opción de tratamiento viable en pacientes con metástasis óseas y la quimioterapia sigue siendo una opción dado el perfil de seguridad aceptable observado.

1.11. FACTORES PREDICTORES Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD

En primer lugar, vamos a repasar la definición de factor predictor y de factor pronóstico, según el instituto nacional del cáncer.

Factor predictor: Afección u observación que ayuda a predecir si el cáncer de una persona responderá a un tratamiento específico. Un factor predictivo (predisponente) también puede describir algo que aumenta el riesgo de una persona de presentar una afección o enfermedad.

Factor pronóstico: Situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recidive. Es decir, el factor pronóstico debe aportarnos información a cerca de la evolución del paciente, para poder guiar las decisiones terapéuticas.

Clínicos

-En un estudio para evaluar los factores predictores de supervivencia global después de la progresión a quimioterapia sistémica, bien tras finalizar el tratamiento con quimioterapia, o durante el mismo, en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración a lo largo del ensayo TAX 327 (169), se descubrió que varios factores prequimioterapia estaban altamente asociados con la supervivencia posterior a la progresión a quimio, es decir, éstos factores pueden predecir qué tipo de paciente tendrá mayor supervivencia al progresar a la quimioterapia con docetaxel.

El análisis multivariante demostró que los siguientes **factores pretratamiento**, pueden predecir la supervivencia tras progresión a quimioterapia: dolor basal significativo ($P = 0.005$), estado de funcional de Karnofsky (≤ 70 versus > 80 ; $P = 0.063$), fosfatasa alcalina (categórica o continua; $P = 0.012-0.033$), número de sitios de enfermedad metastásica (> 2 versus ≤ 2 sitios discretos; $P = 0.001$), metástasis hepáticas ($P = 0.89$), hemoglobina (categórica o continua; $P = 0.012$) y tiempo desde el diagnóstico ($P = 0.004$).

Además, también se observó que algunos **factores postquimioterapia** eran predictores de supervivencia, como el número de factores de progresión que se daban a la vez [1, 2 ($P = 0.073$) o 3 ($P < 0.0001$), incluyendo PSA, dolor o progresión radiológica], el hecho de que la progresión ocurriera durante el tratamiento con quimioterapia en primera línea o tras finalizar la misma ($P = 0.001$) y el número de ciclos de quimioterapia ($P = 0.022$), también fueron predictores de supervivencia tras progresión a quimio.

Respecto al número de factores que se daban a la vez, los autores reportan que a mayor número de factores que contribuían a la progresión, peor supervivencia presentaban los pacientes. Estos factores incluyeron PSA (criterios PSAWG1), radiológicos (criterios de la OMS) y progresión del dolor (definición TAX327) y se clasificaron en el momento de la progresión inicial de la enfermedad como uno, dos o los tres factores.

-PSA

En otro estudio prospectivo de 92 pacientes con cáncer de próstata metastásico de debut (170), se analizaron distintas variables para evaluar factores predictores de resistencia a castración, y los resultados demostraron que la imposibilidad de alcanzar un PSA nadir de < 1 ng / ml después del tratamiento, predecía la progresión a resistencia a la castración. Además se concluyó que un PSA nadir > 2 ng / ml predecía una supervivencia global más pobre.

En una revisión publicada en Actas urológicas Españolas se concluye que en los pacientes en fase de resistencia a la castración, un PSA > 10 ng/ml y un PSADT < 8 meses se comportan como predictores de enfermedad ósea (171).

-PSA basal y velocidad de PSA como predictores de tiempo a formación de metástasis en CPRC M0:

En un estudio publicado se analizaron los datos del grupo placebo, de un ensayo clínico internacional, controlado y aleatorizado, para investigar las relaciones entre la enfermedad y las características del huésped, incluidos el IMC y los marcadores bioquímicos del recambio óseo, así como el tiempo hasta la primera metástasis ósea y la muerte, en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración y sin metástasis detectables (78), se demostró que en los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración que progresan y no tienen metástasis detectables, el **PSA basal** se asocia significativamente con el tiempo hasta la primera metástasis ósea, la supervivencia libre de metástasis óseas y la supervivencia global. La **velocidad de PSA** se relacionó con una supervivencia global y una supervivencia libre de metástasis óseas más corta. Otras características del enfermo, como el IMC y los marcadores de recambio óseo, no se asociaron con los resultados clínicos.

-PSA basal, PSA nadir, estadio T, Gleason y edad al diagnóstico.

En Julio de 2019 se publican en Actas Urológicas Españolas, los resultados de un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo, del grupo español de cáncer de próstata (168), cuyo objetivo principal era observar y valorar la evolución de los pacientes con cáncer de próstata y establecer los factores pronósticos que se relacionan de forma independiente con el desarrollo de resistencia precoz a la castración en los pacientes con cáncer de próstata de debut metastásico. Los factores estudiados fueron la edad de los pacientes al diagnóstico, el nivel de PSA sérico basal (ng/ml), el PSA nadir medio, la puntuación de Gleason (categorizada en 2 grupos, Gleason \leq 7 y Gleason $>$ 7), si existía invasión perineural en la muestra, el estadio local T (categorizado en 2 grupos, T1-T2 y T3-T4), la existencia de afectación nodular (estadio N), el estado metastásico (estadio M) y el tipo de bloqueo hormonal realizado (intermitente o continuo). Los resultados del análisis multivariante revelaron que el **nadir de PSA** en sangre y un **estadio tumoral T3-T4** al diagnóstico, parecían relacionarse con un riesgo aumentado de desarrollar resistencia a la castración precoz en pacientes con cáncer de próstata metastásico al diagnóstico. Además, la **edad al diagnóstico** se mostró como una variable que disminuía el riesgo, de forma que, a más edad, menos riesgo de desarrollar resistencia a la castración. En el análisis univariante se observan diferencias significativas en el PSA al diagnóstico, la media de edad, la media de PSA nadir, el Gleason $>$ 7 y el estadio T en los pacientes resistentes a la castración con respecto a los no resistentes. Por lo tanto, los factores descritos pueden ayudarnos a valorar el riesgo de progresión a la resistencia a la castración, ya que los pacientes que cumplan criterios de mayor riesgo, pueden ser evaluados con mayor frecuencia y así permitir un diagnóstico más precoz.

En un estudio publicado en 1999, los pacientes con una combinación de nivel de PSA previo al tratamiento de más de 100 ng / ml y un nivel de

hemoglobina sérica inferior a 12 g / dL tuvieron una tasa de mortalidad significativamente mayor a los 6 meses. Algunos estudios han descrito que existe una importante mejora en la supervivencia, en pacientes con cáncer de próstata resistente a las hormonas que presentaron una disminución del 50% en su PSA, después del inicio de la terapia. En pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario, un tiempo de duplicación del PSA de más de 80 días se asoció con un mejor pronóstico(184).

En otro estudio retrospectivo se analizaron 177 pacientes con cáncer de próstata metastásico, para valorar el poder pronóstico del **nadir de PSA** alcanzado tras la terapia de privación de andrógenos, respecto a la progresión a resistencia a castración. Los resultados demostraron que los niveles de PSA nadir se correlacionan significativamente con los niveles de PSA previos al tratamiento, la puntuación de Gleason y la progresión a cáncer de próstata hormonorrefractario (p 0.01, p 0.01 y p 0.001, respectivamente), e inversamente correlacionado con el intervalo de tiempo al establecimiento de cáncer de próstata hormonorrefractario (r 0.465, p 0.05), es decir, a mayor valor de PSA nadir, menor tiempo hasta la progresión a CPRC. Mediante el análisis univariante, se demostró que la presencia de metástasis óseas, el PSA nadir, el PSA a los 6 meses después del tratamiento y el PSA previo al tratamiento se asociaron significativamente con la progresión al cáncer de próstata hormonorrefractario (189).

Otro estudio similar (190), con el objetivo de evaluar la capacidad del valor de PSA posterior a la TDA, para predecir el tiempo hasta la hormonorrefractariedad en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, se analizaron 153 pacientes y los predictores más significativos de tiempo hasta la resistencia a la castración, fueron el grado inicial de Gleason y el PSA nadir después del inicio de TDA. El odds ratio de tener una respuesta superior a 24 meses fue 15 veces mayor en pacientes que alcanzaron un nivel de PSA sérico indetectable en comparación con aquellos que no lo hicieron. Por cada punto que aumentaba la puntuación de Gleason, los pacientes tenían una probabilidad cinco veces mayor de progresar a resistencia a la castración en 24 meses o menos. Por lo que concluyeron que tanto alcanzar un nivel de PSA nadir indetectable, como el grado inicial de Gleason [el nadir PSA después de TDA fue significativamente mayor para pacientes con tumores de alto grado (score de Gleason 8 a 10) que para pacientes con tumores de grado medio (score de Gleason 6 y 7) y de bajo grado (score de Gleason menor a 6)], son predictores significativos del tiempo hasta la resistencia a la castración en hombres tratados con TDA con CP metastásico y avanzado.

Una investigación similar llevada a cabo por un grupo de la universidad de Barcelona demostró que la capacidad de alcanzar el PSA nadir no detectable y el tiempo para alcanzarlo, son los predictores más significativos del tiempo hasta la hormonorrefractariedad, en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico el tratamiento con TDA (191).

En el estudio de factores pronósticos de Daniel J George publicado en el año 1999 (184) se describen distintos factores pronósticos en el cáncer de próstata hormonorrefractario:

-Estado funcional del paciente

Se ha demostrado en distintos estudios retrospectivos que el estado funcional, medido mediante escalas como ECOG o Karnofsky, tiene impacto en la supervivencia y predice la respuesta al tratamiento en pacientes con CPRC. Se ha demostrado un aumento de la tasa de respuesta y de la duración de la respuesta en los pacientes en función de su estado funcional (a medida que mejoró el estado funcional, también lo hicieron las tasas de respuesta) (184).

-Hemoglobina

En estudios retrospectivos se descubrió que niveles más bajos de hemoglobina, se asociaron con un peor pronóstico. Tanto cuando se considera de forma independiente o asociada a otros factores pronósticos, los niveles bajos de hemoglobina parecen predecir peores resultados: los niveles de hemoglobina menores de 10g/dL fueron significativos solo cuando el estado funcional fue 2 o mayor. En estos pacientes con un estado funcional deficiente, el riesgo de muerte era 5.62 veces mayor si el nivel de hemoglobina era menor a 10 g / dL versus mayor a 10 g / dL. De manera similar, se demostró que los pacientes tenían un pronóstico mucho peor con niveles bajos de hemoglobina (<12 g / d L), asociado a un PSA basal alto (> 100 g / d L) o un alto nivel de fatiga (según lo evaluado por el paciente) (184).

D'Amico et al (185) reportan que una disminución en el valor de hemoglobina ≤ 1 g / dL durante el primer mes con TDA neoadyuvante, fue un predictor de recurrencia temprana en pacientes que recibieron TDA neoadyuvante seguido de radiación para pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

En el estudio de Tomasz M. Beer et al, valoraron si un cambio en el nivel de hemoglobina después del inicio de la TDA puede ser un factor pronóstico independiente, para cáncer de próstata avanzado. En una muestra de hombres con cáncer de próstata metastásico de debut, una disminución en el nivel de hemoglobina después de 3 meses de TDA se asoció con una supervivencia más corta y una peor supervivencia libre de progresión (186). En este estudio se observó que, el tratamiento con flutamida, la raza negra, un peor estado funcional, el aumento de la edad y radioterapia previa, fueron factores estadísticamente significativos ($p < 0,05$) que se asociaron con una disminución en el nivel de hemoglobina a los 3 meses de la TDA. De manera similar, la radioterapia previa puede reducir las reservas de médula ósea necesarias para mantener la hemoglobina durante un estado hipogonadal, así como la flutamida puede estar asociada con una mayor caída en la hemoglobina causada por una mayor supresión de la señalización de andrógenos. Éstos resultados proporcionan evidencia acerca

de la relación entre presentar anemia y peores resultados en pacientes con cáncer de próstata avanzado y demuestran que un cambio en el nivel de hemoglobina después del inicio de la TDA, puede ser un signo clínico de una enfermedad más agresiva, o puede contribuir a la resistencia a la terapia no solo en las primeras etapas sino también en el cáncer de próstata metastático.

-Lactato deshidrogenasa

El valor pronóstico de la LDH se ha demostrado en varias neoplasias malignas sólidas y hematológicas. Existe una fuerte relación subyacente a esta asociación, sin embargo el mecanismo exacto sigue siendo poco conocido. Una posible explicación podría ser la asociación entre la LDH y el fenómeno de glucólisis anaeróbica oncogénica (es decir, el efecto Warburg) (237).

En el metanálisis de Keiichiro Mori et al, la LDH elevada se asociaba con peor SG en pacientes con CPHS metastático y en pacientes con CPRC, siendo un indicador para elegir tratamientos intensivos en determinados pacientes y también puede ayudarnos a interpretar la respuesta a dichos tratamientos.

Como marcador de enfermedad visceral metastásica, se han evaluado las enzimas séricas, incluida la LDH, demostrando que los niveles séricos anormales de LDH y la transaminasa GOT en suero se correlacionaron con un peor pronóstico. Curiosamente, estas elevaciones de enzimas no corresponden a la presencia de metástasis hepáticas, porque aproximadamente el 75% de los pacientes con LDH elevada tenían exploraciones normales. Es posible que estas elevaciones de enzimas reflejen una enfermedad hepática subclínica o sean predictivas de peor pronóstico por otras razones. LDH es un probable predictor independiente de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata (184). En otro estudio se evaluaron los factores predictores analíticos para la formación y crecimiento de las metástasis hepáticas, demostrándose en el análisis multivariante ($p = 0.0112$) que principalmente la AST elevada y el descenso de hemoglobina marcaban la progresión de las lesiones hepáticas (253). Sin embargo, en el caso de un perfil metastático óseo, la LDH elevada ($p = 0,0167$) sí ha demostrado ser un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con metástasis óseas (256). De hecho se hizo un estudio en el que se biopsiaron metástasis óseas y se investigaron posibles factores predictores previos a la biopsia que se correlacionaran con la positividad para la misma, estableciéndose una puntuación basada en el nivel de LDH (≥ 225 UI / L) y las HU (Unidades de Houndsfield) medias (≥ 125) que en el análisis multivariante se asociaron con la positividad de la biopsia ósea (odds ratio, 5,1; intervalo de confianza del 95%, 1,9% - 13,4%; $p = 0,001$) (257).

En otro estudio en el que se comparó una cohorte de pacientes con CPRC y metástasis hepáticas frente a una cohorte de pacientes con CPRC sin metástasis hepáticas, el análisis de multivariante demostró que un aumento de AST o LDH en suero o una disminución de hemoglobina se asoció con una mayor probabilidad de tener metástasis hepáticas radiológicas documentadas ($p < 0,0001$) (258).

La sobreexpresión de LDH5 está significativamente relacionada con carcinomas de próstata altamente proliferativos y con mayor riesgo de recidiva bioquímica y recurrencia local después de recibir radioterapia (251).

En el estudio de Kenneth Hiew et al, se demuestra que el nivel sérico basal de LDH por encima de 450 U/l antes de iniciar docetaxel en pacientes con CPRCM1, es un fuerte marcador pronóstico de SLP y OS con ésta terapia.

El fracaso tardío de LDH sérica elevada se asocia con alta frecuencia de alteraciones genómicas en LDHA y en genes de reparación del ADN en la biopsia primaria. Este grupo de pacientes tienen un fenotipo agresivo, con pobre respuesta a la quimioterapia basada en docetaxel en fase de resistencia a castración (252).

En un estudio retrospectivo en el que se comparó la SG y la SLP en una cohorte de pacientes con CPRC tratados con la secuencia enzalutamida-abiraterona y viceversa, para evaluar los factores predictores de respuesta. Se concluye que en la comparación, el grupo AA-enza estaba asociado con una mejor SLP combinada en el análisis de Kaplan-Meier ($P = 0,043$). Se obtuvieron resultados similares para el total de SLP de PSA ($P = 0,049$), mientras que la SG no difirió entre los grupos ($P = 0,62$). El análisis multivariante demostró que los valores de lactato deshidrogenasa (LDH) previos al tratamiento y la edad fueron predictores significativos de una SLP combinada más prolongada ($P < 0,05$). Asimismo, el análisis multivariante demostró que los valores de hemoglobina y el estado funcional previos al tratamiento eran predictores significativos de una SG más prolongada ($P < 0,05$) (254).

En otro estudio se evaluaron 100 pacientes con CPRC M1, programados para tratamiento con PSMA Lutecio, a través del PSA, LDH y Cromogranina A (CgA) al inicio del estudio y en el seguimiento, para identificar posibles factores predictores de respuesta y supervivencia. El PSA basal no tuvo valor pronóstico para la predicción de respuesta. La LDH fue el marcador con el valor pronóstico más fuerte y la LDH elevada aumentó el riesgo de progresión de la enfermedad a lo largo del tratamiento con PSMA lutecio (OR, 2.717; 95% CI, 1.391-5.304). La CgA elevada demostró un impacto moderado como marcador de pronóstico negativo en general (OR 3.089; 95% CI, 1.302-7.332), pero se relacionó directamente con la presencia de metástasis hepáticas. (255).

En un estudio para evaluar el valor de los marcadores inflamatorios en el pronóstico de los pacientes con CPRC M1, se evaluó cómo se modificaba la SG y la supervivencia cáncer específica, en función de los valores de LDH, PCR, leucocitos, ratio neutrófilo –linfocito, ratio derivada neutrófilo- linfocito (menos neutrófilos), etc. El análisis multivariante demostró que una ratio neutrófilo-linfocito (menos neutrófilos) ($dNLR \geq 1,51$; HR = 1,624; $p = 0,0173$), LDH (\geq límite superior de lo normal; HR = 2,065; $p = 0,0004$), fosfatasa alcalina (≥ 310 U / L; HR = 2,546; $P < 0,0001$) y el estadio N positivo (HR = 1,621; $P = 0,048$) se asociaron con una SG deficiente después de la progresión a CPRC (259).

Un metanálisis demostró que niveles más altos de LDH en pacientes con CPHS metastásico se asociaron significativamente con una peor SG (HR = 2,17, IC del 95%: 1,91-2,47, $p < 0,00001$) y peor SLP (SLP) (HR = 1,60, 95% % IC: 1,20-2,13, $p = 0,001$). Los análisis de subgrupos indicaron que el impacto pronóstico negativo de niveles más altos de LDH en los resultados oncológicos fue significativo independientemente de la etnia, del tipo de tratamiento, de la edad y del estado de la enfermedad (260).

Otro estudio retrospectivo en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, identificó los factores GS ≥ 8 , LDH alta y sobreexpresión de HER-2 con diferencias significativas, como factores de alto riesgo de progresión. La Hazard ratio fue 5.962, 2.465 y 2.907, respectivamente, y el valor de probabilidad fue $P = 0.0218$, $P = 0.0207$ y $P = 0.0090$, respectivamente. Cuando los sujetos con GS ≥ 8 , LDH alta y sobreexpresión de HER-2 se clasificaron como el grupo de alto riesgo, la tasa de supervivencia a 5 años fue 51,2, 29,6 y 20,0%, respectivamente en función de cada variable (261).

Otros factores

Algunos estudios identificaron la pérdida de peso, la anorexia o las entidades relacionadas como factores pronósticos independientes, pero los resultados son incongruentes.

Un estudio retrospectivo recientemente publicado en Actas urológicas Españolas del grupo español de cáncer de próstata (187), analizó el resultado de los tumores tratados con TDA como terapia primaria en el Registro Español de Cáncer de Próstata (19,4% de la serie). Los pacientes se clasificaron en tres grupos: 1) tumores clínicamente localizados de riesgo bajo/intermedio; 2) tumores de alto riesgo y localmente avanzados (T3-4); 3) tumores metastásicos, y se analizó el tiempo hasta la resistencia a la castración y la supervivencia general específica del cáncer.

En tumores no metastásicos, las supervivencias en pacientes tratados con TDA se compararon con los datos de pacientes que recibieron tratamientos locales del Registro Español de Cáncer de Próstata. En total se analizaron 703 casos. Hubo diferencias significativas en el tiempo a resistencia a la castración, que fue menor en el grupo de tumores metastásicos. Durante el seguimiento hubo 179 muertes (25,5%), de las cuales 89 (12,6%) se debieron a CP. Después de 3 años de TDA, solo el 14,6% de los pacientes en el grupo 1 fallecieron (1% debido a CP), el 20,5% en el grupo 2 y el 46,8% en el grupo 3 (9,2% y 31,3% debido a CP, respectivamente). La supervivencia específica del cáncer fue significativamente peor en el grupo 1 tratado con TDA que en el que recibió prostatectomía radical o radioterapia. En los tumores de alto riesgo y localmente avanzados, los pacientes tratados inicialmente con TDA también tuvieron una menor supervivencia específica al cáncer, que los que recibieron tratamientos locales. En este estudio el **PSA previo al inicio del tratamiento, el nadir, el tiempo a nadir y el tiempo de**

duplicación, tienen significación clínica como factores pronósticos para predecir CPRC.

En un estudio para desarrollar un modelo pronóstico previo al tratamiento, que estime la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata metastásico que progresa a la castración, realizaron un análisis multivariante con parámetros rutinarios, demostrando que la puntuación de Karnofsky performance status, la hemoglobina, la fosfatasa alcalina, la lactato deshidrogenasa y la albúmina, se asociaron significativamente con la supervivencia ($P < 0.05$), al contrario que la edad y el PSA (188).

-Ratio neutrófilo/ linfocito (N/L):

Se ha demostrado que en pacientes con CPRC metastásico, se asocia una ratio neutrófilo-linfocito basal alta, con una menor tasa de respuesta a la abiraterona, enzalutamida y a quimioterapia con cabazitaxel. Un estudio publicado en 2017 evaluó el efecto de las dosis bajas de corticoides en la ratio NL en hombres que padecían CPRC, demostrando que los pacientes en la categoría favorable de la ratio N/L mostraron estimaciones medias de SG de 33.1 meses (IC 95%, 24.2-42.0) y 21.9 meses (IC 95%, 19.3-24.4) para pacientes con una ratio NL desfavorable ($P 1/4 .006$;)(195).

Aunque los corticoides siguen siendo utilizados en el tratamiento diario del CPRC, han aparecido ciertas preocupaciones con respecto a las consecuencias de su uso prolongado. Los resultados del estudio anteriormente mencionado, indican que los corticoides podrían ser insuficientes como una opción terapéutica en pacientes con una ratio N/L alta, o incluso podría ser perjudicial. Estos resultados indican que un aumento de la ratio N/L es causado principalmente por una neutrofilia inducida por corticoides, y se sabe que la neutrofilia asociada al cáncer, contribuye a su crecimiento y progresión. Concluyendo, los pacientes con alto nivel basal de la ratio NL y nivel elevado también durante el tratamiento, no presentan ningún beneficio aparente con dosis bajas de corticoides. Esto podría explicarse, porque los corticoides generan un entorno proinflamatorio en los tumores con ratio NL alto, que podría explicar estos hallazgos, en los que el tratamiento con corticoides causaría la acumulación y el tráfico de células inmunorreguladoras, disminución de las células funcionales presentadoras de antígeno y linfocitos T, lo que resulta en un microambiente tumoral que promueve el crecimiento, progresión, la resistencia al tratamiento y el aumento de efectos adversos. La ratio NL fue un factor predictor independiente del tiempo hasta la progresión del PSA en pacientes tratados con dosis bajas de corticoides.

Un ensayo en fase III comparó la combinación de prednisona con sunitinib o placebo para hombres con CPRC M1 que progresa después de la quimioterapia basada en docetaxel, posteriormente se realizó un análisis retrospectivo de este ensayo para investigar el impacto independiente del ratio neutrófilo/linfocito (196).

En el análisis univariante, la ratio N/L se asoció significativamente con la SG. Además, algunos factores fueron estadísticamente pronósticos para una mejor SG: no progresión de la enfermedad en el tratamiento con docetaxel, no enfermedad medible, solo 1 sitio de órganos involucrado en la enfermedad metastásica, enfermedad no visceral, puntuación de dolor más bajo, nivel de hemoglobina más alto, fosfatasa alcalina más baja, menor nivel de PSA, menor nivel de LDH y menor nivel de N telopéptido en orina.

El análisis retrospectivo del ensayo SUN-1120 demostró el **impacto pronóstico** independiente de la ratio NL, de otros factores pronósticos clínicos previamente identificados: **nivel de LDH, nivel de hemoglobina, número de sitios de órganos afectados desde el punto de vista metastásico, nivel de fosfatasa alcalina y nivel de PSA. Además de la ratio NL, la neutrofilia y la linfocitopenia fueron factores pronósticos independientes pero ligeramente menos robustos en nuestro estudio.**

-Tiempo desde el tratamiento inicial hasta el inicio de la TDA

El tiempo desde que se diagnostica el tumor y recibe tratamiento local, hasta el inicio de la TDA es un predictor independiente del tiempo hasta el CPRC M1 y de la SG en hombres con CP HS metastásico, pudiendo ayudar con la estratificación del riesgo de estos pacientes para la selección de la terapia sistémica (226).

Un mayor número de años desde el tratamiento local, hasta el inicio de la TDA se asoció con un mayor tiempo hasta la progresión a CPRC M1 (por año: HR 0,94;

CI 0,89-0,99; P = 0,027). Cuando el tiempo desde el tratamiento local hasta el inicio de la TDA se estratifica en <5 años y ≥ 5 años, los pacientes que presentan <5 años entre tratamiento local y el inicio de la TDA, presentan un intervalo más corto a la progresión a CPRC M1 (HR 1,78; IC del 95%: 1,04-3,17; p = 0,043).

-Sitio de metástasis

En un metanálisis (172) que evalúa el impacto del sitio de metástasis en la supervivencia global en varones con CPRC, se vio que los hombres con metástasis hepáticas tuvieron la peor mediana de SG (13,5 meses). Aunque los hombres con metástasis pulmonares tuvieron una mediana de SG mejor (19,4 meses) en comparación con los hombres con metástasis hepáticas, la mediana de duración de supervivencia fue significativamente peor que los hombres con metástasis óseas, que no presentaban metástasis viscerales (21,3 meses). Los pacientes con enfermedad solo ganglionar tuvieron una mediana de SG de 31,6 meses. Las Hazards ratio de muerte agrupadas, en hombres con metástasis pulmonares en comparación con hombres con afectación del hueso, con o sin metástasis ganglionares, y en hombres con metástasis hepáticas en comparación con hombres con metástasis pulmonares fueron 1.14 (IC 95%, 1.04 a 1.25; P = .007) y 1.52 (IC 95%, 1.35 a 1.73; P, .0001), respectivamente.

Otro estudio retrospectivo que analizaba pacientes con CPRC metastásico, describió que la supervivencia se vio alterada por el grado de afectación ósea asociado en pacientes con metástasis viscerales, variando de 6,1 meses en hombres con más de seis metástasis óseas a 18,2 meses en hombres sin metástasis óseas ($p = 0,001$) (159).

-Biopsia líquida: CTC, ADNtc, miARN.

A pesar de las mejoras en el tratamiento del cáncer de próstata localizado mediante cirugía o radioterapia, más del 30% de los pacientes experimentan recidiva bioquímica y progresión a enfermedad metastásica. La piedra angular del tratamiento en fase metastásica es la TDA, pero aproximadamente a los 12 meses, la enfermedad avanza a la fase de resistencia a castración.

El CPRC es una enfermedad heterogénea y hoy en día tenemos un gran abanico de posibilidades terapéuticas con impacto en supervivencia (abiraterona, enzalutamida, Docetaxel, cabacitaxel, sipuleucel T, Radio 223, Apalutamida, Darolutamida, Pembrolizumab), sin embargo en algunos casos los efectos de estas nuevas terapias son limitados, y los pacientes progresan rápidamente a la etapa final de la enfermedad con una supervivencia de 4-5 meses (173).

Esto ocurre porque el **genoma del cáncer de próstata** es dinámico, con diferentes clones que cambian en el tiempo en respuesta a las diferentes terapias.

Por lo tanto, se necesitan biomarcadores predictivos, para implementar la medicina de precisión para el cáncer, que además sean capaces de detectar en el tiempo los cambios progresivos del genoma tumoral y permitan establecer la secuencia de tratamiento idónea para cada paciente.

En este contexto se ha estado estudiando a lo largo de los años la biopsia líquida. En el trabajo de Kanwal et al, se habla de la utilidad de los **micro ARN (miARN)**, que regulan la expresión génica en el diagnóstico y el pronóstico del CP.

Se han encontrado más de 50 variantes de miARN implicados en la patogénesis del CP, sin embargo, la elevada complejidad de los mismos hace que los resultados sean confusos y aún están siendo investigados.

Aunque anteriormente se pensaba que la progresión a TDA se daba por un estado hormonorrefractario, hoy sabemos que la señalización androgénica es crucial para la supervivencia de la mayoría de las células en CPRC.

En el trabajo publicado por Anantharaman y Friedlander se describen los distintos mecanismos de señalización androgénica que prevalecen en la fase de CPRC (174).

Uno de ellos es la sobreexpresión de RA como respuesta al ambiente de castración, existiendo así grupos celulares que mantienen la señalización androgénica y continúan reproduciéndose. Se puede asociar a una sobreproducción

de andrógenos por el propio tumor, así como a sobreexpresión de la enzima 5 α reductasa.

En esta fase, los andrógenos intratumorales pueden sintetizarse a partir de otros precursores androgénicos como colesterol y dihidroepiandrosterona, a través de vías distintas.

En los tumores en fase de resistencia a castración también se ha visto sobreexpresión de la enzima CYP17A1. Para tratar este mecanismo se han usado segundas maniobras hormonales como ketokonazol, actualmente en desuso, y más recientemente se descubrió Acetato de Abiraterona, inhibidor de la enzima CYP17A1 y otros inhibidores que están en estudio son Oteronel (inhibidor más selectivo de CYP17A1), Galeterona (Inhibidor de CYP17A1, inhibidor directo de RA y participa en la degradación del RA a través del mecanismo de la ubiquitina) y VT464 (inhibidor de la CYP17 20-licasa).

Otro mecanismo de resistencia tumoral a las distintas terapias es la mutación de RA y las variantes Splice. Las mutaciones que pueden afectar al dominio de unión del receptor, capacitan al mismo para ser activado por precursores androgénicos así como por antiandrógenos que actuarán como si fueran todo lo contrario, andrógenos que activan el receptor. Se han descrito distintas mutaciones que producen resistencia a enzalutamida (F876L) y abiraterona (T877A). Para ello actualmente se han diseñado otras moléculas más selectivas hacia RA, como Apalutamida y Darolutamida que parecen ser bien toleradas y que ya están aprobadas en casos de CPRC M0 y en el caso de apalutamida también para CP hormonosensible de debut metastásico.

Se barajaron algunas hipótesis respecto a AA y Enza, si lo idóneo sería combinarlas más que secuenciarlas, sin embargo ya se ha demostrado que la combinación no tiene beneficios.

Respecto a las Splice Variants se han identificado aproximadamente 20 diferentes de ellas (174), y van a conferir resistencia a TDA de primera y segunda generación. Las más frecuentes en CPRC con metástasis óseas son ARV1 y ARV7. La presencia de ARV7 ha demostrado peores respuestas a Enza y AA, sospechándose a lo largo de los años, tras los resultados de diversos estudios, que podría usarse como biomarcador para decidir qué tratamiento administrar al paciente.

La detección de AR-V7 en células tumorales circulantes de pacientes con CPRC puede asociarse con resistencia a la enzalutamida y la abiraterona. Según el estudio de Antonarakis et al (163) AR-V7 puede detectarse en tejido tumoral, células tumorales circulantes o en ARN mensajero (ARNm) extraído de la sangre. En un artículo publicado en *European Urology* en 2016, se han expuesto los resultados de un estudio de AR-V7 en la sangre de 36 pacientes con CPRC M1 en tratamiento con enzalutamida y abiraterona. Los análisis se realizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa de gotas de sangre digitales (ddPCR), para

evaluar este marcador. Se determinó el ARN exosómico derivado de plasma, con el objetivo de obtener nuevos datos para determinar la correlación existente entre AR-V7 y la resistencia a la terapia hormonal, teniendo como referencia los datos disponibles sobre células tumorales circulantes (175). La mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en pacientes con AR-V7 negativo, versus AR-V7 positivo (20 frente a 3 meses; $p < 0.001$). La supervivencia global también fue significativamente más corta en los participantes AR-V7 positivo al inicio del estudio en comparación con los participantes AR-V7 negativo (8 meses frente a no alcanzados; $p < 0.001$).

En *European Urology*, Fettke et al (176) reportan la potencial utilidad clínica de la determinación de alteraciones del receptor androgénico (RA) combinadas tanto en cfDNA (ADN sin células) como en ARN sin células (cfRNA) extraído de una sola muestra de sangre de 10 ml, en dos cohortes de pacientes con CPRC M1 independientes. Según los autores, la presencia de cualquier tipo de aberración de RA y el número acumulado de aberraciones de RA se asocian independientemente con una supervivencia libre de progresión más corta (SLP). Además, el número acumulado de aberraciones del RA está asociado independientemente, con una supervivencia global (SG) más corta. A pesar del pequeño tamaño de la muestra ($n = 67$), el análisis de subgrupos mostró que el impacto de las aberraciones del RA fue más evidente en la cohorte tratada con nuevos agentes dirigidos al RA, lo que sugiere que los resultados de las pruebas pueden servir no solo como un marcador pronóstico sino también como marcador predictivo para la selección del tratamiento.

En el trabajo de Sheahan y Ellis se habla de la reprogramación epigenética como hipótesis responsable de la evolución tumoral, en respuesta a una terapia para crear resistencias. La versión más letal de CP es la llamada Variante Agresiva (VACP), cuya reprogramación epigenética consiste en causar la delección de genes supresores de tumores (RB1, P53 y PTEN) en la biopsia del tumor.

Estas delecciones de genes supresores también aparecen en el CPRC aunque en un menor porcentaje. El hallazgo de estas vías de resistencia del tumor, pueden ser usadas en el futuro para prevenir que progrese a estas terapias (177).

En el estudio realizado por Vanderweele et al, se ha visto una discrepancia entre el estadio clínico del tumor y las alteraciones genéticas que ya presenta. Se ha comprobado que tumores localmente avanzados biológicamente son similares a tumores en fase de resistencia a castración metastásica (178).

En la revisión que realizan Puche I. et al en *Actas urológicas Españolas* (179) a cerca de la biopsia líquida, se refiere que la misma es un análisis de cualquier fluido corporal, pero el más usado hasta la fecha ha sido la sangre, permitiendo una valoración tumoral repetida en el tiempo. Las principales líneas de investigación en la biopsia líquida según refieren en la revisión, han sido las CTC (células tumorales circulantes) y el ADN tumoral circulante (ADNtc).

Las CTC han demostrado su valor pronóstico en CPRC tras distintos estudios, descubriéndose que a mayor número de CTC por mililitro de sangre hay peor SG y peor SLP. Por ello han sido evaluadas en algunos ensayos clínicos como el COUAA301 donde la supervivencia a los 2 años de los pacientes con >5 CTC/7.5mL frente a <5 CTC/7.5mL tras 12 semanas de tratamiento, fue del 2 ó del 46%, respectivamente.

Respecto al ADNtc la revisión refiere que son fragmentos de las células tumorales que se escapan al producir la apoptosis y pasan al torrente sanguíneo. La mayoría de los estudios de ADNtc han ido encaminados a la investigación de las aberraciones del gen del RA, que también demuestran ser factores predictivos de respuesta a la terapia de privación androgénica.

Tanto las CTC como el ADNtc son útiles y nos proporcionan diferente información, por lo que se complementan entre sí y se ha visto que los niveles entre ambos pueden estar relacionados (180).

En Mayo de 2020 se han presentado en ASCO GU los resultados de un estudio de ADNtc en pacientes con CPRC M1 incluidos en el ensayo clínico A.MARTIN, un estudio aleatorizado en fase II de abiraterona con o sin ipatasertib en pacientes con CPRC que habían progresado a docetaxel. Se comparan 3 brazos de tratamiento (abiraterona con prednisona y placebo, abiraterona con prednisona y 200 mg de ipasertib ó abiraterona con prednisona y 400 mg de ipasertib) (181). Previamente habían demostrado que abiraterona en combinación con ipasertib mejoraba la SLP en pacientes con CPRC M1 que tenían pérdida de PTEN. El objetivo de este estudio era valorar la SLP radiológica en toda la población y en pacientes con pérdida de PTEN.

Los investigadores concluyeron que la positividad basal de ADNtc se asoció con peor SLP radiológica, que el descenso en los niveles de ADNtc con el tratamiento se asoció con mejores tasas de SLP radiológica y que el análisis periódico de ADNtc nos mantiene informados sobre la respuesta y la progresión de la enfermedad.

Se ha visto que algunos polimorfismos de la enzima HSD3B1 que interviene en la síntesis de andrógenos, testosterona y dihidrotestosterona, se han asociado a peor pronóstico de pacientes con CPRCM1 y a peores respuestas de tratamiento. En ASCO GU 2020 se han presentado los resultados preliminares de dos estudios prospectivos y concluyen que el genotipo de la variante homocigota HSD3B1 contribuye a un tiempo hasta la progresión más corto y a peores respuestas de PSA, en pacientes con CPRC M1 tras tratamiento con abiraterona y enzalutamida (182).

En un análisis de biomarcadores del ensayo clínico Keynote 199, se ha demostrado que los pacientes con CPRC M1 que progresaban a Docetaxel y posteriormente recibían pembrolizumab en monoterapia, tenían mejores respuestas cuanto mayor expresión de PDL1 presentaban. Los biomarcadores preespecificados fueron carga tumoral mutacional, PDL1, el perfil de expresión del ARN en el

microambiente tumoral y la presencia de inestabilidad de microsátélites. Los objetivos evaluados fueron tasa de respuesta, tasa de control de enfermedad, supervivencia libre de progresión radiológica, respuesta de PSA, tiempo a progresión de PSA y supervivencia global. El estudio concluye que la carga tumoral mutacional y la expresión de PDL1 se asociaron con una mejor respuesta de PSA (183).

La secuenciación del genoma completo de biopsias de pacientes con CPRC, ha demostrado la asociación entre distintas alteraciones genéticas y la supervivencia global de los pacientes, así como resistencias a determinadas terapias como enzalutamida. En el estudio de William S et al (192), la presencia de dos alteraciones del gen RB1 se asociaron independientemente con una SG pobre entre los varones con CPRC metastásico. La vía Wnt / b-cateína (CTNNB1) juega un papel importante en la resistencia a la enzalutamida, con expresión de la vía diferencial y enriquecimiento de mutaciones de b-catenina en pacientes resistentes a la enzalutamida. Además, las mutaciones de b-catenina fueron predictivas de una supervivencia global pobre.

En ASCO GU 2020 se han presentado los resultados finales en SG de SPARTAN, el tratamiento con TDA y apalutamida prolongó la supervivencia libre de metástasis y mejoró la cinética del PSA sobre el brazo placebo en pacientes con CPRC M0 de alto riesgo. Todos los subtipos moleculares se benefician en supervivencia libre de metástasis con apalutamida y TDA (193). En el estudio se evaluó la asociación de la disminución del PSA y los resultados de eficacia en SPARTAN en función de los diferentes subtipos moleculares (194).

La expresión génica de los tumores primarios (población de biomarcadores) se evaluó con la plataforma DECIPHER (Decipher Biosciences, Inc.) y se estratificó a los pacientes en riesgo alto y bajo a través de un clasificador genómico (GC) con una puntuación $GC > 0.6$ y ≤ 0.6 , respectivamente, y según subtipos A / B basal o luminal resistentes o sensibles a TDA (clasificador PAM50). El nadir de PSA y la disminución confirmada de PSA se evaluaron en los pacientes del brazo de apalutamida, de forma global y a los 3, 6 y 12 meses. Se evaluaron las asociaciones entre los subtipos moleculares y los resultados.

En SPARTAN, todos los subtipos moleculares de pacientes con CPRCM1 tratados con apalutamida y TDA tuvieron un beneficio de supervivencia libre de metástasis, y una disminución rápida y mantenida del PSA. Las respuestas de PSA fueron más llamativas y rápidas en los subtipos GC de bajo a moderado y luminal.

1.12. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN FASE CPRC

No existe evidencia clara de cuándo cambiar de molécula y cómo hacer el seguimiento estrecho, pero las guías de práctica clínica nos aportan algunas indicaciones que nos pueden guiar en ambas premisas.

Recientemente se ha publicado el protocolo de manejo del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico de la Asociación Andaluza de Urología (137) que expone un plan de monitorización del paciente CPRC M1.

Para el seguimiento del paciente se requiere:

-EVALUACIÓN CLÍNICA: Hay que evaluar la modificación o aparición de nuevos signos y síntomas (el aumento del dolor se considera criterio de progresión) desde la última revisión, tanto relacionados con la enfermedad como con el tratamiento recibido. El manejo de los efectos adversos (reducción de dosis o cese de tratamiento) debe realizarse a través la Common Terminology Criteria for Adverse Events V5 (CTCAE) (197).

-EVALUACIÓN ANALÍTICA: PSA, testosterona, perfil hepático, renal, marcadores de actividad ósea y metastásica (FA y LDH), así como hemograma. La evaluación del PSA será distinta en función de qué terapia se use. Su valor es muy importante cuando los pacientes están con tratamiento dirigido al eje androgénico o con quimioterapia, sin embargo, otras terapias como Radio 223 o Sipuleucel T no tienen efecto sobre el PSA. A continuación se resumen los criterios de respuesta a PSA (137).

-En pacientes bajo tratamiento con inhibidores del eje androgénico:

Buen respondedor al tratamiento: reducción $\geq 50\%$

Respondedor parcial: si $< 50\%$ descenso de PSA.

Progresión: No se puede evaluar una progresión hasta pasados 3 meses de tratamiento porque puede haber elevaciones transitorias, ya que se han descrito incrementos de PSA y FA transitorios hasta 3 meses después de iniciar el tratamiento con abiraterona.

Se considera progresión (198), si hubo un descenso inicial de PSA con el tratamiento y posteriormente se produce incremento $\geq 25\%$ y ≥ 2 ng/ml que se confirma tres semanas después.

También se considera progresión un valor basal que no ha decrecido después de 12 semanas de haber iniciado el tratamiento y que posteriormente aumenta por encima de 2 o un 25%, confirmándose en una segunda determinación 3 semanas después.

Monitorización analítica con inhibidores eje androgénico: Los controles analíticos serán cada 3 meses en buenos respondedores y cada mes en respondedores parciales.

-En pacientes bajo tratamiento con Radio 223:

En este caso los cambios en el PSA no guardan relación con la respuesta al tratamiento. La LDH y la FA sí podrían ser marcadores de respuesta.

Monitorización con Ra-223: se hará analítica cada mes durante el tratamiento y cada 3 meses al finalizarlo.

-EVALUACIÓN RADIOLÓGICA: GO, TAC abdominopélvico y torácico con contraste. NTI.

El grupo RADAR 3 (39) recomienda la realización de pruebas de imagen convencionales y pasar a NTI solo si las anteriores son negativas y aún sospechamos la progresión de la enfermedad en base a al menos 1 de éstos factores: con cada duplicación de PSA desde que se obtuvo la imagen anterior, cada 6 a 9 meses en ausencia de un aumento de PSA, o un cambio en la sintomatología o el estado de físico.

- En pacientes en tratamiento con Radio 223 se debe hacer una evaluación radiológica al finalizar los 6 ciclos de tratamiento y si se sospecha progresión durante el tratamiento.

- En pacientes en tratamiento con terapia dirigida al eje de síntesis de andrógenos las pruebas de imagen se harán cada 3 meses en respondedores parciales de PSA y cada 6 meses en buenos respondedores.

- En pacientes CPRC M0 con un PSADT < 6-10 meses o niveles elevados de PSA > 20 (alto riesgo de desarrollar metástasis), las pruebas de imagen deben realizarse cada 3 a 6 meses (199, 39).

- Los pacientes CPRC M0 con un PSADT más lento (> 10 meses) deben ser evaluados cada 6-12 meses. Las pruebas de imagen más frecuentemente realizadas son TAC y GO (39, 199).

Crterios de progresión radiológica (137).

Se considera progresión ósea, la aparición de ≥ 2 lesiones óseas nuevas en la primera gammagrafía tras el inicio de tratamiento, que ha de confirmarse con ≥ 2 lesiones nuevas en la Gammagrafía siguiente (regla 2+2) (198). Es necesario cumplir la regla del 2+2 para distinguir una progresión, del flair que se puede producir con el tratamiento. Si hay lesiones dudosas en hueso pueden confirmarse con TAC o RMN.

La progresión de partes blandas se define según criterios RECIST 1.1, confirmándose ante la aparición de nuevas lesiones ganglionares o viscerales.

-EVALUACIÓN DE RESPUESTA: ¿Cuándo cambiar de molécula?

A continuación se describe la evidencia en cuanto a suspensión o cambio de tratamiento a través del documento resumen publicado después de la Conferencia de consenso de cáncer de próstata avanzado de St. Gallen 2019 (APCCC 2019) y de las guías de práctica clínica.

¿Qué hacer ante la progresión de PSA en CPRC M0?

La progresión de PSA por sí sola no es suficiente para cambiar el tratamiento (39).

En la APCCC 2019 (143), el 49% de los asistentes votó cambiar de tratamiento cuando los pacientes reunieran al menos dos de los siguientes criterios: progresión de PSA, aparición de metástasis o progresión clínica.

El 86% de los panelistas votaron a favor del tratamiento con radioterapia de rescate sobre la terapia sistémica en pacientes con recurrencia local, sin metástasis a distancia. Por lo que sería una opción a tener en cuenta si el PSA se eleva y el paciente continúa sin desarrollar metástasis: Tratamiento multimodal.

¿Qué hacer ante la ausencia de progresión en pruebas de imagen en CPRC M0?

La guía NCCN recomienda repetir pruebas de imagen convencionales, en aquellos pacientes con elevación de PSA y si son negativas pedir NTI (121). El grupo RADAR III recomienda realizar NTI solo si se están considerando terapias aprobadas en pacientes metastásicos.

Si en las pruebas de imagen el paciente continúa siendo M0 se puede mantener con mismo tratamiento si le aporta beneficio clínico. Si esto último no se cumple, se podría cambiar a una segunda línea.

¿Qué hacer ante la progresión de PSA en CPRCM1?

El grupo de trabajo de ensayos clínicos en CP (PCWG3) recomienda específicamente no cambiar el tratamiento basado solo en la progresión del PSA en ausencia de deterioro clínico o progresión radiológica (198). En la APCCC de 2015, el 82% de los panelistas llegó a éste mismo consenso (143).

-Maniobras con corticoterapia: switch de prednisona a dexametasona:

Cuando tiene lugar en un paciente con CPRC M1 asintomático en tratamiento con AA asociado a prednisona, la progresión de PSA, sin progresión clínica ni radiológica se puede realizar el "switch" de prednisona a dexametasona, produciéndose una respuesta de PSA que puede durar en torno a 20 meses, aumentando el tiempo de respuesta a AA (200).

¿Qué hacer ante la progresión en pruebas de imagen en CPRCM1?

Para los pacientes con CPRCM1 sin progresión de PSA ni progresión clínica, pero aparente empeoramiento de la enfermedad en las pruebas de imagen de nueva generación (RMN de cuerpo entero, PET / CT), el 46% de los panelistas de la APCC 2019 votaron por cambiar el tratamiento en la mayoría de los pacientes, el 39% votó por cambiar el tratamiento en una minoría de pacientes seleccionados, y el 15% votó en contra de cambiar el tratamiento. No hay consenso en cambiar el tratamiento únicamente por progresión en las pruebas de imagen.

La heterogeneidad biológica de las metástasis entre sí es bien conocida, por lo que el grupo de trabajo de ensayos clínicos en CP (198) recomienda que ante

mínima progresión de una o dos lesiones únicamente, con elevación de PSA no clínicamente significativa, mientras el resto de lesiones se mantienen iguales o más reducidas y se mantiene un beneficio clínico con el tratamiento: mantener la terapia y pensar en la opción de realizar un tratamiento dirigido hacia las lesiones diana que han aumentado, por ejemplo radioterapia.

¿Qué hacer ante la progresión clínica?

Los criterios de progresión clínica son: aumento del dolor relacionado con el cáncer (> 3 puntos en el cuestionario BPI-SF o un ascenso en la escala EVA (137).

Para definir la progresión clínica hay conocer el concepto de beneficio clínico (198), basado en el objetivo terapéutico principal para el que se administra el tratamiento: obtener calidad de vida o prolongar la supervivencia. De tal forma que cuando en un paciente el tratamiento no condiciona alguna de esas dos premisas, debe ser suspendido.

1.13. TRATAMIENTO DEL HUESO EN CPRC

El cáncer de próstata tiene una gran tendencia a metastatizar en el hueso, afectándose en el 80% de los casos (201), formando metástasis blásticas. Es importante el tratamiento de estas lesiones para prevenir los graves eventos relacionados con el esqueleto (EREs), así como distintas complicaciones que son una causa importante de morbilidad en los pacientes con cáncer de próstata, causando dolor, compresión de la médula espinal, fracturas patológicas y anomalías en los niveles de calcio en suero.

1.13.1. FACTORES PREDISPONENTES DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

Existen factores predisponentes de pérdida de masa ósea como son el sobrepeso, el tabaquismo, el uso de corticosteroides, antecedentes familiares de fractura de cadera, antecedentes personales de fracturas, artritis reumatoide y el consumo de > 3 unidades de alcohol por día. Sin olvidar que cuando llegamos a la fase de CPRC los pacientes ya han recibido posiblemente durante años TDA o corticoides que causan osteoporosis o pérdida de masa ósea, además de que muchos pacientes serán de edad avanzada, con lo que ello conlleva (202).

1.13.2. DIAGNÓSTICO DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

Para la evaluación basal (203) hay que identificar a los pacientes de riesgo (factores predisponentes) y posteriormente hay que indicar una densitometría ósea (de fémur o columna lumbar) para evaluar el riesgo de osteoporosis. Si el paciente nos refiere pérdida de altura igual o mayor a 2 cm se debe añadir a la densitometría una RMN y radiografía de columna lumbar.

El resultado de la densitometría viene dado por el score T. Si es menor de -2.5 el paciente tiene osteoporosis. Si está entre -2.5 y -1 el paciente tiene osteopenia. Si es mayor de -1 es normal.

En los casos de osteopenia el paciente se beneficia de radiografía lumbar y del algoritmo FRAX (204) para valorar riesgo de fractura osteoporótica a 10 años.

Antes de iniciar el tratamiento se deben realizar las siguientes determinaciones analíticas:

- Hemograma completo, para detectar la presencia de anemia.
- Perfil metabólico completo, para evaluar el nivel de calcio en suero, función renal y hepática, anormalidades que pueden sugerir desnutrición (baja albúmina, baja proteína total, bajo colesterol) o mieloma múltiple (proteína sérica elevada).
- Nivel sérico de vitamina D (25-hidroxivitamina D) para detectar hipovitaminosis D.

1.13.3. TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

En general los pacientes que deberían ser tratados son:

-Aquellos que han sufrido fractura de baja energía sin trauma, de cadera o columna vertebral.

-Aquellos que tienen evidencia densitométrica de osteoporosis (T score más bajo de -2.5 en el cuello femoral o la columna lumbar) después de la evaluación de las causas secundarias de osteoporosis.

-Aquellos que tienen un diagnóstico densitométrico de osteopenia y una probabilidad de 10 años de fractura osteoporótica mayor según FRAX superior al 20% o más; o probabilidad de fractura osteoporótica de cadera a los 10 años igual o mayor al 3%.

-En primer lugar, debemos recomendarles cambios en el estilo de vida:

-Ingesta adecuada de calcio y vitamina D (1200 mg de calcio y 800 a 1,000 UI de vitamina D diariamente para adultos de 50 años de edad y mayores).

-Adecuada ingesta de proteínas. Sobre todo en ancianos.

-Dejar de fumar.

-Cese del abuso del alcohol.

-Realización de ejercicio físico.

Para monitorizar al paciente durante el tratamiento:

Seguimiento mediante densitometría ósea anual o bianual y marcadores de recambio óseo séricos, que deben reducirse con el tratamiento.

En la conferencia de St Gallen de 2019 a la pregunta de si los pacientes que iban iniciar TDA de larga evolución debían recibir terapia dirigida a los osteoclastos, un alto porcentaje de los panelistas respondió, que sí debían recibirlo aquellos pacientes que tuvieran riesgo de fractura (Riesgo FRAX a 10 años de \geq

3% para fracturas de cadera y / o $\geq 20\%$ para todas las fracturas mayores), pero no llegaron a un consenso (143). Cuando preguntaron en el caso de pacientes CPRC con metástasis óseas, el 65% de los panelistas votaron a favor del uso rutinario de la terapia dirigida a los osteoclastos (ácido zoledrónico o denosumab) en la dosis más alta y el esquema más frecuente utilizado para reducir el riesgo de EREs. La mayoría pensaban que la duración total del tratamiento no debía ser superior a 2 años, aunque no llegaron a un consenso. El 46% de los panelistas votó que el tratamiento debería ser administrado cada 4 semanas.

En 2015 y 2017, los panelistas de APCCC debatieron la importancia de medir y suplementar la vitamina D3 y el calcio, y realizar exámenes dentales antes de iniciar terapias dirigidas a los huesos. Respecto a los pacientes que comenzaban la TDA por un largo plazo, hubo consenso para la suplementación de rutina con vitamina D3 pero no para la suplementación con calcio (143).

Los pacientes que requieran terapia de privación androgénica y tengan riesgo de osteoporosis pueden realizar intermitencia de la privación androgénica o recibir antiandrógenos en monoterapia, que son opciones que causan menos pérdida de masa ósea (201).

-Bifosfonatos y Denosumab

El tratamiento dirigido al hueso se basa en el uso de Bifosfonatos como el Ácido Zoledrónico, que bloquea la resorción ósea y debe ser administrado en pacientes con CPRC y metástasis óseas (205). Y se ha publicado que la reducción de EREs es mayor en pacientes sin dolor, por lo tanto, los pacientes probablemente no deberían tener que esperar a tener síntomas antes de comenzar la terapia con Zoledrónico.

Otro fármaco que fue aprobado en 2010 para la prevención de EREs en CPRC con metástasis óseas fue Denosumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra RANKL (expresado por los osteoclastos) para mantener la integridad ósea y evitar su destrucción.

Denosumab es superior respecto a A. Zoledrónico en tiempo hasta aparición de primer ERE (20.7 frente a 17.1 meses), pero ambos presentan resultados similares en la reducción de la tasa de aparición de múltiples ERE (206).

El **ácido zoledrónico** es mejor que el placebo, para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración (205), además reduce el dolor causado por las metástasis. Sin embargo, los eventos relacionados con el esqueleto continúan ocurriendo a pesar del tratamiento con ácido zoledrónico, aunque de forma más reducida.

El uso del ácido zoledrónico también tiene limitaciones e inconvenientes: necesidad de acceso y administración intravenosa, **monitorización de la función renal**, con ajustes de dosis para prevenir la lesión renal en pacientes que desarrollan insuficiencia renal durante el tratamiento y el manejo del síndrome pseudogripal asociado con las reacciones de fase aguda, que pueden ocurrir

principalmente después de la primera dosis. Los problemas renales pueden ser particularmente importantes en pacientes de edad avanzada con cáncer de próstata resistente a la castración, que con frecuencia, tienen disfunción renal causada por obstrucción inferior del tracto urinario.

Estas limitaciones no se aplican a **denosumab**, que se administra por vía subcutánea, no tiene ningún efecto sobre la función renal ni necesidad de monitorización renal, y normalmente no se asocia a reacciones de fase aguda tras la administración.

Las alteraciones del calcio sérico debido al mecanismo de acción de los agentes antirresortivos, se observaron con mayor frecuencia con denosumab que con ácido zoledrónico (207). La hipocalcemia es un efecto secundario manejable con la suplementación apropiada con una combinación de calcio y vitamina D por vía oral. La osteonecrosis de la mandíbula ocurrió con poca frecuencia en ambos grupos de tratamiento, y generalmente se asoció con factores de riesgo previamente informados, como la extracción de dientes.

En la APCCC 2019 el 86% de los panelistas votaron que al planificar la terapia con radio-223 para CPRCM1, la mayoría de los pacientes deben recibir terapia dirigida a los osteoclastos a la dosis más alta y con un hábito más frecuente para reducir el riesgo de ERE (143).

A continuación se expone un resumen de la ficha técnica de ácido zoledrónico y denosumab.

1.13.3.1. Ácido Zoledrónico (208)

Dosis: 4 mg cada 3-4 semanas IV. Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D.

Monitorización antes de iniciar el tratamiento: se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (Clcr), además de calcemia, fosfato y magnesio. Se recomienda un examen dental previo inicio de la terapia.

Monitorización durante el tratamiento: deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de A. Zoledrónico y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal, pudiéndose reanudar a la misma dosis cuando se recupere la función renal. Se deben medir las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos, o a alguno de los excipientes.

- Lactancia

Precaución:

Insuficiencia renal: No se recomienda A. zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como Clcr < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento.

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como Clcr 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda ajustar dosis.

Insuficiencia hepática: No hay datos suficientes para hacer una recomendación.

Osteonecrosis:

-Mandíbula:

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene oral, que se sometan a revisiones dentales rutinarias y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento.

Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que la situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

-Otras localizaciones:

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo (CAE) con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del CAE incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia. Existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo.

Además, se han notificado informes esporádicos de osteonecrosis en la cadera y el fémur, notificadas de forma principal en pacientes adultos con cáncer tratados con ácido zoledrónico.

Dolor: de forma infrecuente se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante.

Fracturas atípicas de fémur:

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis.

Hipocalcemia:

Se ha descrito hipocalcemia. Se han notificado arritmias cardíacas y reacciones adversas neurológicas (incluidas convulsiones, hipoestesia y tetania) secundarias a casos de hipocalcemia graves.

Fertilidad: no se conoce la existencia de un efecto claro sobre la fertilidad en humanos.

Efectos para la capacidad de conducir y manejar máquinas: Puede causar somnolencia y mareos.

Interacciones:

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, porque pueden contribuir a la hipocalcemia.

Se recomienda precaución cuando se utilice junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Se recomienda precaución con medicamentos antiangiogénicos ya que se ha observado un aumento de la incidencia de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados de forma concomitante con estos medicamentos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son: Alteración de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda (síndrome pseudogripal), hipocalcemia, fibrilación auricular, anafilaxia, enfermedad pulmonar intersticial, anemia, cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, artralgias, mialgias,

Síndrome pseudogripal: En los tres días posteriores a la administración de Zometa, se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia, escalofríos y artritis con la consiguiente hinchazón de las articulaciones; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días.

1.12.3.2. Denosumab (209)

Dosis:

La dosis recomendada es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. Todos los pacientes deben tomar suplementos de al menos 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios, a no ser que presenten hipercalcemia.

Monitorización antes del tratamiento: calcemia, fosfato, magnesio, función renal y revisión dental.

Monitorización durante tratamiento: calcemia, fosfato, magnesio, función renal y revisión dental.

Precaución:

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentan un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia, por lo tanto requieren control estricto. El riesgo de desarrollar hipocalcemia durante el tratamiento de denosumab es mayor a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. En los

pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis también se ha observado aumento de la hormona paratiroidea. La monitorización de los niveles de calcio y una adecuada ingesta de calcio y vitamina D es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis.

Hipocalcemia: debe corregirse antes de iniciar el tratamiento. Como efecto adverso, suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento y su manifestación clínica puede ser la siguiente: en casos de hipocalcemia grave prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado. Los síntomas de hipocalcemia en ensayos clínicos incluyeron parestesias o agarrotamiento muscular, contracciones, espasmos y calambres musculares.

Osteonecrosis mandibular: Se han descrito casos de forma frecuente, por lo que es necesaria la revisión dental antes de iniciar la terapia y ante la aparición de síntomas durante el tratamiento, es necesaria su suspensión hasta recuperación de la lesión oral. Puede ocurrir hasta 5 meses después de la última dosis. La mayoría de los sujetos con osteonecrosis mandibular confirmada en los ensayos clínicos (81% en ambos grupos de tratamiento) tenían antecedentes de extracciones dentales, higiene bucal deficiente y/o uso de implantes dentales.

Osteonecrosis del CAE: Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo.

Fracturas atípicas de fémur: a veces se han notificado en pacientes con factores de riesgo (deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) o con el uso de ciertos fármacos (bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Si ocurre, considerar la interrupción del tratamiento.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones. No se recomienda tratamiento concomitante con bifosfonatos.

Fertilidad: No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana.

No tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hipocalcemia grave sin tratar.

Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes: nuevas neoplasias benignas primarias (quistes, pólipos), hipocalcemia, disnea, diarrea, dolor musculoesquelético.

Frecuentes: hipofosfatemia, osteonecrosis mandibular, extracción dental, hiperhidrosis.

La duración óptima del tratamiento con ácido zoledrónico y denosumab en hombres con CPRC y metástasis óseas no está definida. El riesgo de osteonecrosis mandibular parece estar relacionado con el tiempo en la terapia dirigida al hueso, por lo tanto, se debe tener precaución al usar estos agentes después de dos años (143).

1.12.3.3. Otros tratamientos para hueso

La radioterapia externa también está indicada para el tratamiento de las metástasis óseas disminuyendo el dolor (210). A veces se requiere cirugía para estabilizar fracturas patológicas o paliar el dolor. Ambas pueden ser necesarias de forma urgente si tiene lugar la compresión medular.

Las metástasis óseas del cáncer de próstata a menudo son radiosensibles y la mayoría de los hombres experimentarán un alivio parcial o completo del dolor, con la radiación de haz externo emitida hacia una lesión específica. Los estudios han demostrado que una sola fracción de la radioterapia paliativa estándar, es tan efectiva como cinco o más fracciones en proporcionar paliación. Sin embargo, más pacientes requieren retratamiento para la recurrencia del dolor con radiación de fracción única. La RT estereotáctica de cuerpo (SBRT) es más precisa y puede ser una forma más efectiva de paliación, administrada en cinco o menos tratamientos y también puede considerarse particularmente para la enfermedad oligometastásica donde la RT a dosis altas se está estudiando actualmente para mejorar los resultados oncológicos (121).

La compresión maligna de la médula espinal es una emergencia oncológica que requiere un diagnóstico inmediato con una resonancia magnética si se sospecha. Las opciones de tratamiento son cirugía citorreductora y RT, vertebrectomía con estabilización y RT, o esteroides y RT (199).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

Podrían existir factores que tienen influencia en la mortalidad cáncer específica en las distintas etapas de la secuenciación en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.

2. OBJETIVOS

1. Identificar los factores que se relacionan con el pronóstico de la mortalidad cáncer-específica en cada etapa de la secuenciación del tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.

2. Averiguar los factores con más potencia pronóstica que más condicionan la mortalidad cáncer-específica en cada etapa de la secuenciación del tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.

3. Determinar qué factores se asocian a una mejor supervivencia en diferentes etapas de la secuenciación del tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. GENERALIDADES

En una muestra de pacientes con cáncer de próstata resistente a castración que requieren tratamiento médico se investigan los factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento y la supervivencia cáncer específica.

2. INSTALACIONES

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, apoyado por la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL).

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3. MÉTODO

3.1. DISEÑO

Se trata de un estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional. Los pacientes incluidos padecen cáncer de próstata resistente a la castración, que requiere tratamiento médico. Los pacientes habían sido informados del carácter maligno y el pronóstico de la enfermedad, así como de las alternativas de tratamiento: terapia dirigida al eje del receptor androgénico, como el inhibidor del complejo enzimático CYP 17 Acetato de abiraterona, o bien los antiandrógenos de nueva generación, como enzalutamida, apalutamida o darolutamida, además de quimioterapia (docetaxel, cabazitaxel) o terapia dirigida al hueso (Radio 223, ácido zoledrónico, denosumab). Se les informa de que sus datos clínicos serán utilizados para posibles estudios de investigación. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados para cumpliendo las leyes vigentes, y todos habían firmado el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

3.2. SELECCIÓN MUESTRAL

La selección muestral se obtiene de 372 pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (CPRC), que precisaron tratamiento médico. Los pacientes incluidos, que presentaban CPRC tanto metastásico como no metastásico, recibieron tratamiento médico con hormonoterapia clásica y de nueva generación, quimioterapia basada en Taxanos o emisores de partículas alfa como radio 223 previamente a diciembre 2018.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos que son tratados por cáncer de próstata (CP) según la supervivencia cáncer específica obteniendo un mínimo por grupo de 100.

3.3. GRUPOS DE ESTUDIO

La muestra se dividió en dos grupos de estudio, correspondientes a la supervivencia o mortalidad cáncer específica por CP:

Grupo A (GA: n=193): pacientes vivos con CP que reciben tratamiento médico.

Grupo B (GB: n=179): pacientes fallecidos por CP que habían recibido tratamiento médico.

3.4. VARIABLES ESTUDIADAS

- .-Edad al diagnóstico de cáncer de próstata.
- .-Edad al diagnóstico de CPRC.
- .-Edad por rangos (≤ 65 , entre 65 y 75 años y > 75 años).
- .-Índice de masa corporal (IMC).
- .-Diagnósticos secundarios
- .-Antecedentes quirúrgicos.
- .-Tratamientos concomitantes.
- .-Tratamiento con metformina.
- .-Hábitos tóxicos.
- .-TNM, estadio clínico tumoral al diagnóstico de la enfermedad.
- .-Clasificación de Gleason
- .-Grado de ISUP: Clasificación de 2014 de la sociedad internacional de Anatomía Patológica de Urología.
- .-Antígeno prostático específico (PSA) al diagnóstico de cáncer de próstata.
- .-Clasificación d' Amico de cáncer de próstata.
- .-Tratamiento inicial recibido para el cáncer: cirugía, radioterapia o terapia de privación androgénica.
- .-Tiempo medido en meses desde el tratamiento local hasta la recidiva bioquímica.
- .-Presencia de metástasis al diagnóstico de CP.
- .- Localización de las metástasis al diagnóstico: ganglionares, óseas o viscerales.

