

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES PREDICTIVOS DE  
RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN EN EL  
CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADO CON  
HORMONOTERAPIA**

**D<sup>a</sup>. CRISTINA MARGARITA FERNÁNDEZ ÁVILA**

**TESIS DOCTORAL**

**Mayo 2020**

**Directores: José Luis Álvarez-Ossorio Fernández**

**María José Ledo Cepero**

**María Fernanda Lorenzo Gómez**



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 PREDICTIVOS DE RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADO CON HORMONOTERAPIA”**, realizada por D<sup>a</sup>. Cristina Margarita Fernández Ávila, 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 20 de mayo de 2020.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA CONTRATADA 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 Y DRA. D<sup>a</sup>. MARÍA JOSÉ LEDO CEPERO, DOCTORA EN MEDICINA, JEFA DE SECCIÓN DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR DE CÁDIZ,

CERTIFICAN:

Que D<sup>a</sup>. Cristina Margarita Fernández Ávila ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado **“FACTORES PREDICTIVOS DE RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADO CON HORMONOTERAPIA”**, 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 20 de mayo de 2020

Fdo. Dr. JL Álvarez-Ossorio Fernández Fdo. Dra. M.J. Ledo Cepero Fdo. Profa. M.F. Lorenzo Gómez.



A mis padres que siempre confiaron en mi.





## AGRADECIMIENTOS

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

A mis Directores, la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez, la Dra. María José Ledo Cepero y el Dr. José Luis Álvarez-Ossorio Fernández por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal, en ambos aspectos han sido modelos 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.

Al servicio de Urología del Hospital Puerta del Mar (Cádiz), por su constancia en el trabajo y enseñarme tanto a nivel profesional y personal. Me enseñasteis a trabajar duro y tener paciencia para conseguir mis objetivos, me enseñasteis a no tenerle miedo a los retos difíciles y ser perseverante en el intento. Juntos hemos logrado grandes logros y me siento orgullosa de ser parte de este magnífico equipo. Gracias en especial a Jose Luis Álvarez- Ossorio y a María José Ledo, los pilares del servicio, sin vosotros este trabajo habría sido imposible. Vosotros nos motiváis a no conformarnos con lo que tenemos y siempre aspirar a más.

A mis residentes, Javier Amores, Javier Cañete, Patricia Parra, Ana Ojeda, Álvaro Flor, Jesús Agüera, Estefanía Ruiz y Alejandra Fernández-Cuartero, esa familia que te toca y no se elige, por ser el apoyo continuo en la batalla del día a día y a la vez mi paño de lágrimas. Gracias a todos vosotros por aportar vuestro pequeño granito de arena en mi vida.

A mi familia y amigos, por no dudar en ningún momento de mis decisiones y apoyarme siempre. Por cuidar de mí ante los momentos difíciles y a la vez olvidar ese

esfuerzo porque ni os dabais cuenta de él, os salía del corazón. En especial a mis hermanos, Jorge, Jose Antonio y Luisa con los que formo esa unión tan especial.

A mi apoyo incondicional, Rodrigo García-Baquero, por su paciencia, por saber frenarme cuando acelero y saber impulsarme cuando aminoro, por contagiarme su ilusión por conseguir nuevos objetivos y aventuras. Gracias por el regalo más grande que me has podido dar en la vida.

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

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

## ÍNDICE

<b>I.Introducción</b>	23
1.1.Definición del cáncer de próstata	25
1.2.Epidemiología del cáncer	25
1.2.1.Epidemiología del cáncer de próstata	27
1.2.1.1.Epidemiología del cáncer de próstata metastásico	29
1.3.Diagnóstico	30
1.3.1.Estadíaaje	30
1.3.2.Diagnóstico inicial	32
1.3.2.1.Papel de la resonancia prostática en el diagnóstico inicial	34
1.3.3.Estudio de extensión	36
1.3.3.1.Resonancia prostática en el estudio de extensión	39
1.3.3.2.PET-TC en el estudio de extensión	39
1.3.3.2.1.Algoritmo de las nuevas técnicas de imagen	44
1.3.3.3.Conclusiones sobre el estudio de extensión	47
1.4.Tratamiento	48
1.4.1.Cáncer de próstata localizado	48
1.4.1.1.Tratamiento diferido	48
1.4.1.1.1.Vigilancia activa	49
1.4.1.1.2.Espera vigilante	

1.4.1.2.Tratamientos radicales	49
1.4.1.2.1.Prostatectomía radical	49
1.4.1.2.2.Radioterapia	51
1.4.1.2.3.Comparación de resultados entre cirugía vs radioterapia	52
1.4.1.3.Técnicas de investigación en cáncer de próstata localizado	53
1.4.1.3.1.Crioterapia	53
1.4.1.3.2.Ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU)	53
1.4.1.4.Recidiva tras tratamiento radical	54
1.4.1.4.1.Tratamiento tras recidiva bioquímica	55
1.4.1.4.1.1.Radioterapia de rescate	55
1.4.1.4.1.2.Prostatectomía radical de rescate	56
1.4.2.Cáncer de próstata avanzado	56
1.4.2.1.Modalidades de privación de andrógenos	60
1.4.2.1.1.Castración quirúrgica	60
1.4.2.1.2.Bloqueo andrológico mediante tratamiento médico	61
1.4.2.1.2.1.Terapia estrogénica	61
1.4.2.1.2.2.Agonistas de LHRH	61
1.4.2.1.2.3.Antagonistas de LHRH	63
1.4.2.1.2.4.Bloqueo del receptor de andrógenos o antiandrógenos	63
1.4.2.1.2.5.Inhibidores CYP 17	65

1.4.2.1.2.6.Ketoconazol	66
1.4.2.1.2.7.Bloqueo combinado de andrógenos	67
1.4.2.1.2.8.Bloqueo androgénico periférico	69
1.4.2.1.2.9.Terapia de deprivación temprana versus diferida	70
1.4.2.1.2.10.Terapia de deprivación intermitente versus continua	70
1.4.2.1.2.11.Tratamiento estándar actual del cáncer de próstata metastásico	73
1.4.2.1.2.12.Efectos secundarios de la terapia de deprivación androgénica	74
1.4.2.1.2.12.1.Disfunción metabólica y riesgo cardiovascular	74
1.4.2.1.2.12.2.Salud ósea	75
1.4.2.1.2.12.3.Efectos cognitivos	76
1.4.2.2.Quimioterapia en cáncer de próstata avanzado	77
1.4.2.2.1.Conclusiones sobre el tratamiento con quimioterapia	80
1.4.2.3.Tratamiento hormonal de última generación para el cáncer de próstata hormonosensible	81
1.5.Historia natural del cáncer de próstata	82
1.6.Metástasis del cáncer de próstata	87
1.6.1.Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMHS)	91
1.6.1.1.Ensayos clínicos de mayor relevancia del CPMHS	92
1.6.1.2.Tratamiento local en el CPMHS	102
1.6.1.2.1.Radioterapia	103

1.6.1.2.2.Prostatectomía	107
1.6.2.Oligometástasis	110
1.6.2.1.Tratamiento local en pacientes oligometastásicos	114
1.6.2.1.1.Oligometástasis con afectación ganglionar	115
1.6.2.1.1.1.Radioterapia en pacientes con afectación nodal	117
1.6.2.1.1.2.Cirugía en pacientes con afectación nodal	118
1.6.2.1.2.Oligometástasis con afectación metastásica	118
1.6.2.1.2.1.Radioterapia en pacientes con afectación metastásica	118
1.6.2.1.2.2.Cirugía en pacientes con afectación metastásica	119
1.6.2.2.Tratamiento sistémico en pacientes oligometastásicos	120
1.6.2.3.Terapia dirigida a metástasis en pacientes oligometastásicos	122
1.6.2.3.1.Radioterapia como terapia dirigida a metástasis	122
1.6.2.3.2.Cirugía como terapia dirigida a metástasis	124
1.6.2.3.3.Conclusiones de la terapia dirigida a metástasis	125
1.7.Factores pronósticos del cáncer de próstata metastásico	126
1.7.1.Metástasis viscerales y óseas: volumen, localización	133
1.7.2.Performance status	137
1.7.3.Datos analíticos	137
1.7.3.1.Hemoglobina	137
1.7.3.2.Lactato deshidrogenasa	138

1.7.3.3.Fosfatasa alcalina	139
1.7.4.Presentación de las metástasis: debut versus recurrencia	140
1.7.5.Dolor	142
1.7.6.PSA y Gleason	144
1.7.7.Edad	148
1.7.8.Tiempo desde el tratamiento radical hasta las metástasis	148
1.7.9.Conclusiones de los factores pronósticos	149
1.8.Seguimiento del cáncer de próstata hormonosensible	150
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	153
<b>III.MATERIAL Y MÉTODO</b>	157
1.Generalidades	159
2.Instalaciones	159
3.Método	159
3.1.Diseño	159
3.2.Selección muestral	160
3.3.Grupos de estudio	160
3.4.VARIABLES estudiadas	160
3.5.Análisis estadístico	168
3.6.Cuestiones éticas	168
3.7.Conflicto de intereses	169

3.8.Costes	169
<b>IV. RESULTADOS</b>	171
Generalidades	173
1.Edad	173
2.Edad por rangos.	175
3.Estatus de la edad.	177
4.Índice de masa corporal (IMC)	178
5.Tratamiento del tumor primario.	180
6.Gleason.	183
7.Gleason en rangos	184
8.Riesgo del Gleason.	187
9.PSA al diagnóstico.	188
10.Estatus del PSA.	190
11.TNM .	192
12.Estadio M0.	195
13.Debut metastásico.	197
14.PSA al diagnóstico de la metástasis.	199
15.Volumen metastásico al diagnóstico.	201
16.Oligometastásico al diagnóstico de la metástasis.	203
17.Presencia de metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis.	205



18. Extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis.	208
19. Metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis.	209
20. Metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis.	211
21. Tipos de metástasis al diagnóstico de la metástasis.	213
22. Número de metástasis óseas.	217
23. Localización de la metástasis ósea.	218
24. Radioterapia en MT.	221
25. Síntomas asociados al cáncer de próstata metastásico.	223
26. Tiempo desde el diagnóstico del cancer hasta el inicio del tratamiento hormonal en meses.	225
27. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta el diagnóstico de metástasis en meses.	226
28. Uso de bifosfonatos.	227
29. Uso de morfínicos.	229
30. Uso de RT antiálgica.	231
31. Primera maniobra hormonal.	233
32. Tiempo transcurrido desde el inicio del primer tratamiento hormonal hasta cambio de maniobra hormonal (tiempo hormonal 1) en meses.	236
33. Tiempo hormonal 1 por rangos en meses.	238
34. Valoración de la calidad de vida al inicio y evolución del primer tratamiento hormonal con escala ECOG.	240
35. Valoración del dolor al inicio y evolución del primer tratamiento hormonal con escala visual análoga (EVA).	245
36. PSA del primer tratamiento hormonal.	251

36.1.PSA basal al inicio del primer tratamiento hormonal.	251
36.2.PSA a los 6 meses del inicio de la primera hormonoterapia.	253
36.3.PSA a los 12 meses del inicio de la primera hormonoterapia	254
36.4.PSA a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia.	255
36.5.PSA doubling time previo a progresión del primer tratamiento hormonal (PSA DT H1)	256
37.Descenso del PSA de al menos un 50% al inicio de la hormonoterapia.	257
38.Lactato deshidrogenasa (LDH) en el primer tratamiento hormonal.	259
38.1.LDH basal al inicio del primer tratamiento hormonal.	259
38.2.LDH a los 6 meses del inicio de la primera hormonoterapia.	261
38.3.LDH a los 12 meses del inicio de la primera hormonoterapia.	262
38.4.LDH a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia.	264
39.Fosfatasa alcalina (FA) en el primer tratamiento hormonal.	265
39.1.FA basal al inicio del primer tratamiento hormonal.	265
39.2.FA a los 6 meses del inicio de la primera hormonoterapia.	266
39.3.FA a los 12 meses del inicio de la primera hormonoterapia.	267
39.4. FA a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia.	269
40.Hemoglobina (HB) durante el primer tratamiento hormonal.	270
40.1.HB basal al inicio del primer tratamiento hormonal.	270
40.2.HB a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia.	272
40.3.HB a los 12 meses del inicio de la hormonoterapia.	273

40.4.HB a los 24 meses del inicio de la hormonoterapia.	275
41.Motivo de progresión después de la instauración de la primera línea de hormonoterapia a una segunda maniobra hormonal	276
42.Intermitencia durante el primer tratamiento de hormonoterapia (H1).	280
43.Número de tratamientos hormonales.	282
44.Tipos de maniobras hormonales.	283
45.Motivo de progresión a CPRC.	285
46.Cambio de tratamiento tras progresión a CPRC.	286
47.Tiempo de evolución total con hormonoterapia en meses	287
48.Tiempo de supervivencia cáncer específico.	289
49. Tasa de mortalidad	290
50.Centros hospitalarios.	292
51.Diagnósticos secundarios (DDSS).	295
52.Antecedentes quirúrgicos.	300
53.Tratamientos concomitantes.	302
54.Hábitos tóxicos.	307
55.Análisis multivariante.	309
<b>V. DISCUSIÓN</b>	313
1.Características de los pacientes	315
-Edad	317
-Índice de masa corporal (IMC)	318

-Diagnósticos secundarios y tratamientos concomitantes	319
-Hábitos tóxicos	323
-Tratamiento primario recibido	323
2.Cáncer de próstata al diagnóstico	324
-Gleason	324
-PSA al diagnóstico	325
-TNM, extensión locorregional y grupos de riesgo	326
-Debut metastásico	327
3.Características de las metastásis	329
-Volumen metastásico / Oligometástasis	329
-Localización de las metastásis	331
-Tratamiento recibido sobre las metastásis: Radioterapia.	334
-Síntomas asociados al cáncer de próstata metastásico. Tratamientos empleados.	336
4.Primerá hormonoterapia	339
-Estrategia empleada	339
-Intermitencia	343
-ECOG	344
-EVA	345
-PSA	346
-Lactato deshidrogenasa (LDH)	349

-Fosfatasa alcalina (FA)	350
-Hemoglobina (Hb)	351
-Motivo de cambio de la primera hormonoterapia	353
5.Progresión a cáncer de próstata resistente a la castración	355
-Motivo de progresión a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Tratamiento posterior.	355
-Tiempo de evolución total con hormonoterapia.	356
6.Supervivencia	357
-Tiempo de supervivencia cáncer específico	357
-Tasa de mortalidad	358
7.Valoración intercentros	358
8.Análisis multivariante. Variables de mayor relevancia predictora.	359
<b>VI.CONCLUSIONES</b>	363
<b>VII.BIBLIOGRAFÍA</b>	367
<b>VIII.ANEXOS</b>	399
1. Abreviaturas utilizadas en el texto	401
2. Leyenda de figuras	405
3. Listado de tablas	411



## **I. INTRODUCCIÓN**





## 1.-El cáncer de próstata

### 1.1.Definición del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una entidad muy prevalente, llegando a ser el más frecuente en el varón europeo. Dada esta alta prevalencia e incidencia, tiene una gran repercusión en nuestra práctica clínica habitual. En los últimos años ha sufrido toda una revolución con las nuevas armas terapéuticas de las que disponemos y las que están en desarrollo. Es por ello, que debemos conocer la naturaleza indolente y no invasiva de la mayoría de los tipos de cáncer de próstata en sus etapas iniciales y determinar los indicadores de gravedad (hasta ahora desconocidos) tras superar esta etapa. Este gran desafío tiene como finalidad guiar al facultativo hacia una actitud adecuada en el entorno clínico. El riesgo de diagnosticar y tratar en exceso muchos de estos cánceres de próstata (indicado por todos los principales estudios europeos y estadounidenses) es real y plantea muchos signos de interrogación (1).

### 1.2.Epidemiología del cáncer

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo actual [Sociedad Española de Oncología Médica (2108): Las cifras del cáncer en España. Accesible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf)]. De acuerdo con los últimos datos disponibles estimados dentro del proyecto GLOBOCAN, el número de tumores continúa creciendo, habiendo aumentado desde los 14 millones de casos en el mundo estimados en el año 2012 a los 18,1 millones en 2018 (figura 1) y más de 375 000 muertes asociadas (2). La American Cancer Society estima

que en 2019, se habrán diagnosticado aproximadamente 174.650 casos nuevos, de los cuales 31.620 casos de cáncer morirán por esta causa (3).