III. MATERIAL Y MÉTODO

- .-Tiempo en meses desde el diagnóstico de CP hasta el inicio de terapia de privación de andrógenos (TDA).
- .-Tiempo en meses desde el diagnóstico de CP hasta el desarrollo de metástasis (MT).
- .-Presencia de dolor al diagnóstico de las metástasis (medido mediante la escala visual analógica).
- .-Necesidad de morfínicos al diagnóstico de las metástasis.
- .-Tratamiento médico recibido por el paciente en fase hormon sensible.
- .-Administración de quimioterapia en fase hormon sensible (previa fase de CPRC).
- .-Tiempo en meses desde el diagnóstico de CP hasta progresión a CPRC (SLP CPHS). Se trataría de la supervivencia libre de progresión en fase localizada y metastásica hormon sensible.
- .-Supervivencia libre de progresión de la fase hormon sensible. Estratificación en <12 meses o ≥ 12 meses.
- .-PSA doubling time (PSADT): tiempo de duplicación del PSA, medido en meses, en fase hormon sensible, previo al diagnóstico de CPRC. Estratificación según PSA DT >12 meses ó \leq a 12 meses.
- .-Causa de progresión a CPRC: Estratificación según progresión bioquímica, radiológica o ambas.
- .-Presencia de metástasis al diagnóstico de CPRC.
- .-Localización de las metástasis en pacientes CPRC M1.
- .-Número de metástasis al diagnóstico de CPRC M1.
- .-Presencia de metástasis viscerales al diagnóstico de CPRC M1.
- .-Paciente oligometastásico al diagnóstico de CPRC M1: presencia de ≤ 3 metástasis.
- .-Tratamiento de las metástasis: Todos los pacientes con metástasis óseas estaban en tratamiento con denosumab o ácido zoledrónico. Además se evaluó: 0= Sin tratamiento adicional para metástasis; 1= Radioterapia; 2= Cirugía; 3= ambos.
- .-Clínica al inicio CPRC: Se refiere a clínica diferente a dolor (astenia, náuseas, estreñimiento, síntomas miccionales, insomnio)
- .-Dolor al diagnóstico de CPRC.
- .-Necesidad de morfínicos al diagnóstico de CPRC.

Las variables descritas a continuación, se evaluaron a lo largo de **5 líneas consecutivas** de tratamiento a las que fueron sometidos los pacientes, para exponerlas haremos referencia únicamente a la primera línea:

.-Tratamiento de primera línea en fase de hormonorresistencia: abiraterona y prednisona, enzalutamida, docetaxel, radio 223, apalutamida frente a placebo (SPARTAN), darolutamida frente a placebo (ARAMIS), maniobras hormonales.

.-SLP 1 línea (meses): supervivencia libre de progresión a la primera línea en meses.

.- Puntuación ECOG basal: Se refiere al ECOG antes de iniciar la primera línea de tratamiento.

.- Puntuación ECOG 3 meses de tratamiento: Se refiere al ECOG a los 3 meses de iniciar el tratamiento.

.-Puntuación ECOG fin de tratamiento: Se refiere al ECOG al final del tratamiento por progresión o por corte del estudio aunque el paciente se mantenga con el mismo tratamiento actualmente.

.- Puntuación EVA basal: Puntuación de la escala visual analógica para medir el dolor antes de iniciar el tratamiento.

.- Puntuación EVA 3 meses: Puntuación de la escala visual analógica para medir el dolor a los 3 meses de iniciar el tratamiento.

.- Puntuación EVA fin de tratamiento: Puntuación de la escala visual analógica para medir el dolor al final del tratamiento por progresión o por corte del estudio aunque el paciente se mantenga con el mismo tratamiento actualmente.

.-PSA basal: valor de PSA previo al inicio de la primera línea de tratamiento.

.-PSA 6m: valor de PSA a los 6 meses de tratamiento.

.-PSA12m: valor de PSA a los 12 meses de tratamiento.

.-PSA nadir: PSA más bajo alcanzado con el tratamiento.

.-Tiempo hasta PSA NADIR: tiempo en meses hasta alcanzar el PSA nadir desde el inicio del tratamiento.

.-Testosterona basal: valor de testosterona previo al inicio del tratamiento.

.-Testosterona 6m: valor de testosterona a los 6 meses de tratamiento.

.-Testosterona 12m: valor de testosterona a los 12 meses de tratamiento.

.-FA basal: valor de fosfatasa alcalina previo al inicio de tratamiento.

.-FA 6m: valor de fosfatasa alcalina a los 6 meses del inicio tratamiento.

.-FA 12m: valor de fosfatasa alcalina a los 12 meses del inicio del tratamiento.

.-LDH basal: valor de lactato deshidrogenasa previo al inicio del tratamiento.

III. MATERIAL Y MÉTODO

- .-LDH 6m: valor de lactato deshidrogenasa a los 6 meses del inicio del tratamiento.
- .-LDH 12m: valor de lactato deshidrogenasa a los 12 meses del inicio del tratamiento.
- .-HB basal: valor de hemoglobina previo al inicio del tratamiento.
- .-HB 6m: valor de hemoglobina a los 6 meses de iniciar el tratamiento.
- .-HB 12m: valor de hemoglobina a los 12 meses de iniciar el tratamiento.
- .-PCR basal: valor de proteína C reactiva previo al inicio del tratamiento.
- .-PCR 6m: valor de proteína C reactiva a los 6 meses de iniciar el tratamiento.
- .-PCR 12m: valor de proteína C reactiva a los 12 meses de iniciar el tratamiento.
- .-Respuesta clínica: se refiere al tipo de respuesta clínica con el tratamiento. Estratificación según 0=ausencia de respuesta; 1=respuesta al dolor; 2= respuesta a síntomas locales; 3= respuesta a dolor y a síntomas locales.
- .-Respuesta radiológica: respuesta radiológica con el tratamiento. Estratificación según 0:ausencia de respuesta; 1: presencia de respuesta; 2: no valorable(CPRCM0).
- .-Tipo de progresión antes de cambio de tratamiento o éxitus. Estratificación según tipo de progresión: 0= bioquímica; 1=radiológica; 2=clínica; 3= bioquímica y radiológica; 4= bioquímica, radiológica y clínica; 5=bioquímica y clínica; 6= clínica y radiológica; 7= no progresión, continúa con el tratamiento.
- .-Toxicidad: Presencia de toxicidad con el tratamiento.
- .-Grado de la toxicidad: Estratificación en 0: grado 1-2; 1: grado 3-4.
- .-Tipo de toxicidad

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), prueba de significancia estadística U de Mann-Whitney, tablas de contingencia, análisis multivariante discriminante y MANOVA. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

3.6. CUESTIONES ÉTICAS

Consentimientos informados de los pacientes (Real Decreto 651/93).

El material de estudio son historiales clínicos de varones que han sido tratados de CP. Todos los investigadores participantes en esta investigación cumplieron estrictamente la Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena

Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. En ningún momento se realizaron actuaciones añadidas sobre los pacientes o individuos. En todo momento los datos han sido controlados y utilizados para el estudio cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011.

Comité de Ética de Investigación con Medicamentos (CEIM): el protocolo de estudio con código 201700052486 fue aprobado por el CEIM del Complejo Asistencial Universitario de Ávila.

3.7. CONFLICTO DE INTERESES

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica (211) y Guía de la Asociación Europea de Urología (7).

3.8. COSTES

Los gastos originados por el estudio fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, y apoyados por la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL).

IV. RESULTADOS

Análisis Univariante

-Generalidades

El 51.88% de los pacientes de la muestra general con cáncer de próstata, estaban vivos y recibiendo tratamiento médico (GA) y el 48.80% presentaban mortalidad por cáncer de próstata a pesar de tratamiento médico (GB).

1. EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La edad media al diagnóstico de cáncer de próstata fue 68.84 años, SD 9.92, mediana 69 y rango 41-92 (figura 39). Sin encontrarse diferencias entre GA y GB.

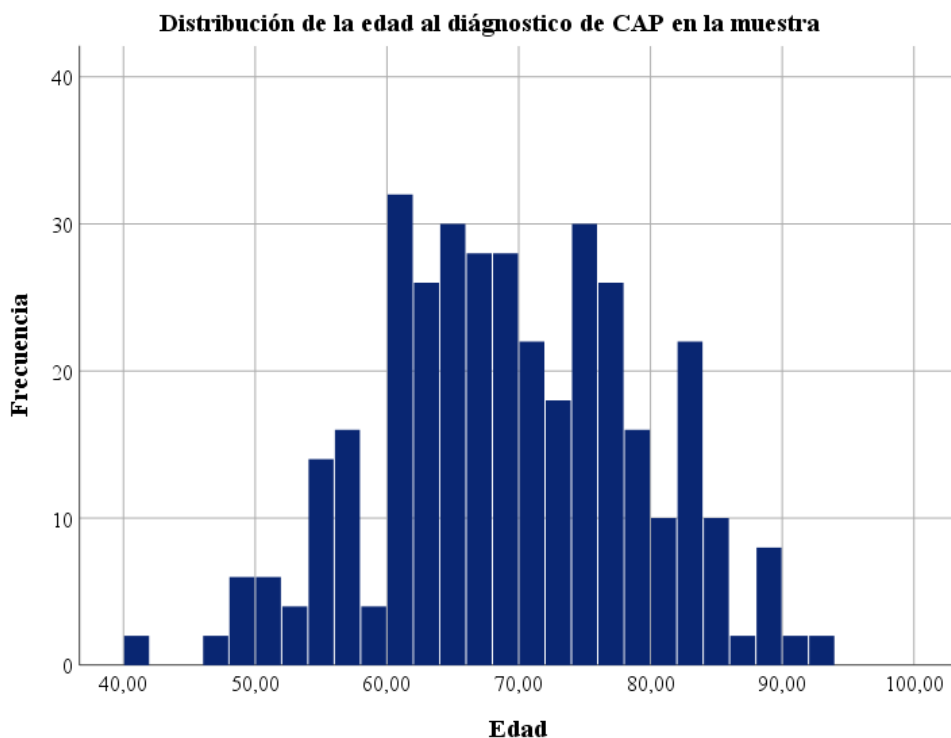


Figura 39. Edad al diagnóstico del CP en la totalidad de los individuos.

La tabla 35 y la figura 40 muestran la edad en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,099$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	69,67	10,37	69,00	41,00-92,00
GB	67,98	9,38	68,00	46,00-88,00

Tabla 35. Edad en GA y GB.

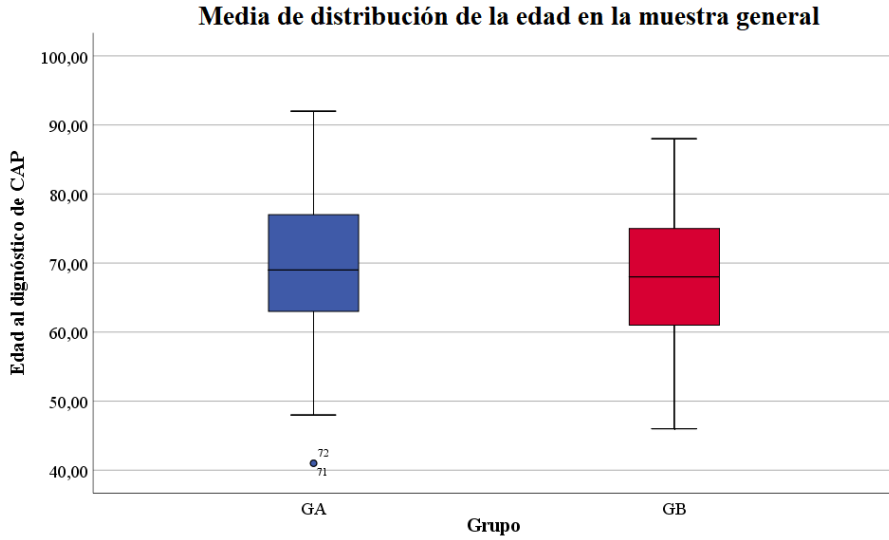


Figura 40. Media de la edad en GA y GB al diagnóstico del CP.

2. EDAD AL DIAGNÓSTICO DE CPRC

La edad media al diagnóstico de CPRC fue de 74.96 años, SD 9.33, mediana 75 y rango 46-94 (figura 41).

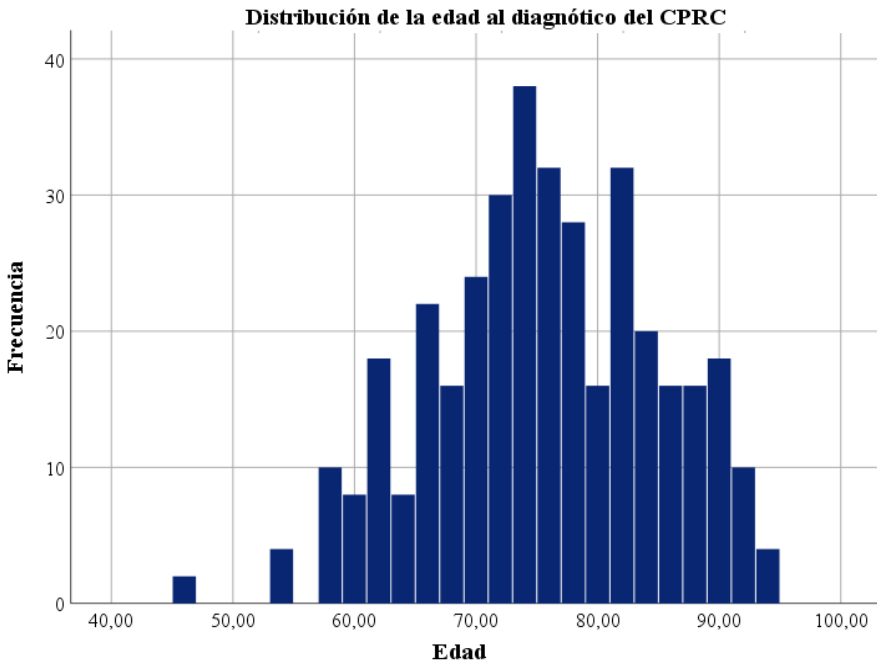


Figura 41. Edad al diagnóstico de CPRC en la totalidad de los individuos.

IV. RESULTADOS

La tabla 36 y la figura 42 muestran la edad en GA y GB. No hubo diferencias entre ambos grupos ($p=0,193$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	75,69	9,49	75,00	46,00-94,00
GB	74,18	9,11	75,00	53,00-92,00

Tabla 36. Edad en GA y GB.

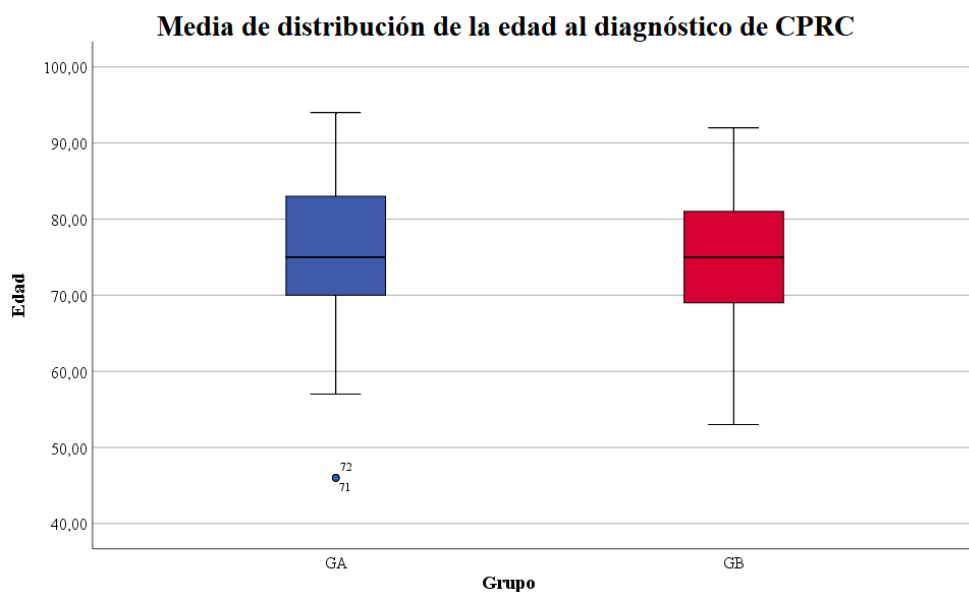


Figura 42.-Media de la edad en GA y GB al diagnóstico de CPRC.

3. EDAD POR RANGOS EN GA Y GB

El 15.6% de la muestra general tenía menos de 65 años, el 33.3% tenía entre 65 y 75 años y el 51.5 % tenía más de 75 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre GA y GB.

La tabla 37 muestra la distribución de la edad por rangos en GA y GB.

Edad	GA, n= 193	GB, n=179	Total
<=65	26	32	58
>65 a <75	68	56	124
>=75	99	91	190
Total	193	179	372

Tabla 37. Distribución de la edad por rangos en GA y GB.

La tabla 38 muestra la comparación de la edad por rangos en GA y GB.

		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Edad	<=65	Recuento	26	32	58
		% dentro de Edad	44,8%	55,2%	100,0%
		% dentro de Grupo	13,5%	17,9%	15,6%
		% del total	7,0%	8,6%	15,6%
		Residuo corregido	-1,2	1,2	
	>65 a <75	Recuento	68	56	124
		% dentro de Edad	54,8%	45,2%	100,0%
		% dentro de Grupo	35,2%	31,3%	33,3%
		% del total	18,3%	15,1%	33,3%
		Residuo corregido	,8	-,8	
	>=75	Recuento	99	91	190
		% dentro de Edad	52,1%	47,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	51,3%	50,8%	51,1%
% del total		26,6%	24,5%	51,1%	
Residuo corregido		,1	-,1		
Total		Recuento	193	179	372
		% dentro de Edad	51,9%	48,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	51,9%	48,1%	100,0%

Tabla 38. Comparación de la edad por rangos en GA y GB.

Chi cuadrado: 1,594

p-valor: 0,451

Interpretación: no existen diferencias significativas entre la edad en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Edad	Grupo con mayor porcentaje
<=65	B
>65 a <75	A
>=75	A

2. Porcentaje de la edad por rangos en GA y GB.

La tabla 39 muestra el porcentaje de distribución de la edad por rangos en GA y GB.

Edad	GA	GB
<=65	44,8%	55,2%
>65 a <75	54,8%	45,2%
>=75	54,8%	45,2%

Tabla 39. Porcentaje de la edad por rangos en GA y GB.

La figura 43 muestra la distribución de la edad por rangos en GA y GB.

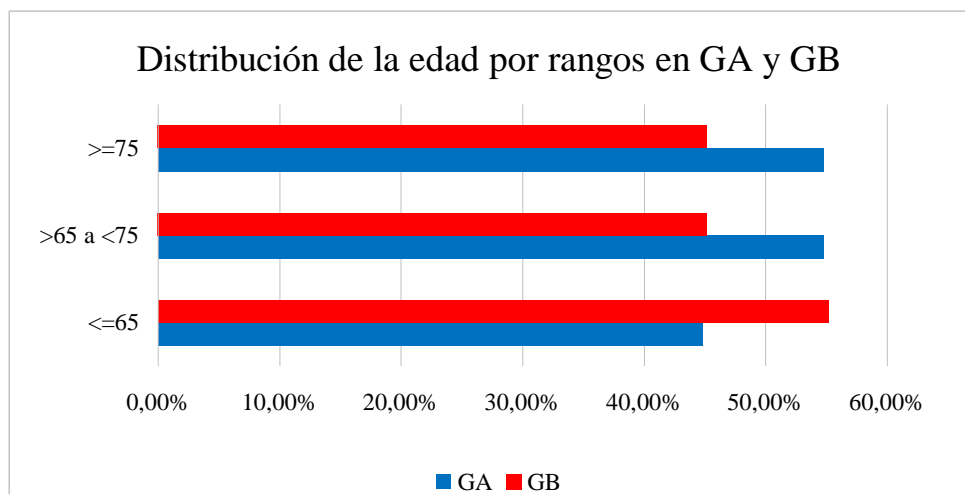


Figura 43. Distribución de la edad por rangos en GA y GB.

4. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El IMC medio fue de 29.11kg/m^2 , la SD 3.99, la mediana 28.10 y el rango 20.60-50.10 (figura 44).

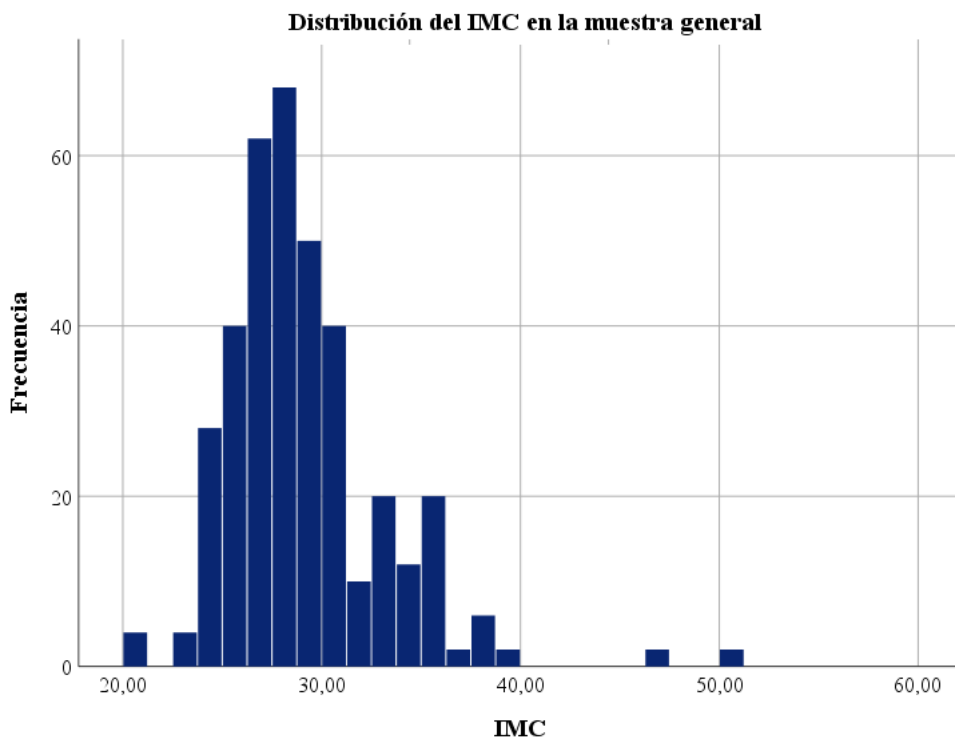


Figura 44. IMC en la totalidad de los individuos.

La tabla 40 y la figura 45 muestran el IMC en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,467$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA	28,89	3,88	28,00	20,60-50,10
GB	29,35	4,09	28,50	20,60-46,70

Tabla 40. IMC en GA y GB.

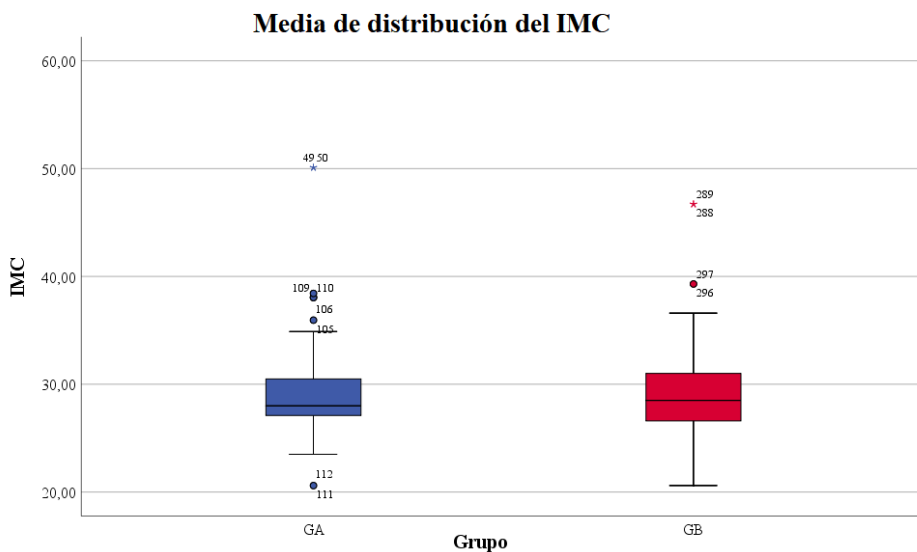


Figura 45. Media del IMC en GA y GB.

5. DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS

La HTA estaba presente en el 29.8% de pacientes, los trastornos metabólicos en el 19.2% de los pacientes, la dislipemia en el 13.1%, la diabetes mellitus tipo 2 en el 15.2 %, los trastornos respiratorios en el 5.5%, los trastornos traumatológicos en el 3.3%, los trastornos neurológicos en el 5.2%, la ansiedad en el 5.2%, la depresión en el 2.6% y el 0.9 % de pacientes no presentaba ningún tipo de diagnóstico secundario.

Se encontraron **diferencias** estadísticamente significativas entre GA y GB ($p=0,01$), encontrándose con más frecuencia en GA: la HTA, el trastorno metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, el trastorno traumatológico, la ansiedad o no tener ningún tipo de diagnóstico secundario. En GB fue más frecuente la dislipemia, el trastorno respiratorio y el trastorno neurológico.

La tabla 41 muestra la distribución de los diagnósticos secundarios en GA y GB.

IV. RESULTADOS

DDSS	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
HTA	96	32,11	100	27,93	196	29,83
Metabólico	58	19,40	68	18,99	126	19,18
Dislipemia	26	8,70	60	16,76	86	13,09
DM2	48	16,05	52	14,53	100	15,22
Respiratorio	14	4,68	22	6,15	36	5,48
Traumatológico	16	5,35	6	1,68	22	3,35
Neurológico	12	4,01	22	6,15	34	5,18
Ansiedad	22	7,36	12	3,35	34	5,18
Depresión	3	1,00	14	3,91	17	2,59
Ninguno	4	1,34	2	0,56	6	0,91
Total	299	45,51	358	54,49	657	100,00

Tabla 41. Distribución de los diagnósticos secundarios en GA y GB.

*HTA: Hipertensión arterial

La tabla 42 muestra la comparación de los diagnósticos secundarios en GA y GB.

DDSS			GA, n= 193	GB, n=179	Total
DDSS	HTA	Recuento	96	100	196
		% dentro de DDSS	49,0%	51,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	32,1%	27,9%	29,8%
		% del total	14,6%	15,2%	29,8%
		Residuo corregido	1,2	-1,2	
	Metabólico	Recuento	58	68	126
		% dentro de DDSS	46,0%	54,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	19,4%	19,0%	19,2%
		% del total	8,8%	10,4%	19,2%
		Residuo corregido	,1	-,1	
	Dislipemia	Recuento	26	60	86
		% dentro de DDSS	30,2%	69,8%	100,0%
		% dentro de Grupo	8,7%	16,8%	13,1%
		% del total	4,0%	9,1%	13,1%
		Residuo corregido	-3,1	3,1	
	DM2	Recuento	48	52	100
		% dentro de DDSS	48,0%	52,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	16,1%	14,5%	15,2%
		% del total	7,3%	7,9%	15,2%
		Residuo corregido	,5	-,5	
Respiratorio	Recuento	14	22	36	
	% dentro de DDSS	38,9%	61,1%	100,0%	
	% dentro de Grupo	4,7%	6,1%	5,5%	
	% del total	2,1%	3,3%	5,5%	
	Residuo corregido	-,8	,8		

DDSS		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
	Traumatológico	Recuento	16	6	22
		% dentro de DDSS	72,7%	27,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	5,4%	1,7%	3,3%
		% del total	2,4%	0,9%	3,3%
		Residuo corregido	2,6	-2,6	
	Neurológico	Recuento	12	22	34
		% dentro de DDSS	35,3%	64,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	4,0%	6,1%	5,2%
		% del total	1,8%	3,3%	5,2%
		Residuo corregido	-1,2	1,2	
	Ansiedad	Recuento	22	12	34
		% dentro de DDSS	64,7%	35,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	7,4%	3,4%	5,2%
		% del total	3,3%	1,8%	5,2%
		Residuo corregido	2,3	-2,3	
	Depresión	Recuento	3	14	17
		% dentro de DDSS	17,6%	82,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	1,0%	3,9%	2,6%
		% del total	0,5%	2,1%	2,6%
		Residuo corregido	-2,3	2,3	
Ninguno	Recuento	4	2	6	
	% dentro de DDSS	66,7%	33,3%	100,0%	
	% dentro de Grupo	1,3%	0,6%	0,9%	
	% del total	0,6%	0,3%	0,9%	
	Residuo corregido	1,0	-1,0		
Total	Recuento	299	358	657	
	% dentro de DDSS	45,5%	54,5%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	45,5%	54,5%	100,0%	

Tabla 42. Comparación de los diagnósticos secundarios en GA y GB.

Chi cuadrado: 29,406

p-valor: 0,001

Interpretación: existe relación entre los diagnósticos secundarios y los grupos.

IV. RESULTADOS

1. Porcentaje de grupos:

DDSS	Grupo con mayor porcentaje
HTA	A
Metabólico	A
Dislipemia	B
DM2	A
Respiratorio	B
Traumatológico	A
Neurológico	B
Ansiedad	A
Depresión	B
Ninguno	A

2. Porcentaje de diagnósticos secundarios en GA y GB.

La tabla 43 muestra el porcentaje de distribución de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB.

DDSS	GA	GB
HTA	49,0%	51,0%
Metabólico	46,0%	54,0%
Dislipemia	30,2%	69,8%
DM2	48,0%	52,0%
Respiratorio	38,9%	61,1%
Traumatológico	72,7%	27,3%
Neurológico	35,3%	64,7%
Ansiedad	64,7%	35,3%
Depresión	17,6%	82,4%
Ninguno	66,7%	33,3%

Tabla 43. Porcentaje de distribución de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB.

La figura 46 muestra la distribución del porcentaje de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB.

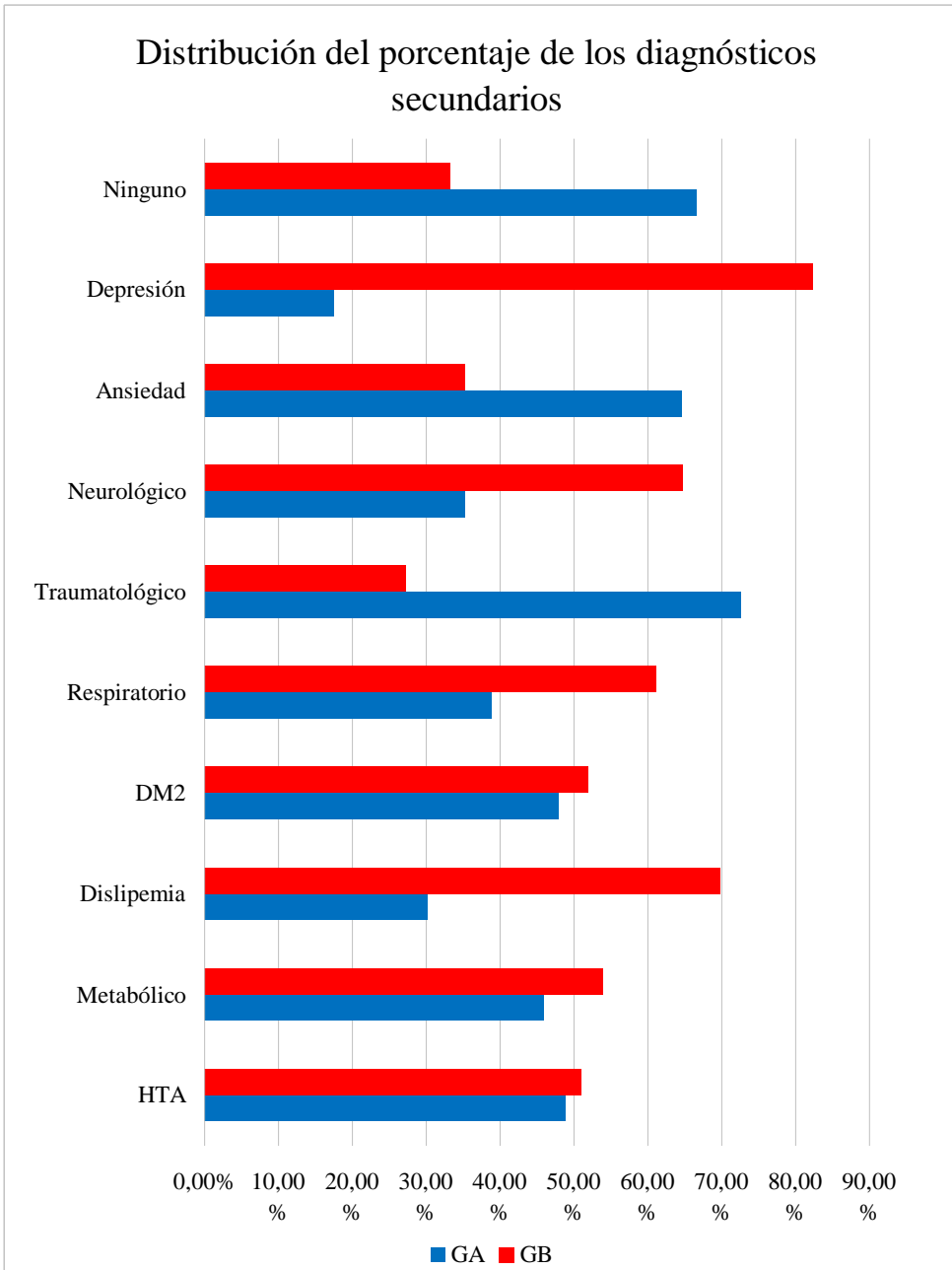


Figura 46. Distribución del porcentaje de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB.

6. ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS

Respecto a la **cirugía abdominal** la más frecuente fue la colecistectomía en el 31,7 % de los pacientes. De los **antecedentes quirúrgicos pelvianos**, la herniorrafia inguinal fue la más frecuente en el 38,6% de los pacientes. No presentar ningún antecedente quirúrgico ocurrió en el 27,4% de los pacientes.

Se encontraron **diferencias** estadísticamente significativas entre GA y GB ($p=0,007$). En GA lo más frecuentemente observado fue que no presentaran antecedentes quirúrgicos, mientras que en GB lo más frecuente fue que tuvieran más antecedentes quirúrgicos en general, tanto abdominales como pelvianos.

La tabla 44 muestra la distribución de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB.

Quirúrgicos	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	% de grupo
Abdominal	22	11,40	42	23,46	64	17,20
Pelviano	14	7,25	64	35,75	78	20,97
Ninguno	48	24,87	12	6,70	60	16,13
Total	84	22,58	118	31,72	202	54,30

Tabla 44. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB.

La tabla 45 muestra la comparación de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB.

Antecedentes quirúrgicos		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Quirúrgicos	Abdominal	Recuento	22	42	64
		% dentro de Quirúrgicos	34,4%	65,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	26,2%	35,6%	31,7%
		% del total	10,9%	20,8%	31,7%
	Residuo corregido	-1,4	1,4		
	Pelviano	Recuento	14	64	78
		% dentro de Quirúrgicos	17,9%	82,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	16,7%	54,2%	38,6%
		% del total	6,9%	31,7%	38,6%
	Residuo corregido	-5,4	5,4		
	Ninguno	Recuento	48	12	60
		% dentro de Quirúrgicos	80,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	57,1%	10,2%	29,7%
		% del total	23,8%	5,9%	29,7%
	Residuo corregido	7,2	-7,2		
	Total	Recuento	84	118	202
% dentro de Quirúrgicos		41,6%	58,4%	100,0%	
% dentro de Grupo		100,0%	100,0%	100,0%	
% del total		41,6%	58,4%	100,0%	

Tabla 45. Comparación de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB.

Chi cuadrado: 55,758

p-valor:0,0007

Interpretación: existe relación entre los antecedentes quirúrgicos y los grupos.

1. Porcentaje de grupos:

Quirúrgicos	Grupo con mayor porcentaje
Abdominal	B
Pelviano	B
Ninguno	A

2. Porcentaje de antecedentes quirúrgicos en GA y GB.

La tabla 46 muestra el porcentaje de distribución de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición (abdominal, pelviano, no antecedentes quirúrgicos) en GA y GB.

Quirúrgicos	GA	GB
Abdominal	34,4%	65,6%
Pelviano	17,9%	82,1%
Ninguno	80,0%	20,0%

Tabla 46. Porcentaje de distribución de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición en GA y GB.

La figura 47 muestra la distribución del porcentaje de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición en GA y GB.

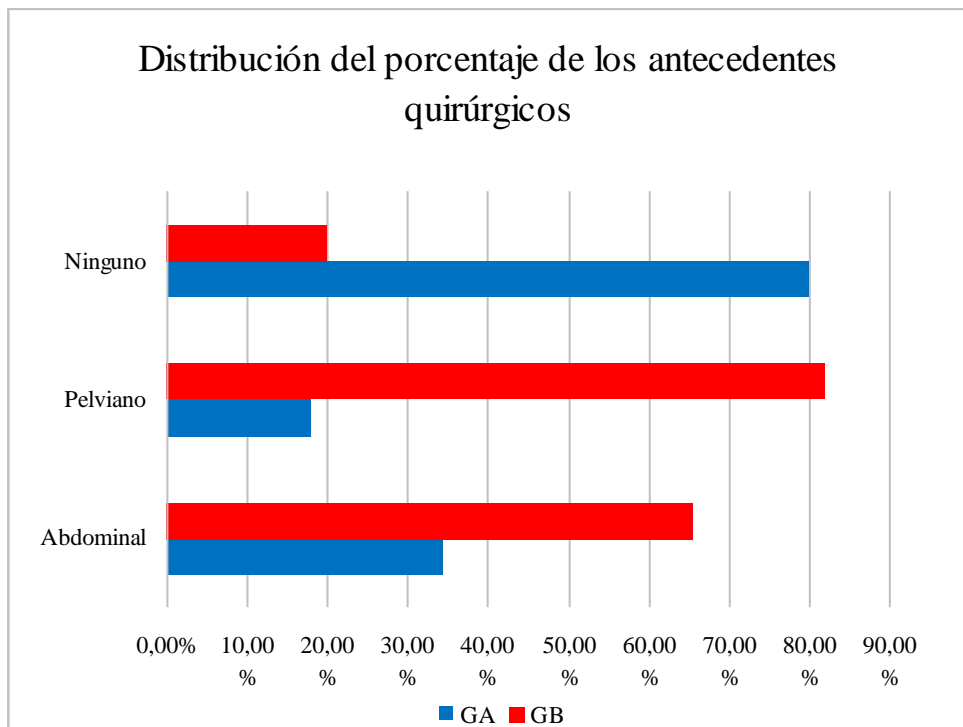


Figura 47. Distribución del porcentaje de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición en GA y GB.

7. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Estaban bajo tratamiento antihipertensivo de tipo ARA II el 6,1% de los pacientes, con diuréticos el 12,9% de los pacientes, con IECAs el 6,1% de los pacientes, con hipolipemiantes el 15,7% de los pacientes, con alfabloqueantes el 5,3% de los pacientes, con protector gástrico tipo inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) el 23,5 % de los pacientes, con benzodiacepinas el 8,1 % de los pacientes, con analgésicos de primer nivel el 19,4% de los pacientes y con analgésicos de segundo nivel el 2,5% de los pacientes. Se encontraron **diferencias** significativas entre GA y GB ($p=0,001$).

En GA fue más frecuente que los pacientes tomaran antihipertensivos ARA 2, hipolipemiantes, alfabloqueantes, omeprazol y analgésicos de primer nivel. En GB fue más frecuente que tuvieran tratamiento con diuréticos, IECAs, benzodiacepinas y analgésicos de segundo nivel.

La tabla 47 muestra la distribución de los tratamientos concomitantes en GA y GB.

Tratamientos concomitantes	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
ARA 2	32	8,33	16	3,96	48	6,09
Diurético	34	8,85	68	16,83	102	12,94
IECA	20	5,21	28	6,93	48	6,09
Hipolipemiente	68	17,71	56	13,86	124	15,74
Alfa bloqueantes	26	6,77	16	3,96	42	5,33
IBP	95	24,74	92	22,77	187	23,73
BZD	28	7,29	36	8,91	64	8,12
Analgésico nivel 1	75	19,53	78	19,31	153	19,42
Analgésico nivel 2	6	1,56	14	3,47	20	2,54
Total	384	48,73	404	51,27	788	100,00

Tabla 47. Distribución de los tratamientos concomitantes en GA y GB.

*IBP: Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol.

La tabla 48 muestra la comparación de los tratamientos concomitantes en GA y GB.

Tratamientos concomitantes		GA, n=193	GB, n=179	Total	
Tratamientos concomitantes	ARA 2	Recuento	32	16	48
		% dentro de Tratamientos concomitantes	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	8,3%	4,0%	6,1%
		% del total	4,1%	2,0%	6,1%
		Residuo corregido	2,6	-2,6	
	Diurético	Recuento	34	68	102
		% dentro de Tratamientos concomitantes	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	8,9%	16,8%	12,9%
		% del total	4,3%	8,6%	12,9%
		Residuo corregido	-3,3	3,3	
	IECA	Recuento	20	28	48
		% dentro de Tratamientos concomitantes	41,7%	58,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	5,2%	6,9%	6,1%
		% del total	2,5%	3,6%	6,1%
		Residuo corregido	-1,0	1,0	
	Hipolipemiente	Recuento	68	56	124
		% dentro de Tratamientos concomitantes	54,8%	45,2%	100,0%
		% dentro de Grupo	17,7%	13,9%	15,7%
		% del total	8,6%	7,1%	15,7%
		Residuo corregido	1,5	-1,5	
	Alfa bloqueantes	Recuento	26	16	42
		% dentro de Tratamientos concomitantes	61,9%	38,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	6,8%	4,0%	5,3%
		% del total	3,3%	2,0%	5,3%
		Residuo corregido	1,8	-1,8	
	IBP	Recuento	95	92	187
		% dentro de Tratamientos concomitantes	50,8%	49,2%	100,0%
		% dentro de Grupo	24,7%	22,8%	23,7%
% del total		12,1%	11,7%	23,7%	
Residuo corregido		,6	-,6		
BZD	Recuento	28	36	64	
	% dentro de Tratamientos concomitantes	43,8%	56,3%	100,0%	
	% dentro de Grupo	7,3%	8,9%	8,1%	
	% del total	3,6%	4,6%	8,1%	
	Residuo corregido	-,8	,8		

IV. RESULTADOS

Tratamientos concomitantes			GA, n=193	GB, n=179	Total
	Analgésico nivel 1	Recuento	75	78	153
		% dentro de Tratamientos concomitantes	49,0%	51,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	19,5%	19,3%	19,4%
		% del total	9,5%	9,9%	19,4%
		Residuo corregido	,1	-,1	
	Analgésico nivel 2	Recuento	6	14	20
		% dentro de Tratamientos concomitantes	30,0%	70,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	1,6%	3,5%	2,5%
		% del total	0,8%	1,8%	2,5%
		Residuo corregido	-1,7	1,7	
Total	Recuento	384	404	788	
	% dentro de Tratamientos concomitantes	48,7%	51,3%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	48,7%	51,3%	100,0%	

Tabla 48. Comparación de los tratamientos concomitantes en GA y GB.

Chi cuadrado: 25,358

p-valor: 0,001

Interpretación: existe relación entre los tratamientos concomitantes y los grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Tratamientos concomitantes	Grupo con mayor porcentaje
ARA 2	A
Diurético	B
IECA	B
Hipolipemiente	A
Alfa bloqueantes	A
IBP	A
BZD	B
Analgésico nivel 1	A
Analgésico nivel 2	B

2. Porcentaje de tratamientos concomitantes en GA y GB.

La tabla 49 muestra el porcentaje de distribución de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB.

Tratamientos concomitantes	GA	GB
ARA 2	66,7%	33,3%
Diurético	33,3%	66,7%
IECA	41,7%	58,3%
Hipolipemiente	54,8%	45,2%
Alfa bloqueantes	61,9%	38,1%
IBP	50,8%	49,2%
BZD	43,8%	56,3%
Analgésico nivel 1	49,0%	51,0%
Analgésico nivel 2	30,0%	70,0%

Tabla 49. Porcentaje de distribución de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB.

La figura 48 muestra la distribución del porcentaje de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB.

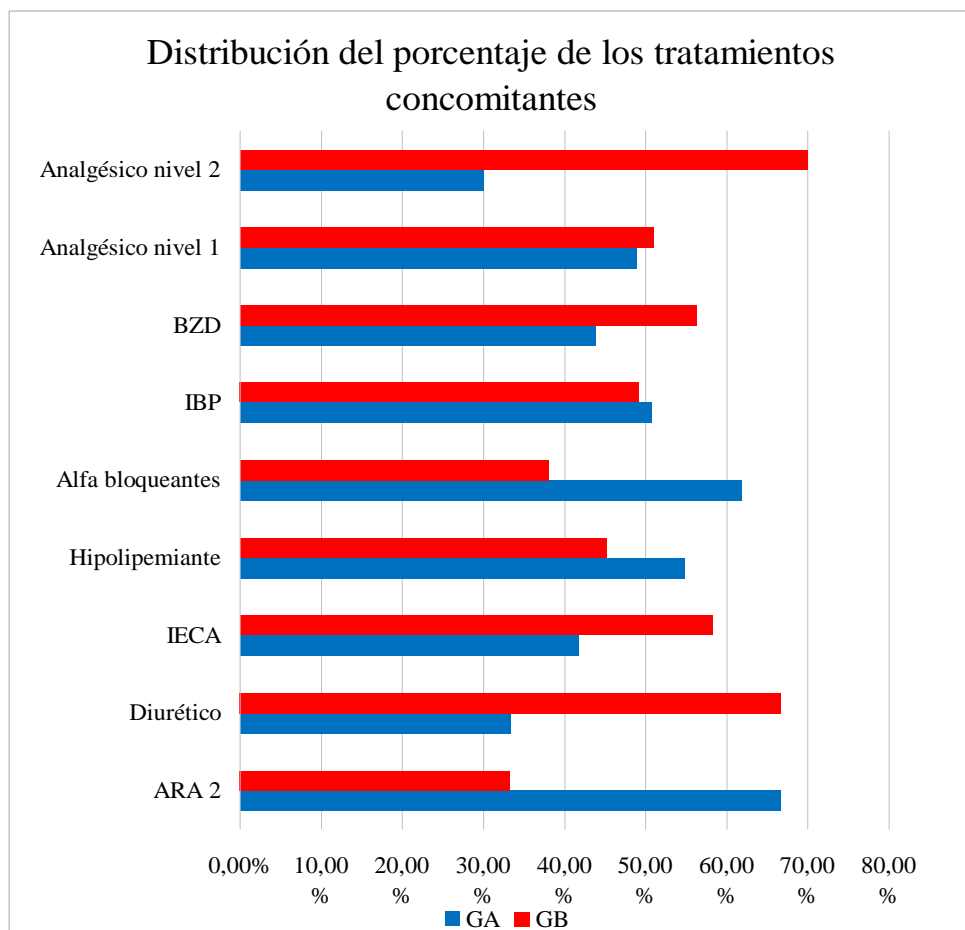


Figura 48. Distribución del porcentaje de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB.

8. USO DE METFORMINA EN GA Y GB

Respecto al uso de metformina en la muestra general el 19,4% de pacientes tomaban metformina, el 10,2% en GA y el 9,2 % en GB, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

La tabla 50 muestra la distribución del uso de metformina en GA y GB.

Metformina	GA, n= 193	GB, n=179	Total
No=0	155	145	300
Si=1	38	34	72
Total	193	179	372

Tabla 50. Distribución del uso de metformina en GA y GB.

La tabla 51 muestra la comparación del uso de metformina en GA y GB.

			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Metformina	No	Recuento	155	145	300
		Recuento esperado	155,6	144,4	300,0
		% dentro de Metformina	51,7%	48,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	80,3%	81,0%	80,6%
		% del total	41,7%	39,0%	80,6%
		Residuo corregido	-,2	,2	
	Si	Recuento	38	34	72
		Recuento esperado	37,4	34,6	72,0
		% dentro de Metformina	52,8%	47,2%	100,0%
		% dentro de Grupo	19,7%	19,0%	19,4%
		% del total	10,2%	9,1%	19,4%
		Residuo corregido	,2	-,2	
Total		Recuento	193	179	372
		Recuento esperado	193,0	179,0	372,0
		% dentro de Metformina	51,9%	48,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	51,9%	48,1%	100,0%

Tabla 51. Comparación del uso de metformina en GA y GB.

Chi cuadrado: 0,29

p-valor: 0,865

Interpretación: no existe diferencia significativa entre el uso de metformina en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Metformina	Grupo con mayor porcentaje
No=0	B
Si=1	A

2. Porcentaje de la uso de metformina en GA y GB.

La tabla 52 muestra el porcentaje de distribución de la uso de metformina en GA y GB.

Metformina	GA	GB
No=0	51,7%	48,3%
Si=1	52,8%	47,2%

Tabla 52. Porcentaje de la uso de metformina en GA y GB.

La figura 49 muestra la distribución del uso de metformina en GA y GB.

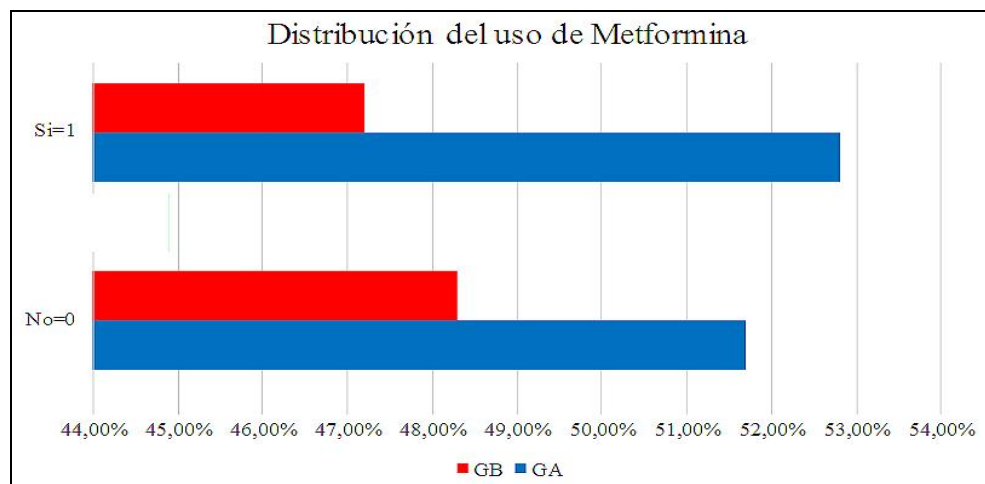


Figura 49. Distribución del uso de metformina en GA y GB.

9. HÁBITOS TÓXICOS

El 12,7% de los pacientes eran fumadores, el 34,9 % de los pacientes eran exfumadores, el 6% de los pacientes eran bebedores activos, y el 46,4% de los pacientes no tenían ningún hábito tóxico. Se obtuvieron **diferencias** entre GA y GB ($p=0009$).

En GA fue más frecuente que no tuvieran ningún tipo de hábito tóxico, mientras que en GB (mayor mortalidad) eran fumadores, exfumadores o bebedores activos.

La tabla 53 muestra la distribución de los hábitos tóxicos en GA y GB.

Tóxicos	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Fumador	18	9,33	24	13,41	42	11,29
Exfumador	60	31,09	56	31,28	116	31,18
Bebedor	8	4,15	12	6,70	20	5,38
Ninguno	125	64,77	29	16,20	154	41,40
Total	211	56,72	121	32,53	332	89,25

Tabla 53. Distribución de los hábitos tóxicos en GA y GB.

IV. RESULTADOS

La tabla 54 muestra la comparación de los hábitos tóxicos en GA y GB.

Hábitos tóxicos			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Tóxicos	Fumador	Recuento	18	24	42
		% dentro de Tóxicos	42,9%	57,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	8,5%	19,8%	12,7%
		% del total	5,4%	7,2%	12,7%
		Residuo corregido	-3,0	3,0	
	Exfumador	Recuento	60	56	116
		% dentro de Tóxicos	51,7%	48,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	28,4%	46,3%	34,9%
		% del total	18,1%	16,9%	34,9%
		Residuo corregido	-3,3	3,3	
	Bebedor	Recuento	8	12	20
		% dentro de Tóxicos	40,0%	60,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	3,8%	9,9%	6,0%
		% del total	2,4%	3,6%	6,0%
		Residuo corregido	-2,3	2,3	
	Ninguno	Recuento	125	29	154
		% dentro de Tóxicos	81,2%	18,8%	100,0%
		% dentro de Grupo	59,2%	24,0%	46,4%
		% del total	37,7%	8,7%	46,4%
		Residuo corregido	6,2	-6,2	
Total	Recuento	211	121	332	
	% dentro de Tóxicos	63,6%	36,4%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	63,6%	36,4%	100,0%	

Tabla 54. Comparación de los hábitos tóxicos en GA y GB.

Chi cuadrado: 40,195

p-valor: 0,0009

Interpretación: existe relación entre los hábitos tóxicos y los grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Tóxicos	Grupo con mayor porcentaje
Fumador	B
Exfumador	B
Bebedor	B
Ninguno	A

2. Porcentaje de hábitos tóxicos en GA y GB.

La tabla 55 muestra el porcentaje de distribución de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB.

Tóxicos	GA	GB
Fumador	42,9%	57,1%
Exfumador	51,7%	48,3%
Bebedor	40,0%	60,0%
Ninguno	81,2%	18,8%

Tabla 55. Porcentaje de distribución de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB.

La figura 50 muestra la distribución del porcentaje de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB.

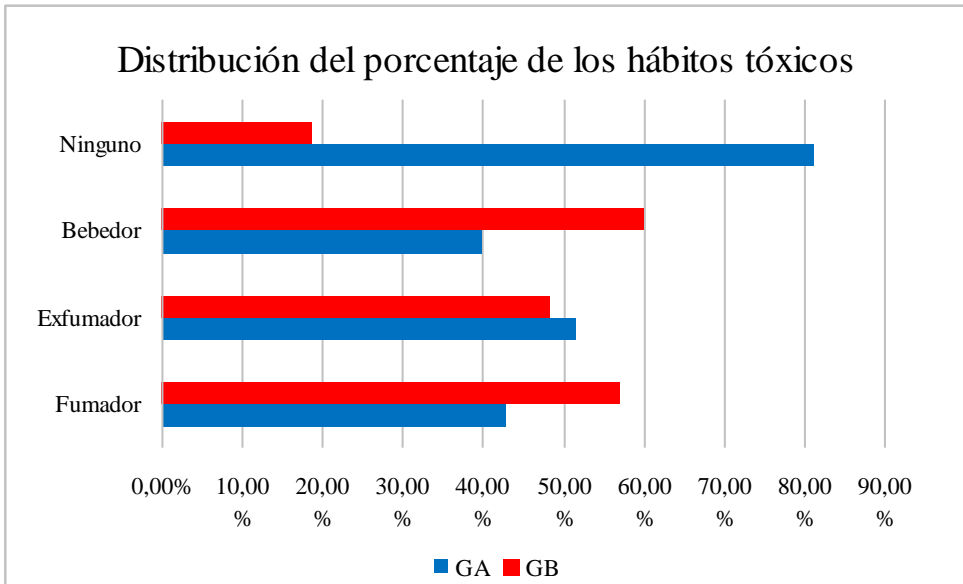


Figura 50. Distribución del porcentaje de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB.

-Variables al diagnóstico inicial de CP**10. TNM, ESTADÍO CLÍNICO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD**

La tabla 56 muestra la distribución del TNM en GA y GB.

TNM	GA, n= 193	%	GB, n=179	%	Total
T1a	6	3,11	12	6,70	18
T1c	176	91,19	10	5,59	186
T2a	11	5,70	39	21,79	50
T2b	0	0,00	27	15,08	27
T2c	0	0,00	36	20,11	36
T3a	0	0,00	17	9,50	17
T3b	0	0,00	24	13,41	24
T4	0	0,00	14	7,82	14
Total	193	100	179	100	372

Tabla 56. Distribución del TNM en GA y GB.

El TNM más frecuente en el 50% de los pacientes fue el T1c, seguido de T2a en el 13.44 %, seguido de T2c en el 9.67 %, T3b en el 6.32%, T1a en el 4.83%, T4 en el 3.76% y de T3a en el 1.70 % de los pacientes.

En éste caso sí hubo **diferencias significativas** ($p= 0,0001$) entre GA y GB.

En GA fue más frecuente el T1c que representa el 91.19% del total, mientras que en GB fueron más frecuentes T1a en el 6.70% y el T2a en el 21.78% de los pacientes.

La tabla 57 muestra la comparación del TNM más frecuente en GA y GB.

			GA, n= 193	GB, n=179	Total
TNM	T1a	Recuento	6	12	18
		% dentro de TNM	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	3,1%	19,7%	7,1%
		% del total	2,4%	4,7%	7,1%
		Residuo corregido	-4,4	4,4	
	T1c	Recuento	176	10	186
		% dentro de TNM	94,6%	5,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	91,2%	16,4%	73,2%
		% del total	69,3%	3,9%	73,2%
		Residuo corregido	11,5	-11,5	
	T2a	Recuento	11	39	50
		% dentro de TNM	22,0%	78,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	5,7%	63,9%	19,7%
		% del total	4,3%	15,4%	19,7%
Residuo corregido		-10,0	10,0		
Total		Recuento	193	61	254
		% dentro de TNM	76,0%	24,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	76,0%	24,0%	100,0%

Tabla 57. Comparación del TNM más frecuente en GA y GB.

Chi cuadrado: 133,208

p-valor: 0,00001

Interpretación: existen diferencias significativas del TNM en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

TNM	Grupo con mayor porcentaje
T1a	B
T1c	A
T2a	B

2. Porcentaje del TNM en GA y GB.

La tabla 58 muestra el porcentaje del TNM en GA y GB.

TNM	GA	GB
T1a	33,3%	66,7%
T1c	94,6%	5,4%
T2a	22,0%	78,0%
T2b	0,0%	100,0%
T2c	0,0%	100,0%
T3a	0,0%	100,0%
T3b	0,0%	100,0%
T4	0,0%	100,0%

Tabla 58. Porcentaje del TNM en GA y GB.

La figura 51 muestra la distribución del TNM más frecuente en GA y GB.

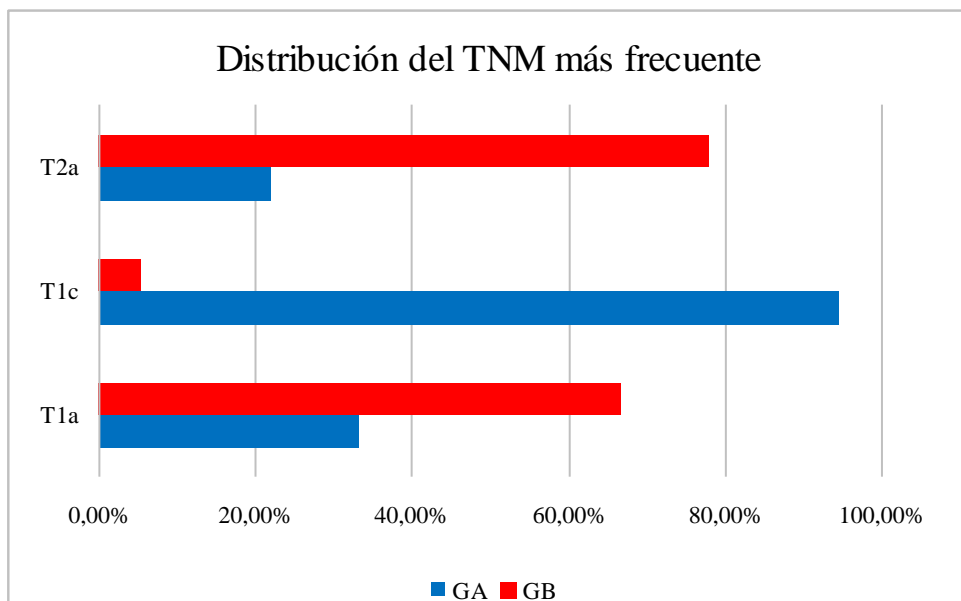


Figura 51. Distribución del TNM más frecuente en GA y GB.

11. GLEASON

La media de la puntuación de Gleason fue 7.70, SD 1.21, mediana 8.00 y rango 5-10 (figura 52).

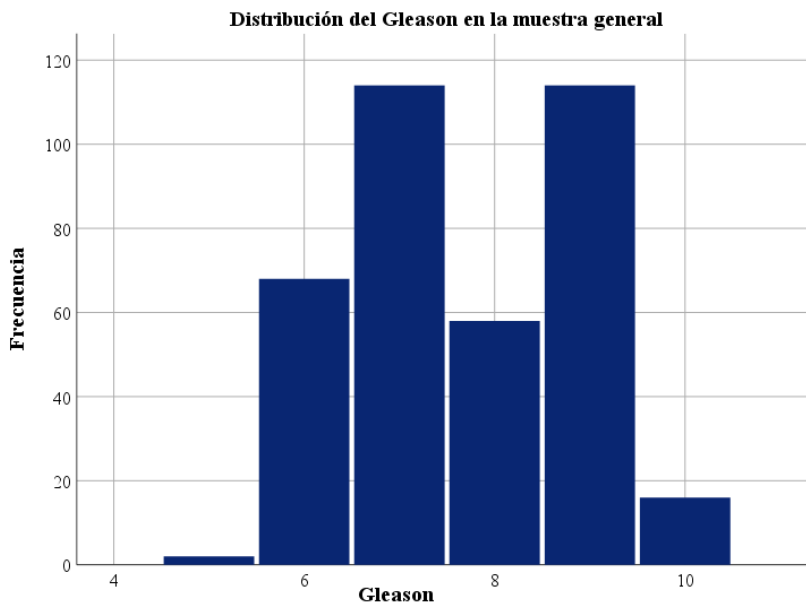


Figura 52. Gleason en la totalidad de los individuos.

La tabla 59 y la figura 53 muestran el Gleason en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,259$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA	7,63	1,10	7,00	6-10
GB	7,78	1,32	8,00	5-10

Tabla 59. Gleason en GA y GB.

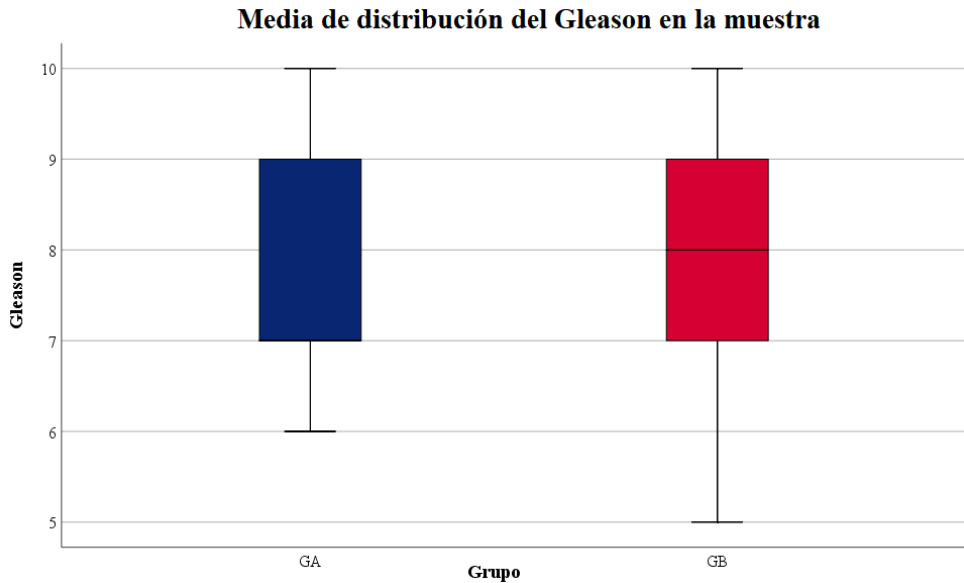


Figura 53. Media del Gleason en GA y GB.

12. GRADOS ISUP (Clasificación de 2014 de la Sociedad Internacional de Anatomía patológica de Urología)

La tabla 60 muestra la distribución de los grado ISUP en GA y GB.

ISUP	GA, n=193	% de grupo	% total	GB, n=179	% de grupo	% total	Total
Gleason 6	26	13,4715026	6,98924731	40	22,3463687	10,7526882	66
Gleason 7 (3+4)	45	23,3160622	12,0967742	23	12,849162	6,1827957	68
Gleason 7 (4+3)	32	16,5803109	8,60215054	20	11,1731844	5,37634409	52
Gleason 8	34	17,6165803	9,13978495	22	12,2905028	5,91397849	56
Gleason 9-10	56	29,015544	15,0537634	74	41,3407821	19,8924731	130
Total	193	100	51,8817204	179	100	48,1182796	372

Tabla 60. Distribución del grado ISUP en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Los grados ISUP más frecuentes en la muestra general fueron: ISUP 1 en el 17.7 % de los pacientes, ISUP 2 en el 18.3%, ISUP 3 en el 14%, ISUP 4 en el 15.1% e ISUP 5 en el 34.9%.

Se encontraron **diferencias** entre GA y GB. En el primero (GA) fueron más frecuentes los grados ISUP 2 (23,3%), ISUP 3 (16,6%) e ISUP 4 (17,6), mientras que en GB fueron ISUP 1 (22,3%) e ISUP 5 (41,3%) (p= 0,002).

La tabla 61 muestra la comparación grado ISUP en GA y GB.

		GA, n=193	GB, n=179	Total	
ISUP	ISUP 1 Gleason 6	Recuento	26	40	66
		% dentro de ISUP	39,4%	60,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	13,5%	22,3%	35,8%
		% del total	7,0%	10,8%	17,7%
		Residuo corregido	-2,2	2,2	0%
	ISUP 2 Gleason 7 (3+4)	Recuento	45	23	68
		% dentro de ISUP	66,2%	33,8%	100,0%
		% dentro de Grupo	23,3%	12,8%	18,3%
		% del total	12,1%	6,2%	18,3%
		Residuo corregido	2,6	-2,6	
	ISUP 3 Gleason 7 (4+3)	Recuento	32	20	52
		% dentro de ISUP	61,5%	38,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	16,6%	11,2%	14,0%
		% del total	8,6%	5,4%	14,0%
		Residuo corregido	1,5	-1,5	
	ISUP 4 Gleason 8	Recuento	34	22	56
		% dentro de ISUP	60,7%	39,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	17,6%	12,3%	15,1%
		% del total	9,1%	5,9%	15,1%
		Residuo corregido	1,4	-1,4	
ISUP 5 Gleason 9-10	Recuento	56	74	130	
	% dentro de ISUP	43,1%	56,9%	100,0%	
	% dentro de Grupo	29,0%	41,3%	34,9%	
	% del total	15,1%	19,9%	34,9%	
	Residuo corregido	-2,5	2,5		
Total		Recuento	193	179	372
		% dentro de ISUP	51,9%	48,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	51,9%	48,1%	100,0%

Tabla 61. Comparación del grado ISUP en GA y GB.

Chi cuadrado: 17,418

p-valor: 0,002

Interpretación: existen diferencias significativas en los grados ISUP en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

ISUP	Grupo con mayor porcentaje
Gleason 6	B
Gleason 7 (3+4)	A
Gleason 7 (4+3)	A
Gleason 8	A
Gleason 9-10	B

2. Porcentaje grado ISUP en GA y GB.

La tabla 62 muestra el porcentaje grado ISUP en GA y GB.

ISUP	GA	GB
Gleason 6	39,4%	60,6%
Gleason 7 (3+4)	66,2%	33,8%
Gleason 7 (4+3)	61,5%	38,5%
Gleason 8	60,7%	39,3%
Gleason 9-10	43,1%	56,9%

Tabla 62. Porcentaje grado ISUP en GA y GB.

La figura 54 muestra la distribución del grado ISUP en GA y GB.

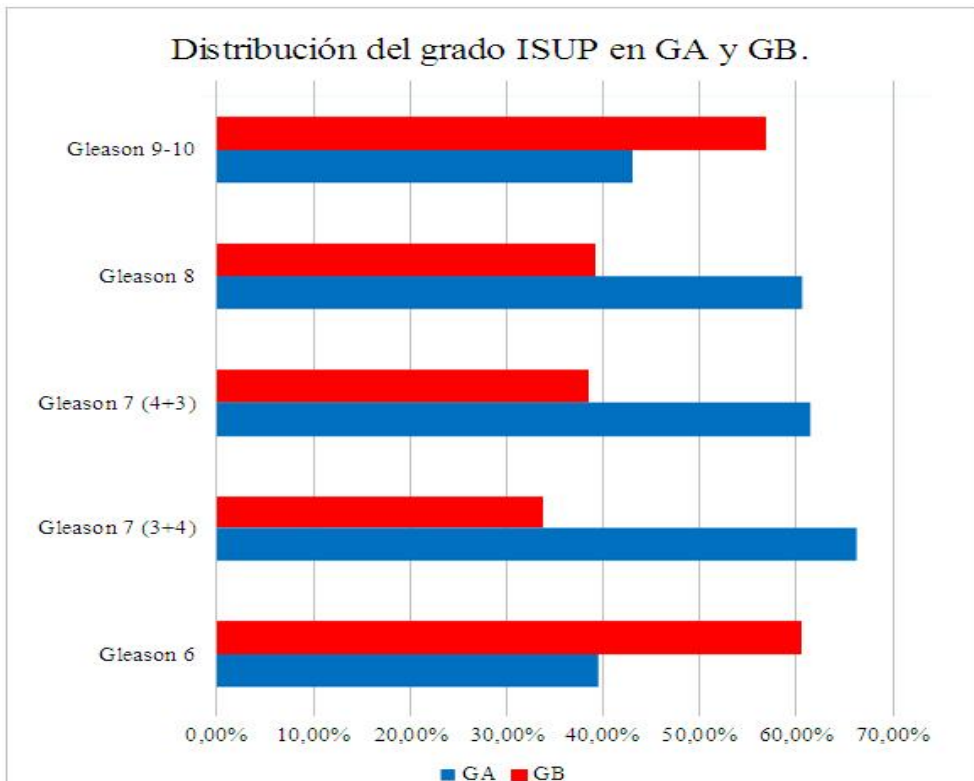


Figura 54. Distribución del grado ISUP en GA y GB.

13. PSA AL DIAGNÓSTICO

La media del PSA al diagnóstico fue 104.64ng/ml, SD 249.25, mediana 18.18, rango 0.04-1653 (figura 55).

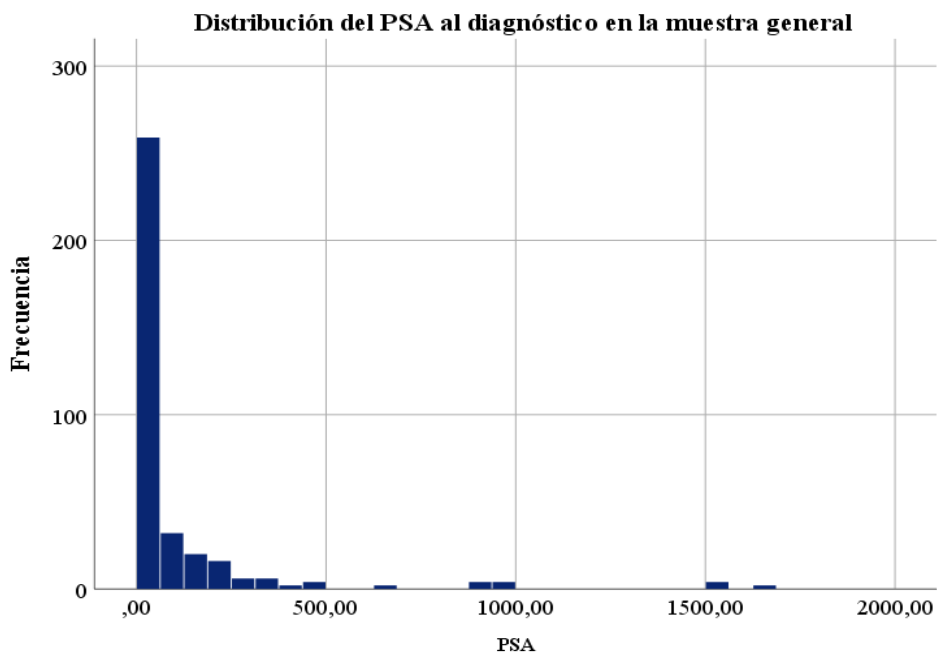


Figura 55. PSA al diagnóstico en la totalidad de los individuos.

La tabla 63 muestra el PSA al diagnóstico en GA y GB. No hubo diferencias entre ambos grupos ($p=0,497$).

Grupo	PSA al diagnóstico media	Sd	Mediana	Rango
GA	80,84	192,35	19,47	4,96-1541,00
GB	132,67	300,74	15,90	0,04-1653,00

Tabla 63. PSA al diagnóstico en GA y GB.

14. CLASIFICACION DE D'AMICO EN GA Y GB

En toda la muestra general presentaron bajo riesgo de recurrencia el 5.65% de los pacientes, riesgo intermedio el 30.68% de los pacientes y alto riesgo el 63.17 % de los pacientes.

Sí hubo **diferencias** entre GA y GB. El 38.86% de los pacientes de GA era de riesgo intermedio de recurrencia según D' Amico. Por el contrario, en GB el 7.26% de los pacientes pertenecían al grupo de bajo riesgo de recurrencia y el 70.95% al grupo de alto riesgo de recurrencia.

La tabla 64 muestra la distribución de la clasificación de D'Amico del cáncer de próstata en GA y GB.

Clasificación D'AMICO	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Bajo riesgo	8	4,15	13	7,26	21	5,65
Riesgo intermedio	75	38,86	38	21,23	113	30,38
Riesgo Alto	108	55,96	127	70,95	235	63,17
Total	191	98,96	178	99,44	369	99,19

Tabla 64. Distribución de la clasificación de D'AMICO del cáncer de próstata en GA y GB.

La tabla 65 muestra la comparación de la clasificación de D'AMICO del cáncer de próstata en GA y GB.

Clasificación D'AMICO			GA	GB	Total
			GA, n= 193	GB, n=179	Total
D'Amico	Bajo riesgo	Recuento	8	13	21
		% dentro de D' Amico	38,1%	61,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	4,2%	7,3%	5,7%
		% del total	2,2%	3,5%	5,7%
		Residuo corregido	-1,3	1,3	
	Riesgo intermedio	Recuento	75	38	113
		% dentro de D' Amico	66,4%	33,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	39,3%	21,3%	30,6%
		% del total	20,3%	10,3%	30,6%
		Residuo corregido	3,7	-3,7	
	Alto riesgo	Recuento	108	127	235
		% dentro de D' Amico	46,0%	54,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	56,5%	71,3%	63,7%
		% del total	29,3%	34,4%	63,7%
		Residuo corregido	-3,0	3,0	
Total	Recuento	191	178	369	
	% dentro de D' Amico	51,8%	48,2%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	51,8%	48,2%	100,0%	

Tabla 65. Comparación de la clasificación de D'Amico del cáncer de próstata en GA y GB.

Chi cuadrado: 14,402

p-valor: 0,001

Interpretación: existe diferencia significativa entre la clasificación de D'Amico del cáncer de próstata en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Clasificación D'AMICO	Grupo con mayor porcentaje
Bajo riesgo	B
Riesgo intermedio	A
Riesgo Alto	B

IV. RESULTADOS

2. Porcentaje de la clasificación de D'AMICO del cáncer de próstata en GA y GB.

La tabla 66 muestra el porcentaje de distribución de la clasificación de D'AMICO del cáncer de próstata en GA y GB.

Clasificación D'AMICO	GA	GB
Bajo riesgo	38,1%	61,9%
Riesgo intermedio	66,4%	33,6%
Riesgo Alto	46,0%	54,0%

Tabla 66. Porcentaje de la clasificación de D'AMICO del cáncer de próstata en GA y GB.

La figura 56 muestra la distribución de la clasificación de D' Amico del cáncer de próstata en GA y GB.

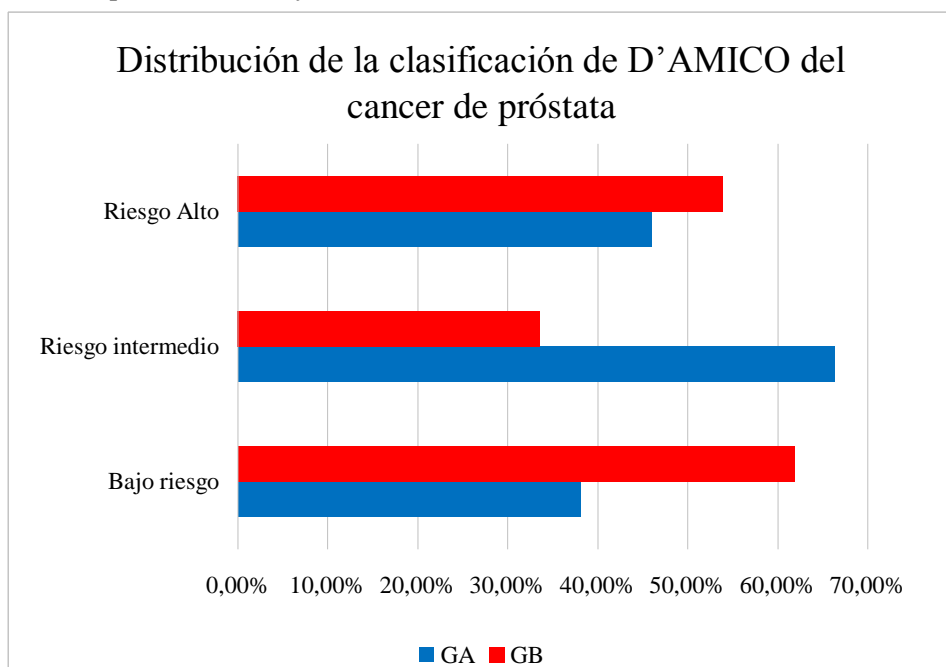


Figura 56. Distribución de la clasificación de D'AMICO del cáncer de próstata en GA y GB.

15. TRATAMIENTO INICIAL DEL CÁNCER EN GA Y GB

La tabla 67 muestra la distribución del tratamiento inicial en GA y GB.

Tratamiento inicial	GA, n=193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Cirugía	59	30,57	70	39,11	129	34,68
Radioterapia (RT)	95	49,22	65	36,31	160	43,01
Bloque hormonal (BH)	166	86,01	83	46,37	249	66,94
Total	320	165,80	218	121,79	538	144,62

Tabla 67. Distribución del tratamiento inicial en GA y GB.

En cuanto al tratamiento inicial del cáncer lo más frecuentemente administrado fue el tratamiento hormonal en el 66.94 % de pacientes, seguido de cirugía en el 34.68% de los pacientes y radioterapia 43.01 %. Sí hubo diferencias entre GA y GB.

($p= 0,000442$).

En GB fue más frecuente la cirugía, recibida en el 39.11% de pacientes, por el contrario, en GA fue más frecuente la radioterapia en el 25.54% de los pacientes y el 44.62 % de los pacientes recibieron hormonoterapia. Por lo tanto, los pacientes que son sometidos a TDA en el estadio inicial de la enfermedad, son los que mejor supervivencia presentan.

La tabla 68 muestra la comparación del tratamiento inicial en GA y GB.

Tratamiento inicial		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Tratamiento inicial	Cirugía	Recuento	59	70	129
		% dentro de Tratamiento inicial	45,7%	54,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	18,4%	32,1%	24,0%
		Residuo corregido	-3,6	3,6	
	RT	Recuento	95	65	160
		% dentro de Tratamiento inicial	59,4%	40,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	29,7%	29,8%	29,7%
		Residuo corregido	,0	,0	
	BH	Recuento	166	83	249
		% dentro de Tratamiento inicial	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	51,9%	38,1%	46,3%
		Residuo corregido	3,2	-3,2	
Total	Recuento	320	218	538	
	% dentro de Tratamiento inicial	59,5%	40,5%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 68. Comparación del tratamiento inicial en GA y GB.

Chi cuadrado: 15,447

p-valor: 0,000442

Interpretación: existe diferencia significativa entre el tratamiento inicial en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Tratamiento inicial	Grupo con mayor porcentaje
Cirugía	B
Radioterapia (RT)	A
Bloque hormonal (BH)	A

IV. RESULTADOS

-Porcentaje del tratamiento inicial en GA y GB.

La tabla 69 muestra el porcentaje de distribución del tratamiento inicial en GA y GB.

Tratamiento inicial	GA	GB
Cirugía	45,7%	54,3%
Radioterapia (RT)	59,4%	40,6%
Bloque hormonal (BH)	66,7%	33,3%

Tabla 69. Porcentaje del tratamiento inicial en GA y GB.

La figura 57 muestra la distribución del tratamiento inicial en GA y GB.

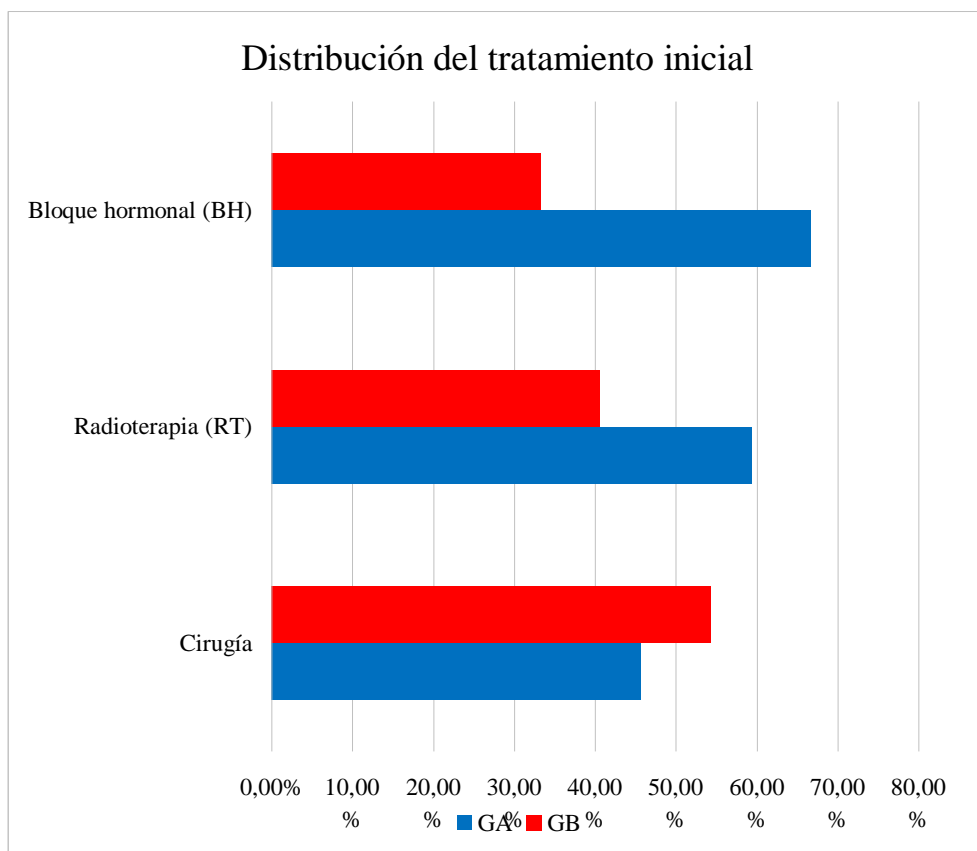


Figura 57. Distribución del tratamiento inicial en GA y GB.

16. TIEMPO A RECIDIVA BIOQUÍMICA

La media de tiempo desde el tratamiento local hasta la recidiva bioquímica, fue de 31.01 meses, SD 34.94, mediana 21.00, rango 0-156.00 (figura 59). Es decir el rango va de 0 a 13 años, lo que supone una desviación estándar de 34,94 meses, debido a una gran variabilidad en la muestra, por eso el valor de la SD es superior al de la media.

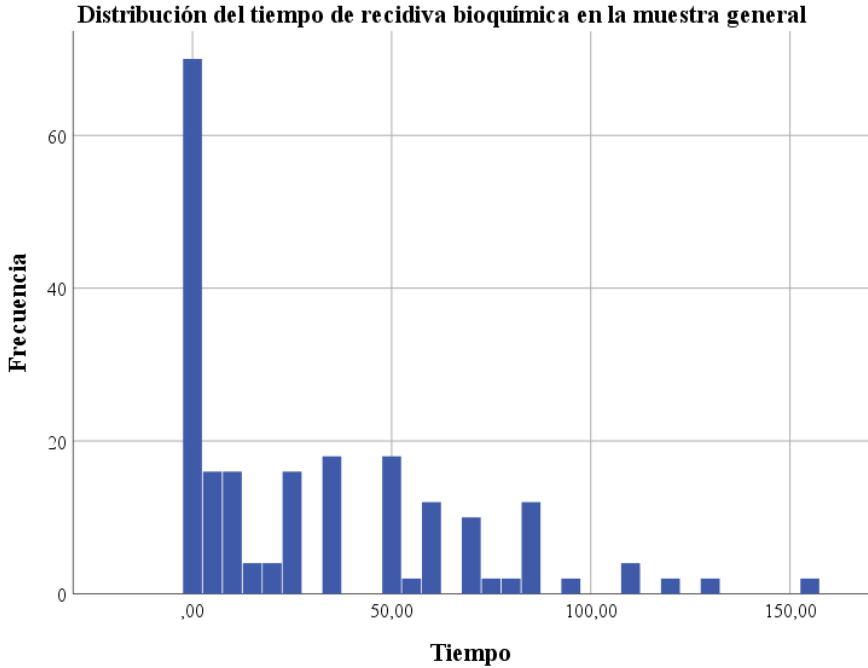


Figura 58. Tiempo de recidiva bioquímica en meses en la totalidad de los individuos.

En GB, el tiempo hasta recidiva bioquímica es menor que en el GA. El tiempo medio en GB fueron 19.40 meses y en GA el tiempo medio fueron 43.53 meses, con **diferencia estadísticamente significativa** ($p=0,006$).

La tabla 70 y la figura 59 muestran el tiempo en GA y GB. Fue inferior en el grupo GB ($p=0,006$).

Grupo	Tiempo, media	Sd	Mediana	Rango
GA	43,53	29,79	36,00	0,00-120,00
GB	19,40	35,48	2,00	0,00-156

Tabla 70. Tiempo de recidiva bioquímica en meses en GA y GB.

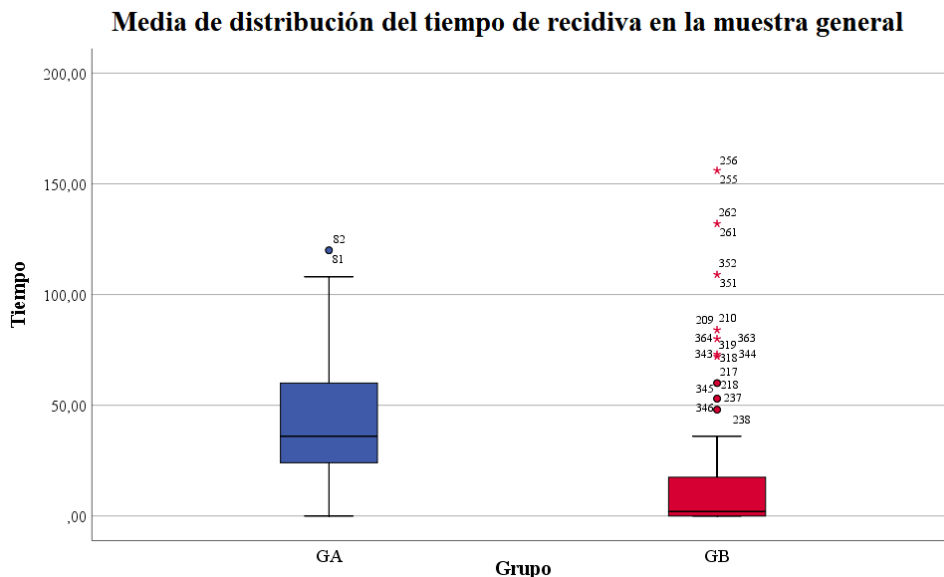


Figura 59. Media del tiempo de recidiva bioquímica en meses en GA y GB.

-Variables en cáncer de próstata metastásico hormon sensible

17. METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

En cuanto la presencia de metástasis al diagnóstico de cáncer de próstata en la muestra general, el 50.5% de los pacientes tenían metástasis, frente a un 49.5% que no las presentaban. Hubo **diferencias estadísticamente significativas** entre GA y GB ($p=0,000001$), traducidas en que GB presentaba una mayor frecuencia de metástasis al diagnóstico (63.7% de los pacientes), frente al 61.7 % que no tenían metástasis al diagnóstico.

La tabla 71 muestra la distribución de la presencia de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metástasis	GA, n= 193	% de grupo	% total	GB, n=179	% de grupo	% total	Total
No	119	61,66	31,99	65	36,31	17,47	184
Si	74	38,34	19,89	114	63,69	30,65	188
Total	193	100,00	51,88	179	100,00	48,12	372

Tabla 71. Distribución de la presencia de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

La tabla 72 muestra la comparación de la presencia de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metástasis al diagnóstico		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
MT al diagnóstico	No	Recuento	119	65	184
		% dentro de MT al diagnóstico	64,7%	35,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	61,7%	36,3%	49,5%
		% del total	32,0%	17,5%	49,5%
		Residuo corregido	4,9	-4,9	
	Si	Recuento	74	114	188
		% dentro de MT al diagnóstico	39,4%	60,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	38,3%	63,7%	50,5%
		% del total	19,9%	30,6%	50,5%
		Residuo corregido	-4,9	4,9	
Total	Recuento	193	179	372	
	% dentro de MT al diagnóstico	51,9%	48,1%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	51,9%	48,1%	100,0%	

Tabla 72. Comparación de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.

Chi cuadrado: 23,865

p-valor: 0,000001

Interpretación: existen diferencias significativas de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Presencia de metástasis al diagnóstico	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

2. Porcentaje de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.

La tabla 73 muestra el porcentaje de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.

Presencia de metástasis al diagnóstico	GA	GB
No	64,7%	35,3%
Si	39,4%	60,6%

Tabla 73. Porcentaje de presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.

La figura 60 muestra la distribución de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.

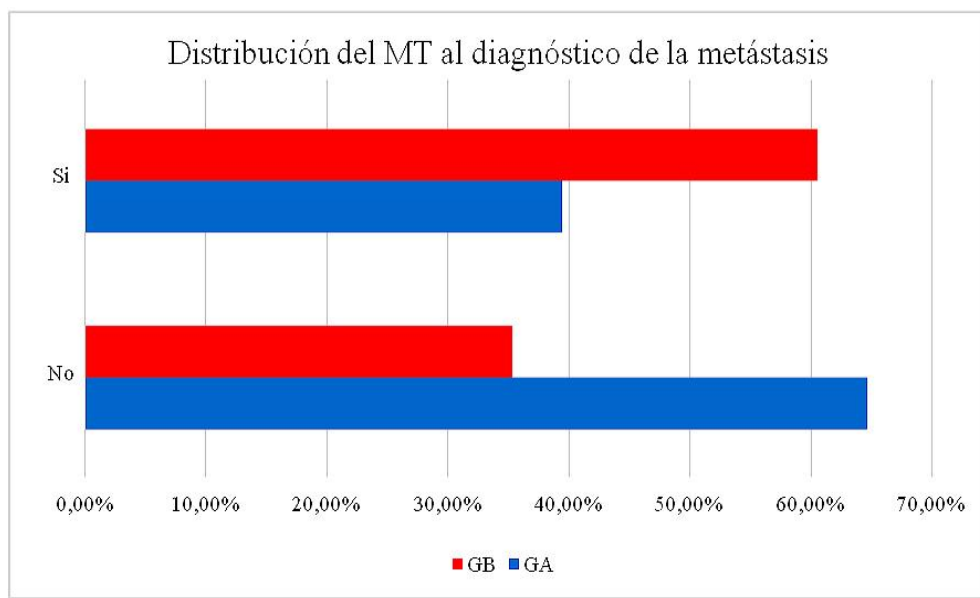


Figura 60. Distribución de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.

18. LOCALIZACIÓN METASTÁSICA AL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

En cuanto a la localización de las metástasis al diagnóstico de cáncer de próstata en la muestra general, la localización exclusivamente ósea tiene lugar en el 25.81 % de los pacientes, la localización exclusivamente ganglionar aparece en el 1.61 % de los pacientes, la localización simultánea ósea y ganglionar en el 14.52 % de los pacientes, la localización combinada ósea, ganglionar y visceral en el 5.91% de los pacientes, afectación locorregional y metástasis ganglionares en el 5.38% de los pacientes y por último, metástasis óseas asociadas a viscerales en el 2.15% de los pacientes.

Se encontraron **diferencias estadísticamente significativas** entre GA y GB ($p= 0,000019$). En GA fue más frecuente la presencia de metástasis óseas, o bien de metástasis ganglionares, frente al grupo B que es más frecuente la afectación de más de un sitio metastásico, óseas asociadas a ganglionares, o bien óseas asociadas a ganglionares y viscerales.

La tabla 74 muestra la distribución de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB.

Localización de la metástasis al diagnóstico del CP	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Ósea	58	30,05	38	21,23	96	25,81
Ganglionar	4	2,07	2	1,12	6	1,61
Ósea+ ganglionar	18	9,33	36	20,11	54	14,52
Ósea + ganglionar + visceral	2	1,04	20	11,17	22	5,91
Locorregional + ganglionar	0	0,00	20	11,17	20	5,38
Ósea + visceral	0	0,00	8	4,47	8	2,15
Total	82	42,49	124	69,27	206	55,38

Tabla 74. Distribución de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB.

La tabla 75 muestra la comparación de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB.

Localización de la metástasis al diagnóstico del CAP			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Localización de MT al diagnóstico	Ósea	Recuento	58	38	96
		% dentro de Localización de MT al diagnóstico	60,4%	39,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	70,7%	30,6%	46,6%
		% del total	28,2%	18,4%	46,6%
		Residuo corregido	5,6	-5,6	
	Ganglionar	Recuento	4	2	6
		% dentro de Localización de MT al diagnóstico	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	4,9%	1,6%	2,9%
		% del total	1,9%	1,0%	2,9%
		Residuo corregido	1,4	-1,4	
	Ósea+ ganglionar	Recuento	18	36	54
		% dentro de Localización de MT al diagnóstico	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	22,0%	29,0%	26,2%
		% del total	8,7%	17,5%	26,2%
		Residuo corregido	-1,1	1,1	
	Ósea +ganglionar+visceral	Recuento	2	20	22
% dentro de Localización de MT al diagnóstico		9,1%	90,9%	100,0%	
% dentro de Grupo		2,4%	16,1%	10,7%	
% del total		1,0%	9,7%	10,7%	
Residuo corregido		-3,1	3,1		

IV. RESULTADOS

Localización de la metástasis al diagnóstico del CAP		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
	Locorregional + ganglionar	Recuento	0	20	20
		% dentro de Localización de MT al diagnóstico	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	0,0%	16,1%	9,7%
		% del total	0,0%	9,7%	9,7%
		Residuo corregido	-3,8	3,8	
	Ósea + visceral	Recuento	0	8	8
		% dentro de Localización de MT al diagnóstico	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	0,0%	6,5%	3,9%
		% del total	0,0%	3,9%	3,9%
		Residuo corregido	-2,3	2,3	
Total	Recuento	82	124	206	
	% dentro de Localización de MT al diagnóstico	39,8%	60,2%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	39,8%	60,2%	100,0%	

Tabla 75. Comparación de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB.

La tabla 76 muestra la comparación de la localización más frecuente de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB.

Localización de la metástasis al diagnóstico del CAP		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Localización de MT al diagnóstico	Ósea	Recuento	58	38	96
		% dentro de Localización de MT al diagnóstico	60,4%	39,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	70,7%	39,6%	53,9%
		% del total	32,6%	21,3%	53,9%
		Residuo corregido	4,2	-4,2	
	Ganglionar	Recuento	4	2	6
		% dentro de Localización de MT al diagnóstico	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	4,9%	2,1%	3,4%
		% del total	2,2%	1,1%	3,4%
		Residuo corregido	1,0	-1,0	
	Ósea+ ganglionar	Recuento	18	36	54
		% dentro de Localización de MT al diagnóstico	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	22,0%	37,5%	30,3%
		% del total	10,1%	20,2%	30,3%
		Residuo corregido	-2,2	2,2	
	Ósea + ganglionar+ visceral	Recuento	2	20	22
% dentro de Localización de MT al diagnóstico		9,1%	90,9%	100,0%	
% dentro de Grupo		2,4%	20,8%	12,4%	
% del total		1,1%	11,2%	12,4%	
Residuo corregido		-3,7	3,7		
Total	Recuento	82	96	178	
	% dentro de Localización de MT al diagnóstico	46,1%	53,9%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	46,1%	53,9%	100,0%	

Tabla 76. Comparación de la localización más frecuente de metástasis al diagnóstico del CAP en GA y GB.

Chi cuadrado: 24,612

p-valor: 0,000019

Interpretación: existe diferencia significativa entre la localización de la metástasis al diagnóstico en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Localización de la metástasis al diagnóstico del CAP	Grupo con mayor porcentaje
Ósea	A
Ganglionar	A
Ósea+ ganglionar	B
Ósea + ganglionar + visceral	B

2. Porcentaje de la localización de metástasis al diagnóstico del CAP en GA y GB.

La tabla 77 muestra el porcentaje de distribución de la localización de metástasis al diagnóstico del CAP en GA y GB.

Localización de la metástasis al diagnóstico del CAP	GA	GB
Ósea	60,4%	39,6%
Ganglionar	66,7%	33,3%
Ósea+ ganglionar	33,3%	66,7%
Ósea + ganglionar + visceral	9,1%	90,9%

Tabla 77. Porcentaje de la localización de metástasis al diagnóstico del CAP en GA y GB.

La figura 61 muestra la distribución de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB.

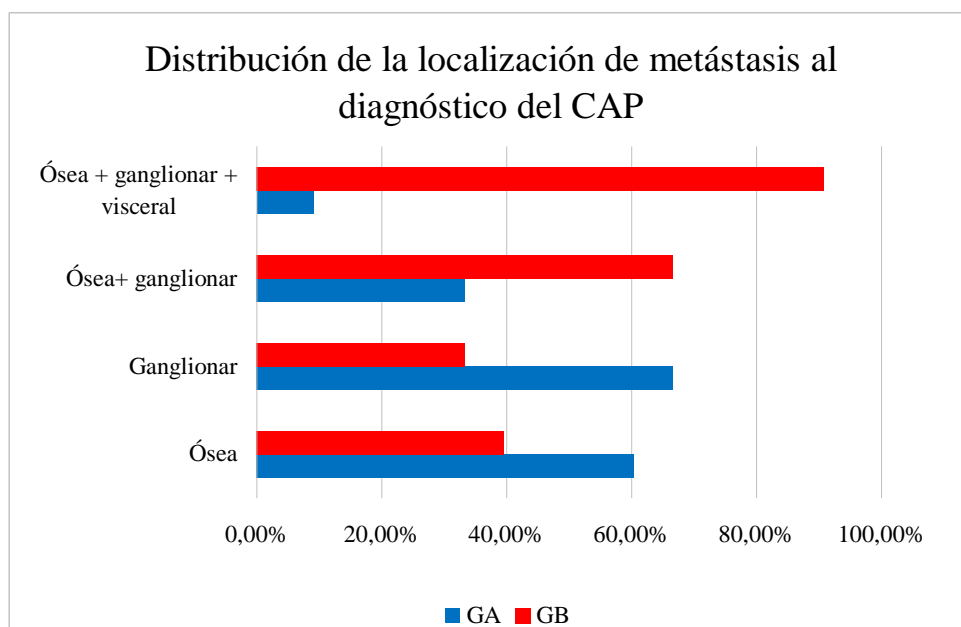


Figura 61. Distribución de la localización de metástasis al diagnóstico del CAP en GA y GB.

19. TIEMPO EN MESES DESDE EL DIAGNOSTICO DE CP HASTA EL INICIO DE TERAPIA DE PRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS (TIEMPO TDA)

La media del tiempo fue 25.52 meses, SD 3.17, mediana 14.50, rango 0-132.00 (figura 63).

Encontramos **diferencias** entre grupo A y grupo B ($p=0,039$), que demuestran que el tiempo en GA fue ligeramente inferior (25.49 meses) respecto al grupo B (25.56 meses).

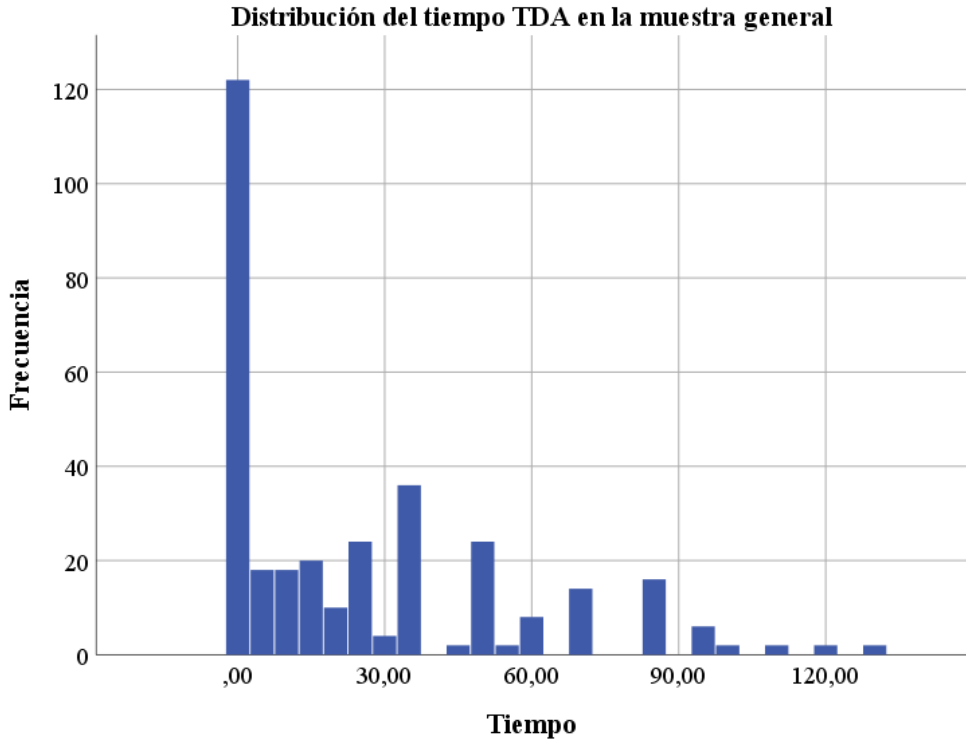


Figura 62. Tiempo a TDA en meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 78 y la figura 63 muestran el tiempo en GA y GB. Fue inferior en GA ($p=0,039$).

Grupo	Tiempo, media	Sd	Mediana	Rango
GA	25,49	32,58	4,00	0,00-120
GB	25,56	26,56	17,00	0,00-132,00

Tabla 78. Tiempo a TDA en meses en GA y GB.

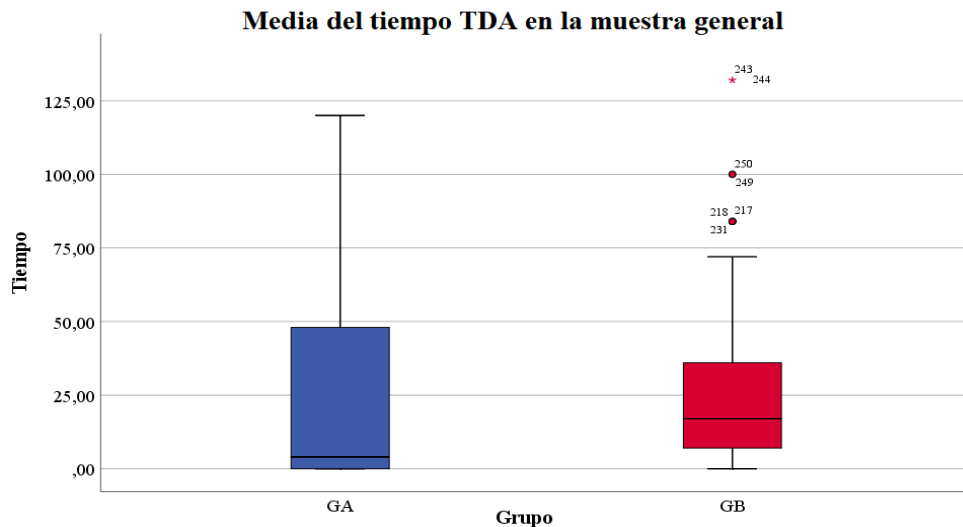


Figura 63. Media del tiempo TDA en meses en GA y GB.

20. TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS (TIEMPO MT). TIEMPO EN MESES DESDE EL DIAGNÓSTICO DE CP HASTA EL DESARROLLO DE METÁSTASIS

La media del tiempo fue 41.34 meses, SD 55.93, mediana 4.00, rango 0.00-216.00 (figura 64).

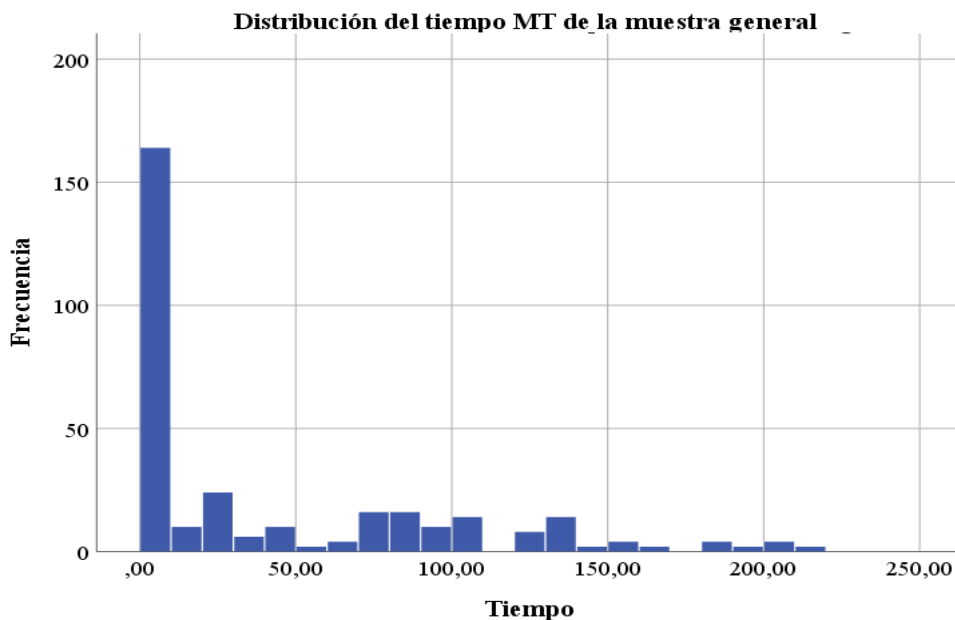


Figura 64. Tiempo a la metástasis meses en la totalidad de los individuos.

Sí hubo **diferencias** entre GA y GB ($p=0,0013$), siendo inferior el tiempo en meses desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta que se diagnostican las metástasis en GB. En GA la media fue de 54 meses, mediana de 24 meses y rango de 0 a 216, frente a GB en el que la media fue 23.64 meses, mediana 2.5 meses y rango de 0 a 156 meses.

La tabla 79 y la figura 65 muestran el tiempo en GA y GB. Fue inferior en GB ($p=0,0013$).

Grupo	Tiempo, media	Sd	Mediana	Rango
GA	54,74	61,46	24,00	0,00-216,00
GB	23,64	41,68	2,50	0,00-156,00

Tabla 79. Tiempo a la metástasis en meses en GA y GB.

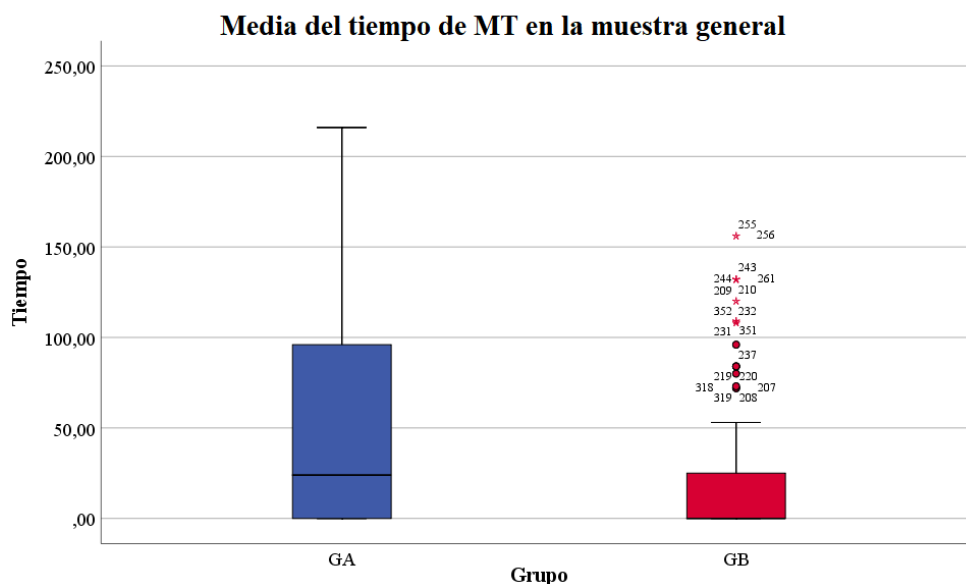


Figura 65. Media del tiempo a la metástasis en meses en GA y GB.

21. DOLOR AL DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS (DOLOR MT) EN GRUPOS GA Y GB

En el grupo general el 60.75 % de los pacientes no presentaron dolor con el desarrollo inicial de las metástasis, mientras que el 26.12% de los pacientes sí describían dolor al inicio de aparición de las metástasis. Se encontraron **diferencias** estadísticamente significativas ($p=0,0354$) que demuestran que en GA no hubo dolor cuando se diagnosticaron las metástasis en el 69.95% de pacientes, frente al 50.84 de los pacientes en GB. Por lo tanto un mayor porcentaje de pacientes sin dolor se encuentra en GA, dicho de otro modo, el dolor causado por las metástasis era más frecuente en los pacientes de GB.

La tabla 80 muestra la distribución del dolor MT en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Dolor al inicio de la metástasis	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
No	135	69,95	91	50,84	226	60,75
Si	40	20,73	46	25,70	86	23,12
Total	175	90,67	137	76,54	312	83,87

Tabla 80. Distribución del dolor MT en GA y GB.

La tabla 81 muestra la comparación del dolor MT en GA y GB.

Dolor al inicio de la metástasis		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Dolor al inicio de MT	No	Recuento	135	91	226
		% dentro de Dolor al inicio de MT	59,7%	40,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	77,1%	66,4%	72,4%
		% del total	43,3%	29,2%	72,4%
		Residuo corregido	2,1	-2,1	
	Si	Recuento	40	46	86
		% dentro de Dolor al inicio de MT	46,5%	53,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	22,9%	33,6%	27,6%
		% del total	12,8%	14,7%	27,6%
		Residuo corregido	-2,1	2,1	
Total	Recuento	175	137	312	
	% dentro de Dolor al inicio de MT	56,1%	43,9%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	56,1%	43,9%	100,0%	

Tabla 81. Comparación del dolor MT en GA y GB.

Chi cuadrado: 4,42

p-valor: 0,0354

Interpretación: existe diferencia significativa entre el dolor MT en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Dolor al inicio de la metástasis	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

2. Porcentaje del dolor MT en GA y GB.

La tabla 82 muestra el porcentaje de distribución del dolor MT en GA y GB.

Dolor al inicio de la metástasis	GA	GB
No	59,7%	40,3%
Si	46,5%	53,5%

Tabla 82. Porcentaje del dolor MT en GA y GB.

La figura 66 muestra la distribución del dolor MT en GA y GB.

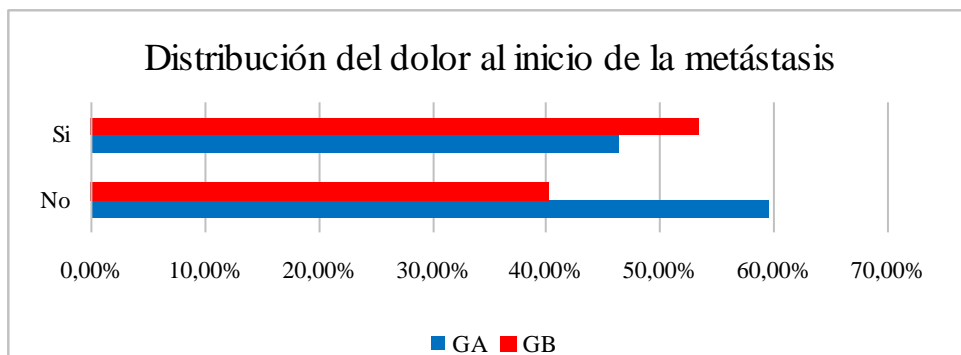


Figura 66. Distribución del dolor MT en GA y GB.

22. USO DE MÓRFICOS AL DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS (MÓRFICOS MT) EN GRUPOS A Y B

Al inicio del diagnóstico de las metástasis el 60,75% de la muestra general no precisó la utilización de mórficos, frente a un 23,12% que sí los utilizaron. No hubo diferencias significativas entre GA y GB ($p=0,274$).

La tabla 83 muestra la distribución del uso de mórficos en GA y GB.

Uso de mórficos al inicio de la metástasis	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
No	161	83,42	121	67,60	282	75,81
Si	14	7,25	16	8,94	30	8,06
Total	175	90,67	137	76,54	312	83,87

Tabla 83. Distribución del uso de mórficos en GA y GB.

La tabla 84 muestra la comparación del uso de mórficos en GA y GB.

Uso de mórficos al inicio de la metástasis		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Mórfico MT	No	Recuento	161	121	282
		% dentro de Mórfico MT	57,1%	42,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	92,0%	88,3%	90,4%
		% del total	51,6%	38,8%	90,4%
		Residuo corregido	1,1	-1,1	
	Si	Recuento	14	16	30
		% dentro de Mórfico MT	46,7%	53,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	8,0%	11,7%	9,6%
		% del total	4,5%	5,1%	9,6%
		Residuo corregido	-1,1	1,1	
Total		Recuento	175	137	312
		% dentro de Mórfico MT	56,1%	43,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	56,1%	43,9%	100,0%

Tabla 84. Comparación del uso de mórficos en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Chi cuadrado: 1,197

p-valor: 0,274

Interpretación: no existe diferencia significativa entre el dolor MT en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Uso de mórficos al inicio de la metástasis	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

2. Porcentaje del uso de mórficos en GA y GB.

La tabla 85 muestra el porcentaje de distribución del uso de mórficos en GA y GB.

Uso de mórficos al inicio de la metástasis	GA	GB
No	57,1%	42,9%
Si	46,7%	53,3%

Tabla 85. Porcentaje del uso de mórficos en GA y GB.

La figura 67 muestra la distribución del uso de mórficos en GA y GB.

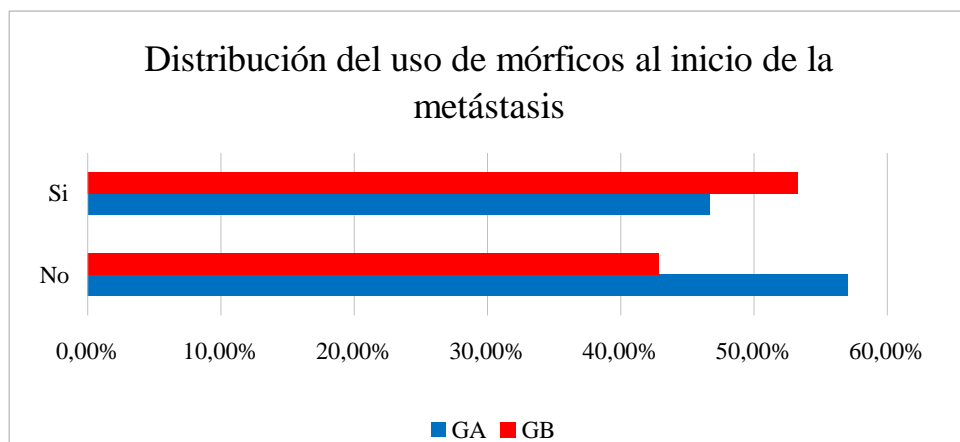


Figura 67. Distribución del uso de mórficos en GA y GB.

23. TRATAMIENTO MÉDICO ADMINISTRADO EN FASE HORMONOSENSIBLE (TRATAMIENTO HS) EN GRUPOS A Y B

En cuanto al tipo de tratamiento médico administrado en la fase hormonossensible de la muestra general, lo más frecuente es el tratamiento hormonal en el 59,95 % de los pacientes, seguido de hormonal más ketoconazol en el 13,71% de los pacientes, tratamiento hormonal + ketoconazol + un quimioterápico en el 8,06%, tratamiento hormonal + ketoconazol + 2 quimioterápico en el 1,61%, tratamiento hormonal + 1 quimioterápico en el 8,60%

de los pacientes, apalutamida en el 6,45 % de los pacientes. No hubo diferencias significativas entre GA y GB respecto al tipo de tratamiento médico administrado en la fase hormonosensible ($p=0,069$).

La tabla 86 muestra la distribución del tratamiento HS en GA y GB.

Tratamiento HS	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Hormonal	104	53,89	119	66,48	223	59,95
Hormonal+ ketoconazol	24	12,44	27	15,08	51	13,71
Hormonal+ktz+1quimio	17	8,81	13	7,26	30	8,06
Hormonal+ktz+2quimio	4	2,07	2	1,12	6	1,61
Hormonal+1quimio	20	10,36	12	6,70	32	8,60
Apalutamida	18	9,33	6	3,35	24	6,45
Total	187	96,89	179	100,00	366	98,39

Tabla 86. Distribución del tratamiento HS en GA y GB.

La tabla 87 muestra la comparación del tratamiento HS en GA y GB.

Tratamiento HS		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
TTO medico fase HS	Hormonal	Recuento	104	119	223
		% dentro de TTO medico fase HS	46,6%	53,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	55,6%	66,5%	60,9%
		% del total	28,4%	32,5%	60,9%
		Residuo corregido	-2,1	2,1	
	Hormonal+ ketoconazol	Recuento	24	27	51
		% dentro de TTO medico fase HS	47,1%	52,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	12,8%	15,1%	13,9%
		% del total	6,6%	7,4%	13,9%
		Residuo corregido	-,6	,6	
	Hormonal+ ktz+1quimio	Recuento	17	13	30
		% dentro de TTO medico fase HS	56,7%	43,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	9,1%	7,3%	8,2%
		% del total	4,6%	3,6%	8,2%
		Residuo corregido	,6	-,6	
	Hormonal+ktz +2quimio	Recuento	4	2	6
		% dentro de TTO medico fase HS	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	2,1%	1,1%	1,6%
		% del total	1,1%	0,5%	1,6%
		Residuo corregido	,8	-,8	
Hormonal+1q uimio	Recuento	20	12	32	
	% dentro de TTO medico fase HS	62,5%	37,5%	100,0%	
	% dentro de Grupo	10,7%	6,7%	8,7%	
	% del total	5,5%	3,3%	8,7%	
	Residuo corregido	1,4	-1,4		

IV. RESULTADOS

Tratamiento HS		GA, n= 193	GB, n=179	Total
Apalutamida	Recuento	18	6	24
	% dentro de TTO medico fase HS	75,0%	25,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	9,6%	3,4%	6,6%
	% del total	4,9%	1,6%	6,6%
	Residuo corregido	2,4	-2,4	
Total	Recuento	187	179	366
	% dentro de TTO medico fase HS	51,1%	48,9%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	51,1%	48,9%	100,0%

Tabla 87. Comparación del tratamiento HS en GA y GB.

Chi cuadrado: 10,215

p-valor: 0,069

Interpretación: No existe diferencia significativa entre el dolor MT en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Tratamiento HS	Grupo con mayor porcentaje
Hormonal	B
Hormonal+ketoconazol	B
Hormonal+ktz+1quimio	A
Hormonal+ktz+2quimio	A
Hormonal+1quimio	A
Apalutamida	A

2. Porcentaje del tratamiento HS en GA y GB.

La tabla 88 muestra el porcentaje de distribución del tratamiento HS en GA y GB.

Tratamiento HS	GA	GB
Hormonal	46,6%	53,4%
Hormonal+ketoconazol	47,1%	52,9%
Hormonal+ktz+1quimio	56,7%	43,3%
Hormonal+ktz+2quimio	66,7%	33,3%
Hormonal+1quimio	62,5%	37,5%
Apalutamida	75,0%	25,0%

Tabla 88. Porcentaje del tratamiento HS en GA y GB.

La figura 68 muestra la distribución del tratamiento HS en GA y GB.

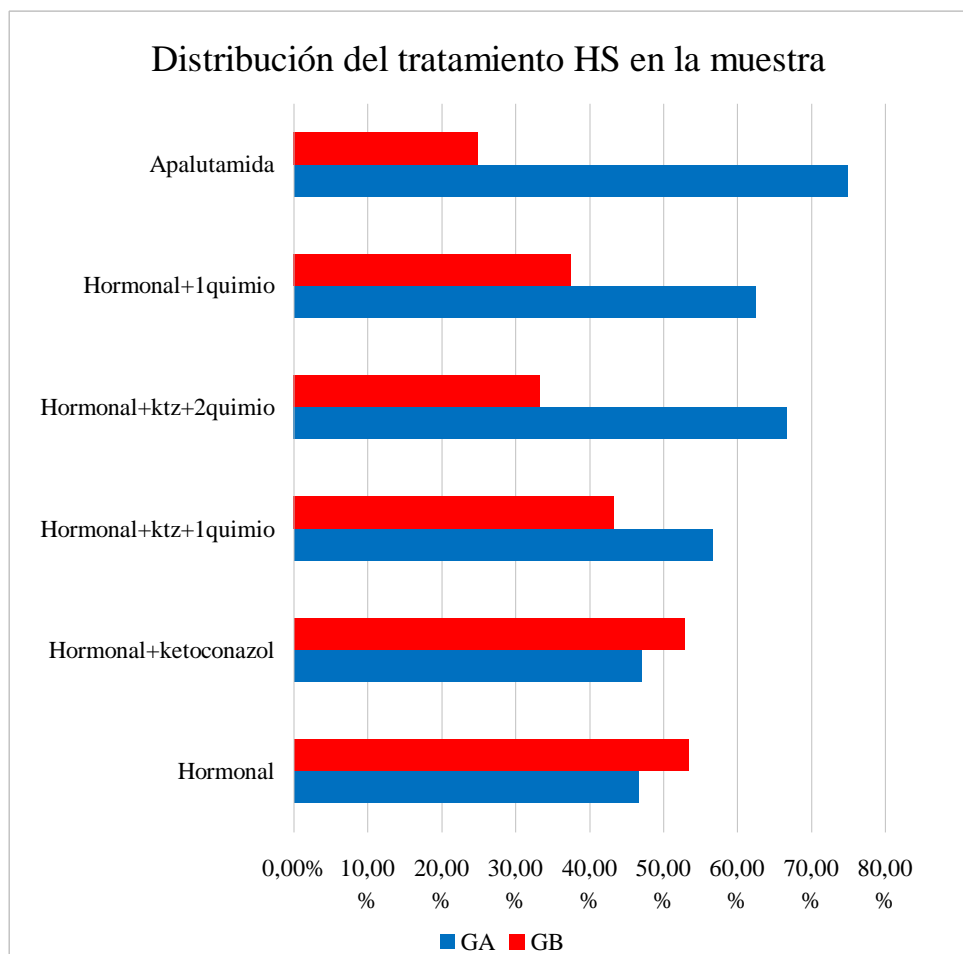


Figura 68. Distribución del tratamiento HS en GA y GB.

24. QUIMIOTERAPIA EN FASE HORMONOSENSIBLE, SEGÚN ESQUEMA CHARTED (QT PREVIA A FASE CPRC)

En cuanto al uso de la quimioterapia en fase hormonossensible en primera línea de tratamiento, el 91,9% de los pacientes no recibió quimioterapia previa frente a un 8,1% que sí recibió quimioterapia previa. No hubo diferencias entre GA y GB ($p=0.174$).

La tabla 89 muestra la distribución de la QT previa en GA y GB.

QT previa	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
No	181	93,78	161	89,94	342	91,94
Si	12	6,22	18	10,06	30	8,06
Total	193	100,00	179	100,00	372	100,00

Tabla 89. Distribución de la QT previa en GA y GB.

IV. RESULTADOS

La tabla 90 muestra la comparación de la QT previa en GA y GB.

Quimioterapia previa		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
QT previa	No	Recuento	181	161	342
		% dentro de QT previa	52,9%	47,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	93,8%	89,9%	91,9%
		% del total	48,7%	43,3%	91,9%
		Residuo corregido	1,4	-1,4	
	Si	Recuento	12	18	30
		% dentro de QT previa	40,0%	60,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	6,2%	10,1%	8,1%
		% del total	3,2%	4,8%	8,1%
		Residuo corregido	-1,4	1,4	
Total		Recuento	193	179	372
		% dentro de QT previa	51,9%	48,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	51,9%	48,1%	100,0%

Tabla 90. Comparación de la QT previa en GA y GB.

Chi cuadrado: 1,845

p-valor: 0,174

Interpretación: No existe diferencia significativa entre la QT previa en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

QT previa	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

2. Porcentaje de la QT previa en GA y GB.

La tabla 91 muestra el porcentaje de distribución de la QT previa en GA y GB.

QT previa	GA	GB
No	52,9%	47,1%
Si	40,0%	60,0%

Tabla 91. Porcentaje de la QT previa en GA y GB.

La figura 69 muestra la distribución de la QT previa en GA y GB.

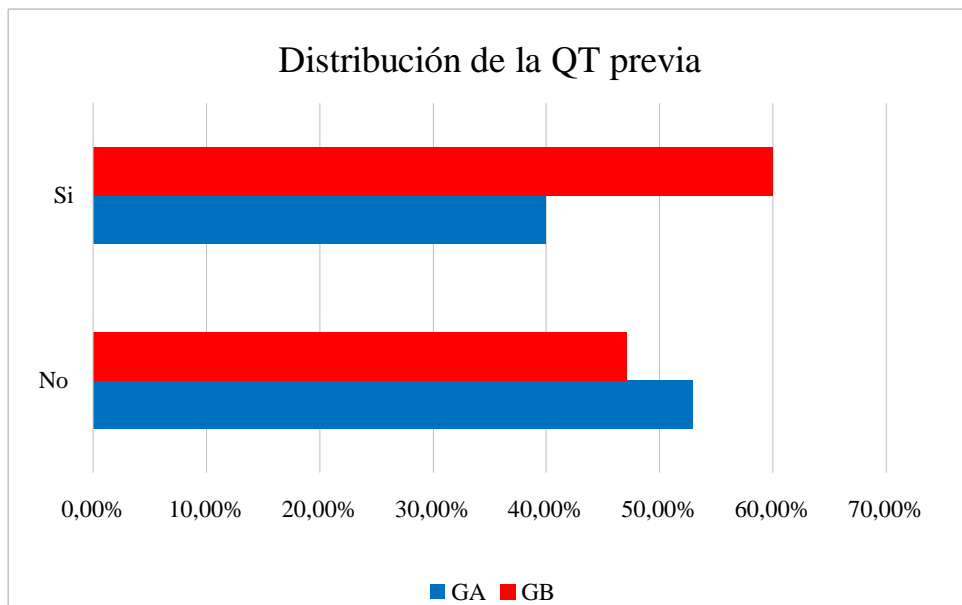


Figura 69. Distribución de la QT previa en GA y GB.

25. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN FASE HORMONOSENSIBLE (SLP)

En la muestra general la SLP de la fase hormonosenible fue \geq de 12 meses en el 76,34% de los pacientes y fue $<$ de 12 meses en el 23,65 % de los pacientes. Sí hubo **diferencias significativas**, ya que en GA el 85,49% de pacientes, presentan una SLP \geq 12 meses, frente a GB en el que el 66,48% de los pacientes presentaron SLP \geq 12 meses ($p=0,000002$).

La tabla 92 muestra la distribución de la SLP previa en GA y GB.

SLP	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
\geq 12 meses	165	85,49	119	66,48	284	76,34
$<$ 12 meses	24	12,44	60	33,52	84	22,58
Total	189	97,93	179	100,00	368	98,92

Tabla 92. Distribución de la SLP previa en GA y GB.

La tabla 93 muestra la comparación de la SLP previa en GA y GB.

IV. RESULTADOS

SLP		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Supervivencia LP	> o = 12 meses	Recuento	165	119	284
		% dentro de Supervivencia LP	58,1%	41,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	87,3%	66,5%	77,2%
		% del total	44,8%	32,3%	77,2%
		Residuo corregido	4,8	-4,8	
	<12 meses	Recuento	24	60	84
		% dentro de Supervivencia LP	28,6%	71,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	12,7%	33,5%	22,8%
		% del total	6,5%	16,3%	22,8%
		Residuo corregido	-4,8	4,8	
Total		Recuento	189	179	368
		% dentro de Supervivencia LP	51,4%	48,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	51,4%	48,6%	100,0%

Tabla 93. Comparación de la SLP previa en GA y GB.

Chi cuadrado: 22,624

p-valor: 0,000002

Interpretación: existe diferencia significativa entre la SLP en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

SLP	Grupo con mayor porcentaje
> o = 12meses	A
<12meses	B

2. Porcentaje de la SLP previa en GA y GB.

La tabla 94 muestra el porcentaje de distribución de la SLP previa en GA y GB.

SLP	GA	GB
> o = 12meses	58,1%	58,1%
<12meses	28,6%	71,4%

Tabla 94. Porcentaje de la SLP previa en GA y GB.

La figura 70 muestra la distribución de la SLP previa en GA y GB.

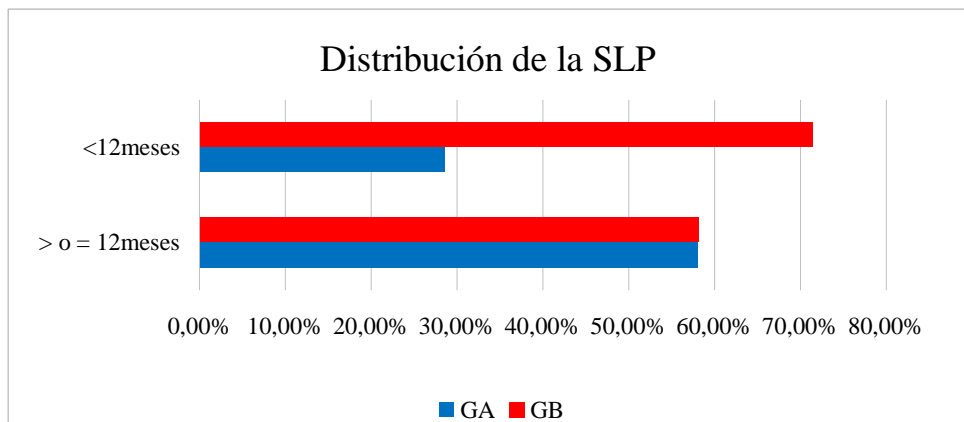


Figura 70. Distribución de la SLP previa en GA y GB.

26. PSADT: PSA DOUBLING TIME DURANTE TRATAMIENTO DE LA FASE HORMONOSENSIBLE EN MESES

En el grupo general tienen un PSADT ≤ 12 meses el 87,10% de los pacientes y PSADT > 12 meses el 10,22% de los pacientes. No hubo diferencias entre GA y GB ($p= 0,143$).

La tabla 95 muestra la distribución de la PSA DT previa en GA y GB.

PSA DT	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
PSA DT ≤ 12 meses	177	91,71	147	82,12	324	87,10
PSA DT > 12 meses	16	8,29	22	12,29	38	10,22
Total	193	100,00	169	94,41	362	97,31

Tabla 95. Distribución de la PSA DT previa en GA y GB.

La tabla 96 muestra la comparación de la PSA DT previa en GA y GB.

PSA DT			GA, n= 193	GB, n=179	Total
PSADT	PSA DT ≤ 12 meses	Recuento	177	147	324
		% dentro de PSADT	54,6%	45,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	91,7%	87,0%	89,5%
		% del total	48,9%	40,6%	89,5%
		Residuo corregido	1,5	-1,5	
	PSA DT > 12 meses	Recuento	16	22	38
		% dentro de PSADT	42,1%	57,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	8,3%	13,0%	10,5%
		% del total	4,4%	6,1%	10,5%
		Residuo corregido	-1,5	1,5	
Total		Recuento	193	169	362
		% dentro de PSADT	53,3%	46,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	53,3%	46,7%	100,0%

Tabla 96. Comparación de la PSA DT previa en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Chi cuadrado: 2,143

p-valor: 0,143

Interpretación: no existe diferencia significativa entre la PSA DT en grupos GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

PSA DT	Grupo con mayor porcentaje
PSA DT <=12 meses	A
PSA DT >12 meses	B

2. Porcentaje de la PSA DT previa en GA y GB.

La tabla 97 muestra el porcentaje de distribución de la PSA DT previa en GA y GB.

PSA DT	GA	GB
PSA DT <=12 meses	54,6%	45,4%
PSA DT >12 meses	42,1%	57,9%

Tabla 97. Porcentaje de la PSA DT previa en GA y GB.

La figura 71 muestra la distribución de la PSA DT previa en GA y GB.

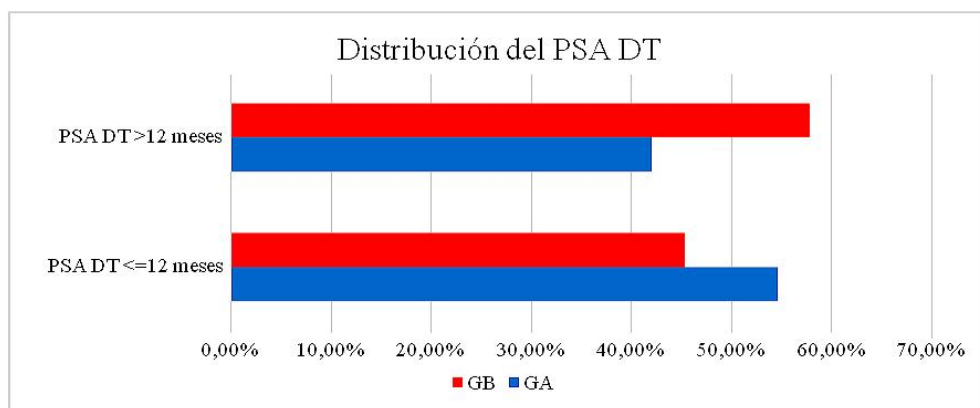


Figura 71. Distribución de la PSA DT previa en GA y GB.