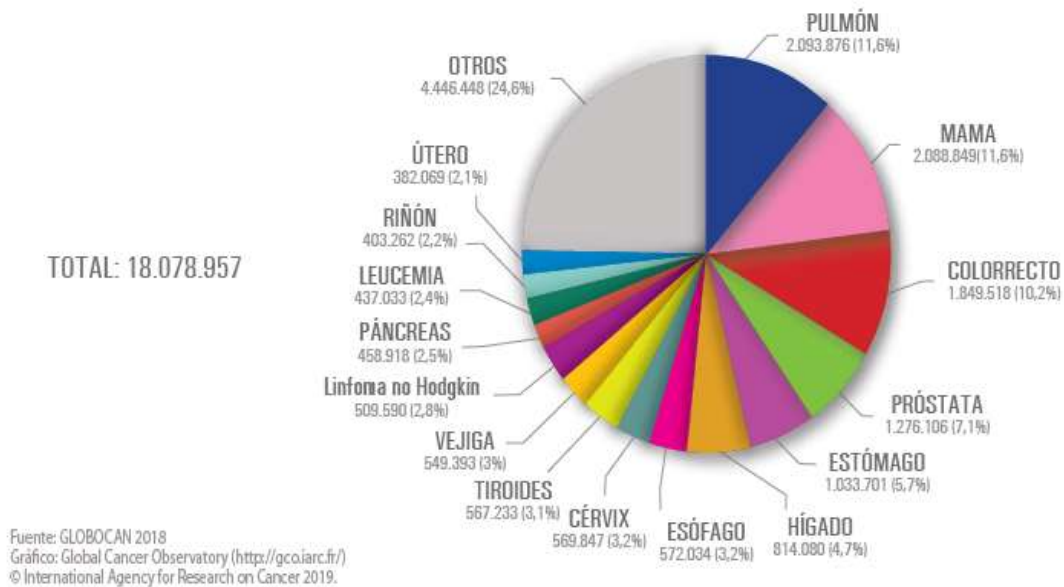


Figura 1. Tumores más frecuentes diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos (4).

En la población general el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio aunque en los hombres, desde el año 2000, es la primera causa de muerte (300,1 fallecidos por cada 100.000 hombres) (5).

En España experimentamos esta misma tendencia mundial siendo los cánceres más frecuentemente diagnosticados en 2019 los de colon y recto (44.937 nuevos casos), próstata (34.394), mama (32.536), pulmón (29.503) y vejiga urinaria (23.819). Si nos centramos solo en nuestros varones, los cánceres más diagnosticados son los de próstata (34.394), colon y recto (26.746), pulmón (22.083) y vejiga urinaria (19.469) (5).

El número absoluto de cánceres diagnosticados en España continúa en aumento desde hace décadas en probable relación con el aumento poblacional (hasta el año 2012), el envejecimiento de la población (la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer), la exposición a factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad y el sedentarismo entre muchos otros [Sociedad Española de Oncología Médica (2108): Las cifras del cáncer en España. Accesible en:

[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf). La figura 2 muestra el aumento del riesgo o probabilidad (%) de desarrollar un cáncer en función de la edad. Se puede observar que el riesgo empieza a aumentar de forma importante a partir de los 45-50 años (5).

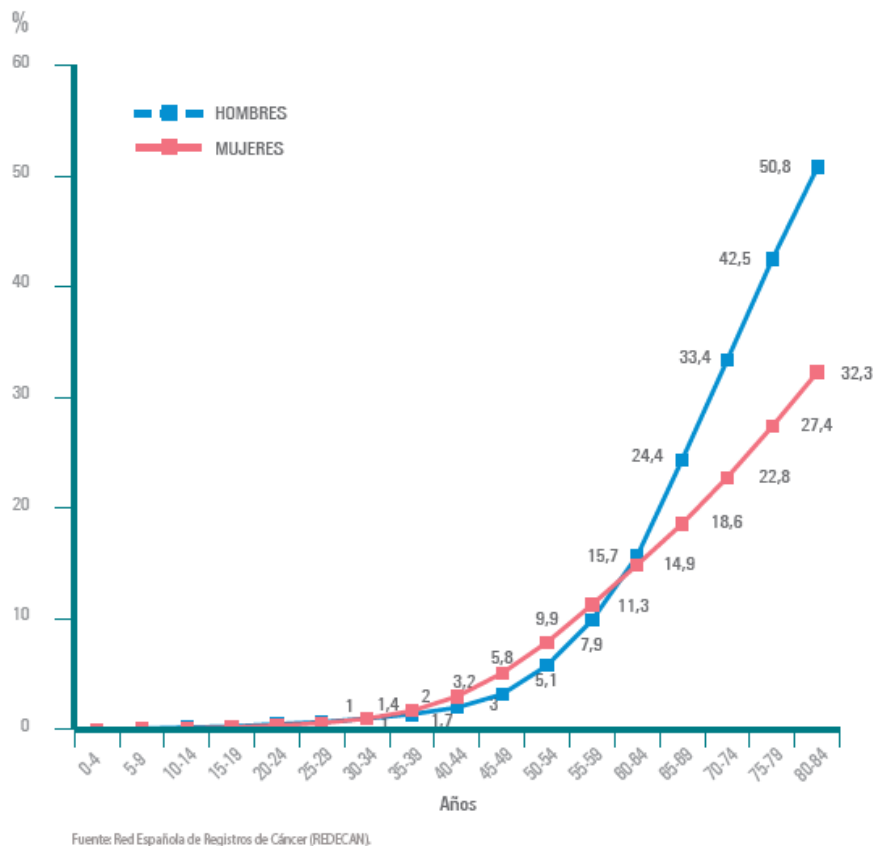


Figura. 2. Probabilidad de desarrollar un cáncer por sexos en España en el año 2019 (5).

### 1.2.1. Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres, con una estimación de 1.1 millones de diagnósticos en todo el mundo en 2012, que representan el 15% de todos los cánceres diagnosticados (2). En 2018, se registraron 1.276.106 nuevos casos de cáncer de próstata en todo el mundo, lo que representa el 7,1% de todos los cánceres en hombres y siendo la causa de 358,989 muertes (3,8% de todas las muertes causadas por cáncer en hombres) en 2018. Se trata de un tumor con altísima incidencia, especialmente en países desarrollados en gran parte debido

al uso de pruebas de antígeno prostático específico (PSA) y el envejecimiento de la población, pero con una mortalidad moderada. A nivel mundial, la mortalidad disminuye en los países desarrollados y aumenta en el resto (6). Hay países como Suiza, Finlandia y USA donde disminuyen tanto la incidencia como la mortalidad. El cáncer de próstata es la neoplasia maligna no cutánea más común en hombres estadounidenses y la segunda causa más común de muerte relacionada con el cáncer (7).

El cáncer de próstata continúa siendo la neoplasia más frecuente en el varón en países europeos. En 2012 se calcularon 399.964 casos diagnosticados de cáncer de próstata en Europa, con una tasa de incidencia y mortalidad de 92,1 y 19,3 respectivamente, por cada 100.000 varones y año (8). En España existe un aumento en la incidencia y disminución de mortalidad en los últimos años (2).

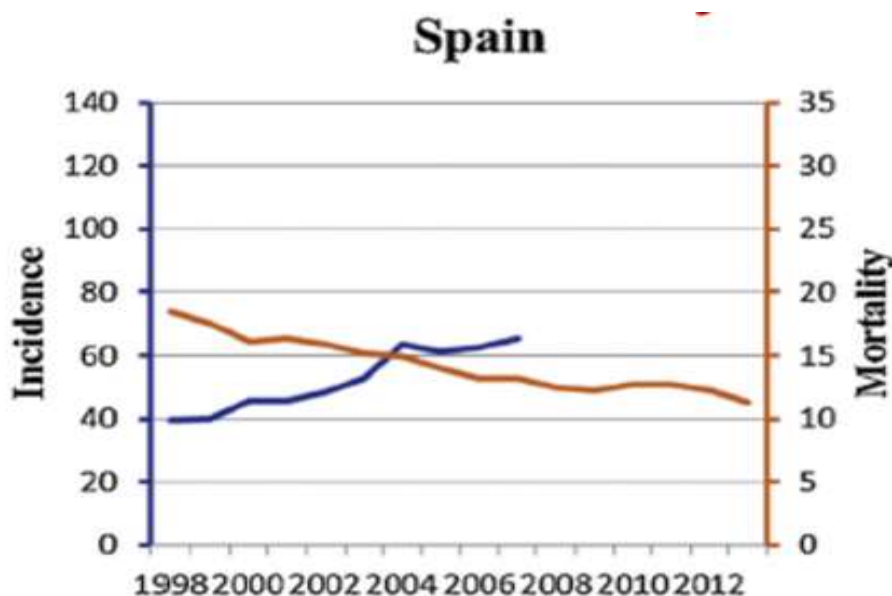


Figura 3. Incidencia del cáncer de próstata y mortalidad en España en los últimos 10 años (2).

Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata están fuertemente relacionadas con la edad, por lo que la mayor incidencia se observa en hombres de edad avanzada (> 65 años). Casi el 55% de todas las muertes ocurren después de los 65 años (6). La edad media al fallecimiento por cáncer de próstata en España es de 75 años (2).

Los antecedentes familiares y los antecedentes raciales / étnicos están asociados con una mayor incidencia de CP que sugiere una predisposición genética, pero solo una

pequeña subpoblación de hombres con CP (~ 9%) tienen una verdadera enfermedad hereditaria. Esto se define como tres o más parientes afectados o al menos dos parientes que han desarrollado un inicio temprano del CP (<55 años) (9). El CP hereditario se asocia con un inicio de la enfermedad de 6 a 7 años previos a la media estándar.