-Variables en CPRC

27. TIEMPO EN MESES DESDE EL DIAGNÓSTICO DE CP HASTA PROGRESIÓN A CPRC

Se trataría de la supervivencia libre de progresión en fase localizada y metastásica hormonosensible (Tiempo **SLP CPHS**) sin estratificar.

La media del tiempo **SLP CPHS** fue 63,65 meses, SD 42,22, mediana 48,00, rango 3,00-216,00 (figura 72).

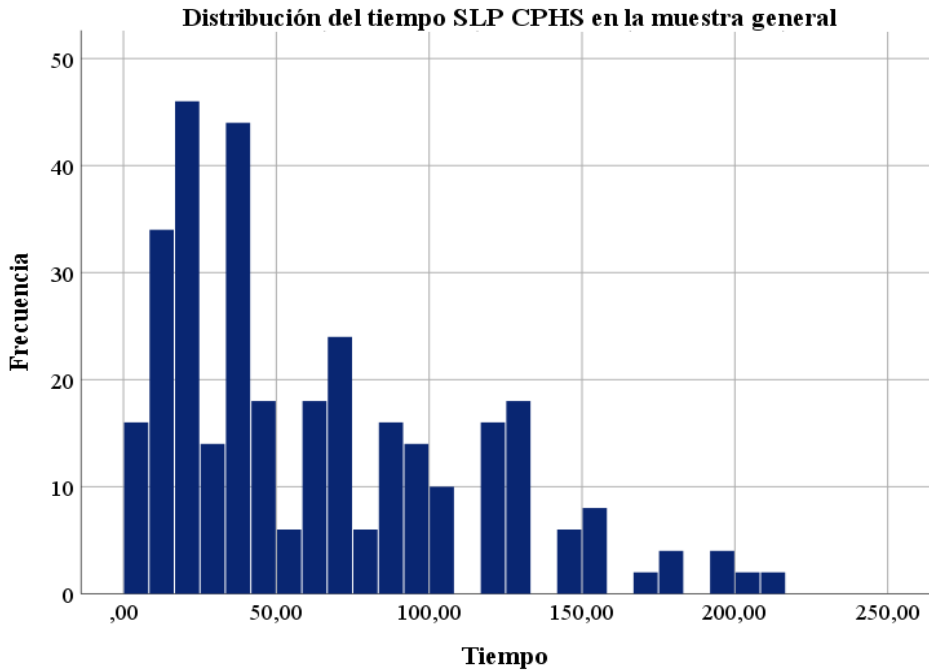


Figura 72. Tiempo SLP CPHS en la totalidad de los individuos.

La tabla 98 y la figura 73 muestran el tiempo SLP CPHS en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,164$).

Grupo	SLP CPHS, media	Sd	Mediana	Rango
GA	68,04	53,05	54,00	3,00-216,00
GB	57,39	42,58	41,00	4,00-173,00

Tabla 98. SLP CPHS en meses en GA y GB.

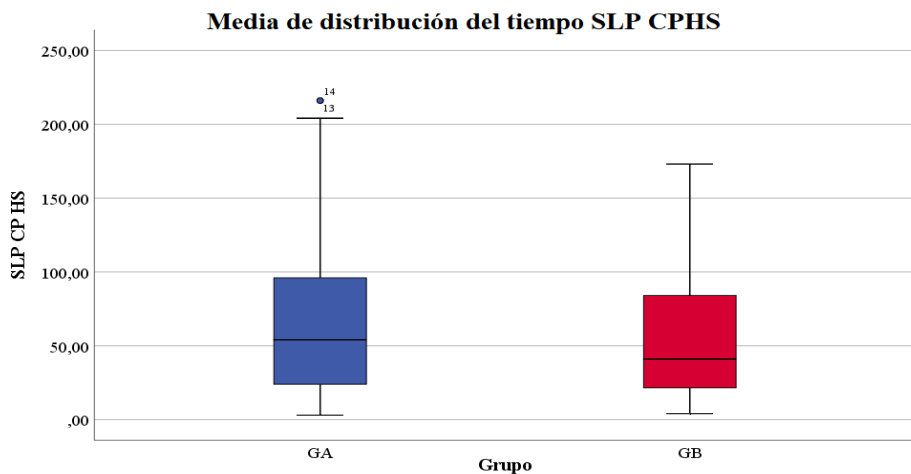


Figura 73. Media del tiempo SLP CPHS en meses en GA y GB.

28. MOTIVO DE PROGRESIÓN A CPRC EN GRUPOS GA Y GB

El 34 % de pacientes presentaron progresión bioquímica, el 3,3 % de pacientes presentaron progresión radiológica, el 62,7% tuvieron progresión bioquímica y progresión radiológica asociadas. Se encontraron **diferencias** entre ambos grupos, siendo en GA más frecuente la progresión bioquímica de forma aislada en el 39,4% de pacientes, pero en el grupo B fue más frecuente la presencia de progresión radiológica aislada en el 3,5% de los pacientes o bien ambas progresiones simultáneamente bioquímica y radiológica 71,7 % de pacientes del grupo B ($p=0,034$). Por lo tanto los pacientes de GB van a presentar una enfermedad más agresiva.

La tabla 99 muestra la distribución del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

Progresión a CPRC	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Progresión bioquímica	76	39,38	28	15,64	104	27,96
Progresión radiológica	6	3,11	4	2,23	10	2,69
Ambas	111	57,51	81	45,25	192	51,61
Total	193	100,00	113	63,13	306	82,26

Tabla 99. Distribución del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

La tabla 100 muestra la comparación del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

Motivo de progresión a CPRC			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Motivo CPRC	Progresión bioquímica	Recuento	76	28	104
		% dentro de Motivo CPRC	73,1%	26,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	39,4%	24,8%	34,0%
		% del total	24,8%	9,2%	34,0%
		Residuo corregido	2,6	-2,6	
	Progresión radiológica	Recuento	6	4	10
		% dentro de Motivo CPRC	60,0%	40,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	3,1%	3,5%	3,3%
		% del total	2,0%	1,3%	3,3%
		Residuo corregido	-2	2	
	Ambas	Recuento	111	81	192
		% dentro de Motivo CPRC	57,8%	42,2%	100,0%
% dentro de Grupo		57,5%	71,7%	62,7%	
% del total		36,3%	26,5%	62,7%	
Residuo corregido		-2,5	2,5		
Total	Recuento	193	113	306	
	% dentro de Motivo CPRC	63,1%	36,9%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	63,1%	36,9%	100,0%	

Tabla 100. Comparación del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

Chi cuadrado: 6,790

p-valor: 0,034

Interpretación: existe diferencia significativa entre el motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Progresión a CPRC	Grupo con mayor porcentaje
Progresión bioquímica	A
Progresión radiológica	B
Ambas	B

2. Porcentaje del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

La tabla 101 muestra el porcentaje de distribución del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

Progresión a CPRC	GA	GB
Progresión bioquímica	73,1%	26,9%
Progresión radiológica	60,0%	40,0%
Ambas	57,8%	42,2%

Tabla 101. Porcentaje del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

La figura 74 muestra la distribución del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

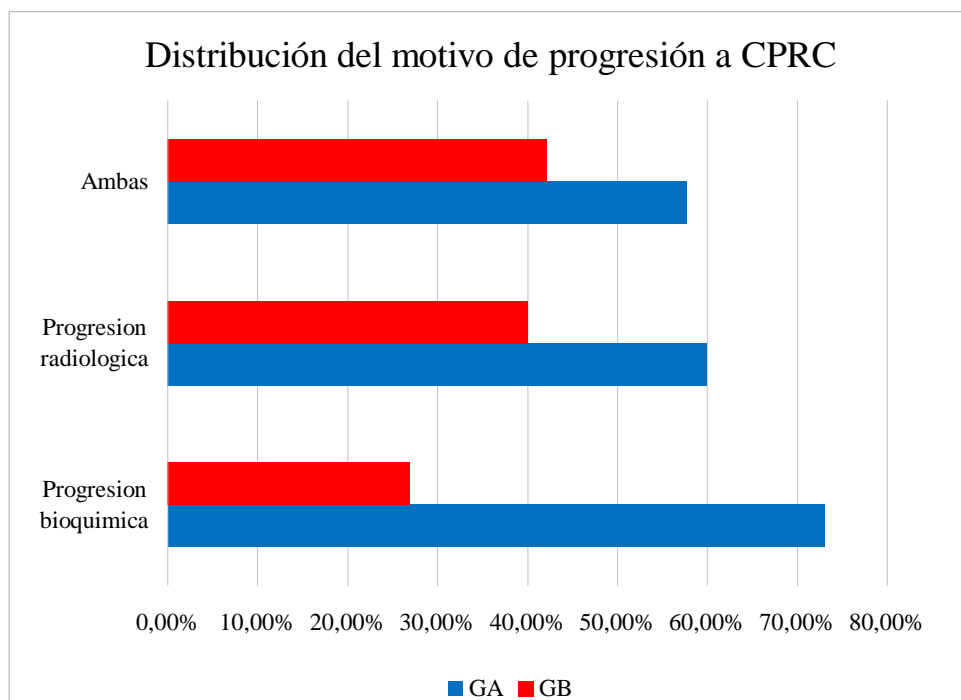


Figura 74. Distribución del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

29. PRESENCIA DE METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO INICIAL DE LA FASE DE CPRC

El 13,98% de los pacientes no tenía metástasis al diagnóstico de CPRC, frente al 75,27% de pacientes que sí tenía metástasis al diagnóstico. No existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,196$).

La tabla 102 muestra la distribución de presencia de metástasis en CPRC en GA y GB.

Presencia de metástasis en CPRC	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
CPRC M0	26	13,47	26	14,53	52	13,98
CPRC M+	167	86,53	113	63,13	280	75,27
Total	193	100,00	139	77,65	332	89,25

Tabla 102. Distribución de la presencia de la metástasis en CPRC en GA y GB.

La tabla 103 muestra la comparación de la presencia de la metástasis en CPRC en GA y GB.

Metástasis en CPRC		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
CPRC Mt	CPRC M0	Recuento	26	26	52
		% dentro de CPRC Mt	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	13,5%	18,7%	15,7%
		% del total	7,8%	7,8%	15,7%
		Residuo corregido	-1,3	1,3	
	CPRC M+	Recuento	167	113	280
		% dentro de CPRC Mt	59,6%	40,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	86,5%	81,3%	84,3%
		% del total	50,3%	34,0%	84,3%
		Residuo corregido	1,3	-1,3	
Total	Recuento	193	139	332	
	% dentro de CPRC Mt	58,1%	41,9%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	58,1%	41,9%	100,0%	

Tabla 103. Comparación presencia de la metástasis en CPRC en GA y GB.

Chi cuadrado: 1,675

p-valor: 0,196

Interpretación: No existe diferencia significativa entre el motivo de progresión a CPRC en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Presencia de metástasis en CPRC	Grupo con mayor porcentaje
CPRC M0	B
CPRC M+	A

2. Porcentaje de presencia de metástasis en CPRC en GA y GB.

La tabla 104 muestra el porcentaje de la presencia de metástasis en CPRC en GA y GB.

Presencia de metástasis en CPRC	GA	GB
CPRC M0	50,0%	50,0%
CPRC M+	59,6%	40,4%

Tabla 104. Porcentaje presencia de la metástasis en CPRC en GA y GB.

La figura 75 muestra la distribución de la presencia de metástasis en CPRC en GA y GB.

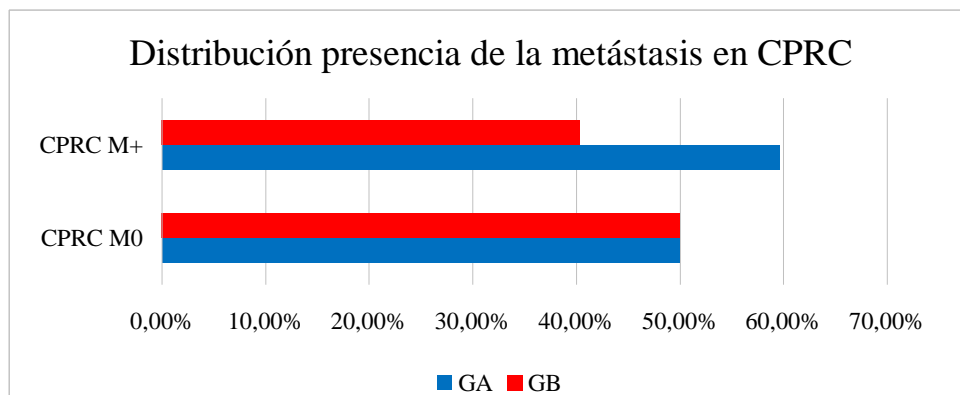


Figura 75. Distribución de la presencia de metástasis en CPRC en GA y GB.

30. LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS EN CPRC M+

En la muestra general el 32,26% presentaba metástasis óseas en fase de resistencia a castración, la localización ósea asociada a ganglionar en el 15,59%, localización exclusivamente ganglionar en el 4,30%, localización ósea asociada a ganglionar y visceral en el 2,69% de los pacientes, afectación locorregional más metástasis ganglionares en el 2,15% de los pacientes y por último localización ósea más visceral en el 1,61% de la muestra general. No se encontraron diferencias entre GA y GB ($p=0,403$).

La tabla 105 muestra la distribución de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

Localización de la metástasis en CPRC M+	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Ósea	95	49,22	25	12,95	120	32,26
Ganglionar	14	7,25	2	1,04	16	4,30
Ósea +ganglionar	44	22,80	14	7,25	58	15,59
Ósea +ganglionar+visceral	8	4,15	2	1,04	10	2,69
Locorregional+ganglionar	4	2,07	4	2,07	8	2,15
Ósea +Visceral	4	2,07	2	1,04	6	1,61
Total	169	87,56	49	25,39	218	58,60

Tabla 105. Distribución de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

IV. RESULTADOS

La tabla 106 muestra la comparación de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

Localización de la metástasis en CPRC M+		GA, n=193	GB, n=179	Total	
Localización MT	Ósea	Recuento	95	25	120
		% dentro de Localización MT	79,2%	20,8%	100,0%
		% dentro de Grupo	56,2%	51,0%	55,0%
		% del total	43,6%	11,5%	55,0%
		Residuo corregido	,6	-,6	
	Ganglionar	Recuento	14	2	16
		% dentro de Localización MT	87,5%	12,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	8,3%	4,1%	7,3%
		% del total	6,4%	0,9%	7,3%
		Residuo corregido	1,0	-1,0	
	Ósea+ganglionar	Recuento	44	14	58
		% dentro de Localización MT	75,9%	24,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	26,0%	28,6%	26,6%
		% del total	20,2%	6,4%	26,6%
		Residuo corregido	-,4	,4	
	Ósea+ganglionar+visceral	Recuento	8	2	10
		% dentro de Localización MT	80,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	4,7%	4,1%	4,6%
		% del total	3,7%	0,9%	4,6%
		Residuo corregido	,2	-,2	
Locorregional+ganglionar	Recuento	4	4	8	
	% dentro de Localización MT	50,0%	50,0%	100,0%	
	% dentro de Grupo	2,4%	8,2%	3,7%	
	% del total	1,8%	1,8%	3,7%	
	Residuo corregido	-1,9	1,9		
Ósea+Visceral	Recuento	4	2	6	
	% dentro de Localización MT	66,7%	33,3%	100,0%	
	% dentro de Grupo	2,4%	4,1%	2,8%	
	% del total	1,8%	0,9%	2,8%	
	Residuo corregido	-,6	,6		
Total	Recuento	169	49	218	
	% dentro de Localización MT	77,5%	22,5%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	77,5%	22,5%	100,0%	

Tabla 106. Comparación de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

Chi cuadrado: 5,111

p-valor: 0,403

Interpretación: no existe diferencia significativa entre la localización de la metástasis en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Localización de la metástasis en CPRC M+	Grupo con mayor porcentaje
Ósea	A
Ganglionar	A
Ósea+ganglionar	B
Ósea+ganglionar+visceral	A
Locorregional+ganglionar	B
Ósea+Visceral	B

2. Porcentaje de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

La tabla 107 muestra el porcentaje de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

Localización de la metástasis en CPRC M+	GA	GB
Ósea	79,2%	20,8%
Ganglionar	87,5%	12,5%
Ósea+ganglionar	75,9%	24,1%
Ósea+ganglionar+visceral	80,0%	20,0%
Locorregional+ganglionar	50,0%	50,0%
Ósea+Visceral	66,7%	33,3%

Tabla 107. Porcentaje de la localización de la metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

La figura 76 muestra la distribución de la localización de la metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

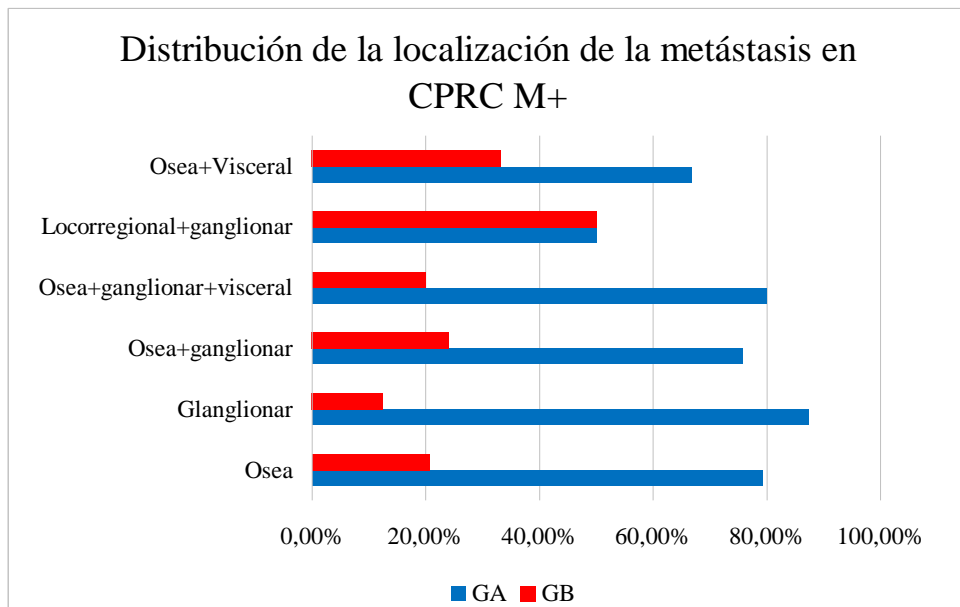


Figura 76. Distribución de la localización de la metástasis en CPRC M+ en GA y GB.

31. NÚMERO DE METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO CPRC M+

Respecto a carga metastásica en pacientes con CPRC M+ (número de metástasis al diagnóstico en esta fase), la media del número de metástasis fue 6.80, SD 5.23, mediana 6.00, rango 0-28 (figura 77).

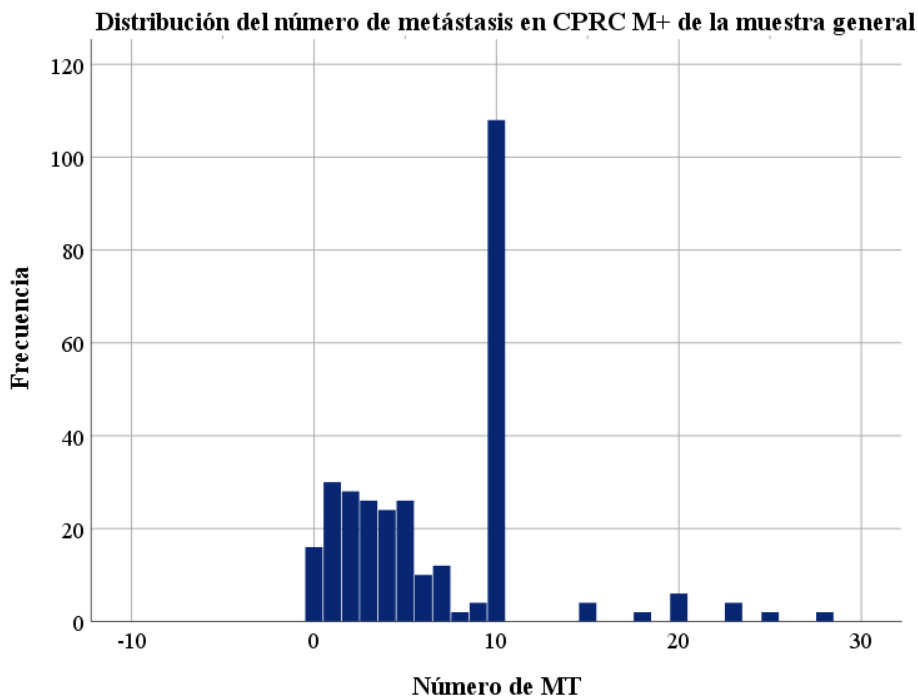


Figura 77. Número de metástasis en la totalidad de los individuos.

Se encontraron **diferencias** entre GA y GB ($p=0,0068$) siendo inferior el número de metástasis en GA, con una media de 6,79 metástasis, frente a una media de 6,81 metástasis en GB. GB tiene una SD de 6,84 y GA tiene una SD de 3,49, la mediana de GA fue de 2, el rango de 1 a 10 y en grupo B la mediana fue de 4 y el rango de 1 a 28.

La tabla 108 y la figura 78 muestran el número de metástasis en GA y GB. Fue inferior en GA ($p=0,0068$).

Grupo	Número de metástasis al diagnóstico CPRC M+, media	Sd	Mediana	Rango
GA	6,79	3,49	2,00	1-10
GB	6,81	6,84	4,00	1-28

Tabla 108. Número de metástasis al diagnóstico CPRC +

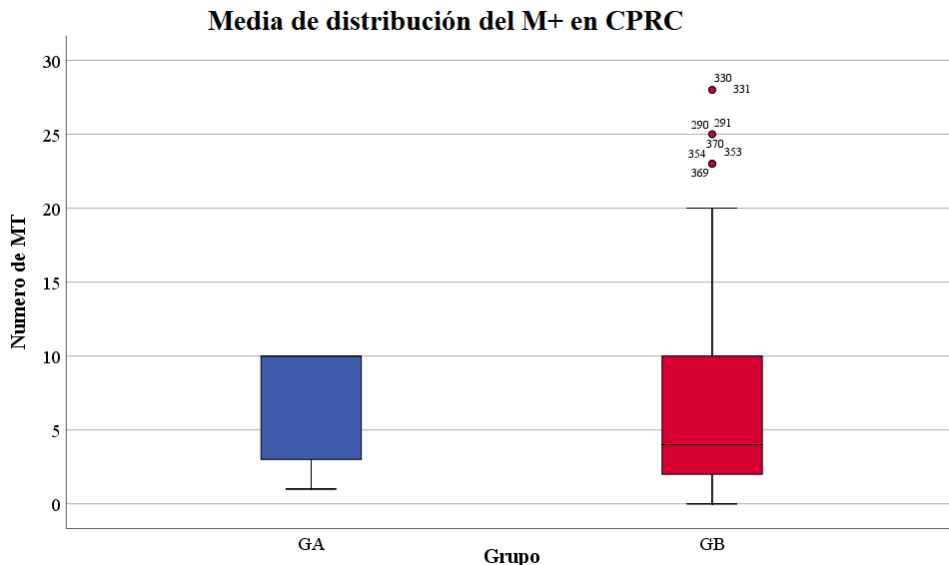


Figura 78. Media del número de metástasis en GA y GB.

32. PRESENCIA DE METÁSTASIS VISCERALES AL DIAGNÓSTICO DE CPRC

El 76,88% de los pacientes no tenía metástasis viscerales al diagnóstico de la fase de resistencia a castración, frente a un 7,53% de pacientes que sí las presentaba. No hubo diferencias entre GA y GB ($p=0,131$).

La tabla 109 muestra la distribución de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

Metástasis visceral en CPRC	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
No	165	85,49	121	62,69	286	76,88
Si	12	6,22	16	8,29	28	7,53
Total	177	91,71	137	70,98	314	84,41

Tabla 109. Distribución de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

La tabla 110 muestra la comparación de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Metástasis visceral		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
MT visceral	No	Recuento	165	121	286
		% dentro de MTvisceral	57,7%	42,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	93,2%	88,3%	91,1%
		% del total	52,5%	38,5%	91,1%
		Residuo corregido	1,5	-1,5	
	Si	Recuento	12	16	28
		% dentro de MTvisceral	42,9%	57,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	6,8%	11,7%	8,9%
		% del total	3,8%	5,1%	8,9%
		Residuo corregido	-1,5	1,5	
Total		Recuento	177	137	314
		% dentro de MTvisceral	56,4%	43,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	56,4%	43,6%	100,0%

Tabla 110. Comparación de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

Chi cuadrado: 2,282

p-valor: 0,131

Interpretación: no existe diferencia significativa de la presencia de metástasis visceral en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Metástasis visceral en CPRC	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

2. Porcentaje de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

La tabla 111 muestra el porcentaje de distribución de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

Metástasis visceral en CPRC	GA	GB
No	57,7%	42,3%
Si	42,9%	57,1%

Tabla 111. Porcentaje de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

La figura 79 muestra la distribución de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

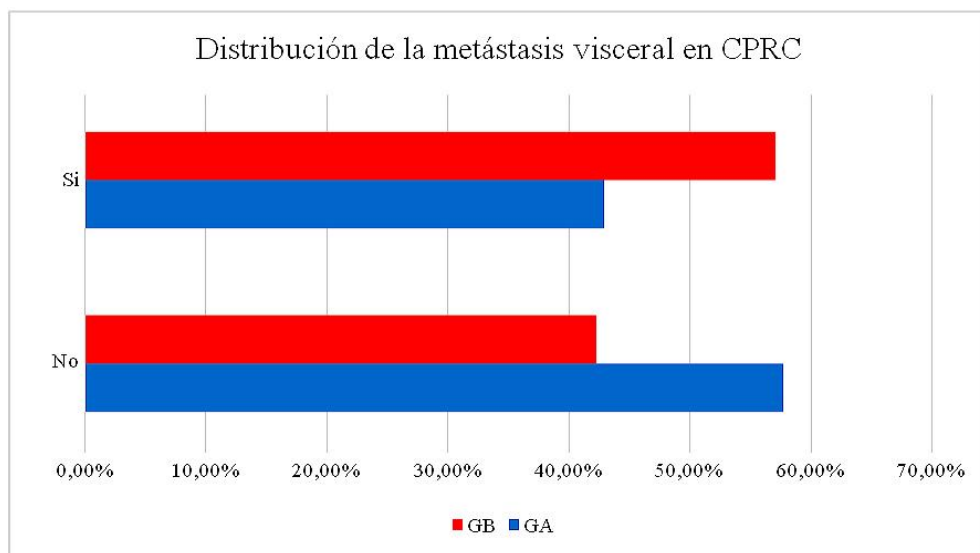


Figura 79. Distribución de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.

33. PACIENTES OLIGOMETASTÁSICOS (≤ 3 METÁSTASIS) AL DIAGNÓSTICO DE CPRC

En el grupo general los pacientes que presentaban >3 metástasis (no oligometastásicos) correspondían al 56,45% de la muestra y los pacientes considerados oligometastásicos correspondían al 26,34%. Encontramos **diferencias** estadísticamente significativas entre GA y GB. En el GA los pacientes oligometastásicos eran el 25,7%, mientras que en GB el 39,4 eran oligometastásicos. ($P=0,0103$)

La tabla 112 muestra la distribución de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

Oligometástasis en CPRC	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
No	127	65,80	83	43,01	210	56,45
Si	44	22,80	54	27,98	98	26,34
Total	171	88,60	137	70,98	308	82,80

Tabla 112. Distribución de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

La tabla 113 muestra la comparación de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Oligometástasis en CPRC			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Oligometastásico	No	Recuento	127	83	210
		% dentro de Oligometastásico	60,5%	39,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	74,3%	60,6%	68,2%
		% del total	41,2%	26,9%	68,2%
		Residuo corregido	2,6	-2,6	
	Si	Recuento	44	54	98
		% dentro de Oligometastásico	44,9%	55,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	25,7%	39,4%	31,8%
		% del total	14,3%	17,5%	31,8%
		Residuo corregido	-2,6	2,6	
Total		Recuento	171	137	308
		% dentro de Oligometastásico	55,5%	44,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	55,5%	44,5%	100,0%

Tabla 113. Comparación de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

Chi cuadrado: 6,566

p-valor: 0,0103

Interpretación: existe diferencia significativa entre la presencia de oligometástasis en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Oligometástasis en CPRC	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

2. Porcentaje de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

La tabla 114 muestra el porcentaje de distribución de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

Oligometástasis en CPRC	GA	GB
No	60,5%	39,5%
Si	44,9%	55,1%

Tabla 114. Porcentaje de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

La figura 80 muestra la distribución de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

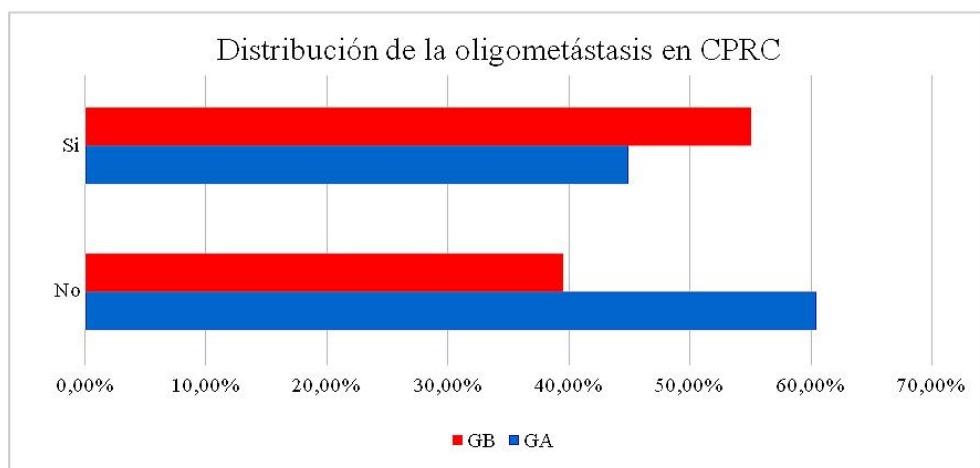


Figura 80. Distribución de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.

34. TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS (TTO MTS)

El uso de radioterapia para el tratamiento de las metástasis en la muestra general, corresponde al 27,96% de los pacientes, frente a un 49,96% que no recibieron tratamiento alguno para las metástasis. Se encontraron **diferencias** entre GA y GB ($p=0,00004$), en GA sólo se trataron las metástasis con radioterapia en el 12,44% de los pacientes, frente al 41,45 % en GB.

La tabla 115 muestra la distribución del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

Tratamiento de metástasis	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Sin tratamiento	147	76,17	37	19,17	184	49,46
Radioterapia	24	12,44	80	41,45	104	27,96
Total	171	88,60	117	60,62	288	77,42

Tabla 115. Distribución del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

La tabla 116 muestra la comparación del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Tratamiento de metástasis			GA, n= 193	GB, n=179	Total
TtoMT	Sin tratamiento	Recuento	147	37	184
		% dentro de TtoMT	79,9%	20,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	86,0%	31,6%	63,9%
		% del total	51,0%	12,8%	63,9%
		Residuo corregido	9,4	-9,4	
	RT	Recuento	24	80	104
		% dentro de TtoMT	23,1%	76,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	14,0%	68,4%	36,1%
		% del total	8,3%	27,8%	36,1%
		Residuo corregido	-9,4	9,4	
Total		Recuento	171	117	288
		% dentro de TtoMT	59,4%	40,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	59,4%	40,6%	100,0%

Tabla 116. Comparación del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

Chi cuadrado: 88,916

p-valor: 0,00004

Interpretación: existe diferencia significativa entre el tratamiento de la metástasis en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Tratamiento de metástasis	Grupo con mayor porcentaje
Sin tratamiento	A
Radioterapia	B

2. Porcentaje del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

La tabla 117 muestra el porcentaje de distribución del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

Tratamiento de metástasis	GA	GB
Sin tratamiento	79,9%	20,1%
Radioterapia	23,1%	76,9%

Tabla 117. Porcentaje del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

La figura 81 muestra la distribución del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

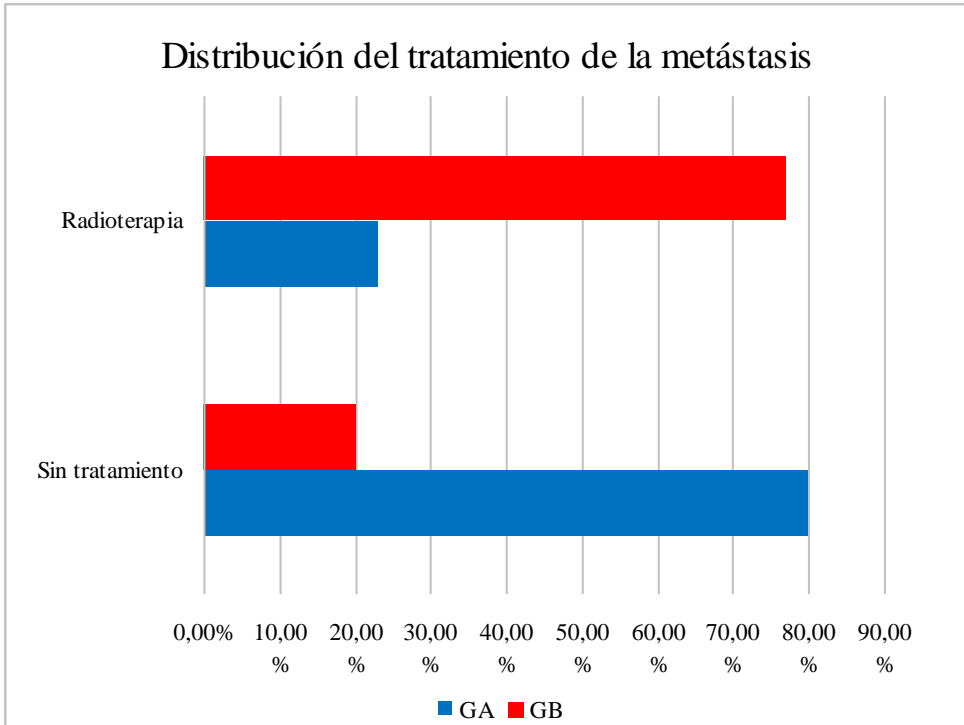


Figura 81. Distribución del tratamiento de la metástasis en GA y GB.

35. CLÍNICA AL INICIO DE CPRC

Son asintomáticos el 63,7% de los pacientes y sintomáticos el 26,3%. No hay diferencias significativas entre GA y GB ($p=0.254$).

La tabla 118 muestra la distribución de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

Clínica al inicio del CPRC	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Asintomático	147	76,17	127	65,80	274	73,66
Sintomático	46	23,83	52	26,94	98	26,34
Total	193	100,00	179	92,75	372	100,00

Tabla 118. Distribución de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

La tabla 119 muestra la comparación de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Clínica al inicio del CPRC			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Clínica inicial CPRC	Asintomático	Recuento	147	127	274
		% dentro de Clínica inicial CPRC	53,6%	46,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	76,2%	70,9%	73,7%
		% del total	39,5%	34,1%	73,7%
	Residuo corregido	1,1	-1,1		
	Sintomático	Recuento	46	52	98
		% dentro de Clínica inicial CPRC	46,9%	53,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	23,8%	29,1%	26,3%
		% del total	12,4%	14,0%	26,3%
		Residuo corregido	-1,1	1,1	
Total		Recuento	193	179	372
% dentro de Clínica inicial CPRC	51,9%	48,1%	100,0%		
% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%		
% del total	51,9%	48,1%	100,0%		

Tabla 119. Comparación de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

Chi cuadrado: 1,302

p-valor: 0,254

Interpretación: no existe diferencia significativa entre la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Clínica al inicio del CPRC	Grupo con mayor porcentaje
Asintomático	A
Sintomático	B

2.-Porcentaje de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

La tabla 120 muestra el porcentaje de distribución de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

Clínica al inicio del CPRC	GA	GB
Asintomático	53,6%	46,4%
Sintomático	46,9%	53,1%

Tabla 120. Porcentaje de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

La figura 82 muestra la distribución de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

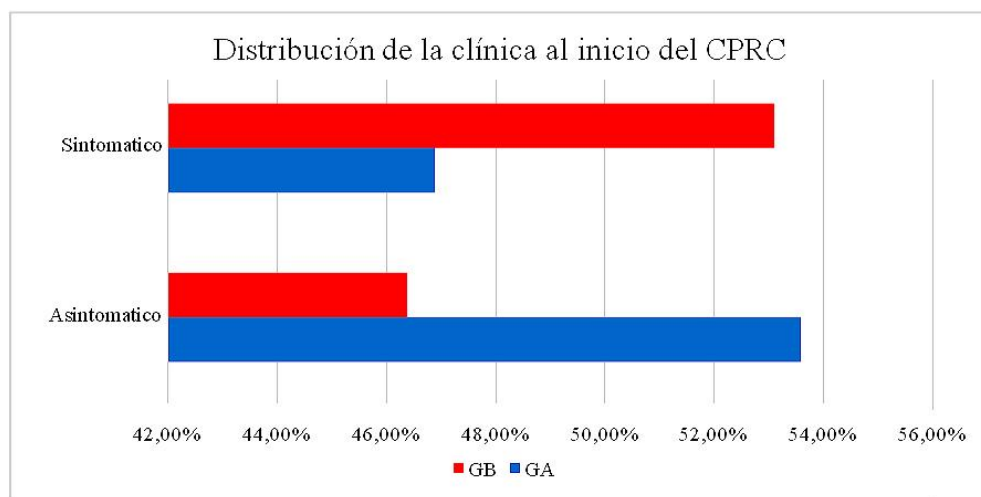


Figura 82. Distribución de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.

36. DOLOR AL DIAGNÓSTICO DE CPRC

No tienen dolor al diagnóstico de CPRC el 74,2% de pacientes y sí presentan dolor el 25,8% de pacientes. Se encontraron **diferencias** significativas entre ambos grupos, siendo más frecuente el dolor al diagnóstico de CPRC en GA, con un 32,1% de los pacientes, frente a GB con un 17,62% de los pacientes ($p=0,004$). Los pacientes que más viven tenían más dolor al diagnóstico de CPRC.

La tabla 121 muestra la distribución del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

Dolor al diagnóstico de CPRC	GA, n= 193	% de grupo	% total	GB, n=179	% de grupo	% total	Total
Asintomático	131	67,88	35,22	145	75,13	38,98	276
Sintomático	62	32,12	16,67	34	17,62	9,14	96
Total	193	100,00	51,88	179	92,75	48,12	372

Tabla 121. Distribución del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

La tabla 122 muestra la comparación del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Dolor al diagnóstico de CPRC			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Dolordx CPRC	Asintomático	Recuento	131	145	276
		% dentro de Dolordx CPRC	47,5%	52,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	67,9%	81,0%	74,2%
		% del total	35,2%	39,0%	74,2%
		Residuo corregido	-2,9	2,9	
	Sintomático	Recuento	62	34	96
		% dentro de DolordxCPRC	64,6%	35,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	32,1%	19,0%	25,8%
		% del total	16,7%	9,1%	25,8%
		Residuo corregido	2,9	-2,9	
Total	Recuento		193	179	372
	% dentro de DolordxCPRC		51,9%	48,1%	100,0%
	% dentro de Grupo		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		51,9%	48,1%	100,0%

Tabla 122. Comparación del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

Chi cuadrado: 8,362

p-valor: 0,004

Interpretación: existe diferencia significativa entre el dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

1.-Porcentaje de grupos:

Dolor al diagnóstico de CPRC	Grupo con mayor porcentaje
Asintomático	B
Sintomático	A

2. Porcentaje del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

La tabla 123 muestra el porcentaje de distribución del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

Dolor al diagnóstico de CPRC	GA	GB
Asintomático	47,5%	52,5%
Sintomático	64,6%	35,4%

Tabla 123. Porcentaje del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

La figura 83 muestra la distribución del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

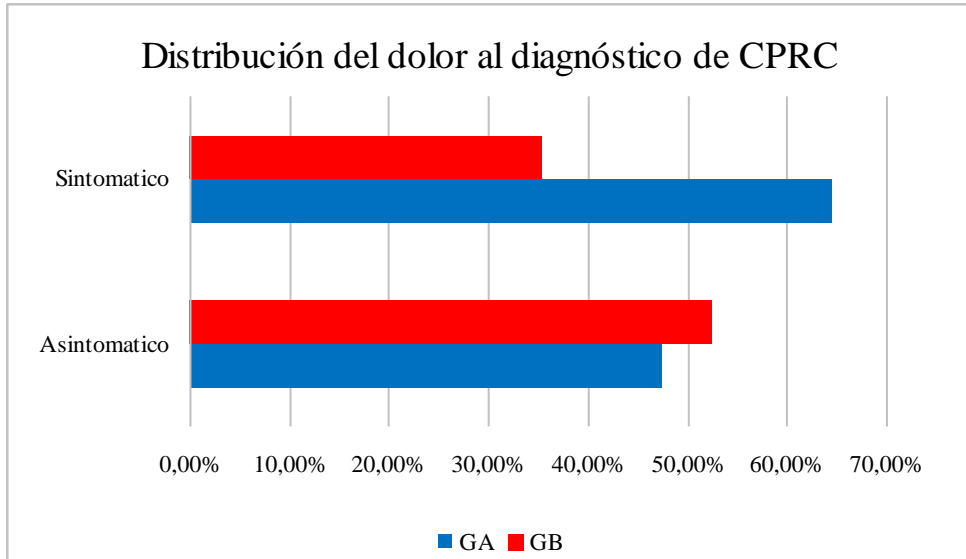


Figura 83. Distribución del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

37. USO DE MÓRFICO AL DIAGNÓSTICO DE CPRC

No se utilizaron mórficos al diagnóstico de CPRC en el 86,02 % y sí en el 13,44 % de los pacientes de la muestra general. No hubo diferencias entre GA y GB ($p=0,954$).

La tabla 124 muestra la distribución del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

Uso de mórfico al diagnóstico de CPRC	GA, n= 193	%	GB, n=179	%	Total	%
No	165	85,49	155	80,31	320	86,02
Si	26	13,47	24	12,44	50	13,44
Total	191	98,96	179	92,75	370	99,46

Tabla 124. Distribución del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

La tabla 125 muestra la comparación del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Uso de mórfico al diagnóstico de CPRC			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Mórfico dolor en CPRC	No	Recuento	165	155	320
		% dentro de Mórfico dolor en CPRC	51,6%	48,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	86,4%	86,6%	86,5%
		% del total	44,6%	41,9%	86,5%
		Residuo corregido	-,1	,1	
	Si	Recuento	26	24	50
		% dentro de Mórfico dolor en CPRC	52,0%	48,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	13,6%	13,4%	13,5%
		% del total	7,0%	6,5%	13,5%
		Residuo corregido	,1	-,1	
Total	Recuento	191	179	370	
	% dentro de Mórfico dolor en CPRC	51,6%	48,4%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	51,6%	48,4%	100,0%	

Tabla 125. Comparación del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

Chi cuadrado: 0,003

p-valor: 0,954

Interpretación: No existe diferencia significativa entre el uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Uso de mórfico al diagnóstico de CPRC	Grupo con mayor porcentaje
No	B
Si	A

2. Porcentaje del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

La tabla 126 muestra el porcentaje de distribución del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

Uso de mórfico al diagnóstico de CPRC	GA	GB
No	51,6%	48,4%
Si	52,0%	48,0%

Tabla 126. Porcentaje del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

La figura 84 muestra la distribución del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

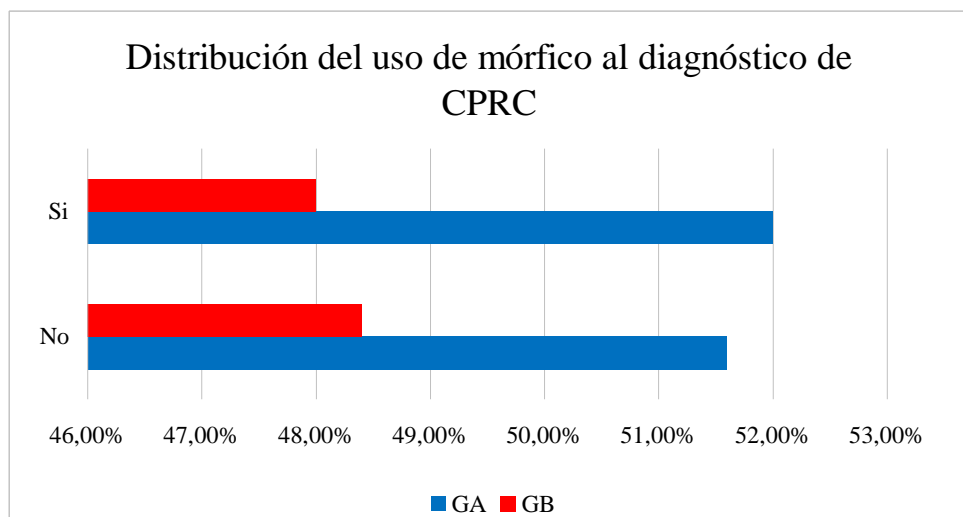


Figura 84. Distribución del uso de mórfico al diagnóstico de CPRC en GA y GB.

38. TRATAMIENTO INICIAL DEL CPRC (1ª línea)

Recibieron abiraterona con prednisona el 66,67 % de los pacientes, enzalutamida el 17,74% de los pacientes, docetaxel el 8,06% de los pacientes y radio 223 el 1,08% de los pacientes. Sí hubo diferencias entre GA y GB, encontrándose en GB una mayor frecuencia de uso de docetaxel en primera línea, en el 12,44% de los pacientes. Sin embargo, el resto de tratamientos iniciales fueron más frecuentes en GA: abiraterona con prednisona en el 68,91% de los pacientes, enzalutamida en el 17,62 % de los pacientes y radio 223 en el 2,07 % de los pacientes.

La tabla 127 muestra la distribución del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

Tratamiento inicial del CPRC	GA, n= 193	%	GB, n=179	%	Total	Total %
AC ABIRATERONA+PREDNISONA	133	68,91	115	59,59	248	66,67
ENZALUTAMIDA	34	17,62	32	16,58	66	17,74
DOCETAXEL	6	3,11	24	12,44	30	8,06
RADIO 223	4	2,07	0	0,00	4	1,08
Total	177	91,71	171	88,60	348	93,55

Tabla 127. Distribución del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

La tabla 128 muestra la comparación del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Tratamiento inicial del CPRC		GA, n=193	GB, n=179	Total	
TTO inicial CPRC	AC ABIRATERONA+ PREDNISONA	Recuento	133	115	248
		% dentro de TTOinicialCPRC	53,6%	46,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	75,1%	67,3%	71,3%
		% del total	38,2%	33,0%	71,3%
		Residuo corregido	1,6	-1,6	
	ENZALUTAMIDA	Recuento	34	32	66
		% dentro de TTOinicialCPRC	51,5%	48,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	19,2%	18,7%	19,0%
		% del total	9,8%	9,2%	19,0%
		Residuo corregido	,1	-,1	
	DOCETAXEL	Recuento	6	24	30
		% dentro de TTOinicialCPRC	20,0%	80,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	3,4%	14,0%	8,6%
		% del total	1,7%	6,9%	8,6%
		Residuo corregido	-3,5	3,5	
	RADIO 223	Recuento	4	0	4
		% dentro de TTOinicialCPRC	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	2,3%	0,0%	1,1%
		% del total	1,1%	0,0%	1,1%
		Residuo corregido	2,0	-2,0	
Total		Recuento	177	171	348
		% dentro de TTOinicialCPRC	50,9%	49,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	50,9%	49,1%	100,0%

Tabla 128. Comparación del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

Chi cuadrado: 16,068

p-valor: 0,001

Interpretación: existe diferencia significativa entre el tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Tratamiento inicial del CPRC	Grupo con mayor porcentaje
AC ABIRATERONA+PREDNISONA	A
ENZALUTAMIDA	A
DOCETAXEL	B
RADIO 223	A

2. Porcentaje del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

La tabla 129 muestra el porcentaje de distribución del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

Tratamiento inicial del CPRC	GA	GB
AC ABIRATERONA+PREDNISONA	53,6%	46,4%
ENZALUTAMIDA	51,5%	48,5%
DOCETAXEL	20,0%	80,0%
RADIO 223	100,0%	0,0%

Tabla 129. Porcentaje del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

La figura 85 muestra la distribución del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

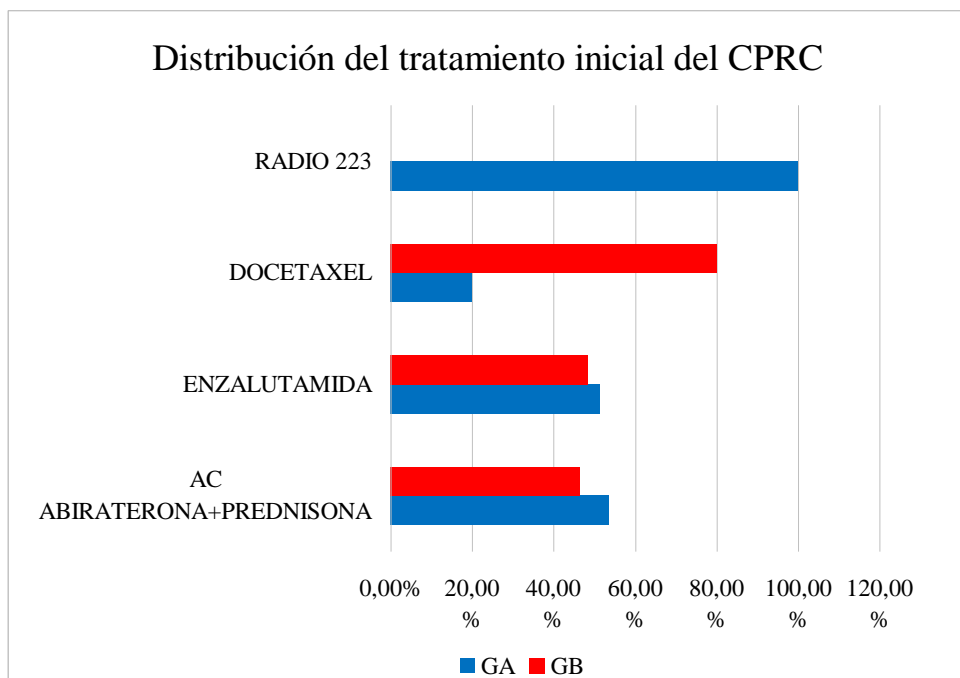


Figura 85. Distribución del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.

39. SLP 1 LINEA (MESES): tiempo de supervivencia libre de progresión a la primera línea en meses.

La media del tiempo SLP1 fue 20.52, SD 17.89, mediana 13.00, rango 1.00-79.00.

La tabla 130 y la figura 86 muestran el tiempo SLP1 en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,355$).

Grupo	tiempo SLP1, media	Sd	Mediana	Rango
GA	20,59	18,07	14,00	1,00-79,00
GB	20,45	17,75	13,00	1,50-79,00

Tabla 130. Tiempo SLP1 en GA y GB.

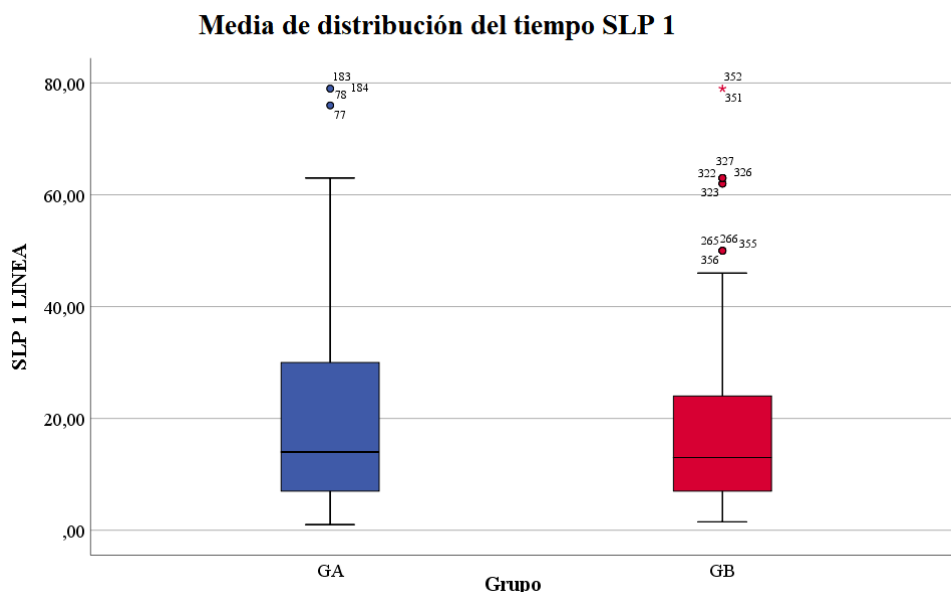


Figura 86. Media del tiempo SLP1 en GA y GB.

40. VALORACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL CON LA ESCALA ECOG CON LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: BASAL, 3 MESES Y FIN DE TRATAMIENTO

La puntuación de la ECOG basal se evaluó en el 99,46 % de los pacientes, la puntuación a los 3 meses se evaluó en el 94,09 % de los pacientes y la puntuación al final del tratamiento en el 80,65% de los pacientes. No existen diferencias entre GA y GB ($p=0,624$).

La tabla 131 muestra la distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB.

ECOG primera línea de tratamiento	GA, n= 193	%	GB, n=179	%	Total	Total %
ECOG basal	191	98,96	179	92,75	370	99,46
ECOG a los 3 meses	181	93,78	169	87,56	350	94,09
ECOG fin tratamiento	145	75,13	155	80,31	300	80,65
Total	517	NA	503	NA	1020	NA

Tabla 131. Distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB.

La tabla 132 muestra la comparación de la distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB.

ECOG primera línea de tratamiento		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
ECOG mes	ECOG basal	Recuento	191	179	370
		% dentro de ECOG mes	51,6%	48,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	36,9%	35,6%	36,3%
		% del total	18,7%	17,5%	36,3%
	Residuo corregido	,5	-,5		
	ECOG a los 3 meses	Recuento	181	169	350
		% dentro de ECOG mes	51,7%	48,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	35,0%	33,6%	34,3%
		% del total	17,7%	16,6%	34,3%
	Residuo corregido	,5	-,5		
	ECOG fin tratamiento	Recuento	145	155	300
		% dentro de ECOG mes	48,3%	51,7%	100,0%
% dentro de Grupo		28,0%	30,8%	29,4%	
% del total		14,2%	15,2%	29,4%	
Residuo corregido	-1,0	1,0			
Total	Recuento	517	503	1020	
	% dentro de ECOG mes	50,7%	49,3%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	50,7%	49,3%	100,0%	

Tabla 132. Comparación de la distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB.

Chi cuadrado: 0,942

p-valor: 0,624

Interpretación: no existen diferencias significativas del ECOG en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

ECOG	Grupo con mayor porcentaje
ECOG basal	A
ECOG a los 3 meses	A
ECOG fin tratamiento	B

2. Porcentaje del ECOG en GA y GB.

La tabla 133 muestra el porcentaje de la distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB.

ECOG	GA	GB
ECOG basal	51,6%	48,4%
ECOG a los 3 meses	51,7%	48,3%
ECOG fin tratamiento	48,3%	51,7%

Tabla 133. Porcentaje de la distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB.

La figura 87 muestra la distribución del ECOG en GA y GB.

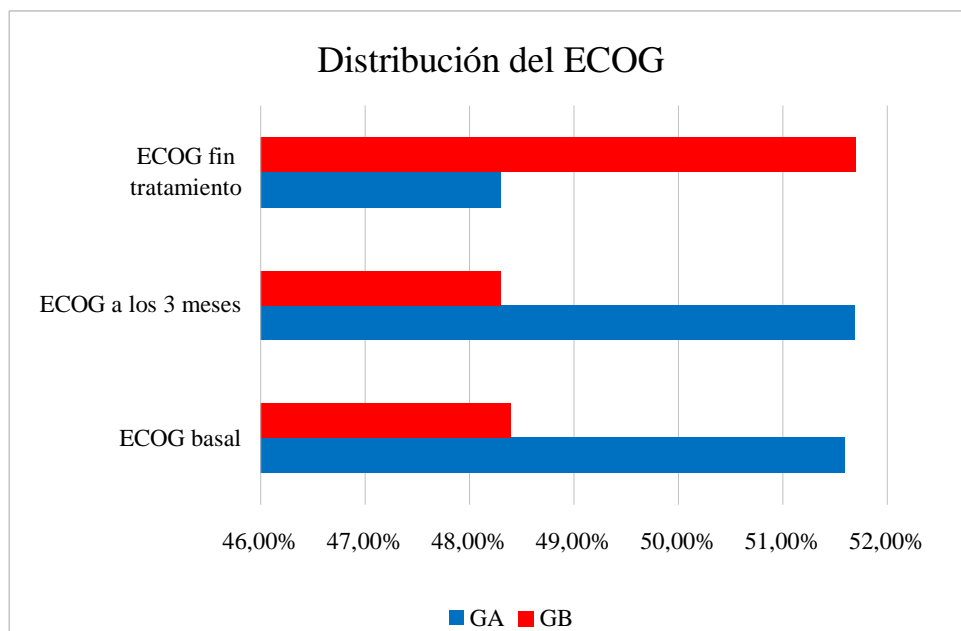


Figura 87. Distribución del ECOG en GA y GB.

40.1. Puntuación ECOG con la primera línea de tratamiento

En la muestra general están completamente activos el 60,98%, restringidos en la actividad física extrema el 31,96 % y son capaces de autocuidado e incapaces para trabajar el 7,06% de los pacientes. Sí hay **diferencias** entre GA y GB ($p=0,005$): es más frecuente en GB que los pacientes se encuentren completamente activos 66% y en GA es más frecuente que estén restringidos en actividad física extrema (36,17%) y que sean capaces de autocuidado pero incapaces de trabajar (7,74%).

La tabla 134 muestra la distribución de la puntuación ECOG en GA y GB.

ECOG puntuaciones	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Completamente activo	290	56,09	332	66,00	622	60,98
Restringido en actividad física extrema	187	36,17	139	27,63	326	31,96
Capaz de autocuidado, incapaz para trabajar	40	7,74	32	6,36	72	7,06
Total	517	50,69	503	49,31	1020	100,00

Tabla 134. Distribución del ECOG en GA y GB.

La tabla 135 muestra la comparación de la puntuación ECOG en GA y GB.

ECOG puntuaciones		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
ECOG puntuación	Completamente activo	Recuento	290	332	622
		% dentro de ECOG puntuación	46,6%	53,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	56,1%	66,0%	61,0%
		% del total	28,4%	32,5%	61,0%
		Residuo corregido	-3,2	3,2	
	Restringido en actividad física extrema	Recuento	187	139	326
		% dentro de ECOG puntuación	57,4%	42,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	36,2%	27,6%	32,0%
		% del total	18,3%	13,6%	32,0%
		Residuo corregido	2,9	-2,9	
	Capaz de autocuidado, incapaz para trabajar	Recuento	40	32	72
		% dentro de ECOG puntuación	55,6%	44,4%	100,0%
% dentro de Grupo		7,7%	6,4%	7,1%	
% del total		3,9%	3,1%	7,1%	
Residuo corregido		,9	-,9		
Total		Recuento	517	503	1020
		% dentro de ECOG puntuación	50,7%	49,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	50,7%	49,3%	100,0%

Tabla 135. Comparación del ECOG en GA y GB.

Chi cuadrado: 10,602

p-valor: 0,005

Interpretación: existen diferencias significativas del ECOG en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

IV. RESULTADOS

ECOG puntuaciones	Grupo con mayor porcentaje
Completamente activo	B
Restringido en actividad física extrema	A
Capaz de autocuidado, incapaz para trabajar	A

2.-Porcentaje del ECOG en GA y GB.

La tabla 136 muestra el porcentaje de la puntuación ECOG en GA y GB.

ECOG puntuaciones	GA	GB
Completamente activo	46,6%	53,4%
Restringido en actividad física extrema	57,4%	42,6%
Capaz de autocuidado, incapaz para trabajar	55,6%	44,4%

Tabla 136. Porcentaje del ECOG en GA y GB.

La figura 88 muestra la distribución de la ECOG en GA y GB.

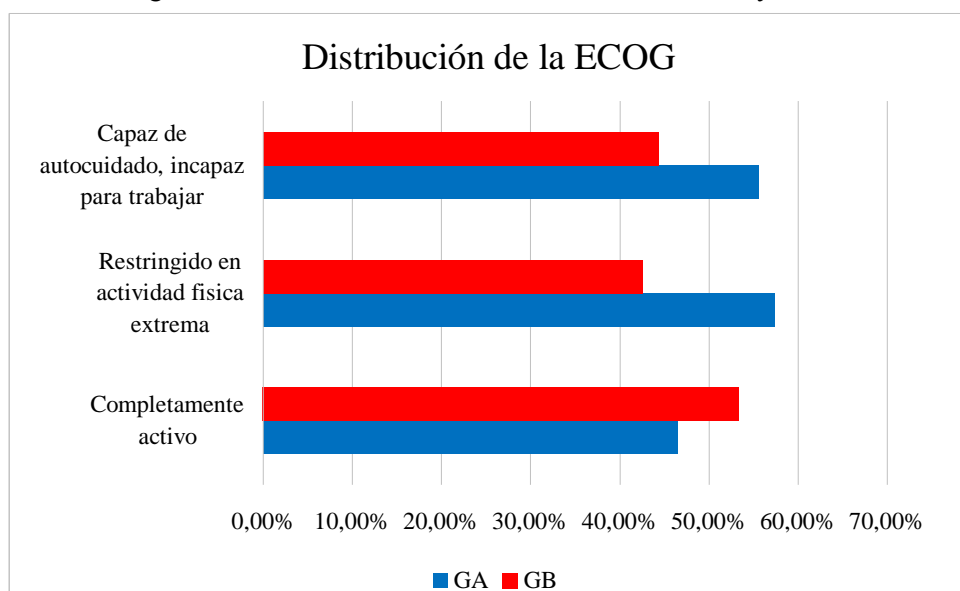


Figura 88. Distribución del ECOG en GA y GB.

41. VALORACIÓN DEL DOLOR CON LA ESCALA EVA CON LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: BASAL, 3 MESES Y FIN DE TRATAMIENTO

El número de pacientes evaluados mediante la EVA en fase basal (antes de iniciar el primer tratamiento hormonal de segunda generación) fue 34,2 %, a los 3 meses del inicio en el 33,7% y al final del tratamiento en el 32,1 % de los pacientes. No hubo diferencias entre los dos grupos ($p=0,852$)

La tabla 137 muestra la distribución de la Valoración del dolor con la escala EVA con la primera línea de tratamiento: basal, 3 meses y fin de tratamiento en GA y GB.

EVA mes	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
EVA basal	193	34,53	182	33,83	375	34,18
EVA a los 3 meses	191	34,17	179	33,27	370	33,73
EVA fin de tratamiento	175	31,31	177	32,90	352	32,09
Total	559	50,96	538	49,04	1097	100,00

Tabla 137. Distribución del EVA en GA y GB.

La tabla 138 muestra la comparación de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB.

EVA mes			GA, n= 193	GB, n=179	Total
EVA mes	EVA basal	Recuento	193	182	375
		% dentro de EVA mes	51,5%	48,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	34,5%	33,8%	34,2%
		% del total	17,6%	16,6%	34,2%
		Residuo corregido	,2	-,2	
	EVA a los 3 meses	Recuento	191	179	370
		% dentro de EVA mes	51,6%	48,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	34,2%	33,3%	33,7%
		% del total	17,4%	16,3%	33,7%
		Residuo corregido	,3	-,3	
	EVA fin de tratamiento	Recuento	175	177	352
		% dentro de EVA mes	49,7%	50,3%	100,0%
% dentro de Grupo		31,3%	32,9%	32,1%	
% del total		16,0%	16,1%	32,1%	
Residuo corregido		-,6	,6		
Total		Recuento	559	538	1097
		% dentro de EVA mes	51,0%	49,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	51,0%	49,0%	100,0%

Tabla 138. Comparación de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB.

Chi cuadrado: 0,321

p-valor: 0,852

Interpretación: no existen diferencias significativas del EVA en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Primera maniobra hormonal	Grupo con mayor porcentaje
EVA basal	B
EVA a los 3 meses	A
EVA fin de tratamiento	B

2. Porcentaje del EVA en GA y GB.

La tabla 139 muestra el porcentaje de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB.

IV. RESULTADOS

EVA	GA	GB
EVA basal	51,5%	48,5%
EVA a los 3 meses	51,6%	48,4%
EVA fin de tratamiento	49,7%	50,3%

Tabla 139. Porcentaje de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB.

La figura 89 muestra la distribución de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB.

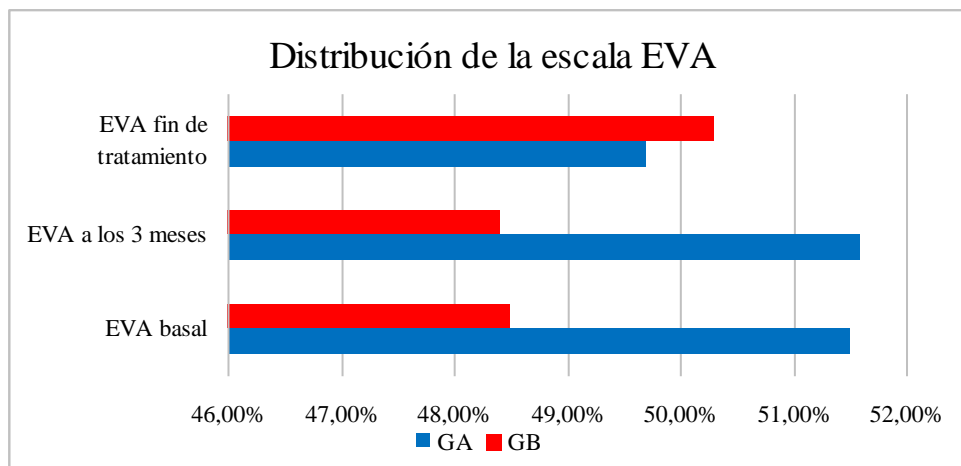


Figura 89. Distribución de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB.

41.1. Puntuación EVA con la primera línea de tratamiento

En cuanto a la evaluación del dolor medido con la escala EVA al inicio del primer tratamiento hormonal: el 51,2% de los pacientes presentaban EVA 0, el 16% EVA 2, el 12,9 % EVA 1, el 10% EVA 3, el 6,4% EVA 4, y en el 3,4% de los paciente la EVA era mayor o igual a 5. Sí hubo **diferencias** entre GA y GB $p=0,004$.

En GA fueron más frecuentes las puntuaciones en EVA 1,3, 4 y 5. En GB fue más frecuente que tuvieran puntuación EVA 0 ó 2.

La tabla 140 muestra la distribución de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB.