Los factores dietéticos se asocian principalmente con las diferencias étnicas y mundiales observadas en las tasas de incidencia de cáncer de próstata. Los varones afroamericanos tienen una tasa de incidencia más alta y un tipo más agresivo de cáncer de próstata en comparación con los varones caucásicos (6). Tanto los factores biológicos como los socioeconómicos pueden explicar esta discrepancia, pero los genes que pueden estar involucrados y cómo pueden interactuar con el entorno aún se desconocen y son objeto de estudio.

#### 1.2.1.1. Epidemiología del cáncer de próstata metastásico

El 15-30% de los pacientes con cáncer de próstata localizado presentarán una recidiva tras el tratamiento localizado y algunos llegan a desarrollar la enfermedad metastásica (10). Aunque la mayoría de los hombres con cáncer de próstata metastásico desarrollan metástasis después de fracasar el tratamiento con intención curativa en fase localizada, aproximadamente el 5% tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico inicial. Si bien la mayoría de los hombres son diagnosticados con enfermedad localizada y curable, los datos epidemiológicos recientes han sugerido una frecuencia creciente de CP metastásica (CPM) de novo (7), tal vez relacionada con cambios en las pautas para la detección de PSA en los EE. UU.

A pesar de su alta incidencia, la enfermedad suele ser sensible al tratamiento, incluso durante largo tiempo en fase metastásico, por lo que su fase localizada tiene una supervivencia muy alta (11), (12). La tasa de supervivencia para el cáncer de próstata localizado en Europa a los 5 años es del 83% (13). Sin embargo, cuando se diagnostica desde su inicio como metastásico, la supervivencia a los cinco años cae al 32% (14). En España según Datos del Registro Español de Cáncer de Próstata estiman en un 4.2% el número de nuevos casos metastásicos incidentes/año.

Estas cifras son muy similares en USA, donde el CP tiene una tasa de supervivencia a los 5 años del 98,2% frente a un 30% en el caso de los pacientes en estado metastásico (15). Estiman una incidencia de unos 20.000 nuevos tumores metastásicos/año de próstata, de los cuales el 50% serán de novo lo que supone unos 10.000/año (5% de 230.000) y la otra mitad corresponde a tumores tratados con cirugía o RT al inicio. Por lo que podemos suponer que unos 20.000 pacientes al año tendrán diagnóstico de cáncer de próstata metastásico. El cáncer de próstata metastásico sensible a la castración representa aproximadamente el 3% de todos los diagnósticos nuevos de cáncer de próstata en los Estados Unidos (16).

### 1.3.Diagnóstico

#### 1.3.1.Estadíaaje

El objetivo de un sistema de clasificación de tumores es combinar pacientes con un resultado clínico similar. Esto permite el diseño de ensayos clínicos en poblaciones de pacientes relativamente homogéneas, la comparación de datos clínicos y patológicos obtenidos de diferentes hospitales de todo el mundo y el desarrollo de recomendaciones para el tratamiento de estas poblaciones de pacientes.

<b>T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only)</b>	
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
<b>N - Regional (pelvic) Lymph Nodes<sup>1</sup></b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
<b>M - Distant Metastasis<sup>2</sup></b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

<sup>1</sup> Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

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

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata (17)

Independientemente de la extensión de la enfermedad, disponemos de unos factores de riesgo que nos determina la probabilidad de recurrencia tras el tratamiento primario en el estadio localizado o localmente avanzado. Su utilidad es poder trazar un plan de seguimiento o tratamiento complementario como puede ser la terapia de deprivación androgénica (TDA) tras el tratamiento radical. Para ello emplearemos el antígeno prostático específico (PSA), grado de Gleason (GS) y TNM. La puntuación de Gleason es un resultado anatomopatológico que mide el grado de diferenciación tisular, donde el 1 es el mejor diferenciado y 5 el peor. Este grado detectado por biopsia, es modificado por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) en 2005 (Tabla 2). Este comprende el grado de Gleason del patrón más extenso (primario), más el segundo patrón más común (secundario), si hay dos presentes. Si hay un solo patrón presente, debe

duplicarse para obtener el GS. Para tres grados, la biopsia GS comprende 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 2. Comparativa anatomopatológica Gleason/ ISUP (17).

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+
<b>Localised</b>			<b>Locally advanced</b>

Tabla 3. Grupos de riesgo del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (17).

GS: Gleason Score, ISUP: international society of urological pathology, PSA: antígeno prostático específico.

### 1.3.2. Diagnóstico inicial

La detección aleatoria del cáncer de próstata sigue siendo controvertido, incluso después de que el Estudio Aleatorio Europeo de Detección del Cáncer de Próstata (ERSPC) (18), (19). informara de una reducción relativa del 21% de las muertes por CP en 11 años de seguimiento y el estudio en Suecia, uno de los centros del ERSPC, mostrara una reducción del 44% a los 14 años (20). El principal motivo de esta controversia son los daños asociados al screening del CP, como el alto riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento (21). Una comparación del cribado sistemático y oportunista sugirió sobrediagnóstico y reducción de la mortalidad en el grupo de cribado sistemático en comparación con un sobrediagnóstico más alto y un beneficio de supervivencia marginal en el mejor de los casos, en el régimen de cribado oportunista (22).



Otro factor a tener en cuenta es la edad y comorbilidades. Los hombres que tienen una esperanza de vida inferior a 15 años tienen pocas probabilidades de beneficiarse de la determinación de PSA, según los datos del ensayo de intervención de cáncer de próstata versus observación (PIVOT) y los ensayos ERSPC. Además, aunque no existe una herramienta simple para evaluar la esperanza de vida individual; la comorbilidad es al menos tan importante como los años (23).

La aparición de la enfermedad metastásica es una preocupación añadida del paciente con CP. Su prevención o retraso podría ser un justificante del cribado. Algunos estudios han informado que el diagnóstico precoz (PSA) ocasiona una reducción del número de hombres con enfermedad metastásica (24), (25), (26). El estudio ERSPC ha mostrado una disminución del 41% de la enfermedad metastásica según el momento del diagnóstico (18). Sin embargo, la progresión de la enfermedad metastásica durante el seguimiento después del tratamiento inicial no suele ser evaluado.

Por lo cual la realización del PSA con carácter de cribado poblacional sigue sin estar del todo clara. La probabilidad de evitar el desarrollo de cáncer de próstata metastásico (CPM) basándose en dicho cribado es baja, 3 casos de cada 1000 pacientes a los 12 años de seguimiento, según un estudio aleatorizado prospectivo de interés (18) y otros no aleatorizado (21),(24), (27). La reducción del riesgo absoluto de 3 casos con metástasis por 1.000 hombres observados equivale a una reducción del riesgo relativo modesto del 30%, pero clínicamente relevante. Los hallazgos son clínicamente relevantes, pero no cambian las principales desventajas de la detección, el sobrediagnóstico, que hasta ahora han impedido la introducción de la detección del cribado de CP en la mayoría de los países (19).

Disponemos de múltiples herramientas para determinar la necesidad de una biopsia para establecer el diagnóstico de un CP, incluyendo imágenes por resonancia magnética o nuevos marcadores biológicos como TMPRSS2-ERG fusión, PCA3 o calicreínas incorporadas en las pruebas Phi o 4Kscore que han demostrado agregar sensibilidad y especificidad sobre el PSA, evitando así biopsias innecesarias y reduciendo el sobrediagnóstico. Pero de momento no disponemos de datos suficientes para implementar estos marcadores analíticos de forma rutinaria en los programas de cribado (28), (29), (30), (31).

El cáncer de próstata habitualmente es asintomático en la etapa inicial y a menudo tiene un curso indolente, por lo que es difícil sospecharlo clínicamente. Sin embargo, la queja más frecuente es la dificultad para orinar, el aumento de la frecuencia y la nocturia, todos los síntomas que también pueden surgir de la hipertrofia prostática. La etapa más avanzada de la enfermedad puede presentarse con retención urinaria y dolor de espalda, ya que el eje del esqueleto es el sitio más común de enfermedad metastásica ósea. Muchos cánceres de próstata se detectan en función de los niveles plasmáticos elevados de antígeno prostático específico (PSA > 4 ng / mL), una glucoproteína normalmente expresada por el tejido prostático, y/o tacto rectal sospechoso. Sin embargo, debido a que en los hombres sin cáncer también se han encontrado con PSA elevado, la biopsia del tejido prostático es el estándar de atención para confirmar la presencia del cáncer (6).

La mayoría de los CP se encuentran en la zona periférica y el tacto rectal puede detectarlos cuando el volumen es > 0.2 ml. Un tacto rectal anormal es asociado con un mayor riesgo de un mayor grado de ISUP y es indicación directa de biopsia (32).

El diagnóstico inicial estándar tradicionalmente ha consistido en la realización de un mapeo con biopsia del tejido prostático, ya sea por vía transrectal o perineal, tras la detección de la elevación de PSA y/ tacto rectal sospechoso, pero esto ha cambiado en los últimos años. El resultado anatomopatológico viene expresado en la escala diseñada por Gleason. Este clasifica las células de la próstata obtenidas en la biopsia por nivel de diferenciación, que está relacionado con el grado de agresividad del cáncer de próstata. Las células cancerosas se pueden clasificar de Gleason grado 1 (bien diferenciado y de menor riesgo) a Gleason grado 5 (poco diferenciado y de mayor riesgo) (33). La puntuación de Gleason es la suma de los grados de los dos tipos de células más comunes.

#### 1.3.2.1. Papel de la resonancia prostática en el diagnóstico inicial

El abordaje clásico de biopsia sistemática sin prueba de imagen previa contrasta notablemente con el utilizado para otros tipos de cáncer, en los que el facultativo visualiza directamente o a través de imágenes una lesión sospechosa para guiar la biopsia. El principal inconveniente de este método es el sobrediagnóstico y sobretratamiento a los que serán sometidos estos pacientes. Dado el avance de las técnicas de imagen de las que disponemos actualmente, hemos tenido la oportunidad de optimizar al paciente que

finalmente va a recibir dicha biopsia. Con este avance, conseguimos una serie de objetivos como son evitar complicaciones secundarias a la realización de biopsias innecesarias (infección del tracto urinario (1–8%), hematuria (50%), hematospermia (30%), dolor/molestias (en la mayoría de los casos), disuria (en la mayoría de los casos) y retención urinaria (1%)), optimizar los recursos hospitalarios y aumentar la probabilidad de detectar un cáncer clínicamente significativo. Se trata por tanto del uso de la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI). La correlación con muestras anatomopatológicas tras prostatectomías muestra que mpMRI tiene buena sensibilidad para la detección y localización del CP Grado ISUP > 2 (34). Las biopsias dirigidas por resonancia magnética también detectan significativamente menos cánceres ISUP grado 1 que las biopsias sistemáticas. En un metaanálisis Cochrane reciente que comparó mpMRI con biopsias de plantilla (> 20 núcleos), la mpMRI tuvo una sensibilidad agrupada de 0,91 (IC 95%: 0,83-0,95) y una especificidad de 0.37 (IC 95%: 0.29-0.46) para el grado ISUP > 2. Para grado ISUP > 3, la sensibilidad y especificidad agrupadas de la mpMRI fueron 0.95 (IC 95%: 0.87-0.99) y 0.35 (IC 95%: 0.26-0.46), respectivamente (35).

El estudio prospectivo PROMIS (36), publicado en 2017, refleja los beneficios de añadir esta técnica frente al uso convencional del mapeo con biopsia transperineal de los pacientes sospechoso de presentar cáncer de próstata. En este estudio prospectivo y multicéntrico, se realizó la biopsia transperineal/transrectal a 576 de los 740 hombres reclutados tras previa realización de resonancia multiparamétrica. De todos los pacientes biopsiados, el 71% tenían cáncer, de los cuales el 40% tenían enfermedad clínicamente significativa (Gleason de  $\geq 4 + 3$  y / o longitud del núcleo del cáncer de  $\geq 6$  mm). Para el cáncer clínicamente significativo, la mpMRI fue más sensible (93%, IC95%: 88-96%) que el mapeo por biopsia transrectal (48%, IC 95%: 42-55%;  $p < 0,0001$ ) y menos específica (41 %, IC95%: 36–46% para MP-MRI vs 96%, IC 95%: 94–98% para biopsia transrectal;  $p < 0,0001$ ). Los autores concluyen que el 27% de los pacientes podrían evitar una biopsia si la mpMRI se incluyera en el protocolo de diagnóstico para la detección del cáncer de próstata clínicamente significativo.

Además de las secuencias anatómicas ponderadas en T2 convencionales, la mpRM combina técnicas funcionales como la de difusión por RM, RM dinámica con contraste y espectroscopia por RM. La combinación de estas secuencias en la detección de CP ha aportado grandes beneficios en los últimos años. Durante los últimos 10 años, la RMmp

de próstata ha evolucionado hasta el punto de cambiar la vía de diagnóstico estándar. Esta prueba es útil en diversas poblaciones de pacientes, sobre todo en los que ya tienen una biopsia negativa previa, y tiene el potencial de servir como herramienta de cribado para biopsiar. Los resultados de los estudios que comparan la biopsia dirigida por resonancia con la biopsia sistemática evidencian que la combinación de ambas, así como la dirigida por sí sola, son beneficiosas y factibles. El uso de biomarcadores combinados con los datos de RMmp puede mejorar su rendimiento en la identificación de cáncer clínicamente significativo (37).

Una ruta diagnóstica basada en imágenes de RMmp parece mejorar la calidad de vida del paciente al reducir el sobrediagnóstico y el sobretratamiento del enfoque de biopsia transrectal estándar, ya que el uso adicional de biopsia dirigida no aumentó la detección de CP insignificante. Tras esta evidencia, la recomendación actual de las guías de la EAU para pacientes *naïve* es realizar una RMmp antes de la biopsia de próstata (nivel de evidencia 1a), y cuando su resultado es positivo (PI-RADS  $\geq 3$ ), combinar una biopsia dirigida y sistemática (nivel de evidencia 2a). Cuando la RMmp es negativa y la sospecha clínica de CP es alta, realizar una biopsia sistemática con base en la toma de decisión compartida con el paciente (17).

### 1.3.3. Estudio de extensión

En el estudio de extensión estándar para el cáncer de próstata, los métodos de imagen habituales son gammagrafía ósea con tecnecio 99 ( $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ) para detectar metástasis óseas y tomografía axial computerizada (TC) toraco-abdomino-pélvico con contraste o resonancia magnética para identificar ganglios patológicos y/o lesiones viscerales. El rendimiento del scan óseo al diagnóstico está significativamente influenciado por el nivel de PSA, el estadio clínico y el grado ISUP del tumor. La recaída después de la cirugía o la radioterapia con intención curativa no es infrecuente y, en ocasiones, representa la ausencia de una adecuada estadificación eficaz con las técnicas de diagnóstico por imagen actuales para detectar la propagación de la enfermedad. Debido a que la recidiva bioquímica tras la PR o RT precede a las metástasis clínicas en un promedio de 7 a 8 años (38), con las pruebas de imágenes convencionales. El rendimiento

diagnóstico de estas técnicas de imágenes comunes (exploración ósea y TC abdominopélvica) es bajo en pacientes asintomáticos (39). En los hombres con recaída solo de PSA después de la PR, la probabilidad de una gammagrafía ósea positiva es <5%, cuando el nivel de PSA es <7 ng / ml. (40). Solo el 11-14% de los pacientes con recidiva después de la PR tienen una TC positiva (40). En una serie de 132 hombres con recidiva bioquímica después de PR, el nivel medio de PSA y la velocidad de PSA asociados con una TC positiva fueron 27,4 ng / ml y 1,8 ng / mL / mes, respectivamente (41).

Además estos métodos de imagen estándar recomendados por las guías tienen una precisión diagnóstica insuficiente para el diagnóstico fiable de la enfermedad en ciertas etapas más avanzadas como puede ser la oligometastásica (42). La sensibilidad de la TC está en el rango del 70% al 80% y la exploración ósea está en el rango del 60% al 80 % (43). Mientras que estas técnicas están ampliamente disponibles, tienen un costo modesto y se han incorporado a la práctica clínica y a las directrices para décadas, sus limitaciones se han hecho patentes ante las nuevas técnicas de imagen.