EVA puntuación	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
0	260	46,51	302	56,13	562	51,23
1	82	14,67	60	11,15	142	12,94
2	85	15,21	91	16,91	176	16,04
3	70	12,52	40	7,43	110	10,03
4	42	7,51	28	5,20	70	6,38
>= 5	20	3,58	17	3,16	37	3,37
Total	559	50,96	538	49,04	1097	100,00

Tabla 140. Distribución de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB.

La tabla 141 muestra la comparación de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB.

EVA puntuación		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
EVA puntuación	0	Recuento	260	302	562
		% dentro de EVA puntuación	46,3%	53,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	46,5%	56,1%	51,2%
		% del total	23,7%	27,5%	51,2%
		Residuo corregido	-3,2	3,2	
	1	Recuento	82	60	142
		% dentro de EVA puntuación	57,7%	42,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	14,7%	11,2%	12,9%
		% del total	7,5%	5,5%	12,9%
		Residuo corregido	1,7	-1,7	
	2	Recuento	85	91	176
		% dentro de EVA puntuación	48,3%	51,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	15,2%	16,9%	16,0%
		% del total	7,7%	8,3%	16,0%
		Residuo corregido	-,8	,8	
	3	Recuento	70	40	110
		% dentro de EVA puntuación	63,6%	36,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	12,5%	7,4%	10,0%
		% del total	6,4%	3,6%	10,0%
		Residuo corregido	2,8	-2,8	
4	Recuento	42	28	70	
	% dentro de EVA puntuación	60,0%	40,0%	100,0%	
	% dentro de Grupo	7,5%	5,2%	6,4%	
	% del total	3,8%	2,6%	6,4%	
	Residuo corregido	1,6	-1,6		
5	Recuento	20	17	37	
	% dentro de EVA puntuación	54,1%	45,9%	100,0%	
	% dentro de Grupo	3,6%	3,2%	3,4%	
	% del total	1,8%	1,5%	3,4%	
	Residuo corregido	,4	-,4		
Total	Recuento	559	538	1097	
	% dentro de EVA puntuación	51,0%	49,0%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	51,0%	49,0%	100,0%	

Tabla 141. Comparación del EVA en GA y GB.

Chi cuadrado: 17,581

p-valor: 0,004

Interpretación: existen diferencias significativas de la EVA en GA y GB.

IV. RESULTADOS

1. Porcentaje de grupos:

EVA puntuación	Grupo con mayor porcentaje
0	B
1	A
2	B
3	A
4	A
>= 5	A

2. Porcentaje del EVA en GA y GB.

La tabla 142 muestra el porcentaje de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB.

EVA puntuación	GA	GB
0	46,3%	53,7%
1	57,7%	42,3%
2	48,3%	51,7%
3	63,6%	36,4%
4	60,0%	40,0%
>= 5	54,1%	45,9%

Tabla 142. Porcentaje de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB.

La figura 90 muestra la distribución de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB.

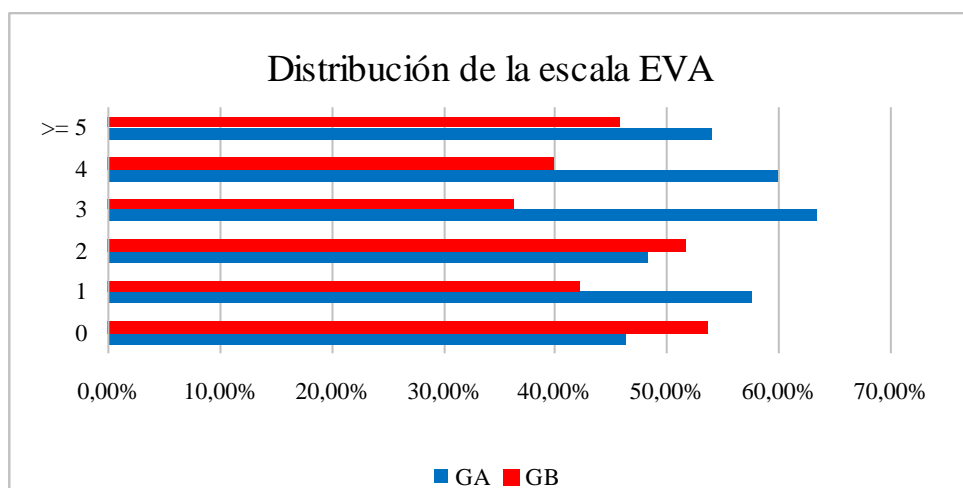


Figura 90. Distribución de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB.

42. PSA DURANTE EL SEGUIMIENTO

42.1. PSA basal al inicio del primer tratamiento hormonal

La media del PSA fue 59.66 (ng/ml), SD 146.00, mediana 11.59, rango 0.00-1134.00.

La tabla 143 muestra el PSA basal en GA y GB. Fue inferior en GA ($p=0,019$) con un valor de PSA medio de 18,88 ng/ml. En GB el valor de PSA medio fue 72,29 ng/ml.

Grupo	PSA basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	18,88	24,57	10,12	0,54-164,00
GB	72,29	160,26	14,00	0,00-1134

Tabla 143. PSA basal en GA y GB.

42.2. PSA a los 6 meses del primer tratamiento hormonal

La media del PSA fue 86,32 ng/ml, SD 455,65, mediana 2,58, rango 0,00-4520.

La tabla 144 muestra el PSA a los 6 meses en GA y GB. Fue inferior en GA ($p=0,009$).

Grupo	PSA a los 6 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	12,75	30,001	0,82	0,00-177,00
GB	124,82	617,41	4,11	0,00-4520,00

Tabla 144. PSA a los 6 meses en GA y GB.

42.3. PSA a los 12 meses del primer tratamiento hormonal

La media del PSA fue 30.70 ng/ml, SD 125.36, mediana 1.53, rango 0.00-1250.

La tabla 145 muestra el PSA a los 12 meses en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,669$).

Grupo	PSA a los 12 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	19,88	51,45	1,16	0,00-306,50
GB	43,25	175,13	1,68	0,00-1250,00

Tabla 145. PSA a los 12 meses en GA y GB.

43. PSA NADIR DURANTE EL SEGUIMIENTO

43.1. PSA NADIR: PSA más bajo alcanzado con el tratamiento.

La media del PSA fue 21.13 (ng/ml), SD 78.13, mediana 1.57, rango 0.00-835.50 (figura 91).

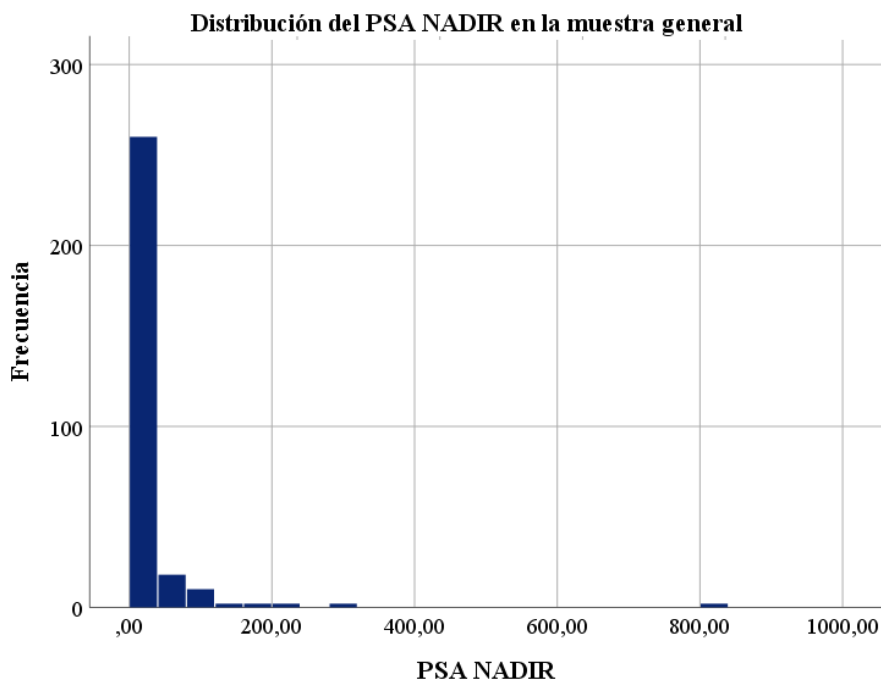


Figura 91. PSA NADIR en la totalidad de los individuos.

Hubo **diferencias** entre GA y GB ($p=0,015$), en GA el PSA nadir fue inferior respecto a GB (13,68 ng/ml, mediana de 0,74). GB tiene una media de PSA nadir de 27,82 ng/dl y una mediana de 2,52 ng/dl.

La tabla 146 muestra el PSA NADIR en GA y GB. Fue inferior en el grupo A ($p=0,015$). En GA la mediana de PSA es 0,74, mientras que en GB la mediana es de 2,52.

Grupo	PSA NADIR, media	Sd	Mediana	Rango
GA	13,68	39,56	0,74	0,00-286,90
GB	27,82	100,60	2,52	0,00-835,50

Tabla 146. PSA NADIR en GA y GB.

43.2. F PSA NADIR: meses hasta alcanzar el PSA nadir desde el inicio del tratamiento.

La media del FPSA NADIR fue 8.05meses, SD 9.96, mediana 6.00, rango 0.00-100.00 (figura 92).

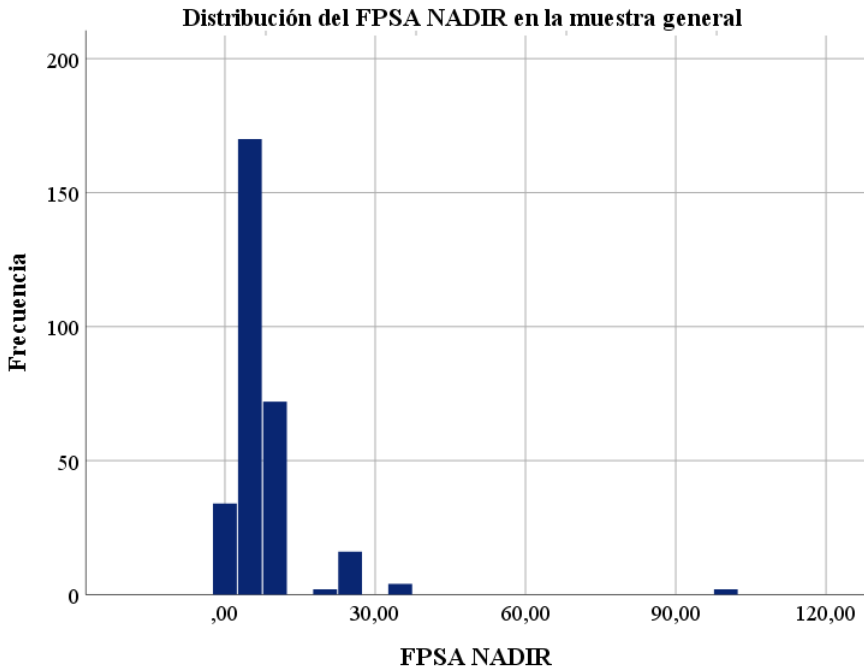


Figura 92. FPSA NADIR en la totalidad de los individuos.

La tabla 147 y la figura 93 muestran el FPSA NADIR en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,414$).

Grupo	FPSA NADIR, media	Sd	Mediana	Rango
GA	7,01	5,98	6,00	0,00-36,00
GB	9,00	14,48	6,00	0,00-100,00

Tabla 147. FPSA NADIR en GA y GB.

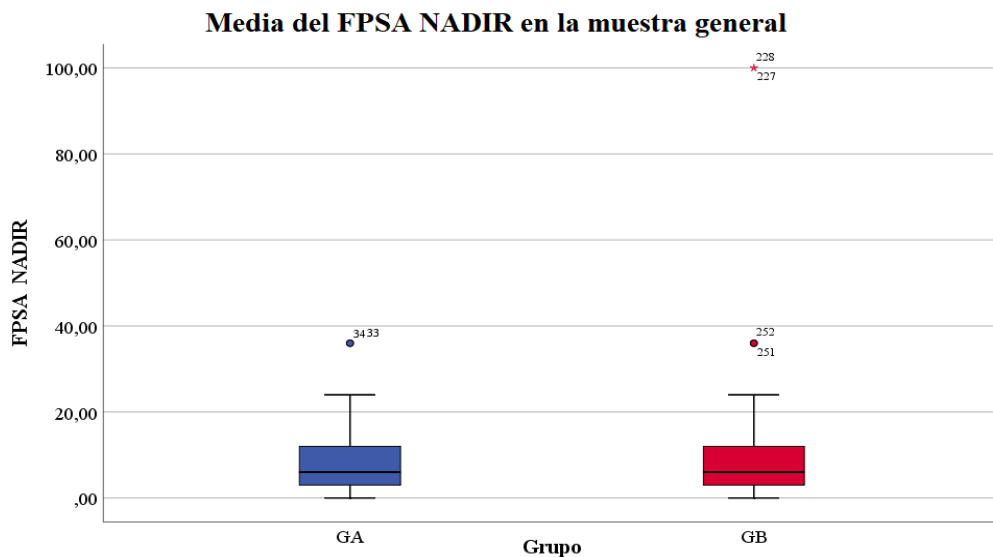


Figura 93. Media del FPSA NADIR en GA y GB.

44. TESTOSTERONA (TEST) DURANTE EL SEGUIMIENTO

44.1. TEST BASAL: valor de testosterona previo al inicio del tratamiento

La media de la testosterona basal fue 12.68 ng/dl, SD 11.03, mediana 9.99, rango 0.03-44.00 (figura 94).

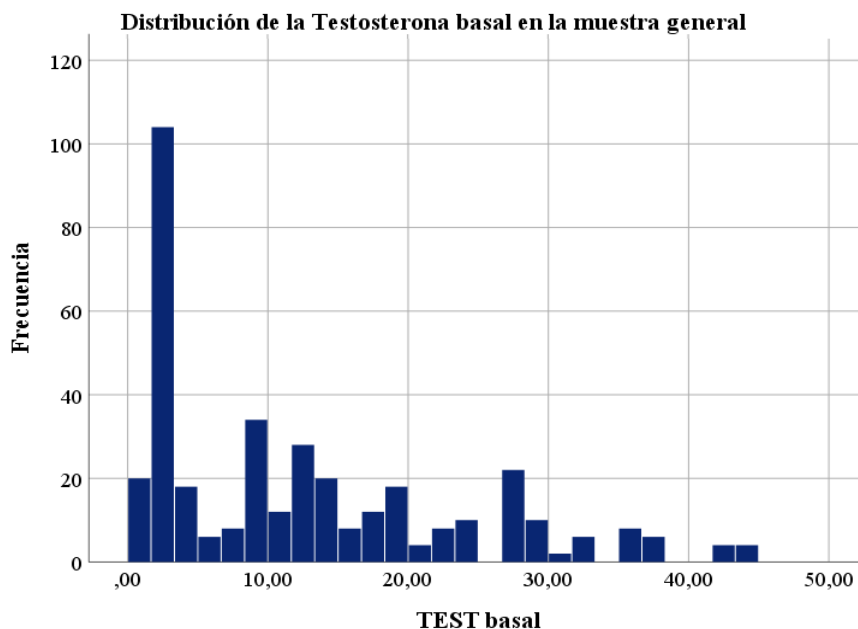


Figura 94. Testosterona basal en la totalidad de los individuos.

La tabla 148 muestra la testosterona basal en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,068$).

Grupo	Test basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	14,65	11,23	12,89	0,04-44,00
GB	12,80	11,62	11,07	0,03-44,00

Tabla 148. Testosterona basal en GA y GB.

44.2. TEST 6M: valor de testosterona a los 6 meses de tratamiento

La media de la testosterona a los 6 meses fue 7.47 ng/dl, SD 11.01, mediana 2.50, rango 0.03-54.20 (figura 95).

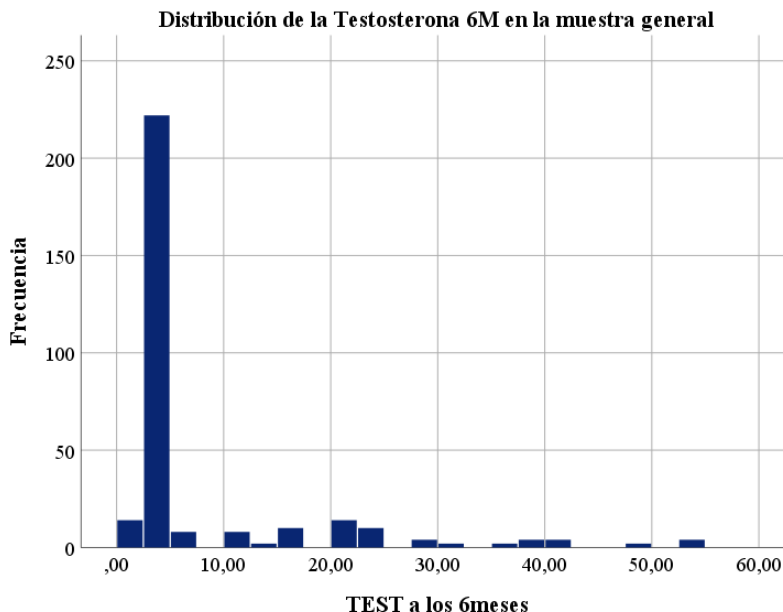


Figura 95. Testosterona a los 6 meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 149 muestra la testosterona a los 6 meses en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,374$).

Grupo	Test 6M, media	Sd	Mediana	Rango
GA	8,32	11,65	2,50	0,10-54,20
GB	7,37	11,10	2,50	0,03-54,20

Tabla 149. Testosterona a los 6 meses en GA y GB.

44.3. TEST 12M: valor de testosterona a los 12 meses de tratamiento.

La media de la testosterona a los 12 meses de tratamiento fue 7.07 ng/dl, SD 9.67, mediana 2.50, rango 0.03-39.65 (figura 96),

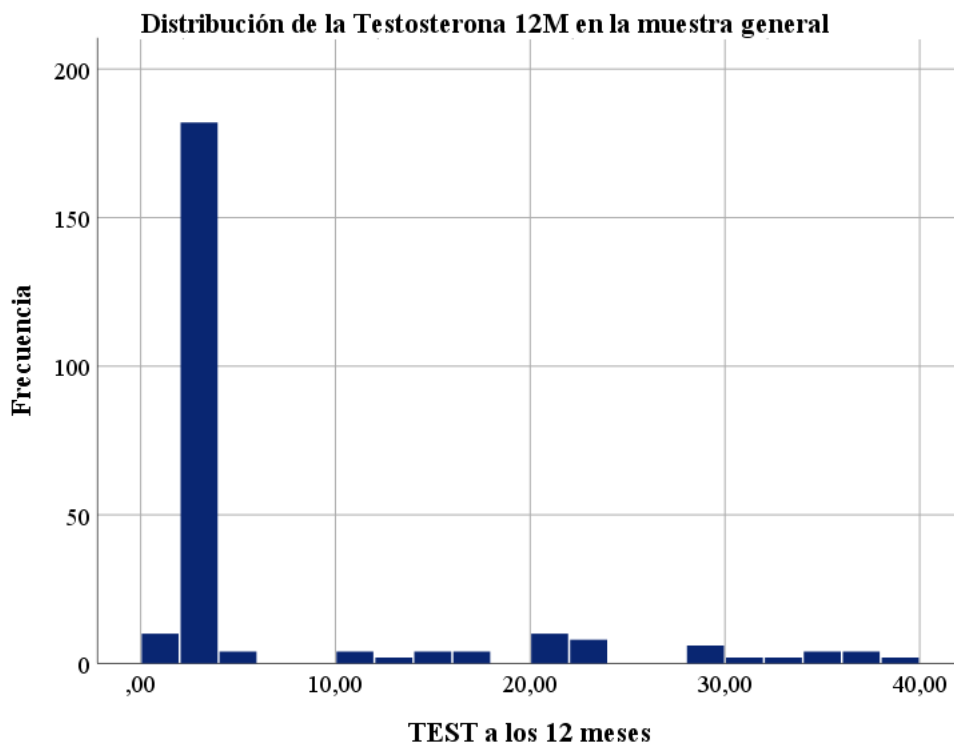


Figura 96. Test 12Men la totalidad de los individuos.

La tabla 150 muestra la testosterona a los 12 meses en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,337$).

Grupo	Test 12M, media	Sd	Mediana	Rango
GA	7,54	10,16	2,50	1,15-39,65
GB	6,51	9,09	2,50	0,03-37,57

Tabla 150. Test 12M en GA y GB.

45. FOSFATASA ALCALINA (FA) DURANTE EL SEGUIMIENTO.

45.1. FA BASAL: valor de fosfatasa alcalina previo al inicio de tratamiento

La media de la FA basal fue 134.81UI/L, SD 206.96, mediana 85.00, rango 27.00-1808.00 (figura 97).

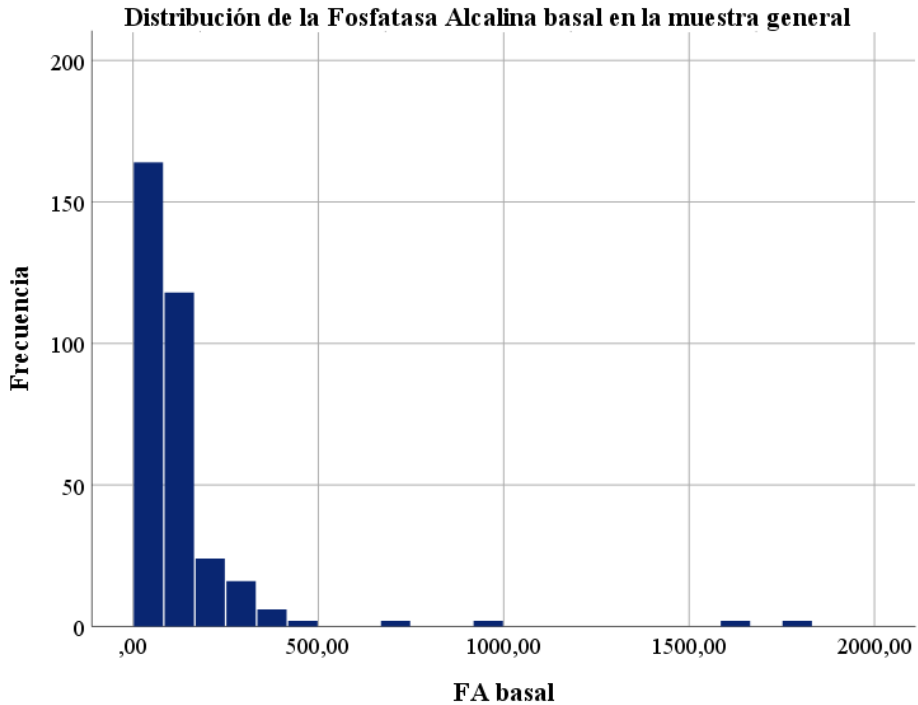


Figura 97. FA basal en la totalidad de los individuos.

La tabla 151 muestra la FA basal en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,270$).

Grupo	FA basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	113,00	199,94	75,00	27,00-1636,00
GB	115,53	82,96	85,00	42,00-401,00

Tabla 151. FA basal en GA y GB.

45.2. FA 6M: valor de fosfatasa alcalina a los 6 meses del inicio de tratamiento

La media de la FA a los 6 meses de tratamiento fue 98.89 UI/L, SD 206.96, mediana 75.00, rango 12.00-671.00 (figura 98).

IV. RESULTADOS

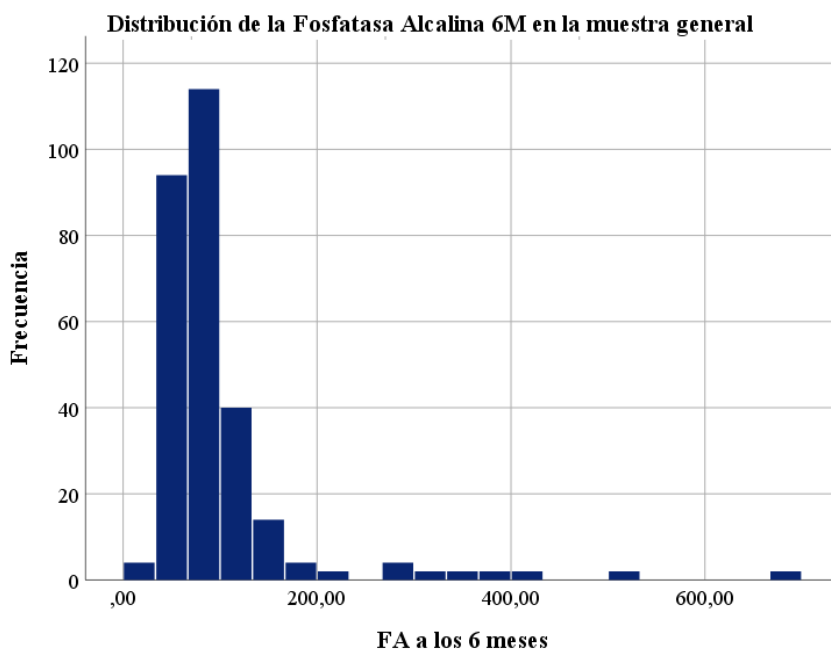


Figura 98. FA 6M en la totalidad de los individuos.

La tabla 152 muestra la FA 6M en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,224$).

Grupo	FA 6M, media	Sd	Mediana	Rango
GA	92,55	85,86	73,00	30,00-671,00
GB	96,92	71,21	76,00	36,00-406,00

Tabla 152. FA 6M en GA y GB.

45.3. FA 12M: valor de fosfatasa alcalina a los 12 meses del inicio de tratamiento

La media de la fosfatasa alcalina a los 12 meses del inicio de tratamiento fue 92.40UI/L, SD 71.47, mediana 74.00, rango 6.89-493.00 (figura 99).

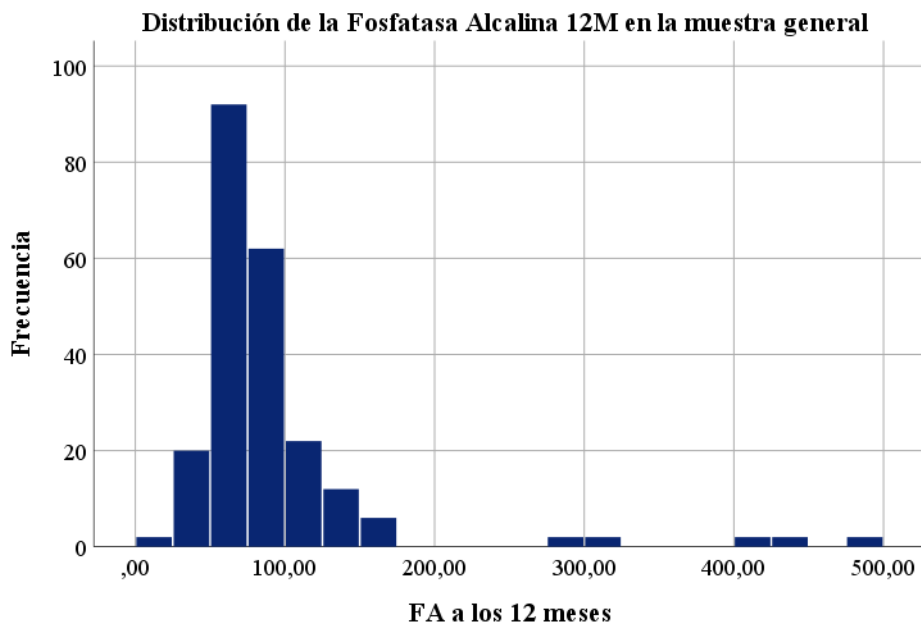


Figura 99. FA 12Men la totalidad de los individuos.

La tabla 153 muestra la FA 12M en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,298$).

Grupo	FA 12M, media	Sd	Mediana	Rango
GA	86,66	60,25	73,30	6,89-445,00
GB	101,40	84,19	76,00	37,00-493,00

Tabla 153. FA 12M en GA y GB.

46. LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)

46.1. LDH BASAL: valor de lactato deshidrogenasa previo al inicio de tratamiento

La media de la LDH basal fue 232.48UI/L, SD 142.55, mediana 187.00, rango 88.00-984.00 (figura 100).

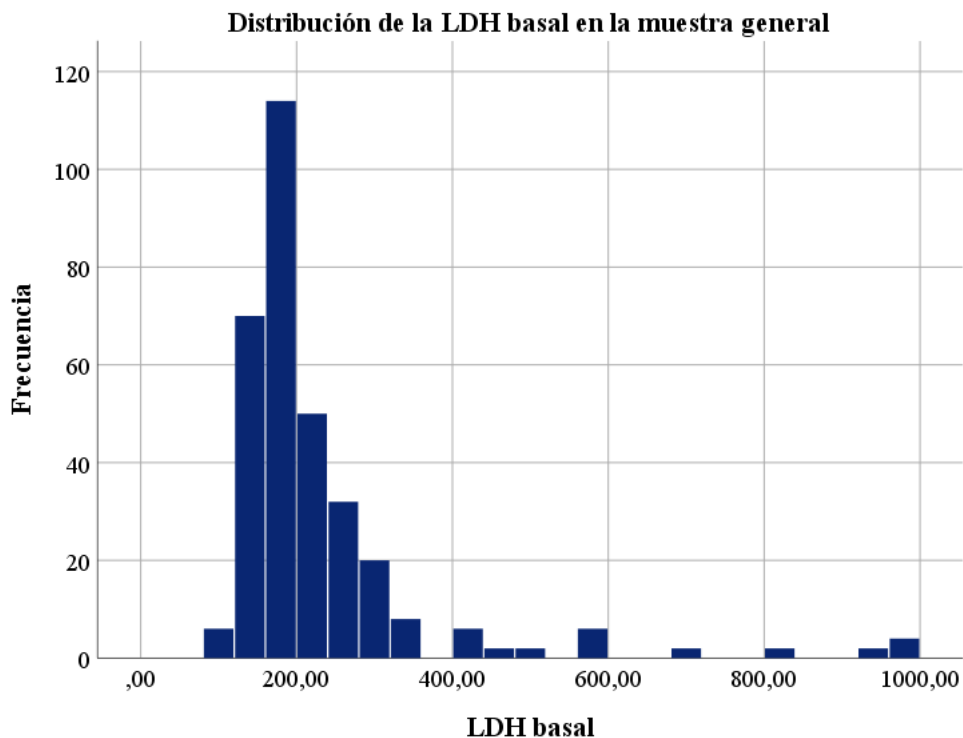


Figura 100. LDH basal en la totalidad de los individuos.

La tabla 154 muestra la LDH basal en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,161$).

Grupo	LDH basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	203,64	90,28	182,00	88,00-693,00
GB	264,70	199,90	181,00	116,00-984,00

Tabla 154. LDH basal en GA y GB.

46.2. LDH 6M: valor de lactato deshidrogenasa a los 6 meses del inicio del tratamiento

La media de la LDH a los 6 meses fue 215.40UI/L, SD 76.53, mediana 193.00, rango 115.00-595.00 (figura 101).

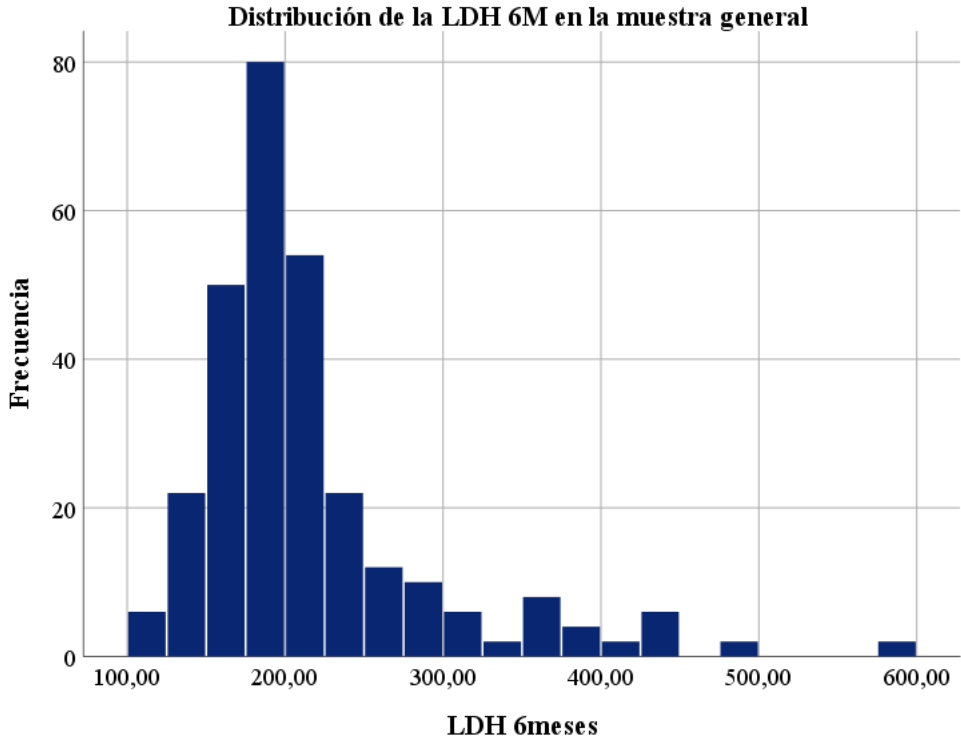


Figura 101. LDH 6M en la totalidad de los individuos.

La tabla 155 muestra la LDH 6M en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,402$).

Grupo	LDH 6M, media	Sd	Mediana	Rango
GA	208,62	61,81	196,00	115,00-448,00
GB	212,43	89,11	183,00	128,00-595,00

Tabla 155. LDH 6M en GA y GB.

46.3. LDH 12M: valor de lactato deshidrogenasa a los 12 meses del inicio del tratamiento

La media de la LDH a los 12 meses fue 212.26UI/L, SD 77.79, mediana 199.00, rango 118-596.00 (figura 102).

IV. RESULTADOS

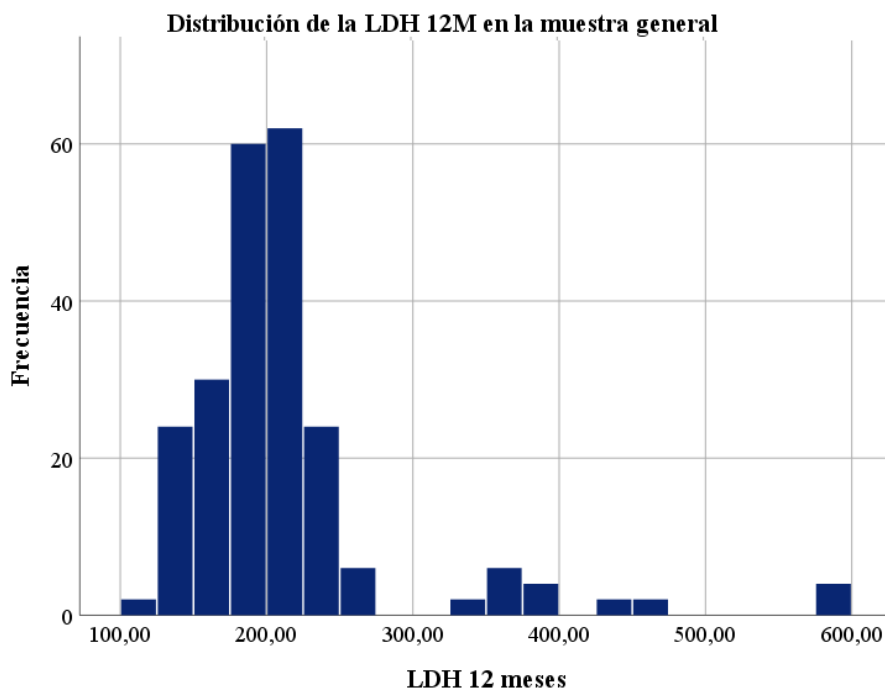


Figura 102. LDH 12Men la totalidad de los individuos.

La tabla 156 muestra la LDH 12M en GA y GB. Fue inferior en el grupo B ($p=0,003$).

Grupo	LDH 12M, media	Sd	Mediana	Rango
GA	218,14	76,38	205,00	118,00-596,00
GB	204,69	80,13	180,00	128,00-589,00

Tabla 156.LDH 12M en GA y GB.

47. HEMOGLOBINA (HB) DURANTE EL SEGUIMIENTO

47.1. HB BASAL: valor de hemoglobina previo al inicio del tratamiento

La media de la HB basal fue 33.08 g/dL, SD 168.19, mediana 12.90, rango 4.80-1670.00.

La tabla 157 y la figura 93 muestran la HB basal en GA y GB. Fue inferior en el grupo GB ($p=0,0002$).

Grupo	HB basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	12,83	1,38	12,90	8,20-16,10
GB	12,77	2,66	13,10	4,80-16,80

Tabla 157. HB basal en GA y GB.

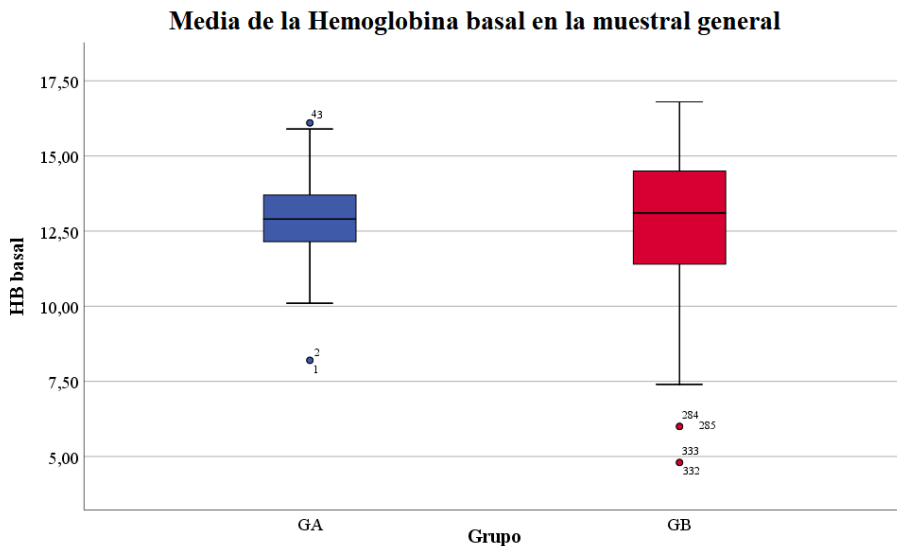


Figura 103. Media de la HB basal en GA y GB.

47.2. HB 6M: valor de hemoglobina a los 6 meses de iniciar el tratamiento

La media de la HB a los 6 meses fue 12.58g/dL, SD 1.74, mediana 12.85, rango 7.30-15.70 (figura 104).

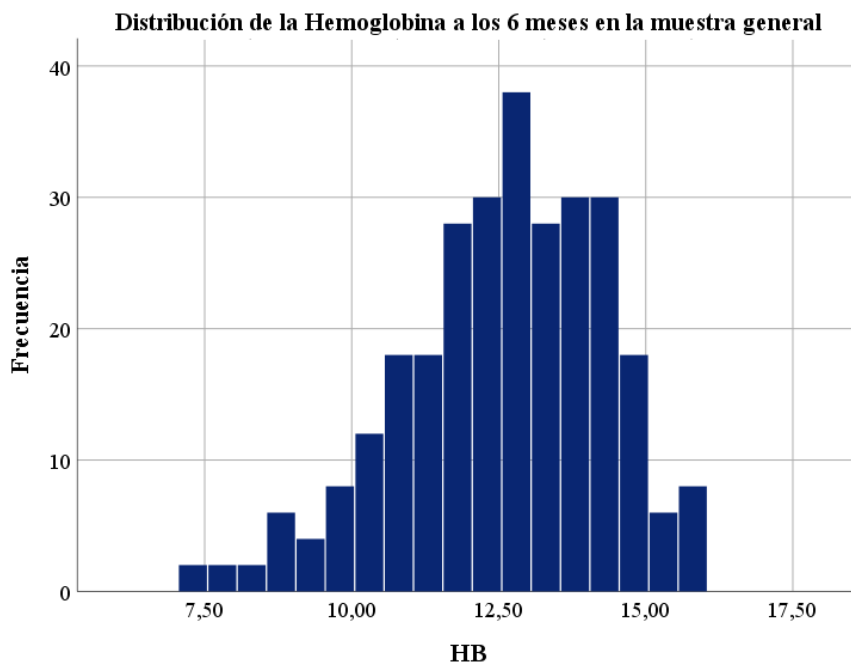


Figura 104. HB 6Men la totalidad de los individuos.

IV. RESULTADOS

La tabla 158 y la figura 105 muestran la HB 6M en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,785$).

Grupo	HB 6M, media	Sd	Mediana	Rango
GA	12,74	1,52	12,80	9,00-15,70
GB	12,48	2,03	12,90	7,30-15,40

Tabla 158. HB 6M en GA y GB.

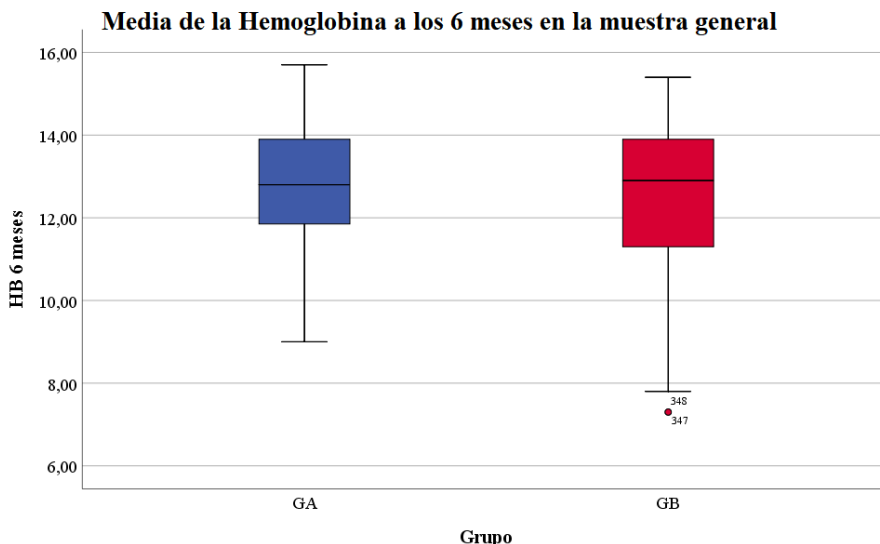


Figura 105. Media de la HB 6M en GA y GB.

47.3. HB 12M: valor de hemoglobina a los 12 meses de iniciar el tratamiento

La media de la HB a los 12 meses fue 12.55g/dL, SD 1.80, mediana 12.90, rango 7.00-15.90 (figura 106).

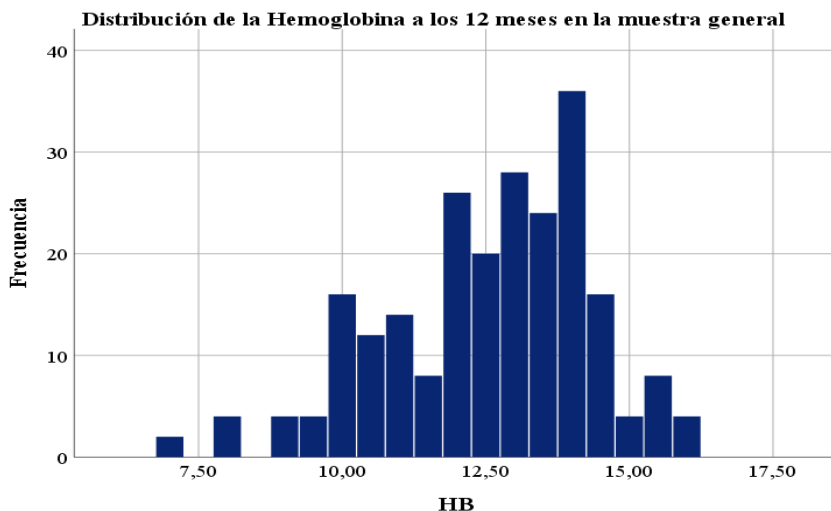


Figura 106. HB 12M en la totalidad de los individuos.

La tabla 159 y la figura 97 muestran la HB 12M en GA y GB. No hubo diferencias ($p=0,553$).

Grupo	HB 12M, media	Sd	Mediana	Rango
GA	12,52	1,72	12,80	7,00-15,70
GB	12,55	1,91	13,00	7,80-15,90

Tabla 159. HB 12M en GA y GB.

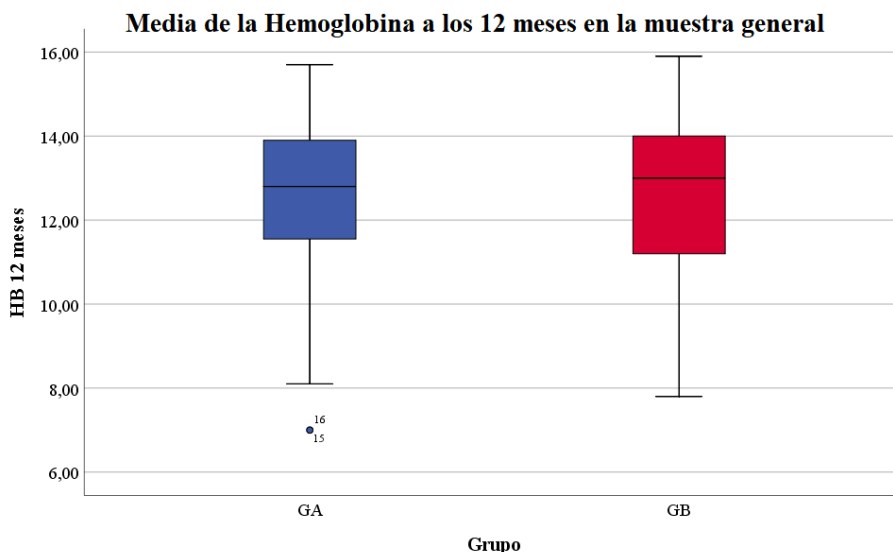


Figura 107. Media de la HB 12M en GA y GB.

48. RESPUESTA CLÍNICA CON EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA

No ocurrió ninguna respuesta al tratamiento en el 12,9% de los pacientes, sí al dolor en el 47,8% de los pacientes y al dolor y síntomas locales en el 39,2% de los pacientes. Se encontraron **diferencias** entre GA y GB ($p=0,0003$).

Los pacientes respondieron al dolor con una mayor frecuencia en GA (65,8%), frente al 51% en GB.

En GB fue más frecuente que respondieran tanto el dolor como síntomas locales conjuntamente, en el 59,2% del paciente, frente al 20,73% de GA.

La tabla 160 muestra la distribución de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

Respuesta clínica del tratamiento	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
No	26	13,47	22	12,29	48	12,90
Si al dolor	127	65,80	51	28,49	178	47,85
Si al dolor+ síntomas locales	40	20,73	106	59,22	146	39,25
Total	193	51,88	179	48,12	372	100,00

Tabla 160. Distribución de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

IV. RESULTADOS

La tabla 161 muestra la comparación de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

Respuesta clínica al tratamiento			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Respuesta clínica al tto	No	Recuento	26	22	48
		% dentro de Respuesta clínica al tto	54,2%	45,8%	100,0%
		% dentro de Grupo	13,5%	12,3%	12,9%
		% del total	7,0%	5,9%	12,9%
		Residuo corregido	,3	-,3	
	Si al dolor	Recuento	127	51	178
		% dentro de Respuesta clínica al tto	71,3%	28,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	65,8%	28,5%	47,8%
		% del total	34,1%	13,7%	47,8%
		Residuo corregido	7,2	-7,2	
	Si al dolor+ síntomas locales	Recuento	40	106	146
		% dentro de Respuesta clínica al tto	27,4%	72,6%	100,0%
% dentro de Grupo		20,7%	59,2%	39,2%	
% del total		10,8%	28,5%	39,2%	
	Residuo corregido	-7,6	7,6		
Total	Recuento	193	179	372	
	% dentro de Respuesta clínica al tto	51,9%	48,1%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	51,9%	48,1%	100,0%	

Tabla 161. Comparación de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

Chi cuadrado: 61,180

p-valor: 0,0003

Interpretación: existe diferencia significativa entre la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Respuesta clínica del tratamiento	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si al dolor	A
Si al dolor+ síntomas locales	B

2. Porcentaje de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

La tabla 162 muestra el porcentaje de distribución de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

Respuesta clínica del tratamiento	GA	GB
No	54,2%	45,8%
Si al dolor	71,3%	28,7%
Si al dolor+ síntomas locales	27,4%	72,6%

Tabla 162. Porcentaje de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

La figura 108 muestra la distribución de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

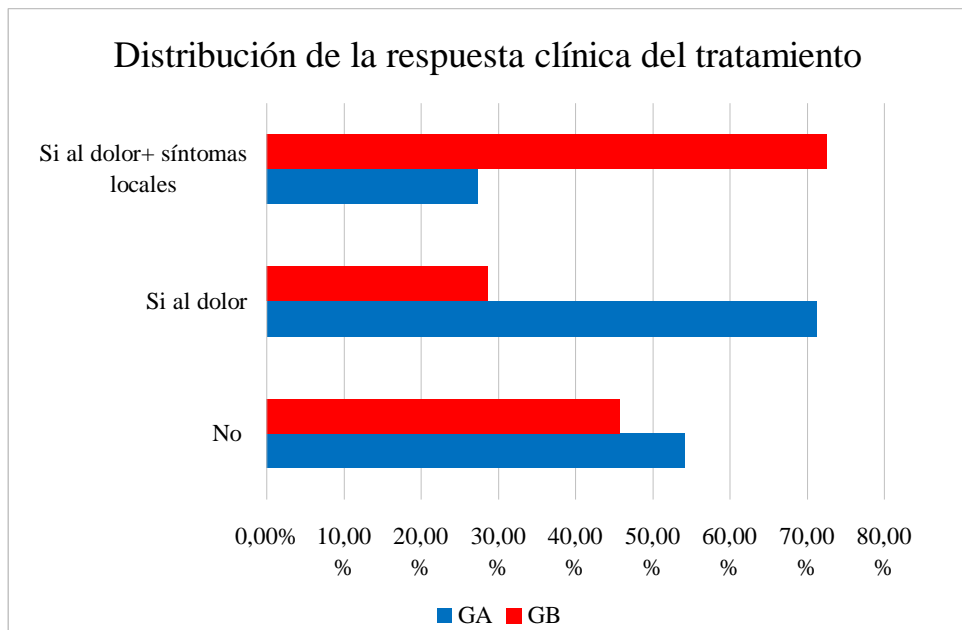


Figura 108. Distribución de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.

49. RESPUESTA RADIOLÓGICA CON EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA

No tuvieron respuesta radiológica el 18,5 % de los pacientes, frente al 79,3 % que sí presentaron respuesta radiológica. La respuesta no fue evaluable en el 2,2% de los pacientes (CPRC M0, que no presentaban metástasis al diagnóstico). No hubo diferencias entre GA y GB ($p=0,137$).

La tabla 163 muestra la distribución de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

Respuesta radiológica con el tratamiento	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
No	31	16,06	37	20,67	68	18,28
Si	158	81,87	134	74,86	292	78,49
No valorable	2	1,04	6	3,35	8	2,15
Total	191	51,34	177	47,58	368	98,92

Tabla 163. Distribución de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

La tabla 164 muestra la comparación de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Respuesta radiológica al tratamiento			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Respuesta radiológica	No	Recuento	31	37	68
		% dentro de Respuesta radiológica	45,6%	54,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	16,2%	20,9%	18,5%
		% del total	8,4%	10,1%	18,5%
		Residuo corregido	-1,2	1,2	
	Si	Recuento	158	134	292
		% dentro de Respuesta radiológica	54,1%	45,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	82,7%	75,7%	79,3%
		% del total	42,9%	36,4%	79,3%
		Residuo corregido	1,7	-1,7	
	No valorable	Recuento	2	6	8
		% dentro de Respuesta radiológica	25,0%	75,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	1,0%	3,4%	2,2%
% del total		0,5%	1,6%	2,2%	
Residuo corregido		-1,5	1,5		
Total		Recuento	191	177	368
		% dentro de Respuesta radiológica	51,9%	48,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	51,9%	48,1%	100,0%

Tabla 164. Comparación de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

Chi cuadrado: 3,975

p-valor: 0,137

Interpretación: No existe diferencia significativa entre la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Respuesta radiológica con el tratamiento	Grupo con mayor porcentaje
No	B
Si	A
No valorable	B

2. Porcentaje de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

La tabla 165 muestra el porcentaje de distribución de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

Respuesta radiológica con el tratamiento	GA	GB
No	45,6%	54,4%
Si	54,1%	45,9%
No valorable	25,0%	75,0%

Tabla 165. Porcentaje de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

La figura 109 muestra la distribución de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

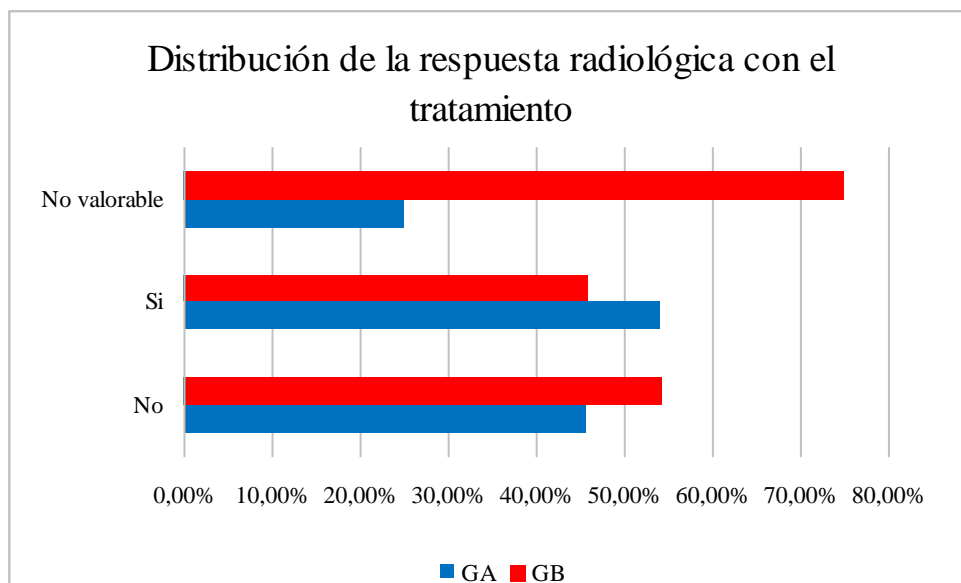


Figura 109. Distribución de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB.

50. TIPO DE PROGRESIÓN ANTES DE CAMBIO DE TRATAMIENTO O ÉXITUS

Hay progresión bioquímica el 12,4% de la muestra general, progresión radiológica en el 1,1% de la muestra, progresión clínica en el 9,7%, bioquímica y radiológica combinadas en el 25,8% de los pacientes, bioquímica radiológica y clínica combinadas en el 20,4% de los pacientes y bioquímica asociada a clínica en el 5,4% de los pacientes.

Continúa con tratamiento el 25,3 % de los pacientes. No hubo diferencias entre GA y GB ($p=0,660$).

La tabla 166 muestra la distribución del tipo de progresión en GA y GB.

Tipo de progresión antes de cambio de tratamiento o éxitus	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Bioquímica	24	12,44	22	12,29	46	12,37
Radiológica	2	1,04	2	1,12	4	1,08
Clínica	22	11,40	14	7,82	36	9,68
Bq+Rx	47	24,35	49	27,37	96	25,81
Bq+Rx+Clínica	44	22,80	32	17,88	76	20,43
Bq+Clínica	8	4,15	12	6,70	20	5,38
Continua con tto	46	23,83	48	26,82	94	25,27
Total	193	51,88	179	48,12	372	100,00

Tabla 166. Distribución del tipo de progresión en GA y GB.

La tabla 167 muestra la comparación del tipo de progresión en GA y GB.

IV. RESULTADOS

Tipo de progresión antes de cambio de tratamiento o éxitus		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Tipo progresión	Bioquímica	Recuento	24	22	46
		% dentro de Tipo progresión	52,2%	47,8%	100,0%
		% dentro de Grupo	12,4%	12,3%	12,4%
		% del total	6,5%	5,9%	12,4%
		Residuo corregido	,0	,0	
	Radiológica	Recuento	2	2	4
		% dentro de Tipo progresión	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	1,0%	1,1%	1,1%
		% del total	0,5%	0,5%	1,1%
		Residuo corregido	-,1	,1	
	Clínica	Recuento	22	14	36
		% dentro de Tipo progresión	61,1%	38,9%	100,0%
		% dentro de Grupo	11,4%	7,8%	9,7%
		% del total	5,9%	3,8%	9,7%
		Residuo corregido	1,2	-1,2	
	Bq+Rx	Recuento	47	49	96
		% dentro de Tipo progresión	49,0%	51,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	24,4%	27,4%	25,8%
		% del total	12,6%	13,2%	25,8%
		Residuo corregido	-,7	,7	
Bq+Rx+Clínica	Recuento	44	32	76	
	% dentro de Tipo progresión	57,9%	42,1%	100,0%	
	% dentro de Grupo	22,8%	17,9%	20,4%	
	% del total	11,8%	8,6%	20,4%	
	Residuo corregido	1,2	-1,2		
Bq+Clínica	Recuento	8	12	20	
	% dentro de Tipo progresión	40,0%	60,0%	100,0%	
	% dentro de Grupo	4,1%	6,7%	5,4%	
	% del total	2,2%	3,2%	5,4%	
	Residuo corregido	-1,1	1,1		
Continua con tto	Recuento	46	48	94	
	% dentro de Tipo progresión	48,9%	51,1%	100,0%	
	% dentro de Grupo	23,8%	26,8%	25,3%	
	% del total	12,4%	12,9%	25,3%	
	Residuo corregido	-,7	,7		
Total	Recuento	193	179	372	
	% dentro de Tipo progresión	51,9%	48,1%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	51,9%	48,1%	100,0%	

Tabla 167. Comparación del tipo de progresión en GA y GB.

Chi cuadrado: 4,123

p-valor: 0,660

Interpretación: no existe diferencia significativa entre el tipo de progresión en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Tipo de progresión antes de cambio de tratamiento o éxitus	Grupo con mayor porcentaje
Bioquímica	A
Radiológica	B
Clínica	A
Bq+Rx	B
Bq+Rx+Clínica	A
Bq+Clínica	B
Continua con tto	B

2. Porcentaje del tipo de progresión en GA y GB.

La tabla 168 muestra el porcentaje de distribución del tipo de progresión en GA y GB.

Tipo de progresión antes de cambio de tratamiento o éxitus	GA	GB
Bioquímica	52,2%	47,8%
Radiológica	50,0%	50,0%
Clínica	61,1%	38,9%
Bq+Rx	49,0%	51,0%
Bq+Rx+Clínica	57,9%	42,1%
Bq+Clínica	40,0%	60,0%
Continua con tto	48,9%	51,1%

Tabla 168. Porcentaje del tipo de progresión en GA y GB.

La figura 110 muestra la distribución del tipo de progresión en GA y GB.

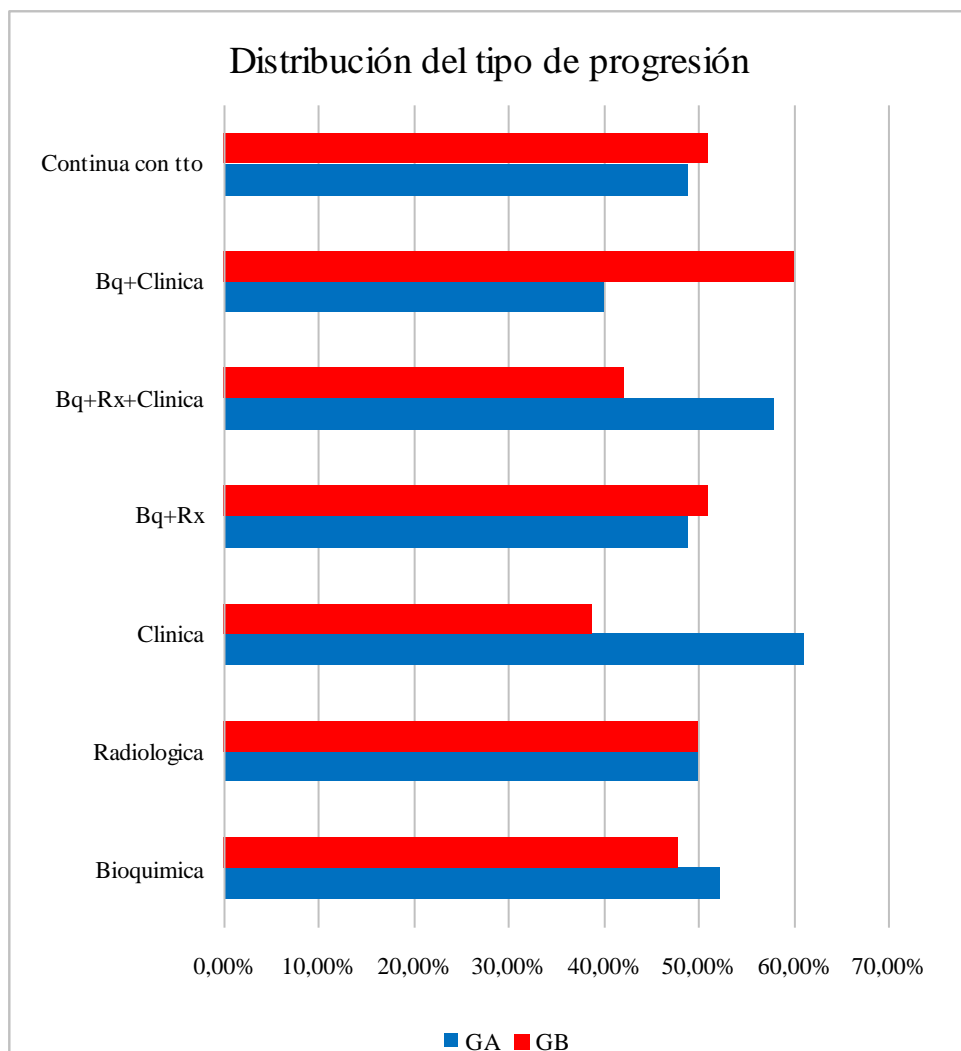


Figura 110. Distribución del tipo de progresión en GA y GB.

51. TOXICIDAD AL TRATAMIENTO DURANTE EL SEGUIMIENTO

51.1. Evaluación de la presencia de toxicidad

No presentaron toxicidad el 60,8% de los pacientes frente al 39,2 % que sí la presentaron. No hubo diferencias entre GA y GB ($p=0,222$).

La tabla 169 muestra la distribución de la presencia de toxicidad al tratamiento en GA y GB.

Toxicidad	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
No	123	63,73	103	57,54	226	60,75
Si	70	36,27	76	42,46	146	39,25
Total	193	51,88	179	48,12	372	100,00

Tabla 169. Distribución de la presencia de toxicidad al tratamiento en GA y GB.

La tabla 170 muestra la comparación de la toxicidad al tratamiento en GA y GB.

Toxicidad al tratamiento			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Toxicidad	No	Recuento	123	103	226
		% dentro de Toxicidad	54,4%	45,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	63,7%	57,5%	60,8%
		% del total	33,1%	27,7%	60,8%
		Residuo corregido	1,2	-1,2	
	Si	Recuento	70	76	146
		% dentro de Toxicidad	47,9%	52,1%	100,0%
		% dentro de Grupo	36,3%	42,5%	39,2%
		% del total	18,8%	20,4%	39,2%
		Residuo corregido	-1,2	1,2	
Total	Recuento	193	179	372	
	% dentro de Toxicidad	51,9%	48,1%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	51,9%	48,1%	100,0%	

Tabla 170. Comparación de la toxicidad al tratamiento en GA y GB.

Chi cuadrado: 1,492

p-valor: 0,222

Interpretación: No existe diferencia significativa en la toxicidad al tratamiento en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Toxicidad	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

2. Porcentaje de la toxicidad al tratamiento en GA y GB.

La tabla 171 muestra el porcentaje de distribución de la toxicidad al tratamiento en GA y GB.

Toxicidad	GA	GB
No	54,4%	45,6%
Si	47,9%	52,1%

Tabla 171. Porcentaje de la toxicidad al tratamiento en GA y GB.

La figura 111 muestra la distribución de la toxicidad al tratamiento en GA y GB.

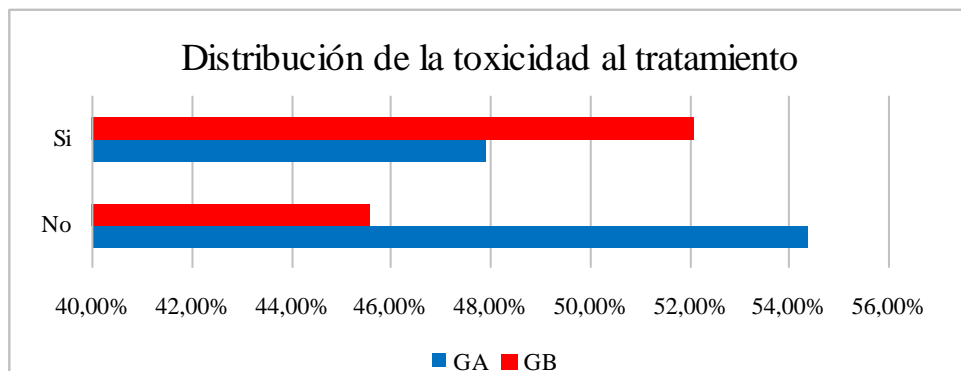


Figura 111. Distribución de la toxicidad al tratamiento en GA y GB.

51.2. Grado de toxicidad

En cuanto al grado de toxicidad del tratamiento, presentaron grado 1-2 el 91,9% de los pacientes y grado 3-4 el 8,1% de los pacientes. No hubo diferencias entre GA y GB ($p=0,2922$).

La tabla 172 muestra la distribución del grado de toxicidad en GA y GB.

Toxicidad	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Grado 1-2	66	34,20	70	39,11	136	36,56
Grado 3-4	6	3,11	6	3,35	12	3,23
Total	72	19,35	76	20,43	148	39,78

Tabla 172. Distribución del grado de toxicidad en GA y GB.

La tabla 173 muestra la comparación del grado de toxicidad en GA y GB.

Grado de Toxicidad			GA, n= 193	GB, n=179	Total
Grado toxicidad	Grado 1-2	72	66	70	136
		% dentro de Grado toxicidad	48,5%	51,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	91,7%	92,1%	91,9%
		% del total	44,6%	47,3%	91,9%
		Residuo corregido	-,1	,1	
	Grado 3-4	Recuento	6	6	12
		% dentro de Grado toxicidad	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Grupo	8,3%	7,9%	8,1%
		% del total	4,1%	4,1%	8,1%
		Residuo corregido	,1	-,1	
Total	Recuento	72	76	148	
	% dentro de Grado toxicidad	48,6%	51,4%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	48,6%	51,4%	100,0%	

Tabla 173. Comparación del grado de toxicidad en GA y GB.

Chi cuadrado: 0,010

p-valor: 0,922

Interpretación: No existe diferencia significativa en el grado de toxicidad al tratamiento en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Toxicidad	Grupo con mayor porcentaje
Grado 1-2	B
Grado 3-4	A

2. Porcentaje del grado de toxicidad en GA y GB.

La tabla 174 muestra el porcentaje de distribución del grado de toxicidad en GA y GB.

Toxicidad	GA	GB
Grado 1-2	48,5%	51,5%
Grado 3-4	50,0%	50,0%

Tabla 174. Porcentaje del grado de toxicidad en GA y GB

La figura 112 muestra la distribución del grado de toxicidad en GA y GB.

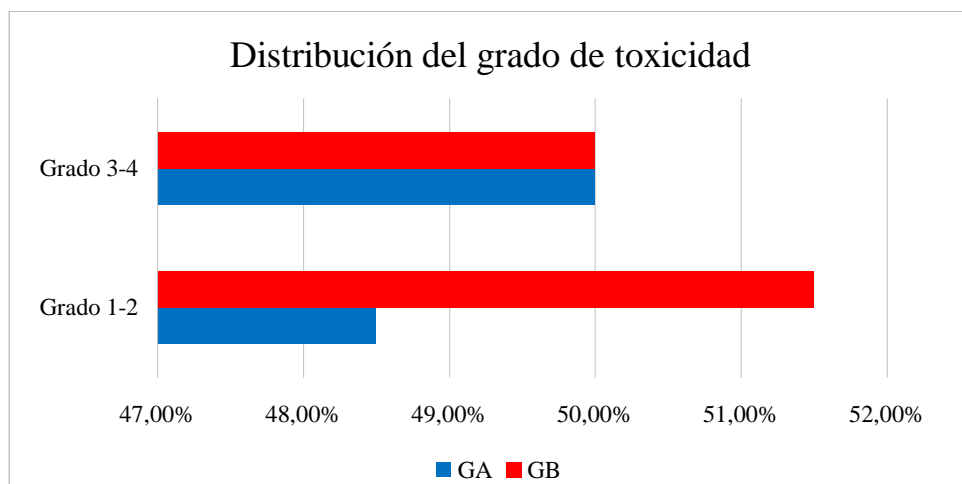


Figura 112. Distribución del grado de toxicidad en GA y GB.

51.3. Tipo de toxicidad

La anorexia tuvo lugar en el 3,9% de los pacientes, artralgia en el 8,4% de los pacientes, astenia en el 36,8%, cefalea en el 4,5%, depresión en el 1,9%, diarrea en el 5,2%, dislipemia en el 12,3%, disgeusia en el 2,6%, fibrilación auricular en el 1,3%, hipertensión arterial en el 1,9%, hiperglucemia en el 7,1%, mialgias en el 2,6%, mucositis en el 5,8%, neuropatía periférica en el 4,5%, tromboembolismo pulmonar en el 1,3%. Se encontraron **diferencias** entre grupo A y grupo B (p=0,022)

IV. RESULTADOS

En el Grupo A hubo más anorexia, artralgia, astenia, diarrea, hipertensión arterial, y mialgias, efectos adversos más relacionados con los tratamientos hormonales de segunda generación, que a su vez fueron administrados con mayor frecuencia en los pacientes de éste grupo.

En el grupo B los pacientes presentaron más cefalea, depresión, dislipemia, disgeusia fibrilación auricular, hiperglucemia, mucositis, neuropatía periférica y tromboembolismo pulmonar ($p=0,022$).

La tabla 175 muestra la distribución del tipo de toxicidad en GA y GB.

Toxicidad	GA, n= 193	% de grupo	GB, n=179	% de grupo	Total	Total %
Anorexia	10	5,18	2	1,12	12	3,23
Artralgia	18	9,33	8	4,47	26	6,99
Astenia	61	31,61	53	29,61	114	30,65
Cefalea	6	3,11	8	4,47	14	3,76
Depresión	3	1,55	3	1,68	6	1,61
Diarrea	11	5,70	5	2,79	16	4,30
DLP	18	9,33	20	11,17	38	10,22
Disgeusia	2	1,04	6	3,35	8	2,15
FA	2	1,04	2	1,12	4	1,08
HTA	4	2,07	2	1,12	6	1,61
Hiperglucemia	5	2,59	17	9,50	22	5,91
Mialgias	5	2,59	3	1,68	8	2,15
Mucositis	6	3,11	12	6,70	18	4,84
Neuropatía periférica	4	2,07	10	5,59	14	3,76
TEP	2	1,04	2	1,12	4	1,08
Total	157	42,20	153	41,13	310	83,33

Tabla 175. Distribución del tipo de toxicidad en GA y GB.

La tabla 176 muestra la comparación del tipo de toxicidad en GA y GB.

Tipo de toxicidad		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
Tipo de toxicidad	Anorexia	Recuento	10	2	12
		% dentro de Tipo de toxicidad	83,3%	16,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	6,4%	1,3%	3,9%
		% del total	3,2%	0,6%	3,9%
		Residuo corregido	2,3	-2,3	
	Artralgia	Recuento	18	8	26
		% dentro de Tipo de toxicidad	69,2%	30,8%	100,0%
		% dentro de Grupo	11,5%	5,2%	8,4%
		% del total	5,8%	2,6%	8,4%
		Residuo corregido	2,0	-2,0	

Tipo de toxicidad		GA, n= 193	GB, n=179	Total
Astenia	Recuento	61	53	114
	% dentro de Tipo de toxicidad	53,5%	46,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	38,9%	34,6%	36,8%
	% del total	19,7%	17,1%	36,8%
	Residuo corregido	,8	-,8	
Cefalea	Recuento	6	8	14
	% dentro de Tipo de toxicidad	42,9%	57,1%	100,0%
	% dentro de Grupo	3,8%	5,2%	4,5%
	% del total	1,9%	2,6%	4,5%
	Residuo corregido	-,6	,6	
Depresión	Recuento	3	3	6
	% dentro de Tipo de toxicidad	50,0%	50,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	1,9%	2,0%	1,9%
	% del total	1,0%	1,0%	1,9%
	Residuo corregido	,0	,0	
Diarrea	Recuento	11	5	16
	% dentro de Tipo de toxicidad	68,8%	31,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	7,0%	3,3%	5,2%
	% del total	3,5%	1,6%	5,2%
	Residuo corregido	1,5	-1,5	
DLP	Recuento	18	20	38
	% dentro de Tipo de toxicidad	47,4%	52,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	11,5%	13,1%	12,3%
	% del total	5,8%	6,5%	12,3%
	Residuo corregido	-,4	,4	
Disgeusia	Recuento	2	6	8
	% dentro de Tipo de toxicidad	25,0%	75,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	1,3%	3,9%	2,6%
	% del total	0,6%	1,9%	2,6%
	Residuo corregido	-1,5	1,5	
FA	Recuento	2	2	4
	% dentro de Tipo de toxicidad	50,0%	50,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	1,3%	1,3%	1,3%
	% del total	0,6%	0,6%	1,3%
	Residuo corregido	,0	,0	
HTA	Recuento	4	2	6
	% dentro de Tipo de toxicidad	66,7%	33,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	2,5%	1,3%	1,9%
	% del total	1,3%	0,6%	1,9%
	Residuo corregido	,8	-,8	

IV. RESULTADOS

Tipo de toxicidad		GA, n= 193	GB, n=179	Total	
	Hiperglucemia	Recuento	5	17	22
		% dentro de Tipo de toxicidad	22,7%	77,3%	100,0%
		% dentro de Grupo	3,2%	11,1%	7,1%
		% del total	1,6%	5,5%	7,1%
		Residuo corregido	-2,7	2,7	
	Mialgias	Recuento	5	3	8
		% dentro de Tipo de toxicidad	62,5%	37,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	3,2%	2,0%	2,6%
		% del total	1,6%	1,0%	2,6%
		Residuo corregido	,7	-,7	
	Mucositis	Recuento	6	12	18
		% dentro de Tipo de toxicidad	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	3,8%	7,8%	5,8%
		% del total	1,9%	3,9%	5,8%
		Residuo corregido	-1,5	1,5	
	Neuropatía periférica	Recuento	4	10	14
		% dentro de Tipo de toxicidad	28,6%	71,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	2,5%	6,5%	4,5%
		% del total	1,3%	3,2%	4,5%
		Residuo corregido	-1,7	1,7	
TEP	Recuento	2	2	4	
	% dentro de Tipo de toxicidad	50,0%	50,0%	100,0%	
	% dentro de Grupo	1,3%	1,3%	1,3%	
	% del total	0,6%	0,6%	1,3%	
	Residuo corregido	,0	,0		
Total	Recuento	157	153	310	
	% dentro de Tipo de toxicidad	50,6%	49,4%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	50,6%	49,4%	100,0%	

Tabla 176. Comparación del tipo de toxicidad en GA y GB.

Chi cuadrado: 26,618

p-valor: 0,022

Interpretación: existe diferencia significativa en el tipo de toxicidad al tratamiento en GA y GB.

1. Porcentaje de grupos:

Toxicidad	Grupo con mayor porcentaje
Anorexia	A
Artralgia	A
Astenia	A
Cefalea	B
Depresión	B
Diarrea	A
DLP	B
Disgeusia	B
FA	A y B
HTA	A
Hiperglucemia	B
Mialgias	A
Mucositis	B
Neuropatía periférica	B
TEP	A y B

2. Porcentaje del tipo de toxicidad en GA y GB.

La tabla 177 muestra el porcentaje de distribución del tipo de toxicidad en GA y GB.

Toxicidad	GA	GB
Anorexia	83,3%	16,7%
Artralgia	69,2%	30,8%
Astenia	53,5%	46,5%
Cefalea	42,9%	57,1%
Depresión	50,0%	50,0%
Diarrea	68,8%	31,3%
DLP	47,4%	52,6%
Disgeusia	25,0%	75,0%
FA	50,0%	50,0%
HTA	66,7%	33,3%
Hiperglucemia	22,7%	77,3%
Mialgias	62,5%	37,5%
Mucositis	33,3%	66,7%
Neuropatía periférica	28,6%	71,4%
TEP	50,0%	50,0%

Tabla 177. Porcentaje del tipo de toxicidad en GA y GB.

La figura 113 muestra la distribución del tipo de toxicidad en GA y GB.

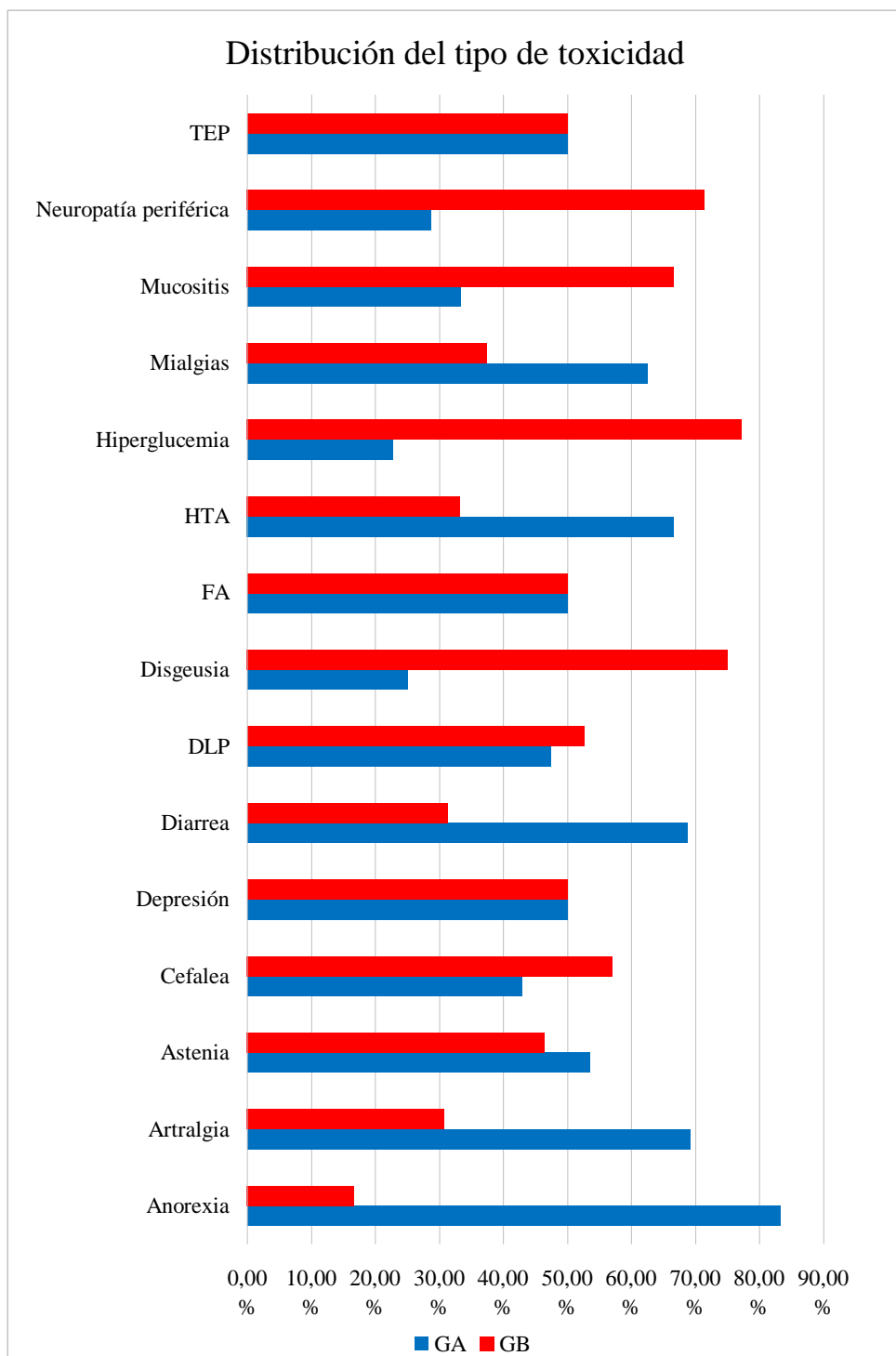


Figura 113. Distribución del tipo de toxicidad en GA y GB.

Análisis Multivariante Manova

Este análisis estudia las diferencias entre los grupos (A y B), para evaluar las variables más significativas dentro de cada una de las líneas de tratamiento a las que los pacientes fueron sometidos (5 líneas).

1. Manova en la **primera línea de tratamiento**

Las variables más significativas en la primera línea de tratamiento fueron: el IMC, el tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata al inicio de terapia de privación androgénica, el tiempo desde el diagnóstico de CP hasta la aparición de metástasis, el tiempo de SLP en la fase hormonosensible, el número de metástasis, el PSA basal, la fosfatasa alcalina basal y a los 6 meses, así como la lactato deshidrogenasa basal y a los 6 meses.

La tabla 178 muestra el análisis multivariante Manova en la primera línea de tratamiento.

Variable dependiente	Media en el grupo GA	Media en el grupo GB	Media cuadrática	F	Sig.
IMC	50,10	27,25	783,184	75,168	0,00013
Tiempo dx TDA	4,00	84,00	9600,000	7,692	0,032
Tiempo dx MT	48,00	100,00	4056,000	6,671	0,041
SLPCPHS	60,00	104,00	2904,000	6,981	0,038
Numero de MT	6,79	6,81	13,500	20,250	0,004
PSAbasalIlinea	12,00	5,51	63,180	9,643	0,021
FA basal	57,00	75,66	522,667	10,547	0,018
FA 6meses	117,00	81,66	1872,667	9,447	0,022
LDH basal	88,00	184,00	13824,000	127,215	0,000029
LDH 6 meses	131,00	181,66	3850,667	27,203	0,002

Tabla 178. Manova en la primera línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: IMC, tiempo dx TDA, tiempo dx MT, SLPCPHS, número de MT, PSAbasalIlinea, FA basal, FA 6meses, LDH basal, LDH 6 meses.

2. Manova en la **segunda línea de tratamiento**

En la segunda línea de tratamiento las variables más significativas fueron: la puntuación del estado funcional por el ECOG al final del tratamiento, la puntuación EVA al final del tratamiento, el PSA a los 12 meses de tratamiento, el PSA nadir, el tiempo transcurrido hasta la obtención del PSA nadir y la testosterona a los 6 meses.

La tabla 179 muestra el análisis multivariante Manova en la segunda línea de tratamiento.

IV. RESULTADOS

Variable dependiente	Media en el grupo GA	Media en el grupo GB	Media cuadrática	F	Sig.
ECOGfintto	1,38	1,78	4,960	4,511	0,036
EVAfintto	2,75	3,75	31,500	6,704	0,011
PSA12meses	11,73	21,82	3206,072	11,222	0,001
PSANADIR	38,27	118,93	204935,967	20,041	0,000017
FPSANADIR	2,61	4,19	79,167	13,554	0,000342
TEST6meses	3,43	6,29	256,322	5,696	0,018

Tabla 179. Manova en la segunda línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: ECOG fin de tratamiento, EVA fin de tratamiento, PSA a los 12 meses, PSA NADIR, FPSANADIR, TEST a los 6 meses.

3. Manova en la tercera línea de tratamiento

En la tercera línea de tratamiento las variables más significativas son: la edad al diagnóstico de CP, la edad al diagnóstico de CPRC, la puntuación ECOG a los 3 meses y al final del tratamiento, la puntuación EVA a los 3 meses y al final del tratamiento, el valor de PSA nadir, el tiempo hasta obtener el PSA nadir, la testosterona al final del tratamiento, la LDH basal, la PCR basal y a los 6 meses de tratamiento.

La tabla 180 muestra el análisis multivariante Manova en la tercera línea de tratamiento.

Variable dependiente	Media en el grupo GA	Media en el grupo GB	Media cuadrática	F	Sig.
EdaddxCaP	68,91	62,76	890,102	7,778	0,006
EdaddxCPRC	76,83	69,13	1393,733	12,989	0,001
ECOG3meses	1,37	1,00	3,303	4,388	0,039
ECOGfintto	2,06	1,47	8,018	4,781	0,031
EVA3meses	3,16	2,19	22,147	4,762	0,032
EVAfintto	3,93	3,02	19,699	3,858	0,053
PSANADIR	23,84	43,30	8889,354	10,742	0,001
FPSANADIR	4,89	3,15	71,416	17,931	0,000054
TESTfinTTO	4,18	6,26	102,308	4,212	0,043
LDHbasal	282,45	238,17	46065,219	4,699	0,033
PCRbasal	9,02	25,86	6662,993	9,100	0,003
PCR6meses	1,75	13,88	3455,858	53,192	0,0001

Tabla 180. Manova en la tercera línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: edad al diagnóstico del CaP, edad al diagnóstico de CPRC, ECOG a los 3 meses, ECOG al final del tratamiento, EVA a los 3 meses, EVA al final del tratamiento, PSA NADIR, FPSA NADIR, TEST al final del tratamiento, LDH basal, PCR basal, PCR a los 6 meses.

4. Manova en la cuarta línea de tratamiento

En la cuarta línea de tratamiento las variables son la puntuación EVA a los 3 meses, la lactato deshidrogenasa basal y la lactato deshidrogenasa a los 6 meses.

La tabla 181 muestra el análisis multivariante Manova en la cuarta línea de tratamiento.

Variable dependiente	Media en el grupo GA	Media en el grupo GB	Media cuadrática	F	Sig.
EVA3meses	2,46	4,33	46,459	11,570	0,001
LDHbasal	375,267	272,667	140356,800	4,546	0,038
LDH6meses	381,63	260,00	197262,237	8,213	0,006

Tabla 181. Manova en la cuarta línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: EVA a los 3 meses, LDH basal y LDH a los 6 meses del tratamiento.

5. Manova en la quinta línea de tratamiento

En la quinta línea las variables más significativas son la supervivencia libre de progresión radiológica, la puntuación ECOG al final del tratamiento, la puntuación EVA a los 3 meses y al final del tratamiento, así como la lactato deshidrogenasa a los 6 meses.

La tabla 182 muestra el análisis multivariante Manova en la quinta línea de tratamiento.

Variable dependiente	Media en el grupo GA	Media en el grupo GB	Media cuadrática	F	Sig.
SLPrx	3,55	4,33	448,089	198,800	0,0002
ECOGfintto	0,778	2,50	21,356	6,944	0,014
EVA3meses	2,44	4,25	23,472	4,671	0,039
EVAfintto	1,33	3,16	24,200	4,298	0,047
LDH6meses	145,22	627,16	1672347,222	12,760	0,0016

Tabla 182. Manova en la quinta línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: SLPrx, ECOG al final del tratamiento, EVA a los 3 meses, EVA al final del tratamiento, LDH a los 6 meses.

Análisis Discriminante

A continuación se exponen los resultados del análisis discriminante para clarificar las diferencias entre GA y GB respecto a las variables pronósticas obtenidas con MANOVA.

1. Análisis discriminante en la primera línea de tratamiento

En la primera línea de tratamiento las variables que diferencian GA y el GB son el tiempo desde el diagnóstico de CP hasta la aparición de metástasis, el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia de privación androgénica, el PSA basal y la lactato deshidrogenasa basal.

La tabla 183 muestra las variables que diferencian mejor al GA del G B en la primera línea de tratamiento.

IV. RESULTADOS

Lambda de Wilks					
Pasos	Variables	Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	TiempodxMT	20,038	1	254,000	0,000011
2	TiempodxTDA	20,785	2	253,000	0,0004
3	PSAbasal1linea	17,028	3	252,000	0,000421
4	LDHbasal	14,542	4	251,000	0,00017

Coeficientes de función de clasificación		
	Grupo	
	GA	GB
Tiempo dx TDA	0,013	0,038
Tiempo dx MT	0,019	0,001
PSAbasal1linea	0,001	0,004
LDH basal	0,011	0,014
(Constante)	-2,540	-3,171

Funciones discriminantes lineales de Fisher

Tabla 183. Variables que diferencian mejor al GA del GB en la primera línea de tratamiento.

La figura 114 muestra las variables que diferencian mejor al GA del GB en la primera línea de tratamiento.

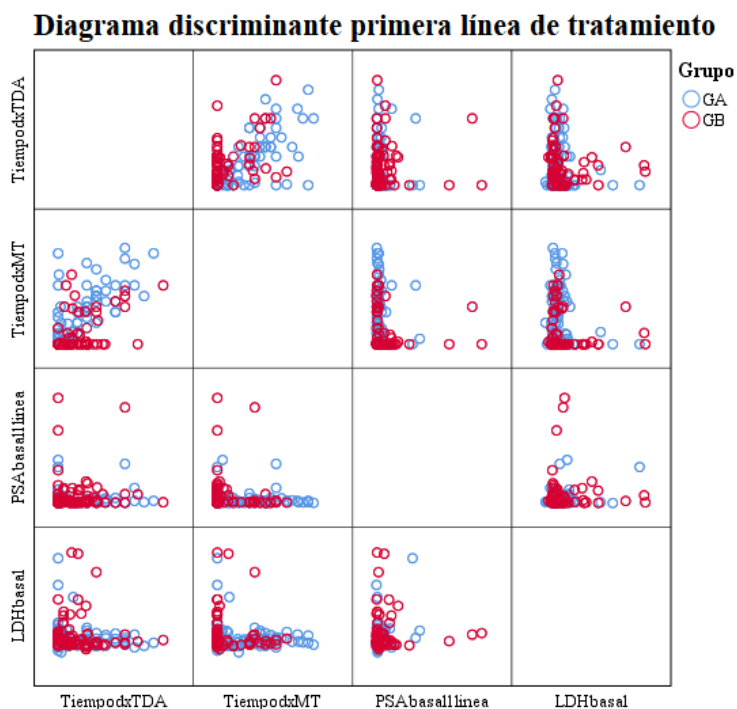


Figura 114. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la primera línea de tratamiento.

2. Análisis discriminante en la **segunda línea de tratamiento**

En la segunda línea las variables que diferencian a ambos grupos son el PSA nadir, la fecha hasta PSA nadir y el PSA a los 12 meses.

La tabla 184 muestra las variables que diferencian mejor al GA del GB en la segunda línea de tratamiento.

Lambda de Wilks					
Pasos	Variables	Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	PSANADIR	17,762	1	137,000	0,00045
2	FPSANADIR	16,801	2	136,000	0,0003
3	PSA12meses	14,787	3	135,000	0,0002
Coeficientes de función de clasificación					
	Grupo				
	GA	GB			
PSA12meses	0,048		0,081		
PSANADIR	0,004		0,012		
FPSANADIR	0,470		0,770		
(Constante)	-1,555		-3,882		
Funciones discriminantes lineales de Fisher					

Tabla 184. Variables que diferencian mejor al GA del GB en la segunda línea de tratamiento.

La figura 115 muestra las variables que diferencian mejor al GA del GB en la segunda línea de tratamiento.

Diagrama discriminante de segunda línea de tratamiento

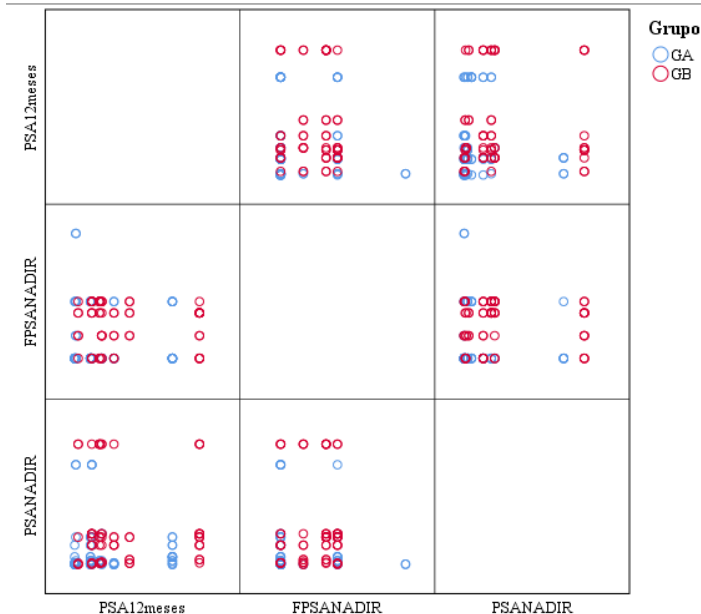


Figura 115. Variables que diferencian mejor al GA del GB en la segunda línea de tratamiento.

IV. RESULTADOS

3. Análisis discriminante en la **tercera línea de tratamiento**

En la tercera línea de tratamiento las variables que diferenciaron el GA del GB son la PCR a los 6 meses, el tiempo hasta la obtención del PSA nadir, la lactato deshidrogenasa basal y el valor de PSA nadir.

La tabla 185 muestra las variables que diferencian mejor al GA del GB en la tercera línea de tratamiento.

Lambda de Wilks					
Pasos	Variables	Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	PCR6meses	58,199	1	95,000	0,00018
2	FPSANADIR	36,454	2	94,000	0,00019
3	LDHbasal	29,139	3	93,000	0,00026
4	PSANADIR	23,966	4	92,000	0,00013
Coeficientes de función de clasificación					
	Grupo				
	GA	GB			
PSANADIR	0,017	0,040			
FPSANADIR	1,539	1,073			
LDHbasal	0,034	0,025			
PCR6meses	-0,001	0,195			
(Constante)	-9,472	-7,553			
Funciones discriminantes lineales de Fisher					

Tabla 185. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la tercera línea de tratamiento.

La figura 116 muestra las variables que diferencian mejor al grupo A del B en la tercera línea de tratamiento.

Diagrama discriminante tercera línea de tratamiento



Figura 116. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la tercera línea de tratamiento.

4. Análisis discriminante en la **cuarta línea de tratamiento**

En la cuarta línea de tratamiento las dos variables que diferencian el GA del GB son la puntuación EVA a los 3 meses y la lactato deshidrogenasa a los 6 meses.

La tabla 186 muestra las variables que diferencian mejor al grupo A del B en la cuarta línea de tratamiento.

Lambda de Wilks					
	Variabes	Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	EVA3meses	11,570	1	52,000	0,001296
2	LDH6meses	17,016	2	51,000	0,000002
Coeficientes de función de clasificación					
	Grupo				
	GA	GB			
EVA3meses	0,102	0,882			
LDH6meses	0,015	0,006			
(Constante)	-3,742	-3,371			
Funciones discriminantes lineales de Fisher					

Tabla 186. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la cuarta línea de tratamiento.

IV. RESULTADOS

La figura 117 muestra las variables que diferencian mejor al grupo A del B en la cuarta línea de tratamiento.

Diagrama discriminante cuarta línea de tratamiento

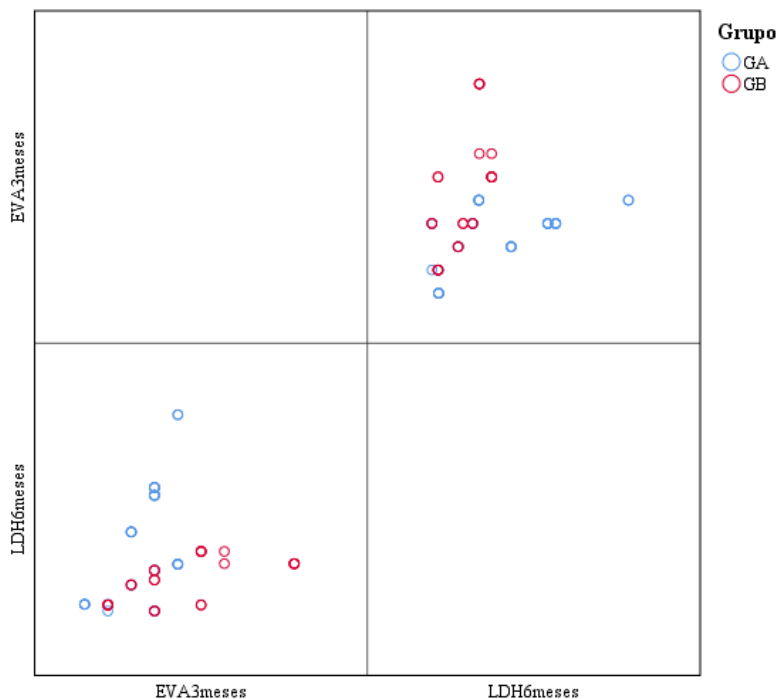


Figura 117. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la cuarta línea de tratamiento.

5.-Análisis discriminante en la **quinta línea de tratamiento**

En la quinta línea de tratamiento la variable significativa para diferenciar los dos grupos fue la lactato deshidrogenasa a los 6 meses del tratamiento.

La tabla 187 muestra las variables que diferencian mejor al grupo A del B en la quinta línea de tratamiento.

Lambda de Wilks					
	Variabes	Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	LDH 6 meses	12,760	1	28,000	0,001
Coeficientes de función de clasificación					
	Grupo				
	GA	GB			
LDH6meses		,001			0,005
(Constante)		-,774			-2,194
Funciones discriminantes lineales de Fisher					

Tabla 187. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la quinta línea de tratamiento.

La figura 118 muestra las variables que diferencian mejor al grupo A del B en la quinta línea de tratamiento.

Diagrama discriminante quinta línea de tratamiento

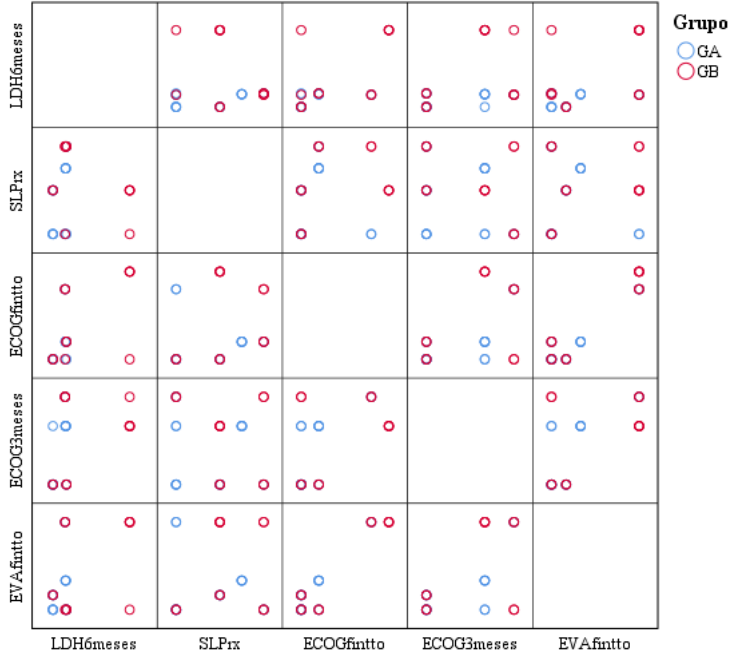


Figura 118. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la quinta línea de tratamiento.

V. DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es el tumor más prevalente en varones a partir de 55 años, lo que justifica su divulgación, haciendo necesaria la máxima difusión y la concienciación de la sociedad, para fomentar la inversión en recursos e investigación, del cáncer más común en el varón. En torno al 20-40% de los pacientes con enfermedad organoconfinada, que se tratan mediante terapia local, va a presentar una recidiva bioquímica evolucionando el 30-70% de los mismos, a fase metastásica en los diez años siguientes (212).

A pesar de las mejoras en el tratamiento del cáncer de próstata localizado, mediante cirugía, radioterapia o braquiterapia, más del 30% de los pacientes experimentan recidiva bioquímica y progresión a enfermedad metastásica.

Desde los años 40 tras el descubrimiento del Premio Nobel de Huggins y Hodges, se sabe que el CP es un tumor maligno andrógenodependiente, por lo que los tratamientos en fase metastásica desde esta época han ido dirigidos al descenso de la testosterona gonadal, mediante castración química o quirúrgica, consiguiendo excelentes respuestas de PSA, regresión tumoral, así como mejoría clínica de los pacientes (92). La piedra angular del tratamiento en fase metastásica por tanto es la TDA, pero aproximadamente a los 12 meses, la enfermedad avanza a su fase final. Actualmente el panorama ha cambiado ya que se administran tratamientos, que antes estaban indicados exclusivamente en la fase de CPRC, en la fase metastásica hormonosensible o en fase de CPRC M0, prolongando la supervivencia y retrasando la aparición de metástasis y dolor asociado.

Cuando los pacientes entran en la fase de resistencia a castración, deben ser tratados en función del perfil de enfermedad que presentan, para lo que disponemos de un gran abanico de posibilidades terapéuticas dirigidas hacia distintas dianas (antiandrógenos de segunda generación, inhibidores de CYP17, radio 223, taxanos, inmunoterapia, etc), que demuestran aumento de la supervivencia, cronificando así una patología que, a día de hoy es incurable.

A pesar de ello, aún está por definir la secuencia de tratamiento o las combinaciones más adecuadas, en función del perfil de cada enfermo.

En estadios iniciales del CP, los pacientes pueden ser clasificados según distintas variables clínicas y anatomopatológicas al diagnóstico, que marcarán el riesgo de recurrencia futura y que sirven para encuadrar a aquellos enfermos con elevada posibilidad de curación tras tratamiento radical (PSA, Gleason y estadio tumoral entre otros) (213). Sin embargo, esta clasificación es difusa en las fases avanzadas de la enfermedad, como son la fase metastásica hormonosensible o la fase de resistencia a la castración. A pesar de que se han establecido distintos perfiles de pacientes en función del dolor, del estado funcional o de la carga o localización metastásica, no se conoce con claridad la correcta secuencia de tratamiento, qué terapia usar o cuándo modificarla y evitar así una progresión temprana, que nos lleve a un punto de no retorno.

Por ello necesitamos el estudio de factores predictores de respuesta y de factores pronósticos en la enfermedad metastásica avanzada, para afinar en secuenciación, así como en el establecimiento de biomarcadores que indiquen mayor sensibilidad a un tratamiento u otro, o mayor riesgo de progresión futura, posibilitando una medicina individualizada.

El elegir al paciente correcto, la mejor secuencia y el porqué de las resistencias a las terapias no se conoce con claridad, siendo esta última premisa el motor para investigar las vías de escape tumoral y la llegada de nuevas moléculas.

El CP en fase de resistencia a castración es una enfermedad heterogénea y aunque hoy en día tenemos más opciones terapéuticas con impacto en supervivencia, los efectos de estas nuevas terapias son limitados y los pacientes progresarán a la etapa final de la enfermedad presentando deterioro de su estado funcional, de la calidad de vida y empeoramiento del dolor. Esto ocurre porque el genoma del cáncer de próstata es dinámico, con diferentes clones que cambian en el tiempo de respuesta a las diferentes terapias.

Por lo tanto, para administrar los tratamientos disponibles de la forma más eficaz, necesitamos conocer factores predictores de respuesta o factores pronósticos de la enfermedad, que nos permitan individualizar la mejor opción en cada paciente. En esta tesis nos centramos en la fase de **resistencia a la castración**, para intentar ahondar en aquellos factores que pueden influir en la mortalidad cáncer específica en las distintas etapas de la secuenciación del tratamiento del CPRC y que en un futuro próximo nos ayuden a saber qué tratamiento es el más adecuado para cada perfil de paciente o en qué momento hemos de cambiar de línea terapéutica, para aumentar la supervivencia sin empeorar la calidad de vida de los enfermos.

5.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

5.1.1. VARIABLES GENERALES

Edad al diagnóstico

La edad elevada se ha reportado como factor predictor de enfermedad avanzada y de alto riesgo (69). En la bibliografía la edad media de aparición del CP es de 66 años y el 69% de las muertes se producen en pacientes de edad mayor o igual a 75 años (68). Estos datos son muy similares a los de nuestro estudio en el que la edad media al diagnóstico de CP fue de 68,8 años y la edad media de los pacientes al diagnóstico de CPRC fue de 74,9 años.

En algunos estudios se ha evaluado cómo afecta la edad avanzada a las variables clinicopatológicas así como a la supervivencia, objetivándose en pacientes mayores de 70 años una mayor proporción de tumores en estadio T3-T4, mayor porcentaje de pacientes con Gleason >7 y mayor volumen tumoral, comparando con grupos de edad menores de 60 años y aquellos en el rango entre 60-70 (70).

En nuestro estudio los pacientes presentaban una edad más avanzada en la fase de CPRC respecto a la edad al diagnóstico de la enfermedad, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a supervivencia para la **edad** media al diagnóstico de CP ($p=0,099$), ni tampoco para la edad media al diagnóstico de CPRC ($p=0,193$). En cuanto a la edad por rangos, tampoco encontramos diferencias significativas entre GA y GB ($p=0,451$).

En el trabajo del grupo español de cáncer de próstata, la **edad al diagnóstico** se mostró como una variable que disminuía el riesgo de progresión a CPRC, de forma que, a más edad, menos riesgo de desarrollar resistencia a la castración(168). En este aspecto, nuestro estudio muestra una mayor tendencia a presentar edades más jóvenes en el grupo de peor supervivencia (17,9% <65años en GB, respecto a 13,5% en GA), lo que apoyaría la hipótesis de que los pacientes con un debut a edades más precoces tendrían enfermedades más agresivas.

Índice de Masa Corporal (IMC)

En una revisión sistemática realizada por Campi y colaboradores (214), se estudiaron distintos factores, para evaluar su influencia en el riesgo de padecer CP, en el riesgo de recurrencia, así como de supervivencia, entre ellos el IMC. En la revisión algunos estudios coincidían en que un IMC elevado en edades comprendidas entre los 20 y 50 años, se relacionaba con un riesgo bajo de CP global y a la edad de 21 años con menor riesgo de CP letal o de alto riesgo. En el estudio ProtecT tuvo lugar una asociación débil entre IMC y cáncer de próstata de bajo riesgo (49).

En nuestro estudio el **IMC** medio (29,11 Kg/m²) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre GA y GB, aunque los pacientes con menor supervivencia tenían una tendencia a presentar un IMC superior (29,35 frente a 28,89 $p=0,467$). Estos datos son apoyados por algunos estudios, como el trabajo de Davies et al, en el que la altura y el IMC genéticamente elevados se asociaron con una mayor mortalidad en hombres con enfermedad de bajo grado (215). Por otro lado, la **obesidad** está relacionada con el **cáncer de próstata agresivo** y se ha descrito que evitar la obesidad puede prevenir el riesgo de desarrollar cáncer de próstata de alto grado (216).

Diagnósticos secundarios y antecedentes quirúrgicos

Aunque se ha estudiado la asociación del CP con distintos factores como el síndrome metabólico, el uso de metformina, el colesterol sérico, el tratamiento con estatinas, la obesidad, la terapia con inhibidores de la 5 alfa reductasa o con testosterona, actualmente no hay suficiente evidencia que apoye la existencia de verdaderos factores de riesgo exógenos o medioambientales que propicien el cáncer de próstata y que puedan derivar en medidas preventivas o dietéticas (138). A continuación, describiremos alguno de los trabajos más relevantes.

Las ECV preexistentes en pacientes con CP que reciben abiraterona o enzalutamida, se asociaron en los ensayos pivotaes, con una tasa de mortalidad

más alta a los 6 meses de tratamiento (74). Además, se vio que la **HTA preexistente** se asociaba con un mayor riesgo de hospitalización después del tratamiento con abiraterona o enzalutamida. Para que los pacientes con CP puedan recibir estos medicamentos, la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular y de las comorbilidades es crucial en la toma de decisiones sobre el tratamiento.

Los pacientes con antecedentes de **síndrome metabólico** (MetS) (MetS: tres o más frente a menos de tres componentes) tenían un riesgo significativamente menor de CP en general (OR 0,70 [0,60–0,82]), de CP de bajo grado (OR 0,69 [0,58–0,82]) y de CP de alto grado (OR 0,75 [0,60–0,94]). El riesgo disminuyó con el número de componentes MetS presentes (tendencia <0,01) de manera no lineal, lo que sugiere una interacción sinérgica de los componentes del MetS (217).

En el estudio de Hirata Y et al, se han relacionado niveles altos de glucosa en suero (HR, 95% de confianza intervalo [CI]: 2,12, 1,16e3, 76; P = 0,015) y diabetes concurrente (HR, IC del 95%: 2,07, 1,06e3, 94; P = 0,034) con una SG más pobre después del ajuste por edad, los niveles de PSA al diagnóstico, según la puntuación de Gleason y el estadio clínico. El tratamiento con sulfonilureas se asoció significativamente con un riesgo reducido de progresión de la enfermedad en hombres con diabetes (HR, IC 95%: 0.36, 0.12e0.90; P = 0,028). Por ello se concluye que la intolerancia a la glucosa y el tratamiento con sulfonilureas tienen importancia pronóstica en el cáncer de próstata. Estos hallazgos demuestran la importancia de manejar la DM durante el tratamiento con TDA y apuntan a un posible efecto favorable de las sulfonilureas sobre el cáncer de próstata (218).

La historia de **diabetes mellitus** (DM) se asoció con un riesgo reducido de CP global (HR [IC del 95%] 0,83 [0,74-0,94]), localizado (0,72 [0,62, 0,84]), alto grado (0,69 [0,55, 0,87]) y bajo grado (0,76 [0,62, 0,92]), pero no con **CP avanzado** (219).

En nuestro estudio, dado que la edad media es de 68,8 años, los pacientes presentaban con frecuencia patología concomitante. En GA los pacientes padecían con más frecuencia: hipertensión arterial, trastorno metabólico, diabetes mellitus tipo 2, trastornos traumatológicos, ansiedad o no tener ningún tipo de diagnóstico secundario. Como vemos, acorde a la bibliografía, en GA los pacientes padecían algunas enfermedades que se asocian a un posible beneficio en supervivencia respecto al CP (trastorno metabólico, diabetes mellitus tipo 2 o ningún antecedente). En GB fue más frecuente la dislipemia, la depresión, el trastorno respiratorio y el trastorno neurológico. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p= 0,01$). La depresión fue el trastorno más frecuente en el GB, presentándose en el 82,4% de los casos. En GA el trastorno más frecuente fue el de tipo traumatológico.

En un estudio multivariante con CP recurrente (220), se investigó si la depresión de los pacientes podía ser debida al tratamiento con TDA. El estudio concluye que los pacientes con TDA tienen 3 veces más probabilidades de reportar depresión, pudiéndose tratar de un efecto adverso del tratamiento, por lo

que hay que preguntar a los pacientes por síntomas sospechosos de depresión si están bajo tratamiento con TDA.

La dislipemia, sin embargo, no se ha asociado con riesgo de padecer CP (221).

Respecto a la historia de cirugías previas, en el grupo A lo más frecuente es que no presentaran antecedentes quirúrgicos (57,1%), mientras que en el grupo B lo más frecuente es que tuvieran más antecedentes quirúrgicos, tanto abdominales (35,6%, 54,2%) como pelvianos. Se encontraron diferencias significativas entre GA y GB ($p=0,007$).

Tratamientos concomitantes

Es muy importante conocer el tratamiento concomitante de los pacientes con CPRC ya que las moléculas que les vamos a administrar para el tratamiento pueden tener interacciones importantes con otros fármacos, por lo que es de vital importancia, realizar una adecuada historia clínica.

Se ha estudiado la asociación de distintas terapias concomitantes con el cáncer de próstata, por ejemplo, en la revisión sistemática de Campi et al, se describe la disminución del riesgo de padecer CP por la toma de **aspirina** (HR [95% CI] 0.91 [0.84–0.99]). El uso de aspirina postdiagnóstico también reducía el riesgo de muerte por CP. Los **AINES**, sin embargo se han asociado a aumento de riesgo de CP, lo mismo ocurre con los **inhibidores de Cox 2**, asociándose ambos a CP metastásico (214).

Los **inhibidores de la 5 alfa reductasa**, también demostraron reducción del riesgo de CP de bajo riesgo y de riesgo intermedio, pero no de CP de alto riesgo. Los inhibidores de la 5 alfa reductasa actúan impidiendo que la enfermedad de bajo riesgo progrese a una etapa avanzada, pero no impiden el debut de un CP de alto riesgo.

El uso postdiagnóstico de 5-ARI no se asoció significativamente con la supervivencia en CP.

El uso de **alfabloqueantes** pre y postdiagnóstico, puede empeorar la supervivencia específica de CP a lo largo de los primeros 5 años de la misma, pero posteriormente la relación no era significativa.

Respecto a la **digoxina**, se observó una disminución significativa del riesgo de CP solo entre hombres que no reciben TDA y usaban digoxina antes del diagnóstico. (HR 0,20; IC del 95%: 0,048 a 0,86).

Respecto a las **estatinas**, su uso tras el diagnóstico de CP puede reducir el riesgo de muerte, pero no si son usadas pre diagnóstico. La supervivencia con estatinas mejoró significativamente en hombres con TDA como tratamiento primario para el cáncer y entre los hombres que no usaban antihipertensivos.

Respecto a los datos obtenidos en nuestro estudio, en el grupo A fue más frecuente que los pacientes estuvieran bajo tratamiento con antihipertensivos ARA 2, hipolipemiantes, alfabloqueantes, omeprazol y analgésicos de primer nivel. En el grupo B fue más frecuente que tuvieran tratamiento con diuréticos, IECAs, benzodiazepinas y con analgésicos de segundo nivel. Se encontraron diferencias entre grupo A y grupo B ($p=0,001$). De ello podemos concluir que en GA algunos de los tratamientos concomitantes pueden reducir el riesgo de padecer o la progresión de CP como los hipolipemiantes y los alfabloqueantes tras 5 años de tratamiento.

Respecto al **uso de metformina** como tratamiento habitual el 10,2% de los pacientes que sobrevivían tomaban metformina, a diferencia del 9,2% de los pacientes que no sobrevivían, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,865$). Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, existe una mayor tendencia a la toma de metformina en los pacientes que sobreviven (GA).

En algunos estudios publicados, el uso de metformina se asocia con una mejor supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata avanzado que reciben terapia de privación de andrógenos (222).

Hábitos tóxicos

El tabaquismo se asocia con características tumorales agresivas y peor pronóstico de la enfermedad (223). El impacto negativo parece mantenerse durante 10 años después de dejar de fumar, por eso los urólogos deben aconsejar a los pacientes que dejen de fumar en cuanto son diagnosticados de CP, para intentar mejorar su pronóstico. Como varios estudios indican un impacto positivo del ejercicio en el desarrollo, la progresión y los resultados del tratamiento del tumor, es razonable recomendarles un estilo de vida activo.

En el Grupo A fue más frecuente que no tuvieran ningún tipo de hábito tóxico (59,2%), mientras que en grupo B eran fumadores (19,8%), exfumadores (46,3) o bebedores activos (9,9%), encontrándose diferencias estadísticamente significativas. ($p= 0,0009$).

Con todo ello podemos concluir que los pacientes en GB pueden tener peor supervivencia asociada a los hábitos tóxicos, a diferencia de GA.

5.1.2. VARIABLES AL DIAGNÓSTICO INICIAL DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Tumor Node Metastasis (TNM)

Respecto al **TNM** de la muestra, en el Grupo A (pacientes vivos con tratamiento médico) fue más frecuente el estadio cT1c que representa el 91,19% del total, mientras que en el grupo B (pacientes muertos a pesar de tratamiento médico) fue más frecuente el cT2a en el 21,78%, cT2b en el 15,08%, T2c en el 20,11%, cT3a en el 9,5%, cT3b en el 13,41% y cT4 en el 7,82% de los pacientes,

demostrándose significación estadística ($p=0,0001$). Los resultados de un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo, del grupo español de cáncer de próstata (168) concluyeron que un estadio tumoral más avanzado (T3-T4 al diagnóstico), parecía relacionarse con un riesgo aumentado de desarrollar resistencia a la castración precoz en pacientes con cáncer de próstata metastásico al diagnóstico. Por lo tanto en nuestros pacientes con peor supervivencia (GB), que presentaban un estadio tumoral más avanzado al diagnóstico, a su vez presentaban un menor tiempo hasta la resistencia a castración, como veremos más adelante.

Gleason según la clasificación ISUP

Respecto a la clasificación de **Gleason** de la Sociedad Internacional de Patología urológica (**ISUP**) en nuestro estudio, fueron más frecuentes los grados ISUP 2 (23,3%), ISUP 3 (16,6%) e ISUP 4 (17,6%) en el grupo de pacientes que sobrevivían, mientras que en el grupo de pacientes fallecidos el grado más frecuente fue ISUP 5 (41,3%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,002$). Algunos estudios han intentado predecir el tiempo hasta la hormonorrefractariedad en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, demostrando que uno de los factores predictores más significativos de tiempo hasta la resistencia a la castración, es la puntuación inicial de Gleason (190).

En el análisis univariante del estudio del grupo español de CP se observan diferencias significativas para una puntuación de Gleason >7 ($p=0,006$) en los pacientes que progresan a CPRC, respecto a los que no progresan (168).

PSA al diagnóstico de CP

El **PSA** medio al **diagnóstico** de CP fue superior en el grupo de pacientes fallecidos (GB 132,67 ng/ml), respecto al grupo de supervivientes (GA 80,84 ng/ml), sin embargo, no obtuvimos diferencias significativas ($p=0,497$).

En el estudio de LLoret Durá et al, a cerca de los factores relacionados con la resistencia a la castración precoz en el cáncer de próstata metastásico, se analizó el registro nacional de cáncer de próstata en España, encontrándose el PSA medio al inicio del diagnóstico como una de las principales variables pronósticas de forma estadísticamente significativa para la resistencia a la castración precoz ($p=0,01$) (168).

Clasificación D' Amico

Respecto a la **clasificación D'Amico** en nuestro trabajo, el 38,86% de los pacientes del grupo de supervivientes (GA), presentaban riesgo intermedio de recurrencia según la clasificación D' Amico. Por el contrario, en el grupo de pacientes fallecidos el 70,95% de los pacientes pertenecían al grupo de alto riesgo de recurrencia, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$). En un estudio para investigar los factores predictores de mortalidad tras cirugía radical, se ha demostrado que un nivel de PSA en aumento en el momento del diagnóstico ($P=0,01$), una puntuación de Gleason de 8, 9 o 10 ($P=0,02$) y un estadio tumoral clínico de T2 ($P<0,001$) pueden predecir el tiempo hasta la muerte

por cáncer de próstata (224), resultados concordantes con los que hemos obtenido en nuestra investigación.

Tratamiento inicial para el cáncer

Respecto al **tratamiento inicial para el cáncer**, que recibieron los pacientes de nuestra muestra, En el GB (pacientes fallecidos) fue más frecuente la cirugía, recibida en el 39,11% de ellos, por el contrario, en GA (pacientes vivos) fue más frecuente la hormonoterapia en el 44,62 % de los pacientes. Por lo tanto, de los pacientes que son sometidos a cirugía en el estadio inicial de la enfermedad, el 39,11% pertenecen al grupo de peor supervivencia, que además como hemos reflejado anteriormente los pacientes de GB presentaban un estadio clínico TNM más avanzado, ISUP de alto riesgo y clasificación D' Amico de alto riesgo de recurrencia. Por lo tanto, quizás en un futuro muy próximo, en un perfil de paciente con enfermedad de alto riesgo de recurrencia y localmente avanzada, lo ideal sea iniciar tratamiento hormonal de nueva generación como tratamiento neoadyuvante y posteriormente operar. En este contexto está en marcha un ensayo clínico en fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de apalutamida en sujetos con cáncer de próstata de alto riesgo, localizado o localmente avanzado que son candidatos para prostatectomía radical (PROTEUS), en el que participamos activamente en nuestro centro y nuestro país es el principal reclutador del estudio a nivel mundial (NCT03767244).

Tiempo a recidiva bioquímica

En cuanto al **tiempo a recidiva bioquímica en meses desde el tratamiento inicial**, En el grupo B (pacientes fallecidos), el tiempo hasta recidiva bioquímica es menor que en el grupo A (pacientes vivos). El tiempo medio en grupo b es de 19,40 meses y en grupo a es de 43,53 meses, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,006$).

Según algunos estudios, el tiempo hasta la progresión bioquímica ($p < 0,001$) tras cirugía es un factor predictivo de probabilidad de formación de metástasis y de tiempo hasta el desarrollo de enfermedad metastásica (225).

El tiempo desde la que se diagnostica el tumor y recibe tratamiento local, hasta el inicio de la TDA es un predictor independiente del tiempo hasta el CPRC M1 y de la SG en hombres con CP HS metastásico, pudiendo ayudar con la estratificación del riesgo de estos pacientes para la selección de la terapia sistémica (226).

Un mayor número de años desde el tratamiento local, hasta el inicio de la TDA se asoció con un mayor tiempo hasta la progresión a CPRC M1 (por año: HR 0,94;

CI 0,89-0,99; $P = 0,027$). Cuando el tiempo desde el tratamiento local hasta el inicio de la TDA se estratifica en < 5 años y ≥ 5 años, los pacientes que presentan < 5 años entre tratamiento local y el inicio de la TDA, presentan un intervalo más corto a la progresión a CPRC M1 (HR 1,78; IC del 95%: 1,04-3,17; $p = 0,043$).

Acorde con la bibliografía los pacientes de GB en nuestro estudio presentan datos iniciales de peor pronóstico (Gleason>7, mayor estadiaje local, mayor PSA de inicio) que dan lugar a un menor tiempo hasta la recurrencia bioquímica.

5.1.3. VARIABLES DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN FASE METASTÁSICA HORMONOSENSIBLE

Presencia de metástasis al diagnóstico de cáncer de próstata

La **presencia de metástasis al diagnóstico de cáncer de próstata** en el grupo B (pacientes fallecidos) de nuestra muestra ocurrió en el 63,7% de los pacientes, frente al 38,34% en el grupo A. Por lo que podría ser un factor predictor de mortalidad ($p= 0,000001$).

En un estudio retrospectivo recientemente publicado en Actas urológicas Españolas (187), se analizó el tiempo hasta la resistencia a la castración y la supervivencia general específica del cáncer. Los pacientes se clasificaron en tres grupos: 1) tumores clínicamente localizados de riesgo bajo/intermedio; 2) tumores de alto riesgo y localmente avanzados (T3-4); 3) tumores metastásicos. Los resultados demostraron diferencias significativas en el tiempo a resistencia a la castración, que fue menor en el grupo de tumores metastásicos, además de que presentaron una peor supervivencia (tasa de mortalidad de 46,8% en el grupo de pacientes metastásicos).

Otros estudios han demostrado que la presencia de metástasis óseas, el PSA nadir, el PSA a los 6 meses después del tratamiento y el PSA previo al tratamiento se asociaron significativamente con la progresión al cáncer de próstata hormonorrefractario (189).

Localización de metástasis al diagnóstico de CP

Respecto a la **localización de las metástasis al diagnóstico de cáncer de próstata** en GA (pacientes supervivientes) fue más frecuente la presencia de metástasis óseas aisladas (30%), presentando solo un 1% de metástasis en varias localizaciones (ósea, ganglionar y visceral), frente al grupo B (pacientes fallecidos) en los que es más frecuente la afectación de más de un sitio metastásico, por ejemplo metástasis óseas asociadas a ganglionares (20%), o bien óseas asociadas a ganglionares y viscerales (11%). En conclusión, el grupo de peor supervivencia se caracteriza por presentar mayor carga metastásica al diagnóstico de CP, en un mayor número de localizaciones ($p= 0,000019$). En distintos estudios se ha constatado que la carga y la localización metastásica tiene impacto en supervivencia (227).

Tiempo en meses desde el diagnóstico de CP hasta el inicio de la TDA

En cuanto al **tiempo en meses desde el diagnóstico de CP hasta el inicio de la TDA** en el grupo A la mediana de tiempo hasta el inicio de TDA fue de 4 meses, mucho menor que el grupo B (peor pronóstico), con una mediana de

tiempo de 17 meses. ($p=0,039$). Por lo que, en nuestra serie, los pacientes que más viven presentan recurrencias precoces. Podría ser explicado porque los tratamientos iniciales en el grupo A son más frecuentemente hormonoterapia (51,9%) desde el inicio y radioterapia (29,7%), siendo intervenidos únicamente el 18,4%, lo que podría llevarnos al resultado erróneo de menor tiempo a inicio de TDA, ya que fue el tratamiento inicial escogido en el 52% de los pacientes de GA. Sin embargo, en el grupo B (peor supervivencia) hay una equidad entre los tratamientos locales y la TDA, siendo intervenidos el 32,1% de los pacientes. Por lo tanto los pacientes que más sobreviven y que mejor pronóstico tienen no han sido operados en su mayoría, persistiendo de algún modo la carga tumoral local. Es cierto que aún no hay estudios aleatorizados que comparen los distintos tratamientos locales entre sí, aunque ya están en marcha. Pero sí tenemos resultados de algunas investigaciones retrospectivas que apuntan que, los pacientes con CP localmente avanzado, que son tratados inicialmente con cirugía, tienen menos riesgo de presentar metástasis y mejores tasas de supervivencia, que los pacientes tratados inicialmente con radioterapia (51). Además la radioterapia podría causar mutaciones de las células prostáticas radiorresistentes, empeorando el pronóstico de la enfermedad, sin embargo esto no ocurriría al operar a los pacientes en lugar de administrarles RT como tratamiento inicial (52).

Tiempo desde el diagnóstico hasta el desarrollo de metástasis

El tiempo **desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta el desarrollo de metástasis** es inferior en el grupo B (pacientes fallecidos) con una media de 23,64 meses (mediana 2,5 meses), frente a una media en el grupo A de 54 meses (mediana de 24 meses), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0013$). Se ha establecido en 8 años, la mediana de tiempo para la aparición de metástasis desde la aparición de la recurrencia bioquímica y el tiempo hasta la muerte en 5 años más (171). Algunos factores descritos que se asocian con la aparición de metástasis óseas y con una menor supervivencia cáncer específica son: Gleason ≥ 8 , TDPSA ≤ 10 meses, y la recidiva precoz (≤ 2 años) (225). En nuestro estudio el GB presentaba mayor estadiaje local y mayor grado de la ISUP, por lo que eso puede contribuir al desarrollo más precoz de metástasis y a una menor supervivencia.

Presencia de dolor a la aparición de metástasis

Respecto a la **presencia de dolor asociado a la aparición de metástasis**, en GA no hubo dolor cuando se diagnosticaron las metástasis en el 69,95% de pacientes, frente al 50,84 de los pacientes en GB. Por lo tanto un mayor porcentaje de pacientes sin dolor se encuentra en GA, dicho de otro modo, el dolor causado por las metástasis era más frecuente en los pacientes de GB (pacientes que fallecieron) ($p=0,0354$).

En un estudio para evaluar los factores predictores de supervivencia global después de la progresión a quimioterapia sistémica, en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración a lo largo del ensayo TAX 327 (169)

se descubrió que varios factores prequimioterapia como el dolor basal significativo ($P = 0.005$), se mantuvieron altamente asociados con la supervivencia posterior a la progresión, presentando los pacientes con dolor valores de supervivencia inferiores.

Uso de mórficos al diagnóstico de metástasis

Respecto al **uso de mórficos al diagnóstico de metástasis** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre ambos grupos, la mayoría de los pacientes de nuestra serie, 83,42% en GA y 67,60% en GB, no usaban mórficos al diagnóstico de metástasis ($p=0,274$). Estos resultados concuerdan con la presencia de dolor al diagnóstico de metástasis, ya que en el GB la presencia de metástasis era más frecuente al diagnóstico de CP y por ello presentarán más dolor en éste grupo.

Tratamiento médico administrado en la fase hormonosensible

En nuestra serie se establecieron 6 grupos de pacientes en función de las líneas de tratamiento recibidas en fase hormonosensible, antes de progresar a resistencia a castración (TDA, TDA+ketoconazol, TDA+ketoconazol+1 quimioterapia, TDA+ketoconazol+2 quimioterapias, TDA+quimioterapia o apalutamida en el contexto de ensayo clínico). Más de la mitad de los pacientes tanto en el grupo A (53,87%) como en el grupo B (66,48%), fueron tratados con TDA exclusivamente, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las distintas combinaciones posibles en ambos grupos de pacientes ($p=0,069$).

Quimioterapia en fase hormonosensible (Esquema CHARTED)

En cuanto al **uso de la quimioterapia en fase hormonosensible**, el 91,9% de los pacientes no recibió quimioterapia frente a un 8,1% que sí recibió quimioterapia previa a la resistencia a la castración. No hubo diferencias significativas entre GA y GB ($p=0.174$). En GA recibió quimio el 6,2% de los pacientes y en GB el 10%, esto puede ser explicado porque en GB los pacientes presentaban más metástasis al diagnóstico de CP y más factores clínicos desfavorables.

Supervivencia libre de progresión en fase hormonosensible ≥ 12 meses ó < 12 meses.

Respecto a la **SLP en fase hormonosensible**, es decir el tiempo desde el diagnóstico de CP hasta la progresión a CPRC, se estratificó **en función de si fue ≥ 12 meses ó < 12 meses**. En GA el 85,49% de pacientes, presentan una SLP ≥ 12 meses, frente a GB en el que el 66,48% de los pacientes presentaron SLP ≥ 12 meses ($p=0,000002$), dicho de otra forma, los pacientes que tienen una mayor supervivencia (grupo a) van a tardar más en progresar a fase de resistencia a castración.

En el trabajo de Lorient et al (151) se demostró que aquellos pacientes que tardaron 12 ó más meses en progresar a la fase de resistencia a castración, mientras estaban en tratamiento con TDA presentaban mayores tasa de respuesta de PSA del 50% y mayores tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) tras tratamiento con fármacos dirigidos hacia el eje del receptor androgénico (enzalutamida, abiraterona, antiandrógenos, ketoconazol, estrógenos). En el ensayo clínico AFFIRM, el subgrupo que fue tratado con docetaxel pre enzalutamida o placebo, también presentó mejores tasas de respuesta y supervivencia si el tiempo hasta CPRC fue mayor de 12 meses en el brazo de enzalutamida, pero no en el de placebo.

Se sabe que algunos de los factores predictores más significativos de tiempo hasta la resistencia a la castración, son el grado inicial de Gleason y el PSA nadir después del inicio de TDA (190). Como antes hemos mencionado, en nuestra serie, el grupo de peor pronóstico presentaba mayor estadío clínico (TNM) y mayor porcentaje de grado ISUP 5 en la biopsia inicial, por lo que los pacientes del grupo B van a presentar una menor SLP en fase hormonosensible y una progresión más rápida a CPRC.

PSADT en fase hormonosensible

EL PSA doubling time (PSA DT) mide el aumento exponencial del PSA en el tiempo y tiene un papel pronóstico en el tratamiento del CP (19). En el estudio de Charles. R. Pound et al, se encontró que el PSADT fue un factor predictivo de probabilidad de desarrollo de metástasis en pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical ($p=0,01$) (225).

En nuestro estudio **el PSADT durante el tratamiento en fase hormonosensible**, fue ≤ 12 meses en el 92% de GA y en el 87% de los pacientes en GB, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,143$). El mayor porcentaje en GA podría ser explicado porque el GA recibió hormonoterapia de inicio en su mayor parte (52% en GA frente a 38% en GB) y no fueron intervenidos (solo se intervino el 18,4% en GA y el 32% en GB), por lo que puede que el PSA comenzará a elevarse más rápidamente ya que no se eliminó la carga tumoral.

5.1.4. VARIABLES EN CPRC

Motivo de progresión a CPRC

Respecto al **motivo de progresión de los pacientes de la muestra a fase de CPRC**, los resultados demostraron que en el grupo A lo más frecuente fue la progresión bioquímica de forma aislada en el 39,4% de pacientes, pero en el grupo B fue más frecuente la progresión bioquímica y radiológica combinadas en el 71,7 % de pacientes del grupo B ($p=0,034$). Por lo tanto, los pacientes de GB van a presentar una enfermedad más agresiva. En un estudio para evaluar los factores predictores de supervivencia global después de la progresión a quimioterapia

sistémica, en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración a lo largo del ensayo TAX 327 (169), se descubrió que **el número de factores de progresión en el momento en el que la enfermedad progresaba, estaba altamente asociado con la supervivencia posterior a la progresión a quimioterapia**. Estos factores incluyeron progresión de PSA (criterios PSAWG1), progresión radiológica (criterios de la OMS) y progresión del dolor (definición TAX327) y se clasificaron en el momento de la progresión inicial de la enfermedad como uno, dos o los tres factores. Por lo que, cuanto más factores se asocien entre sí en el momento de la progresión, al igual que ocurre en el grupo B de nuestro estudio, peor supervivencia habrá.

Metástasis al diagnóstico de CPRC. CPRC M1/CPRC M0

Respecto a la **presencia de metástasis (CPRC M1) o no (CPRC M0) al diagnóstico inicial en fase CPRC**, la mayoría de los pacientes de la muestra era metastásicos en fase CPRC (75,27%), sólo el 13,98% de la muestra se encontraban en fase CPRC M0. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes de nuestra muestra respecto a supervivencia ($p=0,196$).

Se sabe que en la fase CPRC M0 es crucial realizar un seguimiento estrecho e instaurar tratamiento dirigido, para retrasar la aparición de metástasis y aumentar la supervivencia global, mejorando así la calidad de vida de los pacientes (103).