Imaging recommendation	
<b>European Association of Urology</b>	
Low risk (PSA <10 ng/mL, Gleason score <7 [ISUP grade 1], clinical stage T1-2a)	No imaging
Intermediate risk (PSA 10-20 ng/mL, Gleason score 7 [ISUP grade 2 or 3] or clinical stage T2b); predominantly gastrointestinal 4	Multiparametric MRI for local staging, abdominal and pelvic CT, bone scintigraphy
High risk (PSA >20 ng/mL, Gleason score >7 [ISUP grade 4 or 5]), or locally advanced )	Multiparametric MRI for local staging, abdominal and pelvic CT, bone scintigraphy
Any risk	No CT or TRUS for local staging, no choline-PET for detection of lymph node metastases, no final recommendation on Ga-PSMA or F-PSMA ligand PET, no final recommendation on WB-MRI
<b>National Comprehensive Cancer Network (version 2.2017)</b>	
If life expectancy >5 years or asymptomatic and: T1 and PSA >20 ng/mL, T2 and PSA >10 ng/mL, Gleason score 9, T3 or T4	Bone scintigraphy
Symptomatic and T3 or T4, T1-T2 and nomogram >10% risk of lymph node metastases	CT and MRI
<b>American Urological Association, American Society for Radiation Oncology, Society of Urologic Oncology 2017</b>	
Very low risk (PSA <10 ng/mL, and grade group 1, and clinical stage T1-T2a, and <34% of biopsy cores positive, and no core with >50% involved, and PSA density <0.15 ng/mL per cm <sup>3</sup> )	No abdominal and pelvic CT or bone scintigraphy
Low risk (PSA <10 ng/mL, and grade group 1, and clinical stage T1-T2a)	No abdominal and pelvic CT or bone scintigraphy
Unfavourable intermediate risk (grade group 2 [with either PSA 10-20 or clinical stage T2b-c] or grade group 3 [with PSA <20 ng/mL])	CT and MRI, bone scintigraphy
High risk (PSA >20 ng/mL, or grade group 4-5, or clinical stage >T3, or locally advanced)	CT and MRI, bone scintigraphy
<b>Integraal Kankercentrum Nederland (guideline prostate cancer, version 2.1)</b>	
PSA >20ng/mL, clinical stage T3, Gleason score 8, symptomatic	Bone scintigraphy or choline PET
Any risk	Multiparametric MRI for primary diagnosis (if available), multiparametric MRI for staging (only if relevant for therapy), no CT for staging, no routine choline-PET for primary staging
PSA=prostate-specific antigen. ISUP=International Society of Urologic Pathologists. TRUS=transrectal ultrasound. PSMA= prostate-specific membrane antigen. WB- MRI=whole-body MRI.	

Tabla 4. Comparación actual de los protocolos de estudio de extensión de las distintas guías (42).

#### 1.3.3.1. Resonancia prostática en el estudio de extensión

La RMN ofrece una evaluación anatómica y funcional que utiliza múltiples parámetros, como imágenes ponderadas en T2, imágenes ponderadas por difusión, imágenes con contraste dinámico e imágenes espectroscópicas de tumores con una mejora significativa en el rendimiento diagnóstico en comparación con el diagnóstico convencional. Principalmente en la detección de tumores primarios y diseminación locorregional en pacientes con cáncer de próstata. La mpMRI presenta una sensibilidad, especificidad y precisión para detectar la etapa pT3 focal del 40%, 95% y 76%, respectivamente, y para la extensión extraprostática extensa un 62%, 95% y 88 (44). Dada su baja sensibilidad para la extensión focal (microscópico), no se recomienda la mpMRI para estadificación local en pacientes de bajo riesgo. Otros parámetros útiles derivados de MRI son el volumen tumoral o la longitud de contacto del tumor con la cápsula y el grado ISUP obtenido a través de la biosia mediante resonancia, todo ello podría mejorar aún más la estadificación local (45). La resonancia magnética multiparamétrica, aunque no es perfecta para la estadificación local, puede mejorar la predicción de la etapa patológica cuando se combina con datos clínicos (46).

Otra opción de la resonancia magnética, es su uso en todo el cuerpo. Esta opción ha demostrado ser prometedora como una modalidad para la evaluación de la enfermedad sistémica, pero tiene limitaciones, incluidos protocolos que requieren mucho tiempo y recursos, variabilidad en el rendimiento del escáner, susceptibilidad al movimiento y otros artefactos, y un costo sustancialmente mayor.

#### 1.3.3.2. Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada

Actualmente ni las cifras de PSA ni las técnicas de imagen convencionales (que incluyen a la gammagrafía ósea, TC y la resonancia magnética) han demostrado ser útiles para estadificar correctamente la enfermedad en pacientes tras recidiva bioquímica. Por ello, en los últimos años, distintos estudios han tratado de determinar qué papel podrían desempeñar en este escenario clínico las técnicas de imagen funcional, especialmente la

tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET-TC) (47). El PET Scan es una técnica de imagen funcional que ofrece la capacidad de evaluar el metabolismo tumoral.

En dos metanálisis diferentes, las sensibilidades y especificidades combinadas de PET –TC colina para todos los sitios de recurrencia en pacientes con recidiva bioquímica fueron 86-89% y 89-93%, respectivamente (48, 49). Un grupo español mostró diferencias estadísticamente significativas en los valores del PSA-DT y velocidad de crecimiento de PSA entre el grupo PET-TC positiva y negativa, mostrando que los pacientes con una exploración positiva presentan un PSA-DT más corto (7,5 vs. 14,5ng/mL,  $p < 0,01$ ) y una velocidad de PSA mayor (8,37 vs.1,8ng/mL,  $p < 0,01$ ), es decir, que un estudio PET-TC positivo se asocia con una cinética del PSA más agresiva (47).

Se han probado varios radionucleidos y trazadores en el cáncer de próstata. Los radionucleidos comunes con sus vidas medias asociadas son  $^{18}\text{F}$  (110 minutos),  $^{11}\text{C}$  (20 minutos) y  $^{68}\text{Ga}$  (67 minutos). Los trazadores comunes incluyen colina (sensibilidad y especificidad del 89% si PSA  $>1\text{ng/ml}$ ), ácido 1-amino-3-fluorociclobutano-1-carboxílico (fluciclovina) (sensibilidad del 87% y especificidad del 66% si PSA  $>1\text{ng/ml}$ ), antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) (sensibilidad del 86%), 18-fluorodesoxiglucosa (menos específico para el CP) y NaF.

Los métodos de imagen modernos, como PET-TC con trazadores específicos de tumor y la resonancia magnética de todo el cuerpo (WB-MRI) con secuencia de imágenes ponderadas por difusión (DWI) permite una pronta y más precisa identificación de metástasis (50), (51). Un ejemplo de ello es el PET / TC con colina, que puede ser positivo para metástasis óseas en hasta el 15% de los pacientes con recidiva bioquímica tras PR y exploración ósea negativa (52).

En los últimos años se ha observado una gran cantidad de investigaciones sobre nuevos radiotrazadores PET dirigidos a lesiones del hueso y los tejidos blandos. El fluoruro de sodio ( $\text{Na}^{18}\text{F}$ ) es quizás el radiotrazador PET más ampliamente disponible para la obtención de imágenes del cáncer de próstata. Al igual que el difosfonato de metileno y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , el  $\text{Na}^{18}\text{F}$  se alberga en áreas de remodelación ósea, lo que permite la detección de metástasis osteoblásticas. Dado que el PET ofrece una resolución espacial



mejorada sobre las imágenes planas y SPECT, no es sorprendente que Na<sup>18</sup>F PET-TC haya demostrado consistentemente ofrecer una sensibilidad superior para detectar metástasis óseas en relación con la exploración ósea convencional. Sin embargo, una limitación de Na<sup>18</sup>F PET-TC es la continua dependencia de la TC y / o la RM para evaluar las metástasis en los tejidos blandos (53, 54).

La PET-TC con radiotrazadores que se dirigen directamente a las células cancerosas ofrece un enfoque más eficiente y potencialmente sensible para la obtención de imágenes del cáncer de próstata. Los radiotrazadores que han recibido atención para este propósito incluyen <sup>11</sup>C-colina, <sup>18</sup>F-fluoroetilcolina, <sup>18</sup>F-FACBC y una serie de moléculas que se dirigen al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA; también conocido como glutamato carboxipeptidasa) como <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 y <sup>18</sup>F-DCFPyL. Es de destacar que la PET / TC con colina y la RM ponderada por difusión también pueden detectar metástasis viscerales. La exploración ósea y la PET / TC <sup>18</sup>F-NaF solo evalúan la presencia de metástasis óseas.

La captación del marcador también está influenciada por el grado ISUP y el nivel de PSA. En el caso del PET-TAC colina, esta fuertemente influenciada por el nivel de PSA y su cinética y caídas a valores subóptimos de sensibilidad en pacientes con un PSA bajo. Tras PR un posible nivel de corte de PSA para el análisis de colina PET / CT parece estar entre 1 y 2 ng / mL (55). En una serie de 90 pacientes con CP localizado, los tumores con un grado ISUP entre 1 y 3 mostraron captación del marcador significativamente menor que los tumores con un grado ISUP > 4. De manera similar, los pacientes con niveles de PSA > 10 ng / ml mostraron una absorción significativamente mayor que aquellos con niveles de PSA <10 ng / ml (56).