Localización metastásica en fase de CPRC

La **localización metastásica en los pacientes CPRC M1** tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de la muestra ($p=0,403$). En el GA, el 56,2% de los pacientes presentaba metástasis óseas de forma exclusiva y lo segundo más frecuente fue la presencia de metástasis óseas y ganglionares asociadas en el 26% de los pacientes. En GB, el 51% presentó metástasis óseas de forma exclusiva y lo segundo más frecuente fue la asociación de metástasis óseas y ganglionares en el 28,6 %. Un metanálisis (172) que evalúa el impacto del sitio de metástasis en la supervivencia global en varones con CPRC, reportó que los hombres con metástasis hepáticas tuvieron la peor mediana de SG (13,5 meses). Los hombres con metástasis pulmonares tuvieron una mediana de SG mejor (19,4 meses) respecto a los varones con metástasis hepáticas, pero la mediana de supervivencia fue significativamente peor que la de los pacientes con metástasis óseas y no viscerales (21,3 meses). Los pacientes con enfermedad solo ganglionar tuvieron una mediana de SG de 31,6 meses. Las Hazards ratio de muerte agrupadas, en hombres con metástasis pulmonares en comparación con hombres con metástasis óseas, con o sin metástasis ganglionares, y en hombres con metástasis hepáticas en comparación con hombres con metástasis pulmonares fueron 1.14 (IC 95%, 1.04 a 1.25; $P = 0.007$) y 1.52 (IC 95%, 1.35 a 1.73; $P=0.0001$), respectivamente.

Carga metastásica

Respecto al **número de metástasis al diagnóstico de CPRC** sí se encontraron diferencias entre GA y GB ($p=0,0068$) siendo inferior el número de metástasis en grupo A, con una media de 6,79 metástasis y mediana de 2, frente a una media de 6,81 metástasis en GB y mediana de 4. En el ensayo TAX 327 (169) se descubrió que el número de sitios de enfermedad metastásica (> 2 versus ≤ 2 sitios discretos; $P = 0.001$), se comportaba como un factor asociado con la supervivencia posterior a la progresión a quimioterapia. Un estudio retrospectivo que analizaba pacientes con CPRC metastásico describió que la supervivencia se vio afectada por el grado de afectación ósea asociado en pacientes con metástasis viscerales, variando de 6,1 meses en hombres con más de seis metástasis óseas a 18,2 meses en hombres sin metástasis óseas ($p = 0,001$) (230).

Presencia de metástasis viscerales al diagnóstico de CPRC

En nuestro estudio, el 11,7% de los pacientes de GB (fallecidos) tenía metástasis al diagnóstico de CPRC, mientras que en GA (pacientes vivos) el porcentaje era prácticamente la mitad (6,8%). Sin embargo, la presencia de metástasis viscerales al diagnóstico de CPRC no tuvo resultados estadísticamente significativos en nuestro estudio ($p=0,131$). El ensayo clínico en fase 3 PREVAIL que comparó enzalutamida con placebo en pacientes con CPRC M1, incluyó pacientes con metástasis óseas, ganglionares y viscerales, observándose beneficio en supervivencia global y en SLP en todos los subgrupos (229). Por lo tanto, el no empeoramiento de la supervivencia en nuestro estudio a pesar de la presencia de metástasis viscerales, puede ser explicado por la eficacia de los tratamientos administrados.

Sin embargo, la presencia de metástasis viscerales en los pacientes en fase CPRC es un factor de mal pronóstico ya que en algunos estudios se ha reportado que la mediana de supervivencia global se reduce considerablemente en aquellos pacientes que las presentan, respecto a metástasis óseas o ganglionares (227). Aunque en nuestro estudio los resultados no fueran significativos, el mayor porcentaje de metástasis viscerales en GB puede contribuir a que fuera el grupo con peor supervivencia.

Oligometástasis en CPRC

El concepto de oligometástasis ha sido la piedra angular de ensayos clínicos como CHARTED (231), que demostró que aquellos pacientes con alto volumen tumoral se beneficiaban más de las terapias sistémicas que los pacientes con bajo volumen tumoral. Aunque los pacientes oligometastásicos suelen presentarse en fases previas a la resistencia a castración, cada vez se diagnostican más pacientes en fase CPRC M0 y cada vez adelantamos los tratamientos sistémicos a fases más precoces de la enfermedad, por lo que podemos pensar que la fase oligometastásica puede ser trasladada a la etapa de resistencia a castración, en la que quizás en un

futuro próximo los pacientes puedan tratarse de forma sistémica, y a su vez las metástasis reciban terapia local.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes presentaban metástasis al diagnóstico de CPRC, estudiándose en este grupo cuántos de ellos eran **oligometastásicos** (≤ 3 metástasis). Del total de pacientes metastásicos, sólo el 32% eran pacientes oligometastásicos. Los resultados que encontramos indican que en el grupo A los pacientes oligometastásicos corresponden al 14,3% y en el grupo B el 17,5% ($P=0,0103$), es decir existía un mayor número de pacientes oligometastásicos en el grupo B, que tiene peor supervivencia, sin embargo, la muestra de pacientes oligometastásicos era poco representativa respecto a la muestra total del estudio.

Tratamiento de las metástasis

La radioterapia externa también está indicada para el tratamiento de las metástasis óseas disminuyendo el dolor (210).

El uso de **radioterapia paliativa** para el tratamiento de las metástasis en la muestra general, corresponde al 27,96% de los pacientes, frente a un 49,96% que no recibieron tratamiento alguno. Se encontraron diferencias entre GA y GB ($p=0,00004$) que se traducen en que en GA solo se trataron las metástasis con radioterapia en el 12,44% de los pacientes, frente al 41,45 % en GB.

Las metástasis óseas del CP a menudo son radiosensibles y la mayoría de los pacientes experimentarán un alivio parcial o completo del dolor. Los estudios han demostrado que una sola fracción de la radioterapia paliativa estándar, es tan efectiva como cinco o más fracciones en proporcionar paliación. Sin embargo, más pacientes requieren retratamiento para la recurrencia del dolor con radiación de fracción única. La RT estereotáctica de cuerpo (SBRT) es más precisa y puede ser una forma más efectiva de paliación, administrada en cinco o menos sesiones y también puede considerarse particularmente para la enfermedad oligometastásica donde la RT a dosis altas se está estudiando actualmente para mejorar los resultados oncológicos (121).

Clínica al inicio de CPRC excepto dolor

Respecto a otros síntomas al diagnóstico de CPRC nos referimos a la presencia de astenia, anorexia, estreñimiento o síntomas miccionales.

En la muestra general el 63,7% de los pacientes eran completamente asintomáticos. En el grupo A (mayor supervivencia) el 76,2% de los pacientes eran asintomáticos y en el grupo B (fallecidos) el 70,9% no presentaban síntomas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo A y el grupo B ($p=0,254$).

Dolor al diagnóstico de cáncer de próstata resistente a castración

El dolor es un factor de mal pronóstico que nos puede indicar la progresión de la enfermedad.

En nuestro estudio no tenían dolor al diagnóstico de CPRC el 74,2% de pacientes y sí presentan dolor el 25,8% de pacientes. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, siendo más frecuente el dolor al diagnóstico de CPRC en GA, con un 32,1% de los pacientes, frente a GB con un 17,62% de los pacientes ($p=0,004$). Los pacientes que más viven tenían más dolor al diagnóstico de CPRC. Esto puede ser explicado porque en GB había un mayor porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia en fase hormonosensible, por lo que cuando progresaron a CPRC, quizás el nivel de dolor fuera inferior por la terapia previa con taxanos. Además se trataron con radioterapia paliativa para las metástasis como acabamos de explicar, un mayor número de pacientes en GB respecto a GA (41% frente al 12 %, respectivamente, $p=0,00004$)

La administración de tratamientos cada vez más efectivos en fases más precoces de la enfermedad, van a retrasar la progresión y el dolor causado. En el ensayo en fase 3 ARCHES (100), que compara enzalutamida y placebo en pacientes con CP metastásico hormonosensible, enzalutamida redujo el tiempo de progresión del dolor (14.1 meses frente a 11,1 meses HR (95% IC) 0.82 (0.69-0.98) $p=0,0322$ y el tiempo a la severidad del dolor respecto a placebo (19,4 meses frente a 16,8 meses HR (95% IC) 0.79 (0.65-0.97) $p=0,0209$).

Uso de morfínicos al diagnóstico de CPRC

Sólo utilizaron morfínicos al diagnóstico de CPRC el 13,6 % de los pacientes del grupo A y el 13,4% de los pacientes del grupo B. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,954$). Esto es explicado porque el 75% de los pacientes de nuestro estudio, no presentaban dolor al diagnóstico de CPRC.

En el update del ensayo clínico TAX 327 lo pacientes que presentaban dolor al inicio del estudio, tenían peores tasas de supervivencia (86).

En el trabajo de Halabi et al, el 38% de los pacientes estaban bajo tratamiento con opioides al inicio del estudio, detectándose una asociación estadísticamente significativa entre las puntuaciones del dolor y el riesgo de muerte. La supervivencia promedio fue 17.6 meses (IC 95%, 16.1 a 19.1 meses) y 10.2 meses (IC 95%, 8.6 a 11.3 meses; $p<0.001$) en hombres con baja ($<17/100$) y alta ($\geq 17/100$) puntuación de dolor, respectivamente (172).

Primera línea de tratamiento en fase CPRC

El **tratamiento inicial** en CPRC es crucial, ya que de él depende la respuesta precoz y el control de la enfermedad.

En nuestro estudio en GB (pacientes que fallecen) hubo una mayor frecuencia de uso de docetaxel en primera línea, en el 12,44% de los pacientes. Sin embargo, el resto de tratamientos iniciales fue más frecuente en GA (pacientes vivos): abiraterona con prednisona en el 68,91% de los pacientes, enzalutamida en el 17,62 % de los pacientes y radio 223 en el 2,07 % de los pacientes. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0,001$). En nuestra serie, el grupo de peor pronóstico de pacientes (GB) presentaba una mayor carga

metastásica, respecto al grupo A, por lo que la primera línea de tratamiento en pacientes con una mayor carga metastásica ha sido en muchos casos docetaxel si los pacientes son sintomáticos, tendiéndose más al primer tratamiento con abiraterona o enzalutamida si los pacientes son mínimamente sintomáticos.

SLP a la primera línea de tratamiento

La **supervivencia libre de progresión (SLP)** a la primera línea de tratamiento presentó una media de 20 meses, sin objetivarse diferencias entre grupo A y grupo B ($p=0,355$).

En los principales ensayos clínicos como COU AA 302 con abiraterona (90) la SLP radiológica fue de 16,2 meses y el tiempo medio a progresión de PSA fue de 11,1 meses. EN AFFIRM (95) con enzalutamida la SLP radiológica fue de 8,3 meses y el tiempo medio a progresión de PSA fue de 8,3 meses. En TROPIC (107) con cabazitaxel la SLP fue de 2,8 meses respecto al brazo mitoxantrona 1,2 meses. Por lo que en nuestro estudio la SLP media fue larga, a corde con los ensayos clínicos pivotaes.

ECOG

El **estado funcional ECOG** se midió basal (antes de iniciar el tratamiento), a los 3 meses y al final del tratamiento. El ECOG de los pacientes fue estratificado en ECOG 0, 1 y 2. En la muestra general están completamente activos (ECOG 0) el 60,98%, restringidos en la actividad física extrema (ECOG 1) el 31,96 % y son capaces de autocuidado e incapaces para trabajar (ECOG 2) el 7,06% de los pacientes. Se encontraron diferencias significativas entre Grupo A y Grupo B ($p=0,005$) siendo más frecuente que en GB los pacientes se encuentren completamente activos (ECOG 0) (66% de los casos en GB frente a 56,1% en GA) y en GA es más frecuente que estén restringidos en actividad física extrema (ECOG 1) (36,2% en GA frente a 27,6%) y que sean capaces de autocuidado pero incapaces de trabajar (ECOG 2) (7,7% en GA frente a 6,4 en GB).

Se ha demostrado en distintos estudios retrospectivos que el estado funcional, medido mediante escalas como ECOG o Karnofsky, tiene impacto en la supervivencia y que predice la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Se ha demostrado un aumento de la tasa de respuesta y de la duración de la respuesta en los pacientes, dependiente de su estado funcional, a medida que mejoró el estado funcional, también lo hicieron las tasas de respuesta (184).

La escala ECOG se usa para estratificar a los pacientes en todos los ensayos clínicos pivotaes y evaluar así la respuesta a las distintas terapias, en función del estado basal que presenten, normalmente se incluyen pacientes con ECOG basal de 0 a 2, al igual que en nuestro estudio y en la mayoría de los casos no hay diferencias en cuanto a la supervivencia con los distintos fármacos para ECOG 0-2 (COU AA 301 (89), AFFIRM (95), ARAMIS (105), etc. En el ensayo clínico COU AA 302 disminuyó el riesgo de empeoramiento del ECOG (≥ 1 punto) un

18% más en el brazo de abiraterona, que en el brazo placebo (tiempo de disminución, 12.3 frente a 10.9 meses). En nuestro estudio al igual que en los ensayos clínicos pivotaes, a pesar de que en GA había un mayor número de pacientes con ECOG 1 y 2 respecto a GB, no empeoró la supervivencia debido a las terapias eficaces que eran administradas en ambos grupos.

Evaluación del dolor con la escala visual analógica (EVA)

La evaluación del dolor mediante la EVA se hizo de forma basal, a los 3 meses del inicio del tratamiento y al final del mismo.

En la primera línea de tratamiento los porcentajes de pacientes con EVA 0, 1 y 2 fueron similares para GA y GB. Sin embargo, los pacientes del grupo A presentaron un mayor porcentaje de EVA 3 (12,5% vs 7,4%), 4 (7,5% vs 5,2%) y 5 (3,6% vs 3,2%) que los del grupo B. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0,004$). Esto puede ser explicado porque en GA había un mayor porcentaje de metástasis óseas al diagnóstico de CPRC (56,2%) respecto a GB (51%) y los pacientes en GA presentaban mayor porcentaje de dolor al diagnóstico de CPRC respecto a GB (32,1% frente a 19%) a pesar de tener una menor carga metastásica, ya que en GB era más frecuente la localización metastásica visceral (11,7% en GB respecto a 6,8% en GA) o múltiple (localización ósea y visceral asociadas en el 4,1 % de GB respecto al 2,1% en GA). También hemos de añadir que un mayor porcentaje de pacientes recibió radioterapia como tratamiento paliativo de las metástasis en GB (68,4% GB respecto a 14% en GA).

PSA

El **PSA basal en la primera línea de tratamiento** fue inferior en el grupo A ($p=0,019$) con un valor de PSA medio de 18,88 ng/ml. En el grupo B el valor de PSA medio fue 72,29 ng/ml. Esto puede indicar la importancia de administrar el tratamiento hormonal con valores de PSA más bajos ya que los pacientes de grupo A son los que más viven.

El **PSA a los 6 meses de tratamiento con la primera línea** también fue inferior en el grupo A (12,75 ng/ml frente a 124,82 ng/ml) con **diferenciación estadísticamente significativa** ($p=0,009$)

El **PSA a los 12 meses de tratamiento con la primera línea** de nuevo fue inferior en el grupo A (19,88 ng/ml) respecto al grupo B (43,25ng/ml) aunque la diferencia en este caso no fue estadísticamente significativa ($p=0,669$).

En un estudio publicado en 1999, los pacientes con una combinación de nivel de PSA previo al tratamiento de más de 100 ng / ml y un nivel de hemoglobina sérica inferior a 12 g / dL tuvieron una tasa de mortalidad significativamente mayor a los 6 meses. Algunos estudios han descrito que existe una importante mejora en la supervivencia, en pacientes con cáncer de próstata resistente a las hormonas que presentaron una disminución del 50% en su PSA, después del inicio de la terapia. En pacientes con cáncer de próstata

hormonorrefractario, un tiempo de duplicación del PSA de más de 80 días se asoció con un mejor pronóstico (184).

A lo largo del ensayo TAX 327(169), se observó que algunos **factores postquimioterapia** también eran predictores de supervivencia, como el número de factores de progresión que se daban a la vez [1, 2 (P = 0.073) o 3 (P <0.0001), incluyendo **PSA**, dolor o progresión radiológica], el hecho de que la progresión ocurriera durante el tratamiento con quimioterapia en primera línea o tras finalizar la misma (P = 0.001) y el número de ciclos de quimioterapia (P = 0.022), también fueron predictores de supervivencia tras progresión a quimio.

En nuestro estudio, el valor de **PSA nadir con la primera línea de tratamiento**, fue inferior en el grupo A, con una media de 13,68 ng/ml, respecto al grupo b con una media de 27,82 ng/ml. La diferencia también fue estadísticamente significativa (p=0,015).

El **tiempo medio hasta alcanzar el PSA nadir** fue de 7,01 meses en grupo A y de 9 meses en grupo B, la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,414).

En un estudio retrospectivo del grupo español de CP, se analizaron los pacientes del Registro Español de Cáncer de Próstata con tumores tratados con TDA (19,4% de la serie). Los pacientes se clasificaron en tres grupos: 1) tumores clínicamente localizados de riesgo bajo/intermedio; 2) tumores de alto riesgo y localmente avanzados (T3-4); 3) tumores metastásicos. Se analizó el tiempo hasta la resistencia a la castración y la supervivencia general específica del cáncer. En el estudio se concluyó que el valor de PSA previo al inicio del tratamiento, el nadir, el tiempo hasta el nadir y el tiempo de duplicación de PSA, tienen significación clínica como factores pronósticos para predecir progresión a CPRC (187).

En los pacientes con CPRC y sin metástasis detectables mediante gammagrafía ósea y TAC, el nivel basal de PSA, la velocidad del PSA y el PSA-DT son factores pronósticos de tiempo hasta la aparición de la primera metástasis ósea, supervivencia libre de metástasis óseas y supervivencia global (SG) (78). Se sabe que un PSA basal mayor de 10, puede ser predictor de aparición de metástasis en un corto espacio de tiempo en pacientes CPRC M0 (79).

En otro estudio retrospectivo se analizaron 177 pacientes con cáncer de próstata metastásico, para valorar el poder pronóstico del PSA nadir alcanzado tras la terapia de privación de andrógenos. Mediante el análisis univariante de metástasis óseas, se vio que el PSA nadir, el PSA a los 6 meses después del tratamiento y el **PSA previo al tratamiento** se asociaron significativamente con la progresión al cáncer de próstata hormonorrefractario (189).

TESTOSTERONA

La **testosterona basal media al inicio del tratamiento de primera línea** fue de 14,64 ng/dl en el grupo A y 12,80ng/dl en el grupo b, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas (p=0,068).

La **testosterona a los 6 meses del inicio de la primera línea de tratamiento** fue de 8,32 ng/dl en grupo A y 7,37 ng/dl en grupo B, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,374$).

La **testosterona a los 12 meses del tratamiento con la primera línea**, fue de 7,54 ng/dl en el grupo A y 6,51 ng/dl en el grupo B, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

Es bien sabido que el valor de testosterona bajo rangos de castración no debe superar los 50 ng/dl, pero aunque los niveles en sangre se mantengan en rangos de castración, el tumor en fase de CPRC presenta mecanismos de escape tumoral, uno de ellos es la síntesis de testosterona por el propio tumor, consiguiéndose niveles similares a los de la hiperplasia benigna de próstata sin tratar y los niveles en sangre de dihidrotestosterona son suficientes para mantener activo al RA y la expresión de PSA (59). Por ello en ocasiones nuestros pacientes puede tener la testosterona bajo niveles de castración pero progresan de forma bioquímica (PSA), radiológica o clínica.

Algunos estudios han demostrado que la testosterona bajo niveles de castración, es un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con CPRC M1 (245).

Sin embargo, en un metanálisis publicado en 2019 (246) se concluye que en fase de CPRC, niveles más altos de testosterona predicen un riesgo menor de progresión (HR = 0.33; 95% CI, 0.11-0.97; P = .04), pero no de muerte (HR = 0.86; 95% CI, 0.69-1.07; P = .18). En nuestro estudio, aunque en el análisis univariante los resultados no han sido estadísticamente significativos, en GA siempre hay niveles ligeramente superiores de testosterona respecto a GB (a los 6 meses 8,38 ng/dl en GA frente a 7,37 en GB; a los 12 meses 7,54 ng/dl en GA frente a 6,51 ng/dl en GB).

FOSFATASA ALCALINA (FA)

La **fosfatasa alcalina media basal al inicio del tratamiento con la primera línea** fue de 113 UI/L en el grupo A y 115,53 UI/L en el grupo B, sin obtenerse diferencias significativas ($p=0,270$).

La **fosfatasa alcalina media a los 6 meses del inicio del tratamiento con la primera línea** fue de 95,55 UI/L en el grupo A y 96,92 UI/L en el grupo B, sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,224$).

La **fosfatasa alcalina a los 12 meses del inicio del tratamiento con primera línea** fue de 86,66 UI/L en el grupo A y 101,40 UI/L en el grupo B, sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,298$).

La FA es un factor pronóstico en pacientes con CPRC M1 tratados con docetaxel y Radio-223 y los cambios dinámicos en sangre pueden darnos información a cerca de cuando cambiar de línea terapéutica, además de estar asociados con beneficios en supervivencia. Por ejemplo, en el trabajo de Mikah et

al., una elevación de FA a las 12 semanas de tratamiento fue predictor de supervivencia pobre (232). En pacientes con CPRC M1 de perfil óseo y FA elevada que reciben docetaxel o mitoxantrona, el descenso o normalización de FA al día 90 de tratamiento es un factor predictivo de mejor supervivencia, independientemente de descensos de PSA $\geq 30\%$ (233).

En un ensayo en fase 2 de Radio 223, comparado con placebo, la mediana del cambio relativo en la FA ósea durante el tratamiento fue de 65,6% (IC del 95%: $-69 \cdot 5$ a $-57 \cdot 7$) y 9,3% ($3 \cdot 8$ – $60 \cdot 9$) en el grupo de radio 223 y en el grupo placebo, respectivamente (234).

En un análisis pos hoc del ensayo clínico pivotal ALSYMPCA se estudiaron algunas variables clínicas para evaluar su potencia pronóstica para supervivencia, encontrándose que aquellos pacientes en tratamiento con Ra 223 que presentaban descenso de FA a las 12 semanas de tratamiento (confirmado de nuevo a las 3 semanas mínimo de la semana 12 de tratamiento), tenían un 55% menos de riesgo de muerte (HR =0.45; 95% IC 0.34-0.61), respecto a aquellos pacientes en los que los niveles de FA no descendieron(247).

En un estudio para desarrollar un modelo pronóstico previo al tratamiento que estime la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata metastásico, que progresa a la castración, realizaron un análisis multivariante con parámetros rutinarios, demostrando que el Karnofsky performance status, la hemoglobina, **la fosfatasa alcalina**, la lactato deshidrogenasa y la albúmina, se asociaron significativamente con la supervivencia ($P < .05$), al contrario que la edad y el PSA (188).

En nuestro estudio, aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, el valor basal de FA (113 UI/L en GA frente a 115UI/L en GB) descendió en GA a los 12 meses de tratamiento (86,66 UI/L en GA respecto a 101,40 UI/L en GB), en el grupo de mejor supervivencia.

Lactato deshidrogenasa (LDH)

El valor medio de **LDH basal al inicio del tratamiento con la primera línea** fue de 203,64 UI/L en el grupo a y 264,70 UI/L en el grupo B, sin identificarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,161$).

El valor medio de **LDH a los 6 meses del inicio de tratamiento con la primera línea** fue de 208,62 UI/L en el grupo A y 212,43 UI/L en el grupo B, sin objetivarse diferencias significativas ($p= 0,402$).

El valor medio de **LDH a los 12 meses del inicio del tratamiento con la primera línea** fue de 204,69 UI/L en el grupo b y de 218,14 UI/L en el grupo A con **diferencia estadísticamente significativa** ($p=0,003$).

Desde 1999, se han evaluado las enzimas séricas, incluida la LDH, demostrando que los niveles séricos anormales de LDH en suero se correlacionaron con un peor pronóstico. Curiosamente, en los estudios estas

elevaciones de enzimas no correspondían a la presencia de metástasis hepáticas, porque aproximadamente el 75% de los pacientes con LDH elevada tenían exploraciones normales. Por lo que se concluyó que la LDH era un probable predictor independiente de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata (184).

El un análisis retrospectivo que se hizo a través del ensayo en fase 3 SUN-1120 (196), que comparó la combinación de prednisona con sunitinib o placebo para hombres con CPRC M1 que progresaba después de la quimioterapia basada en docetaxel, se demostró el **impacto pronóstico** de algunos factores clínicos como el **nivel de LDH**.

En otro estudio para desarrollar un modelo pronóstico previo al tratamiento, que estime la supervivencia de pacientes con CPHS metastásico que progresa a la castración, realizaron un análisis multivariante, demostrando que la lactato deshidrogenasa se asocia significativamente con la supervivencia ($P < 0.05$).

En el análisis pos hoc del ensayo clínico pivotal ALSYMPCA también se demostró que el descenso de **LDH** con Ra 223 se asociaba a una **mayor respuesta al tratamiento**, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos para SG (descenso del 51% en grupo de ra 223 y 34% en grupo placebo $p=0,003$) (247).

En un estudio en el que se evaluó la secuencia de tratamiento abiraterona-enzalutamida, en pacientes con CPRC M1, se demostró que el valor de LDH pretratamiento era un factor predictor de SLP radiológica y clínica ($p < 0.05$) (248).

La LDH es usada como factor predictor de respuesta en otros ensayos clínicos pivotaes como el COU AA 301(89), demostrándose beneficios en supervivencia con abiraterona tanto en pacientes con LDH por encima de los niveles basales, como en pacientes con los valores en rango. Lo mismo ocurre en el ensayo clínico COUAA 302 (90), pero el tratamiento con acetato de abiraterona favoreció a los pacientes que presentaban niveles de LDH por encima y por debajo del basal, respecto a la SLP. En el ensayo clínico AFFIRM (235) y en el ensayo pivotal PREVAIL(96), Enzalutamida también consiguió resultados positivos en supervivencia global y supervivencia libre de progresión independientemente de los valores de LDH (229).

Hemoglobina (Hb)

El valor de **hemoglobina basal con la primera línea de tratamiento** fue de 12,83 g/dl en GA y 12,77 g/dl en GB con **diferencias estadísticamente significativas** ($p=0,003$).

El valor de **Hemoglobina a los 6 meses del inicio de la primera línea** fue de 12,74 g/dl en el grupo A y 12,48 g/dl en el grupo B, sin diferencias significativas ($p= 0,785$)

El valor de **Hemoglobina a los 12 meses del inicio de la primera línea** fue de 12,52 en el grupo A y 12,55 en el grupo B sin diferencias significativas ($p=0,553$)

En algunos estudios los niveles de hemoglobina menores de 10 g /dL fueron significativos solo cuando el estado de funcional fue 2 o mayor (184). En estos pacientes con un estado funcional deficiente, el riesgo de muerte puede ser 5,62 veces mayor si el nivel de hemoglobina es menor a 10 g / dL frente a mayor a 10 g / dL. También se sabe que los pacientes tienen un pronóstico mucho peor con niveles bajos de hemoglobina (<12 g/d L), asociado a un PSA basal alto (> 100 g / d L) o un alto nivel de fatiga (según lo evaluado por el paciente).

D'Amico et al reportan que una disminución en la hemoglobina ≤ 1 g / dL durante el primer mes con TDA neoadyuvante, es un predictor de recurrencia temprana en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo que recibieron TDA neoadyuvante seguido de radiación (185).

Sin embargo, valor pronóstico o predictivo del cambio de nivel de hemoglobina después del inicio de la terapia hormonal para el cáncer de próstata metastásico no se conoce.

Por lo que en el estudio de Tomasz M. Beer et al valoraron si un cambio en el nivel de hemoglobina después del inicio de la TDA puede ser un factor pronóstico independiente, para cáncer de próstata avanzado. En una muestra de hombres con cáncer de próstata metastásico de debut, una disminución en el nivel de hemoglobina después de 3 meses de TDA se asoció con una supervivencia más corta y una peor supervivencia libre de progresión (186).

En el ensayo clínico PREVAIL el beneficio en SLP se produjo en pacientes con Hb tanto por debajo de rango, como dentro de los niveles normales.

En nuestro estudio los niveles medios de hemoglobina se han mantenido por encima de 12 a lo largo del tratamiento con la primera línea, por lo que no podemos sacar conclusiones en el análisis univariante.

Respuesta clínica con el tratamiento

Los pacientes con CPRC pueden presentar clínica que merma su calidad de vida, como síntomas del tracto urinario inferior, dolor, astenia, náuseas, impotencia funcional, estreñimiento, etc. En los distintos ensayos clínicos pivotales con cada una de las moléculas aprobadas para el tratamiento de esta enfermedad, se ha estudiado la mejoría clínica utilizando distintas escalas de medición.

En nuestro estudio, los resultados obtenidos demostraron que los pacientes respondieron al dolor con una mayor frecuencia en el grupo A (65,8% en GA frente al 28,5% en GB).

En el grupo B fue más frecuente la respuesta combinada al dolor y a síntomas locales, en el 59,2% de pacientes, frente al 20,73% de del grupo A ($p=0,0003$).

Esto puede ser explicado porque los pacientes de GA presentaban menos carga metastásica en general al diagnóstico de CPRC, por lo que la respuesta clínica al dolor con los tratamientos era mejor que en GB (mediana de 4 metástasis en GB frente a 2 metástasis en GA $p=0,068$).

El hecho de que en GB respondieran mejor a los síntomas locales asociados al dolor puede ser porque en éste grupo se recibió mayor tasa de RT sobre las metástasis (68,4% en GB respecto a 14% en GA), además de que presentaban mayor carga de metástasis viscerales al diagnóstico de CPRC respecto a GA (11,7% en GB respecto a 6,8% en GA), en el que predominaba la localización metastásica ósea (70,7% en GA frente a 30,7 en GB) y también porque en GB presentaban un mayor porcentaje de pacientes intervenidos respecto a GA (18,4% en GA respecto a 32,1 en GB), contribuyendo a un detrimento de la clínica miccional y obstructiva del tracto urinario.

En el ensayo clínico COU AA 301(89) acetato de abiraterona también demostró aumento de supervivencia tanto en pacientes con dolor elevado, como con dolor leve antes de iniciar el tratamiento y se demostró la paliación del dolor en aquellos pacientes con BPI (Brief Pain Index) >4 antes de iniciar el tratamiento, respecto a placebo (44% vs 27% $p=0,002$). En nuestro estudio, el GA que presenta mejor respuesta al dolor recibió tratamiento con AA en un porcentaje mayor que GB (75,1% en GA frente a 67,3% en GB $p=0,001$).

En ALSYMPCA un porcentaje significativamente mayor de pacientes que recibieron radio-223, en comparación con aquellos quienes recibieron placebo, tuvieron una mejora significativa en la calidad de vida de acuerdo con la puntuación total de FACT-P, durante el periodo de administración del fármaco en estudio (25% vs. 16%, $P = 0.02$). El cambio medio en la puntuación total de FACT-P desde el inicio hasta la semana 16 favoreció significativamente al grupo radio-223, en comparación con el grupo placebo (-2.7 frente a -6.8, $P = 0.006$). En nuestro estudio en GA también recibió radio 223 en mayor porcentaje respecto a GB (2,3% frente a 0% $p=0,001$)

Respuesta radiológica con el tratamiento

En nuestro estudio con la primera línea de tratamiento, el 79,3 % de los pacientes de la muestra general presentaron respuesta radiológica frente al 18,5 % que no tuvieron respuesta radiológica. La respuesta no fue evaluable en el 2,2% de los pacientes (CPRC M0, que no presentaban metástasis al diagnóstico). En GA respondieron el 82,7% frente al 75,7% en GB. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupo A y grupo B ($p= 0,137$).

En el ensayo clínico AFFIRM la tasa de respuesta radiológica fue de 29% para enzalutamida, respecto al 4% en el brazo placebo, en PREVAIL la tasa de respuesta fue de 59% para enzalutamida, respecto al 5% en el brazo placebo ($p<0,001$), en COU AA 301 el tratamiento con AA se asoció a una reducción del 33% en el riesgo de progresión radiológica (Hazard ratio 0.67; IC del 95%, 0.58 a

0.78; $P < 0.001$), en COU AA 302 la tasa de respuesta objetiva es del 36% frente al 16% en el brazo placebo ($p < 0,001$). En el ensayo TAX 327 con docetaxel las tasas de respuesta fueron del 12% en el grupo de docetaxel frente al 7% en el grupo de mitoxantrona ($p = 0,11$).

Por lo tanto, podemos concluir que los datos de tasas de respuesta se asemejan a los de nuestro estudio, a excepción del ensayo TAX 327.

Tipo de progresión antes de cambio de tratamiento o éxitus

En nuestro estudio hubo progresión bioquímica en el 12,4% de la muestra general, progresión radiológica en el 1,1% de la muestra, progresión clínica en el 9,7%, bioquímica y radiológica combinadas en el 25,8% de los pacientes, bioquímica radiológica y clínica combinadas en el 20,4% de los pacientes, y bioquímica asociada a clínica en el 5,4% de los pacientes. Continúa con tratamiento **sin progresión actual** el 25,3 % de los pacientes.

En ambos grupos lo más frecuente fue la progresión bioquímica y radiológica asociadas, **no encontrándose diferencias estadísticamente significativas** (GA 24,4% frente a 27,4% en GB $p = 0,660$).

En el ensayo clínico TAX 327 de docetaxel, demostró que el aumento del PSA en sangre como único indicador de progresión fue un factor favorable, esto es apoyado por las guías del protocolo de tratamiento del grupo de trabajo de cáncer de próstata 3 (198), que recomienda no modificar la terapia por progresión únicamente bioquímica, ya que algunas terapias como Ra 223 no modifican los valores de PSA.

En el estudio de factores predictores de supervivencia de TAX 327 se concluye que a mayor número de factores que contribuían a la progresión, peor supervivencia presentaban los pacientes (169).

De nuestro estudio no podemos sacar conclusiones pues lo ocurrido fue similar en ambos grupos y no hay diferencias estadísticamente significativas.

Toxicidad con tratamiento

En el ensayo clínico TAX 327 de docetaxel, la toxicidad con este fármaco, consistió principalmente en fatiga, náuseas o vómitos, alopecia, diarrea, cambios en las uñas, neuropatía sensorial, anorexia, disgeusia, estomatitis, disnea, lagrimeo, edema periférico y epistaxis.

Lo EA descritos con mayor frecuencia para AA en los ensayos clínicos pivotaes son fatiga, dolor de espalda, náuseas, estreñimiento, dolor óseo, artralgia, retención de líquidos, edema, hipocaliemia e hipertensión, así como taquicardia, fibrilación auricular, y alteraciones en las pruebas de función hepática.

En los ensayos pivotaes con enzalutamida, los principales efectos adversos descritos fueron fatiga, diarrea, sofocos, dolor musculoesquelético y dolor de cabeza en el grupo de enzalutamida. También se describieron HTA y convulsiones.

Con radio 223 los EA más frecuentemente descritos son diarrea, náuseas, vómitos, trombocitopenia y fracturas óseas. Y las reacciones adversas más graves fueron trombocitopenia y neutropenia.

Respecto a nuestro **estudio con la primera línea de tratamiento**, presentó toxicidad el 39,2% de la muestra general Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, el grupo B presentó una ligera mayor toxicidad frente al grupo A (42,5% frente a 36,3% respectivamente; $p=0,222$), conclusión que puede ser apoyada porque en GB los pacientes recibieron quimioterapia en un mayor porcentaje (12,44% frente a 3,11%), siendo más tóxica que el resto de tratamientos.

En cuanto al **grado de toxicidad** con la primera línea de tratamiento, el 91,9% de la muestra general presentó toxicidad de grado 1-2 y sólo el 8,1% presentó toxicidad de grado 3-4.

Respecto al grupo A y B las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,2922$), encontrándose toxicidad G1-G2 en el 1,7% de los pacientes de GA y en el 92,1% de los pacientes de GB. La toxicidad de G3-G4 ocurrió en el 8,3% de los pacientes de GA y en el 7,9% de los pacientes de GB.

En el ensayo clínico COU AA 302 Se notificaron EA de grado 3 o 4, como hepatotoxicidad, que consistían principalmente en una elevación reversible de los niveles de transaminasas, en el 8% de los pacientes en el grupo de abiraterona-prednisona. La mayoría de efectos relacionados con mineralocorticoides fueron de grado 1-2.

En el ensayo clínico PREVAIL se notificaron EA de grado 3 en el 43% de los pacientes frente al 37% en el grupo placebo. El EA de grado 3 más frecuente fue la HTA. Los EA más frecuentes en el brazo de enza fueron: fatiga, dolor de espalda, estreñimiento y artralgia.

Los EA más frecuentes en SPARTAN fueron fatiga (30.4% vs. 21.1%), rash (23.8% vs. 5.5%), caídas (15.6% vs. 9.0%), fractura (11.7 % vs. 6.5%), hipotiroidismo (8.1% vs. 2.0%) y convulsiones (0.2% vs. 0%). Siendo la mayoría de EA de grado 1-2.

La mayoría de EA en ARAMIS son de grado 1-2: fracturas, caídas, convulsiones y pérdida de peso.

Los efectos adversos más comunes de cabazitaxel (TROPIC) fueron hematológicos. Los EA hematológicos de grado 3 o superiores más frecuentes fueron neutropenia, leucopenia y anemia. El EA no hematológico de grado 3 o superior más frecuente fue la diarrea, que se manejó con tratamiento conservador.

En la ensayoclínico CARD los EA de grado 3 o superior que ocurrieron con mayor frecuencia con cabazitaxel que con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos fueron astenia o fatiga (en 4% vs. 2.4% de los pacientes), diarrea (3.2%

vs. ningún paciente), neuropatía periférica (3,2% frente a ningún paciente) y neutropenia febril (3,2% frente a ningún paciente).

Tipo de toxicidad con la primera línea de tratamiento

En nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo A y el grupo B, presentando el GA un mayor porcentaje de anorexia, artralgia, astenia, diarrea, hipertensión arterial, y mialgias, efectos adversos más relacionados con los tratamientos hormonales de segunda generación, como hemos explicado en el apartado anterior, que a su vez fueron administrados con mayor frecuencia en los pacientes de este grupo (GA).

En el grupo B los pacientes presentaron más cefalea, depresión, dislipemia, disgeusia fibrilación auricular, hiperglucemia, mucositis, neuropatía periférica y tromboembolismo pulmonar ($p=0,022$), muchos de ellos EA más frecuentes con docetaxel, que además fue recibido con mayor frecuencia en GB.

5.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE MANOVA

En el análisis multivariante se han estudiado las diferencias entre los dos grupos de pacientes (GA y GB) en las distintas líneas de tratamiento (5 en total) ya que en el análisis previo (univariante), sólo se habían expuesto los resultados con la primera línea terapéutica. A través del test MANOVA, se han obtenido las distintas **variables más significativas** con cada línea de tratamiento.

-Las variables más significativas en la **primera línea de tratamiento** fueron:

-IMC

En nuestro estudio la media de IMC es de 50,10 en el grupo A y 27,25 en el grupo B ($p=0,00013$), por lo tanto a mayor índice de masa corporal, mayor supervivencia.

En una revisión sistemática realizada por Campi y colaboradores (214), se estudiaron distintos factores, para evaluar su influencia en el riesgo de padecer CP, en su recurrencia y supervivencia, entre ellos el IMC. En la revisión algunos estudios coincidían en que un IMC elevado en edades comprendidas entre los 20 y 50 años, se relacionaba con un riesgo bajo de CP global y a la edad de 21 años con menor riesgo de CP letal o de alto riesgo. En otro estudio un IMC >30 se relacionó con bajo riesgo de presentar CP global, CP de bajo riesgo y de alto riesgo, respecto a un IMC de 25.

-Tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata al inicio de la TDA

En nuestro estudio la media de tiempo desde el diagnóstico de CP hasta el inicio de TDA fue de 4 meses para en GA y 84 en GB ($p=0,032$). En nuestro estudio los pacientes de GA recibieron en su mayoría hormonoterapia (51,9%) y

radioterapia (29,7%), como tratamiento primario, en lugar de cirugía (18,4%), por lo que es posible que la recidiva de la enfermedad fuera más precoz.

Sin embargo, en el grupo B (peor supervivencia) hay una equidad entre los tratamientos locales y la TDA, siendo intervenidos el 32,1% de los pacientes. Por lo tanto los pacientes que más sobreviven y que mejor pronóstico tienen no han sido operados en su mayoría, persistiendo de algún modo la carga tumoral local. Es cierto que aún no hay estudios aleatorizados que comparen los distintos tratamientos locales entre sí, aunque ya están en marcha. Pero sí tenemos resultados de algunas investigaciones retrospectivas que apuntan que, los pacientes con CP localmente avanzado, que son tratados inicialmente con cirugía, tienen menos riesgo de presentar metástasis y mejores tasas de supervivencia, que los pacientes tratados inicialmente con radioterapia (51). Además la radioterapia podría causar mutaciones celulares de las células prostáticas radioresistentes, empeorando el pronóstico de la enfermedad, sin embargo esto no ocurriría al operar a los pacientes en lugar de administrarles RT como tratamiento inicial (52).

-Tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta la aparición de metástasis

En nuestro estudio el tiempo medio desde el diagnóstico hasta la aparición de metástasis fue inferior en GA respecto a GB (48 meses frente a 100 meses $p=0,041$).

Podría ser explicado cómo hemos mencionado en el apartado anterior, porque los tratamientos iniciales en el grupo A son más frecuentemente hormonoterapia (51,9%) y radioterapia (29,7%), siendo intervenidos únicamente el 18,4%. Sin embargo, en el grupo B (peor supervivencia) hay una equidad entre los tratamientos locales y la TDA, siendo intervenidos el 32,1% de los pacientes. Por lo tanto los pacientes que más sobreviven y que mejor pronóstico tienen no han sido operados en su mayoría, persistiendo de algún modo la carga tumoral local. En algunos estudios, se ha visto que los pacientes con CP localmente avanzado, que son tratados inicialmente con cirugía, tienen menos riesgo de presentar metástasis y mejores tasas de supervivencia, que los pacientes tratados inicialmente con radioterapia (51). Además la radioterapia podría causar mutaciones celulares de las células prostáticas radioresistentes, empeorando el pronóstico de la enfermedad, sin embargo esto no ocurriría al operar a los pacientes en lugar de administrarles RT como tratamiento inicial (52).

Se ha establecido en 8 años, la mediana de tiempo para la aparición de metástasis desde la aparición de la recurrencia bioquímica y el tiempo hasta la muerte en 5 años más (171).

En pacientes con progresión a CPHS metastásico, se sabe que el tiempo desde que se trató de forma inicial para el cáncer de próstata localizado, hasta que inició la TDA, es un factor predictor independiente del tiempo hasta CPRC M1 y de supervivencia (226). En GA el 52% de los pacientes fue tratado desde el inicio

con TDA, por lo que pueden presentar menos tiempo hasta la aparición de metástasis.

-Tiempo de SLP en la fase hormonosensible

Se trata del tiempo desde que se diagnostica el CP hasta que progresa a fase de CPRC.

En el análisis multivariante el tiempo medio de SLP hormonosensible fue de 60 meses en GA y de 104 meses en GB ($p=0,038$). Al igual que ha ocurrido con el tiempo desde el diagnóstico de CP hasta el inicio de TDA y con el tiempo desde el diagnóstico de CP hasta la aparición de metástasis, la SLP en fase hormonosensible también ha sido más corta en GA. Los factores que han podido influir han sido el tratamiento inicial al diagnóstico de la enfermedad, así como que un mayor porcentaje de pacientes en GB recibió quimioterapia en fase previa a CPRC, lo que pudo retrasar la progresión a hormonorrefractoriedad (10,1% en GB frente a 6,2% en GA $p=0,174$).

En el ensayo clínico CHAARTED (87) el tiempo medio a la progresión bioquímica, radiológica o clínica en el brazo de docetaxel, respecto al brazo placebo fue de 20,2 meses frente a 11,7 meses (HR, 0,61; IC 95%, 0.51-0.72 $p<0,0001$).

En un estudio que comparó la capacidad de la cirugía como tratamiento inicial para evitar la TDA en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, se descubrió que aquellos pacientes que recibían cirugía de inicio tendrían una probabilidad global a 8 años de estar libre de recidiva bioquímica, metástasis a distancia, mortalidad específica por CP y tratamiento con TDA en el 46% (95% CI, 38-54), 87% (95% CI, 84-90), 93% (95% CI, 91-95), and 71% (95% CI, 65-77), respectivamente. Concluyendo que la cirugía proporciona excelentes resultados clínicos a largo plazo para los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y evita el uso de TDA en aproximadamente el 70% de estos pacientes (249).

En otro estudio observacional sueco en el que se incluyeron pacientes con alto riesgo de CP diseminado ($PSA > 50$) tratados inicialmente con terapia radical (radioterapia [$n = 630$] o prostatectomía radical [$n = 120$]) o TDA ($n = 17602$), y un seguimiento medio de 15 años, se concluye que el tratamiento inicial con TDA se asoció con un riesgo casi tres veces mayor de muerte por cáncer de próstata en comparación con la terapia radical inicial (2,87; intervalo de confianza del 95%: 2,16-3,82) (262).

-Número de metástasis al diagnóstico de CPRC M1

El número medio de metástasis fue superior en GB respecto a GA (6,79 en GA frente a 6,81 en GB; $p=0,004$). Sabemos que GB presenta datos clinicopatológicos de enfermedad más agresiva, como por ejemplo mayor PSA al diagnóstico (123,67 ng/ml en GB frente a 80,84 ng/ml en GA), mayor presencia de grado de ISUP 5 en la biopsia (41,3% en GB frente a 29% en GA), mayor porcentaje de estadiaje tumoral avanzado respecto a GA (tabla 56) y mayor

porcentaje de metástasis al diagnóstico de CP respecto a GA (63,7% en GB respecto a 38,3% en GA, $p=0,000001$). Todo ello podría explicar que el número de metástasis sea superior en el grupo de peor pronóstico de nuestro estudio (GB), ya que en estudios como el de Vanderweele et al, se ha visto una discrepancia entre el estadio clínico del tumor y las alteraciones genéticas que ya presenta. Se ha comprobado que tumores localmente avanzados biológicamente son similares a tumores en fase de resistencia a castración metastásica (178).

En el ensayo TAX 327 (169) se descubrió que el número de sitios de enfermedad metastásica (> 2 versus ≤ 2 sitios discretos; $P = 0.001$), se comportaba como un factor asociado con la supervivencia posterior a la progresión a quimioterapia. Un estudio retrospectivo que analizaba pacientes con CPRC metastásico describió que la supervivencia se vio afectada por el grado de afectación ósea asociado en pacientes con metástasis viscerales, variando de 6,1 meses en hombres con más de seis metástasis óseas a 18,2 meses en hombres sin metástasis óseas ($p = 0,001$) (230).

-PSA basal

El PSA basal medio fue de 12 en GA frente a 5,51 en GB ($p=0,021$). Es conocido tras los resultados del ensayo clínico PREVENTION, que estudió la prevalencia de CP en varones con un PSA de 4 ng/ml o inferior, que la prevalencia de CP fue del 6,6 % en los varones con un nivel de PSA de hasta 0.5 ng por mililitro, 10.1 % entre aquellos con valores de 0.6 a 1.0 ng por mililitro, 17.0 % entre aquellos con valores de 1.1 a 2.0 ng por mililitro, 23.9 % entre aquellos con valores de 2.1 a 3.0 ng por mililitro y 26.9 % entre aquellos con valores de 3,1 a 4,0 ng por mililitro. La prevalencia de tumores de alto grado aumentó de un 12,5 % en pacientes con un nivel de PSA de 0,5 ng por mililitro o menos, al 25 % en pacientes con un nivel de PSA de 3,1 a 4,0 ng por mililitro. Por lo tanto se concluye que el CP detectado por biopsia, incluidos los tumores de alto grado, no es infrecuente entre varones con niveles de PSA de 4.0 ng por mililitro o menos, niveles que generalmente se cree que están en el rango normal (250).

-Fosfatasa alcalina basal

La FA basal media fue 57 UI/L en GA y 75,66 UI/L en GB ($p=0,018$).

En diversos estudios en pacientes con CP metastásico, ciertos parámetros rutinarios como **la fosfatasa alcalina** se asociaron significativamente con la supervivencia ($P < .05$) (188). Al igual que en nuestro análisis univariante, la FA basal presentaba valores más elevados en los pacientes con peores características clinicopatológicas iniciales y peor supervivencia, aunque las diferencias no fueron significativas (113 UI/L en GA frente a 115,53 UI/L en GB $p=0,270$).

-Fosfatasa alcalina a los 6 meses

La FA a los 6 meses presentó valores medios superiores en GA (117 UI/L) frente a GB (81,66 UI/L) ($p=0,022$).

Esto puede deberse a que en GA la localización metastásica más frecuente fue la ósea (49,22%) respecto a 12,95% en GB. Además a veces ocurre una “elevación rebote” de la FA en etapas precoces del tratamiento hormonal (normalmente a las 12 semanas, aunque no es un fenómeno uniforme), que se correlaciona con respuestas muy llamativas y prolongadas a lo largo del tiempo (232), justo lo que ocurre en GA que es el grupo de mayor supervivencia.

-Lactato deshidrogenasa basal

La LDH basal media es 88 UI/L en GA y 184 UI/L en GB ($p=0,000029$). Se sabe por diversos estudios que los niveles de LDH previos al inicio del tratamiento, son un factor pronóstico de supervivencia en CP. En nuestro estudio el valor basal de LDH era más elevado en el grupo de pacientes con peor supervivencia, acorde con la bibliografía (184, 196, 247). Por lo tanto, los valores de LDH pretratamiento pueden ser un biomarcador útil en la elección del tratamiento en CP metastásico hormonosensible en fase inicial, lo que sugiere que es una medida indirecta de carga tumoral y podría utilizarse para seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de terapia intensiva como abiraterona, enzalutamida o docetaxel inicial, además de TDA.

-Lactato deshidrogenasa a los 6 meses de tratamiento

A los 6 meses de tratamiento la LDH es inferior en GA (131 UI/L) respecto a GB (181,66 UI/L) ($p=0,002$). En un metanálisis, reportaron que los pacientes con CP metastásico con LDH elevada tienen una SG y SLP significativamente peores en comparación con pacientes con niveles normales de LDH (237). Curiosamente, la LDH se asoció significativamente con una peor SG en pacientes con CPHS metastásico. En otras palabras, la LDH podría utilizarse como marcador de respuesta en el seguimiento. De hecho en el estudio de Mikah et al, se reporta que el aumento de los niveles de LDH bajo terapia indica mal pronóstico, y una normalización de la LDH basal elevada, tras tratamiento podría ser predictor de respuesta al tratamiento (232).

-En la **segunda línea de tratamiento** las variables más significativas fueron:

-Puntuación del estado funcional ECOG al final del tratamiento:

La puntuación media del ECOG al final del tratamiento es superior en GB respecto a GA ($p=0,036$)

Los pacientes que al final de la segunda línea presenten un buen ECOG, tienen mejor pronóstico y probablemente prolonguen la supervivencia con una tercera línea de tratamiento.

Se ha demostrado en distintos estudios retrospectivos que el estado funcional, medido mediante escalas como ECOG o Karnofsky, tiene impacto en la supervivencia y que predice la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Se ha demostrado un aumento de la tasa de respuesta y de la duración de la respuesta en los pacientes, dependiente de su

estado funcional, a medida que mejora el estado funcional, también lo hacen las tasas de respuesta (184).

-Puntuación EVA al final del tratamiento

Al final del tratamiento la puntuación media del dolor medida mediante la EVA, fue superior en GB, respecto a GA (3,75 frente 2,75 $p=0,011$).

El dolor es uno de los síntomas que más afecta a la calidad de vida de nuestros pacientes, por ello hemos de detectar cambios en el grado de dolor ya que podría indicarnos una progresión de la enfermedad, aunque no exista progresión bioquímica ni radiológica objetivable. En el trabajo de Halabi et al, el 38% de los pacientes estaban bajo tratamiento con opioides al inicio del estudio, detectándose una asociación estadísticamente significativa entre las puntuaciones del dolor y el riesgo de muerte. La supervivencia promedio fue 17.6 meses (IC 95%, 16.1 a 19.1 meses) y 10.2 meses (IC 95%, 8.6 a 11.3 meses; $p<0.001$) en hombres con baja ($<17/100$) y alta ($\geq 17/100$) puntuación de dolor, respectivamente (238). Por lo tanto en pacientes con peor puntuación en la escala EVA al final del tratamiento, presentará mayor mortalidad, como ocurre en nuestro estudio (GB).

-PSA a los 12 meses de tratamiento

El valor medio de PSA a los 12 meses de tratamiento con la segunda línea fue inferior en GA (11,73ng/ml) respecto a GB (21,82ng/ml) ($p=0,001$).

Se sabe que el valor de PSA a los 6 meses después del tratamiento y el PSA previo al tratamiento se asocian significativamente con la progresión al cáncer de próstata hormonorrefractario (189). En la revisión publicada en Actas urológicas Española se concluye que en los pacientes en fase de resistencia a la castración, un PSA > 10 ng/ml y un PSADT < 8 meses se comportan como predictores de enfermedad ósea (171). Por lo tanto se espera que cuanto mayor sea la respuesta de PSA con el tratamiento, más lenta sea la progresión de la enfermedad y mejor la supervivencia.

-PSA nadir

El valor medio de PSA nadir fue inferior en GA respecto a GB (38,27 ng/ml frente a 118,93 ng ml; $p=0,000017$). Por lo tanto los pacientes que más sobreviven presentan valores inferiores de PSA nadir.

En el estudio del grupo español de CP se concluyó que el valor de PSA previo al inicio del tratamiento, el valor de PSA nadir, el tiempo al nadir y el tiempo de duplicación, tienen significación clínica como factores pronósticos para predecir CPRC (187).

-Tiempo hasta alcanzar el PSA nadir

En nuestro análisis multivariante el tiempo medio hasta conseguir el PSA nadir fue de 2,61 meses en GA y 4,19 meses en GB con la segunda línea de

tratamiento ($p=0,000342$). Por lo tanto los pacientes con mejor supervivencia, van a alcanzar el PSA nadir de una forma más precoz.

Se sabe que el tiempo hasta conseguir el PSA nadir, al igual que el valor de PSA nadir son importantes factores pronósticos para predecir resultados terapéuticos en pacientes con CPRC M1 en tratamiento con quimioterapia (239), así como en pacientes en tratamiento con abiraterona, hayan recibido o no quimioterapia previa (240).

-Testosterona a los 6 meses

El valor de testosterona a los 6 meses fue de 3,43 ng/dl en GA y 6,29 ng/dl en GB ($p=0,018$).

Es bien conocido que la testosterona en rangos de castración debe estar por debajo de 50 ng/dl. Sin embargo, aunque el valor de testosterona en sangre se mantenga en rangos de castración, el tumor en fase de resistencia a castración presenta mecanismos de escape tumoral, uno de ellos es la síntesis de testosterona por el propio tumor, consiguiéndose niveles similares a los de la hiperplasia benigna de próstata sin tratar y los niveles en sangre de dihidrotestosterona son suficientes para mantener activo al RA y la expresión de PSA (59). En un metanálisis publicado en 2019 (246) se concluye que en fase de CPRC, niveles más altos de testosterona predicen un riesgo menor de progresión (HR = 0.33; 95% CI, 0.11-0.97; P = .04), pero no de muerte (HR = 0.86; 95% CI, 0.69-1.07; P = .18). Por lo tanto este metanálisis coincide con los resultados de nuestro estudio, en que a mayor nivel de testosterona mayor mortalidad (GB).

-Variables más significativas en la tercera línea de tratamiento:

-Edad al diagnóstico de CP

En la tercera línea de tratamiento la edad al diagnóstico de CP fue superior en GA (68,91 en GA frente a 62,76 en GB; $p=0,006$). Por lo tanto los pacientes que sobreviven son más mayores. En el trabajo del grupo español de cáncer de próstata, la **edad al diagnóstico** se mostró como una variable que disminuía el riesgo de progresión a CPRC, de forma que, a más edad, menos riesgo de desarrollar resistencia a la castración (No CPRC 73,3 ($\pm 8,3$) CPRC 69,1 ($\pm 9,3$) $p=0,01$)(168). Un reciente estudio publicado en European Urology, reportó una mayor incidencia de CP metastásico en la actualidad, que seguirá incrementándose hasta 2025 principalmente en varones de 69 años o menos, siendo el doble de frecuente en varones de raza negra (3).

-Edad al diagnóstico de CPRC

La edad al diagnóstico de CPRC fue también superior en GA (76,83 frente a 69,13 $p=0,001$). En nuestro análisis univariante se ha visto que en GA el 85,49% de pacientes, presentan una SLP ≥ 12 meses, frente a GB en el que el 66,48% de los pacientes presentaron SLP ≥ 12 meses ($p=0,000002$), por lo tanto los pacientes en GA van a tardar más tiempo en progresar a CPRC y a su vez los pacientes de

GA presentaban mayor edad media al diagnóstico respecto a GB, como hemos visto en el apartado anterior, por lo tanto eso explica que en GA al progresar a fase de CPRC sean pacientes más añosos, porque han progresado más tardíamente y ya eran más mayores desde el diagnóstico. A pesar de ser más mayores progresan más lentamente y sobreviven más que en GB.

-Puntuación ECOG a los 3 meses y ECOG al final del tratamiento

En la tercera línea de tratamiento tanto el ECOG a los 3 meses ($p=0,039$), como el ECOG al final del tratamiento ($p=0,031$) tuvo una puntuación superior en GA respecto a GB. La escala ECOG se usa para estratificar a los pacientes en todos los ensayos clínicos pivotaes y evaluar así la respuesta a las distintas terapias, en función del estado basal que presenten, normalmente se incluyen pacientes con ECOG basal de 0 a 2, al igual que en nuestro estudio y en la mayoría de los casos no hay diferencias en cuanto a la supervivencia con los distintos fármacos para ECOG 0-2 (COU AA 301 (89), AFFIRM (95), ARAMIS (105), etc). En el ensayo clínico COU AA 302 disminuyó el riesgo de empeoramiento del ECOG (≥ 1 punto) un 18% más en el brazo de abiraterona, que en el brazo placebo (tiempo de disminución, 12.3 frente a 10.9 meses). En nuestro estudio al igual que en los ensayos clínicos pivotaes, a pesar de que en GA había un mayor número de pacientes con ECOG 1 y 2 respecto a GB, no empeoró la supervivencia debido a las terapias eficaces que eran administradas en ambos grupos.

La causa de que en GA haya una puntuación peor del ECOG puede ser porque los pacientes eran más añosos, como hemos visto anteriormente además de presentar la localización metastásica ósea con más frecuencia, lo que puede empeorar el estado funcional. Existen estudios retrospectivos como el de Brasso K et al (152) en el que se concluye que la administración de enzalutamida a un paciente en tercera línea, cuando ya ha progresado a Docetaxel y posteriormente a acetato de abiraterona, tendrá respuestas tumorales modestas, asociándose un descenso de hemoglobina y un ECOG de 2 con peores tasas de supervivencia.

-EVA a los 3 meses y al final del tratamiento

Con la tercera línea de tratamiento la puntuación del dolor medida por la escala EVA es superior en GA respecto a GB (EVA 3 meses: 3,16 en GA frente a 2,19 en GB; $p=0,032$; EVA fin de tratamiento: 3,93 en GA frente a 3,02 en GB; $p=0,053$).

Como hemos descrito anteriormente a pesar de que los pacientes en GA tienen mejor supervivencia presentan peor puntuación ECOG y peor puntuación de dolor con escala EVA ya que son pacientes más añosos (76,83 frente a 69,13 $p=0,001$) y presentan la localización metastásica ósea con mayor frecuencia, como hemos visto en el análisis univariante, aunque los resultados no son estadísticamente significativos (GA 49,22% respecto a 12,95% en GB $p=0,403$). Además, en GB los pacientes recibieron RT para las metástasis en el 68 % de los casos respecto al 14 % en GA, lo que puede contribuir a una menor puntuación con

EVA en GB (Radioterapia para metástasis: GA 12,44% de los pacientes, frente al 41,45 % en GB $p=0,00004$).

-PSA nadir

El valor medio de PSA nadir es inferior en GA respecto a GB (23,84ng/ml frente a 43,30 nl/ml $p=0,001$).

Como ya hemos descrito en varias ocasiones a lo largo del documento de la tesis, el valor de PSA nadir es un factor predictor de respuesta al tratamiento y de supervivencia libre de progresión según distintos estudios (168, 170, 17, 187,189, 190, 191).

-Tiempo hasta alcanzar PSA nadir

El tiempo hasta alcanzar el PSA nadir fue algo superior en GA respecto a GB (4,89 meses frente a 3,15 meses $p= 0,000054$).

En el trabajo de Pei X et al un mayor tiempo hasta alcanzar el PSA nadir a menudo se acompaña de un valor de PSA nadir más bajo, pero en el estudio concluyen que el valor de PSA nadir sólo tiene un papel predictivo, cuando el tiempo hasta el nadir es igual o superior a las 15 semanas (239). Por lo tanto en nuestro análisis el tiempo hasta conseguir PSA nadir fue superior a 15 semanas solo en GA, en el grupo de pacientes que presenta mayor supervivencia.

-Testosterona al final del tratamiento

La testosterona al final del tratamiento de tercera línea fue superior en GB (6,26 ng/dl en GB frente a 4,18 ng/dl en GA $p= 0,043$).

Como hemos explicado anteriormente, se ha descrito que en fase de CPRC, niveles más altos de testosterona predicen un riesgo menor de progresión (HR = 0.33; 95% CI, 0.11-0.97; $P = .04$), pero no de muerte (HR = 0.86; 95% CI, 0.69-1.07; $P = .18$) (246). Por lo tanto este metanálisis coincide con los resultados de nuestro estudio, en que a mayor nivel de testosterona mayor mortalidad (GB).

-LDH basal

El valor medio de LDH basal con la tercera línea de tratamiento fue más elevado en GA que en GB (282,45 UI/L frente a 238,17 UI/L $p=0,033$).

En la revisión sistemática de Keiichiro Mori et al, se concluye que la LDH por encima del valor normal podría estar relacionada con peores resultados en supervivencia, tanto en pacientes tratados con docetaxel, como en pacientes tratados con fármacos dirigidos al eje del RA. La ligera elevación en GA podría ser porque como se ve en el análisis univariante (tabla 105), la localización metastásica ósea y ósea asociada a ganglionar ocurre con mayor frecuencia en GA, respecto a GB). En cualquier caso, como vemos el nivel basal de LDH en nuestro estudio, al comienzo de la tercera línea terapéutica, no presenta valores de alto riesgo, ya que cómo se ha visto en algunos estudios como el de Kenneth Hiew et al, se demuestra que es un nivel sérico basal de LDH **por encima de 450 U/l** antes de iniciar

docetaxel en pacientes con CPRCM1, un fuerte marcador pronóstico de SLP y OS con ésta terapia (252).

En los distintos ensayos clínicos pivotaes (89, 90, 95, 96) se han incluido pacientes con LDH por encima del nivel basal, objetivándose beneficios en supervivencia independientemente del mismo, por lo que un nivel elevado de LDH en la tercera línea de tratamiento no tiene por qué ser predictor de peor supervivencia. De hecho en el ensayo clínico CARD en el que se evalúa la eficacia de cabacitaxel frente a un inhibidor del eje del RA en tercera línea terapéutica, tras progresión a docetaxel y a un inhibidor del eje del RA previamente; se estudió la LDH como factor predictor de respuesta, demostrándose que la SLP basada en imágenes, se mantuvo en el brazo de cabacitaxel independientemente de los niveles de LDH (111)

-PCR basal y a los 6 meses de tratamiento.

En el análisis multivariante la PCR basal y a los 6 meses de tratamiento con la tercera línea, se mostró más elevada en GB respecto a GA (PCR basal: 9,02 mg/L en GA frente a 25,86 en GB. $p=0,003$; PCR a los 6 meses de tratamiento: 1,75 mg/L en GA respecto a 13,99 mg/L en GB. $p=0,0001$).

En un metanálisis en el que se evaluaron 6 estudios, con un total de 659 pacientes, 2 trabajos evaluaron a pacientes con CPHS que recibieron TDA, mientras que los 4 estudios restantes evaluaron a varones con CPRC que recibieron quimioterapia basada en docetaxel. Los hombres con la PCR más alta tenían una SG significativamente peor que aquellos con la PCR más baja (HR) = 1,42, $p < 0,001$, intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,17-1,73). En los ensayos de pacientes con CPHS la PCR alta demostró un HR = 1,92 ($p = 0,005$, IC del 95%: 1,22-3,03; I (2) = 0). En hombres con CPRC la PCR alta produjo un HR = 1,35 ($p = 0,003$, IC del 95%: 1,11-1,65; I (2) = 78,6%) (241).

-Variables más significativas en la cuarta línea de tratamiento

-Puntuación EVA a los 3 meses

La puntuación de dolor con la escala EVA en la cuarta línea de tratamiento fue inferior en GA respecto a GB (2,46 frente a 4,33 $p=0,001$).

El dolor es un síntoma de progresión de la enfermedad, habitual en las fases finales de la misma, como lo es con una cuarta línea de tratamiento y más frecuente en pacientes con mayor carga metastásica y peor pronóstico según el análisis multivariante (mediana de metástasis al diagnóstico de CPRC en GA 2, mediana en GB 4; $p=0,0068$).

En diversos estudios el dolor se relaciona de forma inversamente proporcional con la supervivencia (86,172).

-Lactato deshidrogenasa basal y a los 6 meses de tratamiento

La LDH basal y a los 6 meses de tratamiento, se mostró más elevada en GA respecto a GB (LDH basal: 375,267 UI/L en GA frente a 272,66 UI/L en GB; $p=0,038$. LDH 6 meses: 381,63 UI/L en GA frente a 260 UI/L en GB; $p=0,006$). Como ya hemos mencionado anteriormente, la elevación superior de LDH en GA podría ser porque como se ve en el análisis univariante (tabla 105), la localización metastásica ganglionar ocurre en el 7,25% de los pacientes de GA, respecto al 1,04% de GB. También en GA es superior la asociación de metástasis óseas y ganglionares, que tiene lugar en el 22,80% de los pacientes, respecto a GB en el 7,25%, por lo que puede tratarse de una elevación transitoria debido a la inflamación tumoral, ya que como veremos a continuación, la elevación de LDH ocurrida con la tercera y cuarta líneas, al llegar a la quinta línea se invierte, es decir, GA presenta niveles inferiores en la última línea de tratamiento respecto a GB. Todo ello es apoyado por distintos estudios que encontraron una elevación de LDH por encima de los niveles basales en pacientes con metástasis óseas, sin encontrarse una relación clara entre la elevación de la LDH y la carga metastásica visceral (184, 253, 261). La LDH elevada ($p= 0,0167$) sí ha demostrado ser un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con metástasis óseas (256). De hecho se hizo un estudio en el que se biopsiaron metástasis óseas y se investigaron posibles factores predictores previos a la biopsia que se correlacionaran con la positividad para la misma, estableciéndose una puntuación basada en el nivel de LDH (≥ 225 UI / L) y las HU (Unidades de Houndsfield) medias (≥ 125) que en el análisis multivariante se asociaron con la positividad de la biopsia ósea (odds ratio, 5,1; intervalo de confianza del 95%, 1,9% - 13,4%; $p = 0,001$) (257).