Las imágenes dirigidas a PSMA han ganado un interés particular, ya que en numerosos informes se ha demostrado que los radiotrazadores que se dirigen a esta proteína de la superficie celular ofrecen una sensibilidad sobresaliente para detectar sitios de cáncer de próstata de pequeño volumen que no son detectables en las imágenes convencionales. El antígeno de membrana específico es una glucoproteína transmembrana de superficie celular expresada por la mayoría de las células cancerígenas de próstata y se ha establecido como un objetivo para la obtención de imágenes y tratamiento del CP. Por ejemplo, usando <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET-TC, Van Leeuwen et al. (57), observaron una tasa de detección de cáncer de próstata del 54% en una cohorte de

pacientes con imágenes convencionales negativas y valores de PSA en aumento (todos  $<1.0$  ng / ml) tras prostatectomía radical. En un estudio prospectivo multicéntrico se evaluó los cambios en el manejo planificado antes y después del PSMA PET - TC en 108 pacientes de riesgo intermedio y alto por estadificación primaria. En comparación con la estadificación convencional, se detectaron ganglios patológicos adicionales y metástasis óseas / viscerales en 25% y 6% de los pacientes, respectivamente, lo que produjo cambios en el manejo del 21% de los pacientes (58).

PSMA PET / CT ha demostrado una mayor sensibilidad para las metástasis ganglionares en comparación con mpMRI, TC con contraste abdominal o PET / TC con colina; sin embargo, pequeñas metástasis ganglionares, bajo el espacio de resolución de PET (aproximadamente 5 mm), todavía podrían perderse (59). PSMA PET / TC parece sustancialmente más sensible que la colina PET / CT, especialmente para niveles PSA  $<1$  ng / ml (60).

Disponemos de los resultados del ensayo proPSMA (61), (62). Se trata de un ensayo prospectivo y multicéntrico recientemente publicado donde comparan pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata con características de alto riesgo no tratados (grado  $\geq 3$  (Gleason primario 4 o cualquier grado de Gleason 5), PSA  $\geq 20$  ng/ml o estadio clínico  $\geq T3$ ) sometidos tras aleatorización a galio-68-PSMA-11 PET / TC o imagen convencional, que consiste en una TC del abdomen / pelvis y una gammagrafía o SPECT. El objetivo es comparar ambas técnicas de detección de lesión extraprostática tanto en el diagnóstico inicial como en la recurrencia tras tratamiento primario. La PET-TC con PSMA tuvo una precisión del 27% (IC 95%: 23-31) mayor que la de las imágenes convencionales (92% [88-95] frente al 65% (60-69);  $p < 0 \cdot 0001$ ). Los análisis de subgrupos también mostraron la superioridad del PET-TC PSMA para pacientes con metástasis ganglionares pélvicas (91% frente a 59%) y para pacientes con metástasis a distancia (95% frente a 74%). Esto se traduce en que las imágenes convencionales conferían un cambio en el tratamiento con menos frecuencia (15% vs 28%;  $p = 0.008$ ) y tuvieron hallazgos más equívocos (23% vs 7%) que la PET-TC con PSMA. La exposición a la radiación fue 10.9mSv más alta para imágenes convencionales que para PSMA PET-TC ( $p < 0.001$ ). El presente estudio confirma los resultados de estudios retrospectivos

previos, ya que el estudio proPSMA mostró la superioridad diagnóstica de la PET-TC PSMA no solo para el TC sino también para la exploración ósea con SPECT-CT.

Radio-trazador	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Acción/ Diana	Pros	Contras	Indicaciones
18F-FACBC	89-100	67-70	Transporte de aminoácidos	Señal de mejora de excreción urinaria lenta, más sensible a PSA más bajo que acetato + colina	Especificidad moderada + rendimiento moderado en nivel de PSA bajos, necesita validación en estudios más grandes	Detección de recurrencia local y distante
11C-choline	38-98	50-100	Síntesis de membrana celular	Excreción vesical mínima	Vida media corta, especificidad - sensibilidad variable para recidiva bioquímica, sobre todo con PSA bajos. Solo unos pocos centros tienen ciclotrón disponible.	Detección de recurrencia ganglionar + tejidos blandos.
68Ga-PSMA	63-86	95-100	Diana PSMA	Altas tasas de detección con PSA bajos.	Requiere un generador 68Ga (necesita más validación)	Alta tasa de detección de recurrencia local + distantey enfermedad metastásica en pacientes con alto riesgo sometidos a terapia primaria definitiva
18F-DCFBC	92	88	Diana PSMA	Vida media ligeramente más larga que 68Ga	Posible acumulación en sangre, precisa más investigación	Para una mejor selección de la terapia definitiva primaria para CPHS y CPRC

18F-DCFPyL	71	89	Unión a PSMA	Más sensible para detectar ganglios ocultos antes de la terapia primaria.	Todavía se está investigando. En estudio clínico de fase 3	Detección de ganglios ocultos antes del tratamiento primario, recurrencia local precoz o distante
11C-acetato	42 - 90	64 -96	Síntesis de lípidos	Obtiene imágenes de tejidos blandos + metástasis esqueléticas. Excreción vesical mínima	Vida media corta, pocos centros tienen ciclotrón en el cerca.	Identificación de recurrencia de enfermedad metastásica

Tabla 5. Comparativa de las nuevas técnicas de imagen PET-TC según los radiotrazadores [Morigi, J.J., et al., Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. J Nucl Med, 2015. **56**(8): p. 1185-90.].

#### 1.3.3.2.1. Algoritmo de las nuevas técnicas de imagen

La imagen tiene un papel fundamental en la identificación de metástasis en varios puntos clave de la atención del paciente con cáncer de próstata, por ejemplo, al diagnóstico de novo, recurrencia bioquímica, o en el escenario de cáncer de próstata resistente a la castración. La exploración ósea siempre debe realizarse en pacientes sintomáticos, independientemente del nivel de PSA, grado ISUP o estadio clínico (63). Ante la falta de consenso sobre el uso de imágenes modernas, el grupo de imágenes de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) sugiere algoritmos clínicos para integrar métodos modernos de imágenes en la atención clínica en las diferentes etapas del cáncer de próstata (42). Un ejemplo de ello lo vemos en la tabla 6 donde proponen un algoritmo para los nuevos diagnósticos más completo, con el objetivo de localizar a los verdaderos pacientes metastásicos.