-Variables más significativas en la quinta línea de tratamiento

-Supervivencia libre de progresión radiológica

La media de SLP radiológica con la quinta línea de tratamiento fue de 3,55 meses en GA y 4,33 meses en GB ($p=0,0002$). Quizás fue ligeramente más larga en GB ya que en el análisis univariante los pacientes presentaban mayor carga metastásica de debut (media de 4 metástasis en GB frente a media de 2 metástasis en GA, $p=0,0068$) y porque habían recibido en un mayor porcentaje de pacientes, quimioterapia mediante esquema CHARTED (87) en la fase previa a resistencia a castración (quimioterapia en GA 6,2 % frente a quimioterapia en GB 10,1% . $p= 0,174$) , por lo que puede que esos dos factores hayan contribuido a que la progresión radiológica fuera ligeramente más tardía que en GA.

-Puntuación ECOG al final del tratamiento

La puntuación ECOG al final del tratamiento con la quinta línea fue menor en GA, respecto a GB ($p=0,014$). El estado funcional de los pacientes que puede ser medido con diversas escalas, es un factor pronóstico de supervivencia (169,184). En nuestro análisis al final del tratamiento con la quinta línea, los

pacientes que fallecieron (GB) presentaban una peor puntuación del estado funcional ECOG.

-Puntuación EVA a los 3 meses y al final del tratamiento

La puntuación del dolor medida con la escala EVA durante la quinta línea de tratamiento, fue mayor en GB tanto a los 3 meses de tratamiento como al final. (EVA 3 meses: 2,44 en GA frente a 4,25 en GB; $p=0,039$. EVA fin de tratamiento: 1,33 en GA frente a 3,16 en GB; $p=0,047$).

El dolor es un síntoma de progresión de la enfermedad, habitual en las fases finales de la misma, como lo es con una quinta línea de tratamiento y más frecuente en pacientes con mayor carga metastásica y peor pronóstico según el análisis univariante (mediana de metástasis al diagnóstico de CPRC en GA 2, mediana en GB 4; $p=0,0068$).

En diversos estudios el dolor se relaciona de forma inversamente proporcional con la supervivencia (86,172).

-Lactato deshidrogenasa a los 6 meses de tratamiento

La LDH a los 6 meses de tratamiento con la quinta línea presentó un valor mucho más bajo en GA (145,22 UI/L) respecto a GB (627,16UI/L) con un valor $p=0,0016$.

En conocido el impacto pronóstico y en supervivencia de la LDH, de manera que cuando los niveles ascienden se espera que ocurra una progresión temprana y aumente la mortalidad (184,196, 247, 249). Por lo que en etapas finales de la enfermedad (5ª línea de tratamiento, GB que es el grupo de los pacientes que van a fallecer a pesar del tratamiento, presenta unos valores de LDH muy por encima del nivel dentro de la normalidad (115-220 UI/L). En el estudio de Kenneth Hiew et al, se demuestra que el nivel sérico basal de LDH por encima de 450 U/l antes de iniciar docetaxel en pacientes con CPRCM1, es un fuerte marcador pronóstico de SLP y OS con ésta terapia.

El fracaso tardío de LDH sérica elevada se asocia con alta frecuencia de alteraciones genómicas en LDHA y en genes de reparación del ADN en la biopsia primaria. Este grupo de pacientes tienen un fenotipo agresivo, con pobre respuesta a la quimioterapia basada en docetaxel en fase de resistencia a castración (252).

5.3. ANÁLISIS DISCRIMINANTE

Tras obtener los resultados del análisis multivariante MANOVA en las cinco líneas de tratamiento, hemos extraído las variables de mayor impacto estadístico y posteriormente tras usar el análisis discriminante, hemos obtenido aquellas variables que mejor diferencian al grupo A (pacientes vivos con tratamiento médico) del grupo B (pacientes muertos a pesar de tratamiento médico), con el objetivo de definir los factores con más potencia pronóstica que más condicionan la mortalidad cáncer-específica en cada etapa de la secuenciación

del tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, así como qué factores se asocian a una mejor supervivencia en diferentes etapas de la secuenciación.

Todo ello con la intención de poder establecer protocolos de seguimiento más estrecho para los pacientes que presenten variables clínicas predictoras, teniendo la posibilidad de adelantarnos a la progresión mediante la instauración o cambio de tratamiento, intentando así retrasar la aparición de metástasis (CPRC M0), de dolor u otros síntomas, así como el empeoramiento de la calidad de vida de los enfermos.

-En la **primera línea de tratamiento** las variables que mejor diferencian el grupo A del grupo B son:

-Tiempo desde el diagnóstico de CP hasta la aparición de metástasis (p=0,000011)

-Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia de privación androgénica (p=0,0004)

-PSA basal (p=0,000421)

-Lactato deshidrogenasa basal (p=0,00017)

-En la **segunda línea de tratamiento** las variables que diferencian a ambos grupos fueron:

-PSA nadir (p=0, 000045)

-Tiempo hasta alcanzar PSA nadir (p=0,0003)

-PSA a los 12 meses de tratamiento (p=0,0002)

-En la **tercera línea de tratamiento** las variables que diferenciaron el grupo A del grupo B:

-PCR a los 6 meses (p=0,00018)

-Tiempo hasta alcanzar el PSA nadir (p=0,00019)

-Lactato deshidrogenasa basal (p=0,00026)

-Valor de PSA nadir (p=0,00013)

-En la **cuarta línea de tratamiento** las dos variables que diferencian el grupo A del grupo B son:

-Puntuación del dolor mediante EVA a los 3 meses de tratamiento (p=0,001296)

-Lactato deshidrogenasa a los 6 meses de tratamiento (p= 0,000002)

-En la **quinta línea de tratamiento** tratamiento la variable significativa para diferenciar los dos grupos fue:

-Lactato deshidrogenasa a los 6 meses del tratamiento (p= 0,001)

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Los tiempos entre el diagnóstico de CP hasta el inicio de terapia de privación de andrógenos, entre el diagnóstico de CP hasta el desarrollo de metástasis y entre el diagnóstico de CP hasta la progresión a CPRC; el valor de fosfatasa alcalina y de la lactato deshidrogenasa previos al inicio del tratamiento y a los seis meses y el número de metástasis se relacionan con la mortalidad cáncer específica en la primera línea de tratamiento del CPRC.

2. Los factores más potentes predictores del pronóstico en la respuesta al tratamiento de primera línea del CPRC son el tiempo entre el diagnóstico de CP hasta el desarrollo de metástasis y el tiempo entre el diagnóstico de CP hasta el inicio de terapia de privación de andrógenos.

3. El estado de salud medido con la escala ECOG al final del tratamiento, el nivel de dolor medido con la EVA al final del tratamiento, el valor del PSA a los 12 meses de iniciado el tratamiento, el valor del PSA NADIR, el tiempo entre la instauración del tratamiento y alcanzar el PSA NADIR y el nivel de la testosterona a los 6 meses de instaurado el tratamiento se relacionan de forma directa (a niveles más altos, mayor mortalidad) con la mortalidad cáncer específica en la segunda línea de tratamiento del CPRC.

4. Los factores más potentes predictores de mal pronóstico en la respuesta al tratamiento de segunda línea del CPRC son el valor del PSA NADIR, el tiempo entre la instauración del tratamiento y alcanzar el PSA NADIR y el valor del PSA a los 12 meses de iniciado el tratamiento.

5. El PSA NADIR, el nivel de testosterona al final del tratamiento, la proteína C reactiva al inicio del tratamiento, la proteína C reactiva a los 6 meses de al instaurado el tratamiento se relacionan con la mortalidad cáncer específica en la tercera línea de tratamiento del CPRC. El factor más potentes predictor del pronóstico en la respuesta al tratamiento de tercera línea del CPRC son la proteína C reactiva a los 6 meses de al instaurado el tratamiento.

6. El nivel de dolor medido con la EVA a los 3 meses de instaurado el tratamiento se relaciona con la mortalidad cáncer específica en la cuarta línea de tratamiento del CPRC. El factor más potente predictor del pronóstico en la respuesta al tratamiento de cuarta línea del CPRC es el nivel de dolor medido con la EVA a los 3 meses de instaurado el tratamiento.

7. El tiempo de supervivencia libre de progresión radiológica, el estado de salud medida con la escala ECOG al final del tratamiento, el nivel de dolor medido con la EVA a los 3 meses de instaurado el tratamiento, el nivel de dolor medido con la EVA al final del tratamiento y el nivel de LDH a los 6 meses de instaurado el tratamiento se relacionan de forma directa (a niveles más altos, mayor mortalidad) con la mortalidad cáncer específica en la quinta línea de

tratamiento del CPRC. El factor más potente predictor de mal pronóstico en la respuesta al tratamiento de quinta línea del CPRC es el nivel de LDH a los 6 meses de instaurado el tratamiento.

8. Se asocian a una mejor supervivencia cáncer específica el índice de masa corporal más elevado en la primera línea de tratamiento del CPRC; la edad más elevada, tanto al diagnóstico del cáncer de próstata, como al diagnóstico del cáncer de próstata resistente a la castración en la tercera línea de tratamiento del CPRC y el nivel de LDH al inicio y a los 6 meses de instaurado el tratamiento en la cuarta línea de tratamiento del CPRC.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. S.E.O.M. Las cifras del cáncer en España 2020 Madrid 2020 [updated Depósito Legal: M-3266-2020. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
3. Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, Cook MB. Past, Current, and Future Incidence Rates and Burden of Metastatic Prostate Cancer in the United States. *European urology focus*. 2018;4(1):121-7.
4. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*. 2014;83(3):664-9.
5. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *European urology*. 2012;62(4):656-61.
6. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30(2):143-8.
7. Mottet M, EAU, EANM, ESTRO, ESUR, SIOG. Guidelines on prostate cancer: European Association of Urology; 2020.
8. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *European urology*. 2019;76(6):831-42.
9. Tan DS, Mok TS, Rebbeck TR. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(1):91-101.
10. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU international*. 2014;114(3):323-5.
11. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):120-34.
12. Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(22):2416-23.

13. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2018;319(18):1901-13.
14. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *European urology*. 2015;68(3):354-60.
15. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *European urology*. 2017;71(1):46-52.
16. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate*. 2015;75(4):390-8.
17. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *The Prostate*. 2011;71(9):985-97.
18. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine*. 2004;350(22):2239-46.
19. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031-40.
20. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of family medicine*. 2018;16(2):149-54.
21. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2008;54(3):581-8.
22. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):902-6.
23. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;4(4):Cd012663.

24. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013;23(7):2019-29.
25. Ahmed HU, Bosaily AE-S, 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. *The Lancet.* 2017;389(10071):815-22.
26. Kasivisvanathan V, Emberton M, Moore CM. MRI-Targeted Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine.* 2018;379(6):589-90.
27. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European urology.* 2019;75(4):570-8.
28. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology.* 2019;20(1):100-9.
29. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of urology.* 2005;173(6):1938-42.
30. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: a head-to-head comparison in a nationwide cohort study. *European urology.* 2020;77(2):180-8.
31. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Emmerlich V, Meves M, Altmannsberger HM, et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate-specific antigen, and Gleason score to predict positive surgical margins. *Urology.* 2004;64(3):516-21.
32. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology.* 2016;96:1-7.
33. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(4):387-95.

34. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *European urology*. 2010;57(4):551-8.
35. Crawford ED, Petrylak DP, Shore N, Saad F, Slovin SF, Vogelzang NJ, et al. The Role of Therapeutic Layering in Optimizing Treatment for Patients With Castration-resistant Prostate Cancer (Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence II). *Urology*. 2017;104:150-9.
36. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *European urology*. 2012;62(1):68-75.
37. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(2):287-97.
38. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Deroose CM, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *European urology*. 2011;60(1):125-30.
39. Crawford ED, Koo PJ, Shore N, Slovin SF, Concepcion RS, Freedland SJ, et al. A Clinician's Guide to Next Generation Imaging in Patients With Advanced Prostate Cancer (RADAR III). *The Journal of urology*. 2019;201(4):682-92.
40. Beheshti M, Rezaee A, Geinitz H, Loidl W, Pirich C, Langsteger W. Evaluation of Prostate Cancer Bone Metastases with 18F-NaF and 18F-Fluorocholine PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(Suppl 3):55s-60s.
41. Fendler WP, Weber M, Irvani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(24):7448-54.

42. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2020;77(4):403-17.
43. Juárez-Soto A, Garín-Ferreira JM, Rodríguez-Fernández A, Tirado-Hospital JL, González-Serrano MT, Moreno-Jiménez J, et al. Diagnosis of metastasis in castration-resistant prostate cancer patients: decision algorithm in imaging tests. *Actas Urol Esp*. 2019;43(2):55-61.
44. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(15):1415-24.
45. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9(9):Cd009625.
46. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *European urology*. 2008;53(1):118-25.
47. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(8):830-5.
48. Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *European urology*. 2019;76(6):790-813.
49. Lane A, Metcalfe C, Young GJ, Peters TJ, Blazeby J, Avery KN, et al. Patient-reported outcomes in the ProtecT randomized trial of clinically localized prostate cancer treatments: study design, and baseline urinary, bowel and sexual function and quality of life. *BJU international*. 2016;118(6):869-79.
50. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):132-42.

51. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1508-13.
52. Crook JM, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology*. 1995;45(4):624-31; discussion 31-2.
53. Faria EF, Chapin BF, Muller RL, Machado RD, Reis RB, Matin SF. Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancer: Current Status. *Urology*. 2015;86(1):10-5.
54. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Beldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006;175(1):27-34.
55. Ferraldeschi R, de Bono J. Agents that target androgen synthesis in castration-resistant prostate cancer. *Cancer J*. 2013;19(1):34-42.
56. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1502-12.
57. Heemers HV, Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocrine reviews*. 2007;28(7):778-808.
58. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocrine reviews*. 2004;25(2):276-308.
59. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(32):8253-61.
60. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *European urology*. 2012;61(1):11-25.
61. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *British journal of urology*. 1988;61(2):143-5.
62. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *The Journal of urology*. 1999;161(1):169-72.
63. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001;58(2 Suppl 1):5-9.

64. Oh WK. Secondary hormonal therapies in the treatment of prostate cancer. *Urology*. 2002;60(3 Suppl 1):87-92; discussion 3.
65. Reichert ZR, Hussain M. Androgen Receptor and Beyond, Targeting Androgen Signaling in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer J*. 2016;22(5):326-9.
66. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(14):1314-25.
67. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent M, Castellano D, Carles J. [Castration-resistant prostate cancer: where are we going?]. *Actas Urol Esp*. 2012;36(6):367-74.
68. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *European urology*. 2017;72(4):521-31.
69. Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, Golijanin D, Wu G. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer*. 2012;118(12):3062-70.
70. Sun L, Caire AA, Robertson CN, George DJ, Polascik TJ, Maloney KE, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2242-8.
71. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(10):1451-4.
72. Sachs GA, Carter R, Holtz LR, Smith F, Stump TE, Tu W, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):300-8.
73. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(8):2166-72.
74. Lu-Yao G, Nikita N, Keith SW, Nightingale G, Gandhi K, Hegarty SE, et al. Mortality and Hospitalization Risk Following Oral Androgen Signaling Inhibitors Among Men with Advanced Prostate Cancer by Pre-existing Cardiovascular Comorbidities. *European urology*. 2020;77(2):158-66.
75. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama*. 2011;305(1):50-8.

76. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology*. 1997;50(6):920-8.
77. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(15):1408-18.
78. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077-85.
79. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2918-25.
80. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1513-20.
81. Beltran H, Beer TM, Carducci MA, de Bono J, Gleave M, Hussain M, et al. New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *European urology*. 2011;60(2):279-90.
82. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(6):1756-64.
83. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2506-13.
84. Sartor AO, Fitzpatrick JM. Urologists and oncologists: adapting to a new treatment paradigm in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *BJU international*. 2012;110(3):328-35.
85. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):117-24.

86. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(2):242-5.
87. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(8):737-46.
88. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10024):1163-77.
89. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):1995-2005.
90. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):138-48.
91. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *European urology*. 2014;66(5):815-25.
92. Ferraldeschi R, de Bono J. Agents That Target Androgen Synthesis in Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Cancer Journal*. 2013;19(1).
93. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(4):352-60.
94. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):338-51.
95. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97.
96. Rathkopf DE, Beer TM, Loriot Y, Higano CS, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018;4(5):694-701.

97. Armstrong A. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Long-term Overall Survival and Safety Analyses of the Phase 3 PREVAIL Study Barcelona2019 [Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-annual-congress-2019/eau-2019-prostate-cancer/111136-eau-2019-enzalutamide-in-men-with-chemotherapy-naive-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-long-term-overall-survival-and-safety-analyses-of-the-phase-3-prevail-study.html>].
98. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):153-63.
99. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2098-106.
100. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(32):2974-86.
101. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(2):121-31.
102. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(26):2465-74.
103. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(23):2197-206.
104. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(1):13-24.
105. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(13):1235-46.
106. Fizazi K, Shore N, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.

107. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* (London, England). 2010;376(9747):1147-54.
108. Nuhn P, De Bono J, Fizazi K, Freedland S, Grilli M, Kantoff P, et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *European urology*. 2019;75(1):88-99.
109. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3198-206.
110. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3189-97.
111. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(26):2506-18.
112. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):213-23.
113. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(8):1358-65.
114. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):408-19.
115. Dalla Volta A, Formenti AM, Berruti A. Higher Risk of Fragility Fractures in Prostate Cancer Patients Treated with Combined Radium-223 and Abiraterone: Prednisone May Be the Culprit. *European urology*. 2019;75(6):894-5.
116. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(5):411-22.

117. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, Fizazi K, Logothetis C, Gravis G, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(1):40-7.
118. Boudadi K, Suzman DL, Anagnostou V, Fu W, Lubner B, Wang H, et al. Ipilimumab plus nivolumab and DNA-repair defects in AR-V7-expressing metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2018;9(47):28561-71.
119. Parikh RB, Adamson BJS, Khozin S, Galsky MD, Baxi SS, Cohen A, et al. Association Between FDA Label Restriction and Immunotherapy and Chemotherapy Use in Bladder Cancer. *Jama*. 2019;322(12):1209-11.
120. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, Thomas GV, Redmond WL, Farhad M, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(33):52810-7.
121. National-Comprehensive-Cancer-Network®. Prostate cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Version 2.2020 — May 21, 2020.].
122. Hansen AR, Massard C, Ott PA, Haas NB, Lopez JS, Ejadi S, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(8):1807-13.
123. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(7):975-86.
124. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(22):2091-102.
125. Saad F, Roubaud G, Procopio G, Shore ND, Fizazi K, Thiery-Vuillemin A, et al. Impact of olaparib vs physician's choice of new hormonal agent (pcNHA) on burden of pain in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): PROfound. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
126. Kelly WK. ASCO GU virtual meeting. 2020 [Available from: www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2020/asco-2020-prostate-cancer/121821-asco-2020-radium-223-and-niraparib-treatment-in-castrate-resistant-prostate-cancer-patients-with-and-without-prior-chemotherapy.html].

127. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(6):490-503.
128. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium (177) PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of medical radiation sciences*. 2017;64(1):52-60.
129. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of (177)Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clinical genitourinary cancer*. 2019;17(1):15-22.
130. Hofman MS, Emmett L, Sandhu SK, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. TheraP: A randomised phase II trial of 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
131. Denmeade SR, Wang H, Cao H, Fu W, Wang T, Abdallah R, et al. TRANSFORMER: Bipolar androgen therapy (BAT) versus enzalutamide (E) for castration-resistant metastatic prostate cancer (mCRPC). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
132. Crabb SJ, Griffiths GO, Marwood E, Dunkley D, Downs N, Martin K, et al. ProCAID: A randomized double-blind phase II clinical trial of capivasertib (C) in combination with docetaxel and prednisolone chemotherapy (DP) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
133. de Souza PL, Capp AL, Chikhladze N, Mezvrishvili Z, Messina M, Mautner G. Phase I study of a novel S1P inhibitor, NOX66, in combination with radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
134. Hoimes CJ, Graff JN, Tagawa ST, Hwang C, Kilari D, Ten Tije A, et al. KEYNOTE-199 cohorts (C) 4 and 5: Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) for enza-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.

135. Yu EY, Piulats JM, Gravis G, Laguerre B, Arranz Arija JA, Oudard S, et al. KEYNOTE-365 cohort A updated results: Pembrolizumab (pembro) plus olaparib in docetaxel-pretreated patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). American Society of Clinical Oncology; 2020.
136. Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Jarrard DF, Resnick MJ, Cookson MS. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment 2018. The Journal of urology. 2018;200(6):1264-72.
137. Álvarez-Ossorio JL, Cozar-Olmo JM, Juárez-Soto Á, Medina-López R, Moreno-Jiménez J, Requena-Tapia MJ. Update of the Andalusian Association of Urology protocol for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. Actas Urol Esp. 2020;44(3):125-30.
138. Fred Saad, Armen Aprikian, Antonio Finelli, Neil E. Fleshner, Martin Gleave, Anil Kapoor et al. 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC).
139. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26(suppl_5):v69-v77.
140. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2020.
141. Ministerio-de-Sanidad. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de AGOSTO - 2020 2020 [Available from: www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do].
142. Janssen-Cilag-International-NV. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO : ZYTIGA. [Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf].
143. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. European urology. 2020;77(4):508-47.
144. Astellas-Pharma-Europe-B.V. Ficha técnica o resumen de las características del producto: XTANDI. 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf].

145. Janssen-Cilag-SpA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: ERLEADA. .
146. Orion-Pharma. FICHA TÉCNICA NUBEQA. [Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201432001/P_1201432001.pdf].
147. Bayer-AS. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: XOFIGO [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_es.pdf].
148. Sanofi-Aventis-Deutschland-GmbH. [FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: TAXOTERE. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_es.pdf].
149. Sanofi-Aventis-Deutschland-GmbH. [FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: JEVTANA [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_es.pdf].
150. PharmaCell. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: Sipuleucel T.
151. Loriot Y, Eymard JC, Patrikidou A, Ileana E, Massard C, Albiges L, et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(14):1946-52.
152. Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, Schmid SC, Lorente D, Retz M, et al. Enzalutamide antitumour activity against metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel and abiraterone: a multicentre analysis. *European urology*. 2015;68(2):317-24.
153. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(7):1807-12.
154. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(7):1802-7.

155. van Soest RJ, de Wit R. Re: Johann S. de Bono, Matthew R. Smith, Fred Saad, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*. In press.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.033>. *European urology*. 2017;71(1):e9-e10.
156. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(12):1730-9.
157. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(11):2943-7.
158. Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L, Wang C, Beuzeboc P, Gross-Goupil M, et al. Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. *European urology*. 2015;68(2):228-35.
159. Pezaro C, Omlin A, Lorente D, Rodrigues DN, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014;65(2):270-3.
160. Gómez-Veiga F, Álvarez-Ossorio JL, Carballido-Rodríguez J, Juárez-Soto A, Rodríguez-Antolín A, Cozar-Olmo JM. Radium-223 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: A window of opportunity. *Actas Urol Esp*. 2018;42(10):616-24.
161. Palapattu GS. Commentary on "AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer." Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J, Division of Urologic Oncology, Department of Urology, University of Michigan, MI. *N Engl J Med* 2014; 371(11):1028-38. *Urologic oncology*. 2016;34(11):520.
162. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA oncology*. 2015;1(5):582-91.
163. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):1028-38.

164. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, et al. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *European urology*. 2018;74(1):37-45.
165. Attard G, Borre M, Gurney H, Lorigo Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(25):2639-46.
166. Tombal F, Lorigo Y, Saad F, McDermott R, Elliott T, Rodriguez-Vida A, et al. Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis. *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
167. Higano CS, Harshman LC, Dizdarevic S, Logue J, Richardson T, George S, et al. Safety and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 (Ra-223) plus subsequent taxane therapy. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
168. Lloret-Durá MA, Panach-Navarrete J, Martínez-Jabaloyas JM, Valls-González L, Cózar-Olmo JM, Miñana-López B, et al. Factors related to early castration resistance in metastatic prostate cancer. Results from the National Prostate Cancer Registry in Spain. *Actas Urol Esp*. 2019;43(10):562-7.
169. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(1):203-11.
170. Sim HG, Lau WK, Cheng CW. Predictors of androgen independence in metastatic prostate cancer. *BJU international*. 2004;93(9):1221-4.
171. Rodríguez-Antolín A, Gómez-Veiga F, Álvarez-Osorio J, Carballido-Rodríguez J, Palou-Redorta J, Solsona-Narbón E, et al. Factores que predicen el desarrollo de metástasis óseas por cáncer de próstata: recomendaciones de seguimiento y opciones terapéuticas. *Actas Urológicas Españolas*. 2014;38(4):263-9.
172. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1652-9.

173. Kanwal R, Plaga AR, Liu X, Shukla GC, Gupta S. MicroRNAs in prostate cancer: Functional role as biomarkers. *Cancer letters*. 2017;407:9-20.
174. Anantharaman A, Friedlander TW. Targeting the androgen receptor in metastatic castrate-resistant prostate cancer: A review. *Urologic oncology*. 2016;34(8):356-67.
175. Del Re M, Biasco E, Crucitta S, Derosa L, Rofi E, Orlandini C, et al. The Detection of Androgen Receptor Splice Variant 7 in Plasma-derived Exosomal RNA Strongly Predicts Resistance to Hormonal Therapy in Metastatic Prostate Cancer Patients. *European urology*. 2017;71(4):680-7.
176. Fettke H, Kwan EM, Docanto MM, Bukczynska P, Ng N, Graham LK, et al. Combined Cell-free DNA and RNA Profiling of the Androgen Receptor: Clinical Utility of a Novel Multianalyte Liquid Biopsy Assay for Metastatic Prostate Cancer. *European urology*. 2020;78(2):173-80.
177. Sheahan AV, Ellis L, editors. Epigenetic reprogramming: A key mechanism driving therapeutic resistance. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2018: Elsevier.
178. VanderWeele DJ, Finney R, Katayama K, Gillard M, Paner G, Imoto S, et al. Genomic Heterogeneity Within Individual Prostate Cancer Foci Impacts Predictive Biomarkers of Targeted Therapy. *European urology focus*. 2019;5(3):416-24.
179. Puche-Sanz I, Rodríguez-Martínez A, Garrido-Navas MC, Robles-Fernández I, Vázquez-Alonso F, Álvarez Cubero MJ, et al. Liquid biopsy and prostate cancer. Current evidence applied to clinical practice. *Actas Urol Esp*. 2020;44(3):139-47.
180. Azad AA, Volik SV, Wyatt AW, Haegert A, Le Bihan S, Bell RH, et al. Androgen Receptor Gene Aberrations in Circulating Cell-Free DNA: Biomarkers of Therapeutic Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(10):2315-24.
181. Goodall J, Assaf ZJ, Shi Z, Seed G, Zhang L, Lauffer B, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics associate with treatment response and radiological progression-free survival (rPFS): Analyses from a randomized phase II trial in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
182. Aragon I, Khalaf DJ, Lozano R, Annala M, Taavitsainen S, Lorente D, et al. HSD3B1 (1245A> C) polymorphism and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with abiraterone acetate (AA) and enzalutamide (ENZA): Results from two prospective studies. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.

183. Antonarakis ES, Piulats Rodriguez JMM, Gross-Goupil M, Goh JC, Vaishampayan UN, De Wit R, et al. Biomarker analysis from the KEYNOTE-199 trial of pembrolizumab in patients (pts) with docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). American Society of Clinical Oncology; 2020.
184. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urologic Clinics of North America*. 1999;26(2):303-10.
185. D'Amico AV, Saegaert T, Chen MH, Renshaw AA, George D, Oh W, et al. Initial decline in hemoglobin during neoadjuvant hormonal therapy predicts for early prostate specific antigen failure following radiation and hormonal therapy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2002;95(2):275-80.
186. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer*. 2006;107(3):489-96.
187. Garcia-Rodriguez J, Fernandez-Gomez JM, Cozar JM, Miñana B, Gomez-Veiga F, Rodriguez-Antolin A. Androgen deprivation therapy in patients with localized disease: Comparison with curative intent treatments and time to castration resistance. Results of the Spanish Prostate Cancer Registry. *Actas Urol Esp*. 2020;44(3):156-63.
188. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(19):3972-82.
189. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2002;168(3):995-1000.
190. Benaim EA, Pace CM, Lam PM, Roehrborn CG. Nadir prostate-specific antigen as a predictor of progression to androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 2002;59(1):73-8.
191. Morote J, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Reventos J. Nadir prostate-specific antigen best predicts the progression to androgen-independent prostate cancer. *International journal of cancer*. 2004;108(6):877-81.
192. Chen WS, Aggarwal R, Zhang L, Zhao SG, Thomas GV, Beer TM, et al. Genomic Drivers of Poor Prognosis and Enzalutamide Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology*. 2019;76(5):562-71.

193. Feng FY, Thomas S, Gormley M, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Cheng S, et al. Identifying molecular determinants of response to apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in the SPARTAN trial. American Society of Clinical Oncology; 2019.
194. Saad F, Graff JN, Hadaschik BA, Oudard S, Mainwaring PN, Bhaumik A, et al. Molecular determinants of prostate specific antigen (PSA) kinetics and clinical response to apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in SPARTAN. American Society of Clinical Oncology; 2020.
195. Mehra N, Sharp A, Lorente D, Dolling D, Sumanasuriya S, Johnson B, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Daily Oral Corticosteroids. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(6):678-84.e1.
196. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, Clarke SJ, Vardy JL, Templeton AJ, et al. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12(5):317-24.
197. Health UDo, Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events V5 (CTCAE). National Cancer Institute. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
198. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1402-18.
199. Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, et al. 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J*. 2019;13(10):307-14.
200. Fenioux C, Louvet C, Charton E, Rozet F, Ropert S, Prapotnich D, et al. Switch from abiraterone plus prednisone to abiraterone plus dexamethasone at asymptomatic PSA progression in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2019;123(2):300-6.
201. Miñana B, Cózar JM, Alcaraz A, Morote J, Gómez-Veiga FJ, Solsona E, et al. Bone health in patients with prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2014;38(10):685-93.
202. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urologic oncology*. 2003;21(5):392-8.

203. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008;19(4):385-97.
204. Hamdy RC, Baim S, Broy SB, Lewiecki EM, Morgan SL, Tanner SB, et al. Algorithm for the management of osteoporosis. *Southern medical journal*. 2010;103(10):1009-15; quiz 16.
205. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(19):1458-68.
206. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9768):813-22.
207. Body JJ, Bone HG, de Boer RH, Stopeck A, Van Poznak C, Damião R, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(13):1812-21.
208. Novartis-Pharma-GmbH. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO : ZOMETA [Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zometa-epar-product-information_es.pdf].
209. Amgen-NV. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO : DENOSUMAB. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_es.pdf].
210. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(4):965-76.
211. Lorenzo-Gómez M-F. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . In: *Comisión-de-Investigación-del-Complejo-Asistencial-Universitario-de-Salamanca*©, editor. *Guía de buenas prácticas en investigación*. 1. Salamanca. España: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©; 2015. p. 41-53.
212. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent MÁ, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a castración: ¿hacia dónde vamos? *Actas Urológicas Españolas*. 2012;36(6):367-74.

213. Padilla-Fernández B-Y. Tumor de próstata. . In: Lorenzo-Gómez M-F, Macias-Nuñez J-F, editors. *Nefrourología*. 1. 1 ed. Salamanca, España.: Cervantes Internacional. Cervantes Salamanca, España.; 2013. p. 637-55.
214. Campi R, Brookman-May SD, Subiela Henríquez JD, Akdoğan B, Brausi M, Klätte T, et al. Impact of Metabolic Diseases, Drugs, and Dietary Factors on Prostate Cancer Risk, Recurrence, and Survival: A Systematic Review by the European Association of Urology Section of Oncological Urology. *European urology focus*. 2019;5(6):1029-57.
215. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer causes & control : CCC*. 2015;26(11):1603-16.
216. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(12):2936-42.
217. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*. 2015;15:913.
218. Hirata Y, Shiota M, Kobayashi T, Kashiwagi E, Takeuchi A, Inokuchi J, et al. Prognostic significance of diabetes mellitus and dyslipidemia in men receiving androgen-deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Prostate Int*. 2019;7(4):166-70.
219. Dickerman BA, Ahearn TU, Giovannucci E, Stampfer MJ, Nguyen PL, Mucci LA, et al. Weight change, obesity and risk of prostate cancer progression among men with clinically localized prostate cancer. *International journal of cancer*. 2017;141(5):933-44.
220. Thomas HR, Chen MH, D'Amico AV, Bennett CL, Kattan MW, Sartor O, et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(4):313-7.
221. Beckmann K, Crawley D, Nordström T, Aly M, Olsson H, Lantz A, et al. Association Between Antidiabetic Medications and Prostate-Specific Antigen Levels and Biopsy Results. *JAMA network open*. 2019;2(11):e1914689.
222. Richards KA, Liou JI, Cryns VL, Downs TM, Abel EJ, Jarrard DF. Metformin Use is Associated with Improved Survival for Patients with Advanced Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *The Journal of urology*. 2018;200(6):1256-63.

223. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, Klätte T, Langenhuijsen JF, Brausi M, et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *European urology focus*. 2019;5(5):756-87.
224. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *The New England journal of medicine*. 2004;351(2):125-35.
225. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*. 1999;281(17):1591-7.
226. Hahn AW, Stenehjem DD, Alex AB, Gill DM, Cheng HH, Kessler ER, et al. Time from definitive therapy to onset of metastatic disease predicts outcomes in men with metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Urologic oncology*. 2019;37(6):352.e19-.e24.
227. Rao A, Vapiwala N, Schaeffer EM, Ryan CJ. Oligometastatic Prostate Cancer: A Shrinking Subset or an Opportunity for Cure? *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2019;39:309-20.
228. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):152-60.
229. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2014;371(5):424-33.
230. Pezaro CJ, Omlin A, Lorente D, Rodrigues DN, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014;65(2):270-3.
231. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1080-7.

232. Mikah P, Krabbe LM, Eminaga O, Herrmann E, Papavassilis P, Hinkelammert R, et al. Dynamic changes of alkaline phosphatase are strongly associated with PSA-decline and predict best clinical benefit earlier than PSA-changes under therapy with abiraterone acetate in bone metastatic castration resistant prostate cancer. *BMC cancer*. 2016;16:214.
233. Sonpavde G, Pond GR, Berry WR, de Wit R, Armstrong AJ, Eisenberger MA, et al., editors. Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2012: Elsevier.
234. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *The Lancet Oncology*. 2007;8(7):587-94.
235. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97.
236. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1147-56.
237. Mori K, Kimura S, Parizi MK, Enikeev DV, Glybochko PV, Seebacher V, et al. Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase in Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical genitourinary cancer*. 2019;17(6):409-18.
238. Halabi S, Vogelzang NJ, Kornblith AB, Ou SS, Kantoff PW, Dawson NA, et al. Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2544-9.
239. Pei X, Wu K, Sun Y, Gao X, Gou X, Xu J, et al. PSA time to nadir as a prognostic factor of first-line docetaxel treatment in castration-resistant prostate cancer: Multicenter validation in patients from the Chinese Prostate Cancer Consortium. *Urologic oncology*. 2020;38(1):2.e11-2.e7.
240. Xu XS, Ryan CJ, Stuyckens K, Smith MR, Saad F, Griffin TW, et al. Correlation between Prostate-Specific Antigen Kinetics and Overall Survival in Abiraterone Acetate-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(14):3170-7.
241. Huang J, Baum Y, Alemozaffar M, Ogan K, Harris W, Kucuk O, et al. C-reactive protein in urologic cancers. *Mol Aspects Med*. 2015;45:28-36.

242. Morris MJ, Molina A, Small EJ, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(12):1356-63.
243. William Lowrance, Rodney Breau, Roger Chou, Brian F. Chapin, Tony Crispino, Robert Dreicer et al. AUA/ASTRO/SUO Guideline. **ADVANCED PROSTATE CANCER: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE 2020**
244. ASCO GU 2020. Virtual meeting. Abstract 5516. Eric Jay Small, Fred Saad, Simon Chowdhury, Stephane Oudard, Boris A. Hadaschik, Julie N Gra, David Olmos, Paul N. Mainwaring, Ji Youl Lee, Hiroji Uemura, Peter De Porre, Andressa Smith, Sabine Doris Brookman-May, Susan Li, Ke Zhang, Oliver Brendan Rooney, Angela Lopez-Gitlitz, Matthew Raymond Smith. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 5516-5516.
245. de Liaño AG, Reig O, Mellado B, Martin C, Rull EU, Maroto JP. Prognostic and predictive value of plasma testosterone levels in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2201-2208.
246. Claps M, Petrelli F, Caffo O, et al. Testosterone Levels and Prostate Cancer Prognosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(3):165-175.e2.
247. Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1090-1097.
248. Mori K, Kimura T, Onuma H, Kimura S, Yamamoto T, Sasaki H, Miki J, Miki K, Egawa S. Lactate dehydrogenase predicts combined progression-free survival after sequential therapy with abiraterone and enzalutamide for patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2017 Jul;77(10):1144-1150. doi: 10.1002/pros.23373.
249. Miocinovic R, Berglund RK, Stephenson AJ, Jones JS, Fergany A, Kaouk J, Klein EA. Avoiding androgen deprivation therapy in men with high-risk prostate cancer: the role of radical prostatectomy as initial treatment. *Urology*. 2011 Apr;77(4):946-50.

250. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239-46. doi: 10.1056/NEJMoa031918. Erratum in: *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1470.
251. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Panteliadou M, Pouliliou SE, Chondrou PS, Mavropoulou S, Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5 isoenzyme overexpression defines resistance of prostate cancer to radiotherapy. *Br J Cancer.* 2014 Apr 29;110(9):2217-23. doi: 10.1038/bjc.2014.158. Epub 2014 Apr 8.
252. Hiew K, Hart CA, Ali A, Elliott T, Ramani V, Sangar V, Lau M, Maddineni S, Brown M, Clarke N. Primary Mutational Landscape Linked with Pre-Docetaxel Lactate Dehydrogenase Levels Predicts Docetaxel Response in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus.* 2019 Sep;5(5):831-841.
253. Ranasinghe L, Cotogno P, Ledet E, Bordlee B, Degeyter K, Nguyen N, Steinberger A, Manogue C, Barata P, Lewis BE, Sartor AO. Relationship between serum markers and volume of liver metastases in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;20:100151.
254. Mori K, Kimura T, Onuma H, Kimura S, Yamamoto T, Sasaki H, Miki J, Miki K, Egawa S. Lactate dehydrogenase predicts combined progression-free survival after sequential therapy with abiraterone and enzalutamide for patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate.* 2017 Jul;77(10):1144-1150.
255. Rathke H, Holland-Letz T, Mier W, Flechsig P, Mavriopoulou E, Röhrich M, Kopka K, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, Kratochwil C. Response Prediction of ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy Using Prostate-Specific Antigen, Chromogranin A, and Lactate Dehydrogenase. *J Nucl Med.* 2020 May;61(5):689-695.
256. Naruse K, Yamada Y, Aoki S, Taki T, Nakamura K, Tobiume M, Zennami K, Katsuda R, Sai S, Nishio Y, Inoue Y, Noguchi H, Hondai N. Lactate dehydrogenase is a prognostic indicator for prostate cancer patients with bone metastasis. *Hinyokika Kyo.* 2007 May;53(5):287-92.
257. Lorente D, Omlin A, Zafeiriou Z, Nava-Rodrigues D, Pérez-López R, Pezaro C, Mehra N, Sheridan E, Figueiredo I, Riisnaes R, Miranda S, Crespo M, Flohr P, Mateo J, Altavilla A, Ferraldeschi R, Bianchini D, Attard G, Tunariu N, de Bono J. Castration-Resistant Prostate Cancer Tissue Acquisition From Bone Metastases for Molecular Analyses. *Clin Genitourin Cancer.* 2016 Dec;14(6):485-493.

VII. BIBLIOGRAFÍA

258. Cotogno PM, Ranasinghe LK, Ledet EM, Lewis BE, Sartor O. Laboratory-Based Biomarkers and Liver Metastases in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist*. 2018 Jul;23(7):791-797.
259. Yamada Y, Sakamoto S, Rii J, Yamamoto S, Kamada S, Imamura Y, Nakamura K, Komiya A, Nakatsu H, Ichikawa T. Prognostic value of an inflammatory index for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2020 May;80(7):559-569.
260. Li F, Xiang H, Pang Z, Chen Z, Dai J, Chen S, Xu B, Zhang T. Association between lactate dehydrogenase levels and oncologic outcomes in metastatic prostate cancer: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2020 May 26.
261. Yamada Y, Nakamura K, Aoki S, Tobiume M, Zennami K, Kato Y, Nishikawa G, Yoshizawa T, Itoh Y, Nakaoka A, Yoshida E, Uchiyama T, Honda N. Lactate dehydrogenase, Gleason score and HER-2 overexpression are significant prognostic factors for M1b prostate cancer. *Oncol Rep*. 2011 Apr;25(4):937-44.
262. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Widmark A, Hamdy F, Graefen M, Carlsson S, Steineck G, Wiklund NP. Survival Among Men at High Risk of Disseminated Prostate Cancer Receiving Initial Locally Directed Radical Treatment or Initial Androgen Deprivation Therapy. *Eur Urol*. 2017 Sep;72(3):345-351. doi: 10.1016/j.eururo.2017.04.002. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28416350.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

Abreviaturas utilizadas en el texto

AA: Acetato de Abiraterona
ACTH: hormona adrenocorticotropa
ADN: Ácido desoxirribonucleico
ADNtc: ADN tumoral circulante
ALT: alaninoamino transferasa
AST: aspartato aminotransferasa
ARNm: ARN mensajero
ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II
5ARI: Inhibidor de la 5 alfa reductasa
AUA: American Urological Association
BAC: Bloqueo androgénico completo
BICA: bicalutamida
BPI SF: Brief pain inventory (Short form)
CAE: Conducto auditivo externo
cfDNA: ADN sin células
cfRNA: ARN sin células
CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades- 10
CP: Cáncer de próstata.
CPRC: Cáncer de próstata resistente a castración.
CPRC M1: Cáncer de próstata resistente a castración metastásico
CPRC M0: Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico
CTC: células tumorales circulantes
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud
ddPCR: reacción en cadena de la polimerasa de gotas de sangre digitales
DHT: Dihidrotestosterona
EA: efecto adverso
EAU: European Association of Urology.
EC: Ensayo clínico
ECG: electrocardiograma
ECOG: Eastern cooperative oncology group
ECV: enfermedades cardiovasculares.

EE: enfermedad estable
ERE: Evento relacionado con el esqueleto
EMA: European Medicines Agency
ENZA: Enzalutamida
FA: fosfatasa alcalina
FACT P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FDA: US Food and Drugs Administration
FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda
FSH: hormona foliculoestimulante
GC: clasificador genómico
G-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos
Gn Rh: Hormona liberadora de gonadotropina
GO: Gammagrafía ósea
GOT: aspartato aminotransferasa
GPT: alaninoamino transferasa
gp-P: glicoproteína P
HBP: hipertrofia benigna de próstata
HTA: hipertensión arterial
IECA: Inhibidor del receptor de la enzima convertidora de angiotensina
ISUP: Sociedad internacional de Anatomía Patológica urológica
IMC: índice de masa corporal
ITU: infección de tracto urinario
LH: hormona luteinizante
LHRH: Hormona liberadora de gonadotropina
Mi ARN: micro ARN
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NYHA: New York Heart Association
NTI: Nuevas técnicas de imagen
OMS: Organización mundial de la salud
PD1: Receptor de muerte programada 1
PET-TAC: Tomografía por emisión de positrones- tomografía axial computerizada
PET-TAC PSMA: Tomografía por emisión de positrones- tomografía axial computerizada con ligando para antígeno de membrana específico de próstata
PET- 11C: tomografía por emisión de positrones 11-colina

PET- FDG: tomografía por emisión de positrones- fluordesoxiglucosa
PR: prostatectomía radical
PS: performance status
PSA: Antígeno prostático específico
PSADT: tiempo de duplicación de PSA
QoL: calidad de vida
RA: Receptor androgénico
Ra-223: radium 223
RADAR: Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence group
Ratio N/L: Ratio neutrófilo/linfocito
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RMN: Resonancia magnética
RMN mp: resonancia magnética multiparamétrica
RP: Respuesta parcial
RT: radioterapia
RX: Radiografía
SBRT: Radioterapia estereotáctica de cuerpo
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SG: supervivencia global
SI: Sistema Inmune
SIOG: Sociedad internacional de oncología geriátrica
SLM: Supervivencia libre de metástasis
T: testosterona
TAC: tomografía axial computarizada
TDA: Terapia de deprivación androgénica
TDPSA: tiempo de duplicación de PSA
TEP: tromboembolismo pulmonar
TR: tasa de respuesta
USPSTF: Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU
VA: Vigilancia activa

ANEXO 2**Leyenda de figuras**

Figura 1. Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) y sexo. Año 2018.....	21
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de pruebas de imagen en CPRC M0	38
Figura 3. Evolución, desde el estadio clínico localizado hormonosensible hasta la fase metastásica resistente a la castración.....	41
Figura 4. Evolución de la supervivencia y el PSA a lo largo del tiempo en función de los resultados de los ensayos clínicos de abiraterona y docetaxel respecto a los años previos a su existencia.....	44
Figura 5. Algoritmo de decisión del estado de salud del paciente añoso	50
Figura 6. Supervivencia en pacientes tratados con abiraterona y enzalutamida con antecedentes de ECV y polimedicados, sin haber recibido quimioterapia previa.....	52
Figura 7. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los tres grupos de TAX 327.....	58
Figura 8. Datos actualizados en SG del Update de TAX-327	59
Figura 9. Tasas de supervivencia ensayo clínico SWOG.....	62
Figura 10. Mecanismo de acción de Acetato de abiraterona.....	63
Figura 11. Tasas de supervivencia global COU AA 301.....	66
Figura 12. Análisis de subgrupos COU AA 301	67
Figura 13. Tiempo a progresión de PSA. COUAA 301	68
Figura 14. Supervivencia libre de progresión radiológica en el ensayo COU AA 302	72
Figura 15. Supervivencia libre de progresión radiológica en los distintos subgrupos. COU AA 302.....	73
Figura 16. Curvas de supervivencia update COU AA 302.....	76
Figura 17. Mecanismo de acción de enzalutamida.....	78
Figura 18. Supervivencia en los distintos subgrupos. AFFIRM.....	80
Figura 19. Supervivencia libre de progresión radiológica PREVAIL.....	83
Figura 20. Supervivencia libre de progresión en los distintos subgrupos PREVAIL.....	84

Figura 21. Supervivencia global PREVAIL	84
Figura 22. Supervivencia global a largo plazo. PREVAIL	85
Figura 23. Supervivencia global tras 69 meses de seguimiento en los distintos subgrupos PREVAIL	86
Figura 24. Supervivencia libre de metástasis PROSPER	92
Figura 25. Objetivos secundarios PROSPER	93
Figura 26. Análisis final de SG PROSPER	94
Figura 27. Supervivencia libre de metástasis SPARTAN	98
Figura 28. Supervivencia libre de metástasis según subgrupos SPARTAN	99
Figura 29. Objetivos explorados SPARTAN	102
Figura 30. Supervivencia libre de metástasis ARAMIS	106
Figura 31. Supervivencia libre de metástasis en todos los subgrupos ARAMIS	106
Figura 32. Supervivencia global ARAMIS	107
Figura 33. Supervivencia global TROPIC y resultados según subgrupos	113
Figura 34. Supervivencia global y SLP FIRSTANA	116
Figura 35. Supervivencia libre de progresión basada en imágenes. CARD TRIAL	122
Figura 36. Supervivencia global CARD TRIAL	123
Figura 37. Supervivencia global ALSYMPCA	129
Figura 38. Supervivencia global según subgrupos ALSYMPCA	130
Figura 39. Edad al diagnóstico del CP en la totalidad de los individuos	221
Figura 40. Media de la edad en GA y GB al diagnóstico del CP	222
Figura 41. Edad al diagnóstico de CPRC en la totalidad de los individuos	222
Figura 42. Media de la edad en GA y GB al diagnóstico de CPRC	223
Figura 43. Distribución de la edad por rangos en GA y GB	225
Figura 44. IMC en la totalidad de los individuos	225
Figura 45. Media del IMC en GA y GB	226
Figura 46. Distribución del porcentaje de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB	230

Figura 47. Distribución del porcentaje de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición en GA y GB	232
Figura 48. Distribución del porcentaje de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB	236
Figura 49. Distribución del uso de metformina en GA y GB	238
Figura 50. Distribución del porcentaje de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB	240
Figura 51. Distribución del TNM más frecuente en GA y GB	243
Figura 52. Gleason en la totalidad de los individuos	243
Figura 53. Media del Gleason en GA y GB	244
Figura 54. Distribución del grado ISUP en GA y GB	246
Figura 55. PSA al diagnóstico en la totalidad de los individuos	247
Figura 56. Distribución de la clasificación de D'AMICO del cáncer de próstata en GA y GB	249
Figura 57. Distribución del tratamiento inicial en GA y GB	251
Figura 58. Tiempo de recidiva bioquímica en meses en la totalidad de los individuos	252
Figura 59. Media del tiempo de recidiva bioquímica en meses en GA y GB	253
Figura 60. Distribución de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB	255
Figura 61. Distribución de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB	259
Figura 62. Tiempo a TDA en meses en la totalidad de los individuos	260
Figura 63. Media del tiempo a TDA en meses en GA y GB	261
Figura 64. Tiempo hasta el diagnóstico de metástasis en meses en la totalidad de los individuos	261
Figura 65. Media del tiempo a la metástasis en meses en GA y GB	262
Figura 66. Distribución del dolor MT en GA y GB	264
Figura 67. Distribución del uso de mórnicos en GA y GB	265
Figura 68. Distribución del tratamiento HS en GA y GB	268
Figura 69. Distribución de la QT previa en GA y GB	270
Figura 70. Distribución de la SLP previa en GA y GB	272

Figura 71. Distribución de la PSA DT previa en GA y GB	273
Figura 72. Tiempo SLP CPHS en la totalidad de los individuos.....	274
Figura 73. Media del tiempo SLP CPHS en meses en GA y GB	274
Figura 74. Distribución del motivo de progresión a CPRC en GA y GB.....	276
Figura 75. Distribución presencia de la metástasis en CPRC en GA y GB.....	278
Figura 76. Distribución de la localización de la metástasis en CPRC M+ en GA y GB	280
Figura 77. Numero de metástasis en la totalidad de los individuos.....	281
Figura 78. Media del número de metástasis en GA y GB	282
Figura 79. Distribución de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB	284
Figura 80. Distribución de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.	286
Figura 81. Distribución del tratamiento de la metástasis en GA y GB.....	288
Figura 82. Distribución de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB	290
Figura 83. Distribución del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB	292
Figura 84. Distribución del uso de morfíco al diagnóstico de CPRC en GA y GB	294
Figura 85. Distribución del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.....	296
Figura 86. Media del tiempo SLP1 en GA y GB.....	297
Figura 87. Distribución de la valoración del ECOG en GA y GB.....	299
Figura 88. Distribución de la puntuación del ECOG en GA y GB.....	301
Figura 89. Distribución de la valoración del dolor con la escala EVA con la primera línea de tratamiento: basal, 3 meses y fin de tratamiento en GA y GB	303
Figura 90. Distribución de la puntuación del dolor con la escala EVA con la primera línea de tratamiento: basal, 3 meses y fin de tratamiento en GA y GB	305
Figura 91. PSA NADIR en la totalidad de los individuos	307
Figura 92. FPSA NADIR en la totalidad de los individuos.....	308
Figura 93. Media del FPSA NADIR en GA y GB	309
Figura 94. Test basal en la totalidad de los individuos.....	309
Figura 95. Test 6M en la totalidad de los individuos	310
Figura 96. Test 12M en la totalidad de los individuos	311

Figura 97. FA basal en la totalidad de los individuos.....	312
Figura 98. FA 6M en la totalidad de los individuos	313
Figura 99. FA 12M en la totalidad de los individuos	314
Figura 100. LDH basal en la totalidad de los individuos	315
Figura 101. LDH 6M en la totalidad de los individuos.....	316
Figura 102. LDH 12M en la totalidad de los individuos	317
Figura 103. Media de la HB basal en GA y GB	318
Figura 104. HB 6M en la totalidad de los individuos.....	318
Figura 105. Media de la HB 6M en GA y GB.....	319
Figura 106. HB 12M en la totalidad de los individuos.....	319
Figura 107. Media de la HB 12M en GA y GB.....	320
Figura 108. Distribución de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB.....	322
Figura 109. Distribución de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB	324
Figura 110. Distribución del tipo de progresión en GA y GB	327
Figura 111. Distribución de la toxicidad al tratamiento en GA y GB	329
Figura 112. Distribución del grado de toxicidad en GA y GB	330
Figura 113. Distribución del tipo de toxicidad en GA y GB	335
Figura 114. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la primera línea de tratamiento	339
Figura 115. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la segunda línea de tratamiento.....	340
Figura 116. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la tercera línea de tratamiento	342
Figura 117. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la cuarta línea de tratamiento	343
Figura 118. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la quinta línea de tratamiento.....	344

ANEXO 3**Listado de tablas**

Tabla 1. Resumen de Epidemiología para CP en 2018-2020	22
Tabla 2. Grados de recomendación de la RMNmp en el diagnóstico inicial del CP según la guía de la Asociación Europea de Urología de 2020.....	26
Tabla 3. TNM 2017 Cáncer de Próstata	27
Tabla 4. Clasificación D' Amico	27
Tabla 5. Puntuación de Gleason. ISUP 2014.....	28
Tabla 6. Recomendaciones RADAR III	36
Tabla 7. Comparación entre ECOG PS Y KARNOFSKY PS.....	47
Tabla 8. Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo TAX 327	57
Tabla 9. Características basales ensayo clínico SWOG.....	61
Tabla 10. Características basales de los pacientes del COU AA 301	65
Tabla 11. Efectos adversos COU AA 301	69
Tabla 12. Características basales de COU AA 302	71
Tabla 13. Supervivencia global según subgrupos COUAA 302	74
Tabla 14. Efectos adversos COU AA 302	75
Tabla 15. Efectos adversos de especial interés en COU AA 302.....	76
Tabla 16. Objetivos secundarios AFFIRM.....	81
Tabla 17. Efectos adversos AFFIRM	82
Tabla 18. Objetivos secundarios y exploratorios en Prevail.....	87
Tabla 19. Efectos adversos Prevail.....	88
Tabla 20. Características basales de los pacientes PROSPER	91
Tabla 21. Perfil de los efectos adversos PROSPER	95
Tabla 22. Características basales de los pacientes de STARTAN.....	97
Tabla 23. Objetivos secundarios SPARTAN	100
Tabla 24. Efectos adversos SPARTAN.....	101
Tabla 25. Características basales de los pacientes en ARAMIS.....	105
Tabla 26. Objetivos secundarios y exploratorios en ARAMIS	108

Tabla 27. Eventos adversos ARAMIS.....	109
Tabla 28. Efectos adversos TROPIC.....	115
Tabla 29. Características basales de los pacientes incluidos en el CARD trial.....	121
Tabla 30. Efectos adversos CARD TRIAL.....	125
Tabla 31. Características basales de los pacientes en ALSYMPCA.....	128
Tabla 32. Efectos adversos ALSYMPCA.....	131
Tabla 33. Mediana del tiempo de tratamiento, proporción de pacientes que alcanzaron una disminución del PSA superior al 50% a las 12 semanas y una disminución del fosfato alcalina superior al 30% (NCT03076203).....	138
Tabla 34. Recomendaciones sobre CPRC EAU Guidelines 2020.....	150
Tabla 35. Edad en GA y GB al diagnóstico del CP.....	221
Tabla 36. Edad en GA y GB al diagnóstico de CPRC.....	223
Tabla 37. Distribución de la edad por rangos en GA y GB.....	223
Tabla 38. Comparación de la edad por rangos en GA y GB.....	224
Tabla 39. Porcentaje de la edad por rangos en GA y GB.....	224
Tabla 40. IMC en GA y GB.....	226
Tabla 41. Distribución de los diagnósticos secundarios en GA y GB.....	227
Tabla 42. Comparación de los diagnósticos secundarios en GA y GB.....	227
Tabla 43. Porcentaje de distribución de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB.....	229
Tabla 44. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB.....	231
Tabla 45. Comparación de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB.....	231
Tabla 46. Porcentaje de distribución de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición en GA y GB.....	232
Tabla 47. Distribución de los tratamientos concomitantes en GA y GB.....	233
Tabla 48. Comparación de los tratamientos concomitantes en GA y GB.....	234
Tabla 49. Porcentaje de distribución de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB.....	236
Tabla 50. Distribución del uso de metformina en GA y GB.....	237
Tabla 51. Comparación del uso de metformina en GA y GB.....	237

Tabla 52. Porcentaje de la uso de metformina en GA y GB.....	238
Tabla 53. Distribución de los hábitos tóxicos en GA y GB.....	238
Tabla 54. Comparación de los hábitos tóxicos en GA y GB.....	239
Tabla 55. Porcentaje de distribución de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB.....	240
Tabla 56. Distribución del TNM en GA y GB.....	241
Tabla 57. Comparación del TNM más frecuente en GA y GB.....	242
Tabla 58. Porcentaje del TNM en GA y GB.....	242
Tabla 59. Gleason en GA y GB.....	244
Tabla 60. Distribución del grado ISUP en GA y GB.....	244
Tabla 61. Comparación del grado ISUP en GA y GB.....	245
Tabla 62. Porcentaje grado ISUP en GA y GB.....	246
Tabla 63. PSA al diagnóstico en GA y GB.....	247
Tabla 64. Distribución de la clasificación de D'Amico del cáncer de próstata en GA y GB.....	248
Tabla 65. Comparación de la clasificación de D'Amico del cáncer de próstata en GA y GB.....	248
Tabla 66. Porcentaje de distribución de la clasificación de D' Amico del cáncer de próstata en GA y GB.....	249
Tabla 67. Distribución del tratamiento inicial en GA y GB.....	249
Tabla 68. Comparación del tratamiento inicial en GA y GB.....	250
Tabla 69. Porcentaje del tratamiento inicial en GA y GB.....	251
Tabla 70. Tiempo a recidiva bioquímica en meses en GA y GB.....	252
Tabla 71. Distribución de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.....	253
Tabla 72. Comparación de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.....	254
Tabla 73. Porcentaje de la presencia de metástasis al diagnóstico en GA y GB.....	254
Tabla 74. Distribución de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB.....	256
Tabla 75. Comparación de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB.....	256

Tabla 76. Comparación de la localización más frecuente de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB	258
Tabla 77. Porcentaje de distribución de la localización de metástasis al diagnóstico del CP en GA y GB	259
Tabla 78. Tiempo a TDA en meses en GA y GB	260
Tabla 79. Tiempo hasta el diagnóstico de metástasis en meses en GA y GB	262
Tabla 80. Distribución del dolor MT en GA y GB	263
Tabla 81. Comparación del dolor MT en GA y GB	263
Tabla 82. Porcentaje del dolor MT en GA y GB	263
Tabla 83. Distribución del uso de mórficos en GA y GB	264
Tabla 84. Comparación del uso de mórficos en GA y GB	264
Tabla 85. Porcentaje de distribución del uso de mórficos en GA y GB	265
Tabla 86. Distribución del tratamiento HS en GA y GB	266
Tabla 87. Comparación del tratamiento HS en GA y GB	266
Tabla 88. Porcentaje de la distribución de tratamiento HS en GA y GB	267
Tabla 89. Distribución de la QT previa en GA y GB	268
Tabla 90. Comparación de la QT previa en GA y GB	269
Tabla 91. Porcentaje de la distribución de QT previa en GA y GB	269
Tabla 92. Distribución de la SLP previa en GA y GB	270
Tabla 93. Comparación de la SLP previa en GA y GB	271
Tabla 94. Porcentaje de la SLP previa en GA y GB	271
Tabla 95. Distribución de la PSA DT previa en GA y GB	272
Tabla 96. Comparación de la PSA DT previa en GA y GB	272
Tabla 97. Porcentaje de la PSA DT previa en GA y GB	273
Tabla 98. SLP CPHS en meses en GA y GB	274
Tabla 99. Distribución del motivo de progresión a CPRC en GA y GB	275
Tabla 100. Comparación del motivo de progresión a CPRC en GA y GB	275
Tabla 101. Porcentaje del motivo de progresión a CPRC en GA y GB	276
Tabla 102. Distribución presencia de metástasis en CPRC en GA y GB	277
Tabla 103. Comparación presencia de metástasis en CPRC en GA y GB	277

Tabla 104. Porcentaje presencia de metástasis en CPRC en GA y GB.....	278
Tabla 105. Distribución de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.....	278
Tabla 106. Comparación de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.....	279
Tabla 107. Porcentaje de la localización de metástasis en CPRC M+ en GA y GB.....	280
Tabla 108. Número de metástasis al diagnóstico CPRC M+.....	281
Tabla 109. Distribución de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.....	282
Tabla 110. Comparación de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.....	283
Tabla 111. Porcentaje de la metástasis visceral en CPRC en GA y GB.....	283
Tabla 112. Distribución de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.....	284
Tabla 113. Comparación de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.....	285
Tabla 114. Porcentaje de la oligometástasis en CPRC en GA y GB.....	285
Tabla 115. Distribución del tratamiento de la metástasis en GA y GB.....	286
Tabla 116. Comparación del tratamiento de la metástasis en GA y GB.....	287
Tabla 117. Porcentaje del tratamiento de la metástasis en GA y GB.....	287
Tabla 118. Distribución de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.....	288
Tabla 119. Comparación de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.....	289
Tabla 120. Porcentaje de la clínica al inicio del CPRC en GA y GB.....	289
Tabla 121. Distribución del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.....	290
Tabla 122. Comparación del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.....	291
Tabla 123. Porcentaje del dolor al diagnóstico de CPRC en GA y GB.....	291
Tabla 124. Distribución del uso de morfíco al diagnóstico de CPRC en GA y GB.....	292
Tabla 125. Comparación del uso de morfíco al diagnóstico de CPRC en GA y GB.....	293
Tabla 126. Porcentaje del uso de morfíco al diagnóstico de CPRC en GA y GB.....	293
Tabla 127. Distribución del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.....	294
Tabla 128. Comparación del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.....	295
Tabla 129. Porcentaje del tratamiento inicial del CPRC en GA y GB.....	296

Tabla 130. Tiempo SLP1 en GA y GB.....	297
Tabla 131. Distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB	298
Tabla 132. Comparación de la distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB	298
Tabla 133. Porcentaje de la distribución de la evaluación del ECOG basal, a los 3 meses y al final del tratamiento en GA y GB	299
Tabla 134. Distribución de la puntuación ECOG en GA y GB	300
Tabla 135. Comparación de la puntuación ECOG en GA y GB	300
Tabla 136. Porcentaje de la puntuación ECOG en GA y GB.....	301
Tabla 137. Distribución de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB	302
Tabla 138. Comparación de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB	302
Tabla 139. Porcentaje de la valoración del dolor con la escala EVA en GA y GB	303
Tabla 140. Distribución del EVA en GA y GB	303
Tabla 141. Comparación de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB	304
Tabla 142. Porcentaje de la puntuación del dolor con la escala EVA en GA y GB	305
Tabla 143. PSA basal en GA y GB	306
Tabla 144. PSA a los 6 meses en GA y GB	306
Tabla 145. PSA a los 12 meses en GA y GB	306
Tabla 146. PSA NADIR en GA y GB	307
Tabla 147. FPSA NADIR en GA y GB.....	308
Tabla 148. Test basal en GA y GB.....	310
Tabla 149. Test 6M en GA y GB.....	310
Tabla 150. Test 12M en GA y GB.....	311
Tabla 151. FA basal en GA y GB.....	312
Tabla 152. FA 6M en GA y GB	313
Tabla 153. FA 12M en GA y GB	314
Tabla 154. LDH basal en GA y GB.....	315

Tabla 155. LDH 6M en GA y GB	316
Tabla 156. LDH 12M en GA y GB	317
Tabla 157. HB basal en GA y GB	317
Tabla 158. HB 6M en GA y GB	319
Tabla 159. HB 12M en GA y GB	320
Tabla 160. Distribución de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB	320
Tabla 161. Comparación de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB	321
Tabla 162. Porcentaje de la respuesta clínica del tratamiento en GA y GB	321
Tabla 163. Distribución de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB	322
Tabla 164. Comparación de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB	323
Tabla 165. Porcentaje de la respuesta radiológica con el tratamiento en GA y GB	323
Tabla 166. Distribución del tipo de progresión en GA y GB	324
Tabla 167. Comparación del tipo de progresión en GA y GB	325
Tabla 168. Porcentaje del tipo de progresión en GA y GB	326
Tabla 169. Distribución de la presencia de toxicidad al tratamiento en GA y GB	328
Tabla 170. Comparación de la presencia de toxicidad al tratamiento en GA y GB	328
Tabla 171. Porcentaje de la presencia de toxicidad al tratamiento en GA y GB	328
Tabla 172. Distribución del grado de toxicidad en GA y GB	329
Tabla 173. Comparación del grado de toxicidad en GA y GB	329
Tabla 174. Porcentaje del grado de toxicidad en GA y G	330
Tabla 175. Distribución del tipo de toxicidad en GA y GB	331
Tabla 176. Comparación del tipo de toxicidad en GA y GB	331
Tabla 177. Porcentaje del tipo de toxicidad en GA y GB	334

Tabla 178. Manova en la primera línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: IMC, tiempo dx TDA, tiempo dx MT, SLPCPHS, número de MT, PSA basal 1 línea, FA basal, FA 6 meses, LDH basal, LDH 6 meses	336
Tabla 179. Manova en la segunda línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: ECOG fin de tratamiento, EVA fin de tratamiento, PSA a los 12 meses, PSA NADIR, FPSANADIR, TEST a los 6 meses.....	337
Tabla 180. Manova en la tercera línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: edad al diagnóstico del CaP, edad al diagnóstico de CPRC, ECOG a los 3 meses, ECOG al final del tratamiento, EVA a los 3 meses, EVA al final del tratamiento, PSA NADIR, FPSA NADIR, TEST al final del tratamiento, LDH basal, PCR basal, PCR a los 6 meses.....	337
Tabla 181. Manova en la cuarta línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: EVA a los 3 meses, LDH basal y LDH a los 6 meses del tratamiento.....	338
Tabla 182. Manova en la quinta línea de tratamiento: variables pronósticas por orden de importancia: SLPrx, ECOG al final del tratamiento, EVA a los 3 meses, EVA al final del tratamiento, LDH a los 6 meses	338
Tabla 183. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la primera línea de tratamiento	339
Tabla 184. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la segunda línea de tratamiento.....	340
Tabla 185. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la tercera línea de tratamiento.....	341
Tabla 186. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la cuarta línea de tratamiento.....	342
Tabla 187. Variables que diferencian mejor al grupo A del B en la quinta línea de tratamiento.....	343