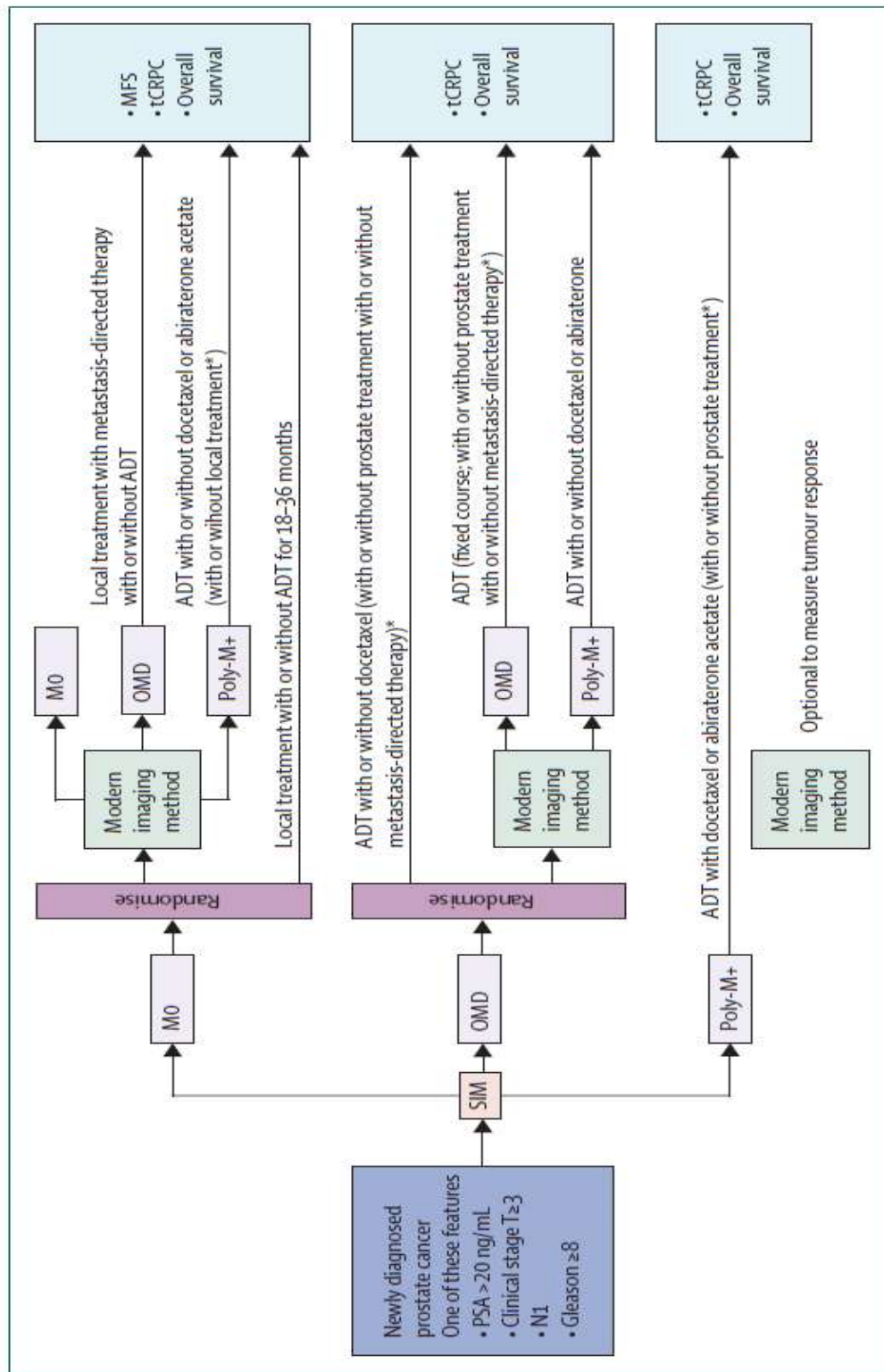


Tabla 6. Algoritmo diagnóstico para los nuevos diagnósticos de cáncer de próstata.

PSA: antígeno prostático específico, N1: ganglios linfáticos regionales (pélvico), SIM: método de imagen estándar, MFS: supervivencia libre de metástasis, M0: no metastásico, OMD: enfermedad oligometastásica, Poly-M+: enfermedad polimetastásica, ADT:

terapia de privación androgénica, tCRPC: tiempo a cáncer de próstata resistente a la castración. (42)

Para debatir también sobre el protocolo a seguir sobre el empleo de estas nuevas tecnologías para la estadificación de los pacientes con cáncer de próstata, nace el grupo para evaluaciones radiográficas para la detección de recurrencia avanzada, conocido como RADAR. El grupo acordó por unanimidad que la progresión a la enfermedad metastásica es un evento fundamental para el tratamiento del paciente. Las técnicas de imagen de próxima generación son capaces de detectar metástasis previamente indetectables, que podrían redefinir las fases de progresión del cáncer de próstata. Por lo tanto, un tratamiento sistémico o dirigido localmente más temprano puede alterar positivamente los resultados del paciente. El grupo RADAR III recomienda técnicas de imagen de próxima generación en pacientes seleccionados en los que se sospecha la progresión de la enfermedad en función de los valores de laboratorio (biomarcadores), comorbilidades y síntomas. El PET-TC es un agente de imagen con una combinación favorable de disponibilidad, especificidad y sensibilidad, aunque por desgracia aún no está disponible en muchos países. A medida que las técnicas de imagen de la próxima generación evolucionan, dan como resultado una mejor accesibilidad global. La capacidad del facultativo para detectar micrometástasis puede mejorar para la toma de decisiones, lo que repercute directamente en los resultados obtenidos en los pacientes (54).

Las recomendaciones del grupo RADAR III para realizar pruebas de imágenes de nueva generación son:

- Pacientes de nuevo diagnóstico: si imágenes convencionales dudosas o negativas con alta sospecha de enfermedad metastásica.
- Pacientes con recidiva bioquímica: PSA  $\geq$  0.5ng/ml o puede considerarse con PSA < 0.5ng/ml en función del rendimiento específico de algunas técnicas de nueva generación.
- CPRC M0: solo si PSA DT <6 meses y se considera viable terapia para M1.

- CPRC M1: usar pruebas convencionales. Solo emplear imágenes de nueva generación si pruebas negativas y sospecha clínica de progresión. Realizar imágenes de nueva generación si cumple al menos uno de los siguientes criterios:
  - Con cada doblaje de PSA desde la prueba de imagen anterior.
  - Cada 6-9 meses en ausencia de aumento de PSA.
  - Cambios de sintomatología o performance status (PS).

#### 1.3.3.3. Conclusión sobre el estudio de extensión

El campo de la estadificación nodal y metastásica no invasiva del CP está evolucionando muy rápidamente. La evidencia muestra que el PET / TC colina, PSMA PET / TC y MRI proporcionan una detección más sensible de ganglios afectados y metástasis óseas que las técnicas clásicas con gammagrafía ósea y TC abdominopélvica. Podría ser tentador concluir que la gammagrafía ósea y la TC abdominopélvica debe ser reemplazada por pruebas más sensibles en todos los pacientes sometidos a estadificación inicial de CP. Sin embargo, el pronóstico y el manejo ideal de los pacientes diagnosticados como metastásicos por estas pruebas más sensibles es desconocido. En particular, no está claro si los pacientes con metástasis, solo detectables con PET / TC o MRI, deben manejarse usando terapias sistémicas, o si deben ser sometidos a tratamientos locales agresivos y/o terapias dirigidas a metástasis (64), por lo que debemos ser selectivos a la hora de aplicar estas técnicas y emplearlas solo en caso de que condicione un cambio en nuestra actitud terapéutica.

## 1.4.Tratamiento

### 1.4.1.Cáncer de próstata localizado

En esta fase de la enfermedad con una esperanza de vida tan larga (aproximadamente 10 años), existen principalmente dos grandes modalidades de tratamiento muy distintas, no realizar tratamiento activo (tratamiento diferido) o practicar un tratamiento radical.

#### 1.4.1.1.Tratamiento diferido (vigilancia activa/ espera vigilante)

En la enfermedad localizada, una expectativa de vida de al menos 10 años se considera obligatorio para cualquier beneficio de tratamiento local. Varias series han mostrado una tasa de supervivencia cáncer específica consistente de 82-87% a 10 años y 80-95% para T1 / T2 e ISUP grado <2 (65), (66). Uno de los principales motivos por los que elegir esta modalidad, es evitar los efectos adversos de los tratamientos activos. En pacientes añosos donde se prevee un transcurso de la enfermedad lento, pueden beneficiarse de esta opción con seguridad. No debemos olvidar que la comorbilidad es casi más importante que la edad para predecir la esperanza de vida en hombres con CP. Dentro de esta modalidad podemos encontrar dos opciones: Vigilancia activa (VA) y Espera vigilante (WW).

##### 1.4.1.1.1.Vigilancia activa

La vigilancia activa tiene como objetivo evitar el tratamiento innecesario en hombres con CP clínicamente localizado que no requieren tratamiento inmediato, pero al mismo tiempo tiene como objetivo lograr el momento correcto para el tratamiento curativo en aquellos que finalmente lo precisen (67). Los pacientes permanecen bajo estrecha vigilancia a través de programas de vigilancia estructurados con seguimiento regular, y el tratamiento curativo es impulsado por umbrales predefinidos de la enfermedad indicativos de riesgo potencialmente mortal que aún es potencialmente curable, siempre considerando la esperanza de vida individual.

Los pacientes candidatos a recibir VA deben cumplir los siguientes criterios: ISUP grado 1, un T1c o T2a clínico, un PSA <10 ng / mL y una densidad de PSA <0.15 ng /



mL / cc (68) o ISUP de bajo volumen grado 2 (<10% Gleason patrón 4) (69). En este contexto, la biopsia dentro de 6 a 12 meses para excluir el error de muestreo es obligatorio (70) ya que esto podría modificar la línea de tratamiento a seguir. El uso de la resonancia prostática en este contexto también es importante, ya que una biopsia guiada por resonancia de confirmación puede detectar cánceres más significativos, de no tenerla previamente. La combinación las dos técnicas de biopsia parece la mejor manera de seleccionar pacientes para VA en la biopsia confirmatoria. En la reunión de consenso DECTECTIVE se acordó que los hombres elegibles para VA después de una biopsia combinada sistemática y dirigida por resonancia no requieren una biopsia confirmatoria (71).

En el caso de la VA los resultados a largo plazo de SG y cáncer específica para pacientes son buenos. Sin embargo, más de un tercio de los pacientes son "reclasificados" durante el seguimiento, la mayoría de los cuales se someten a tratamiento curativo debido a la mejora de la terapéutica de la enfermedad, aumento de la extensión o estadio de la enfermedad o preferencia del paciente.

#### 1.4.1.1.2. Espera vigilante

Se refiere al tratamiento conservador para pacientes considerados inadecuados para el tratamiento curativo desde el principio. Los pacientes son seguidos para paliar las quejas relacionadas con la enfermedad (inminente al desarrollo de la progresión local o sistémica), con el objetivo de mantener la calidad de vida.

#### 1.4.1.2. Tratamientos radicales

##### 1.4.1.2.1. Prostatectomía radical

El principal objetivo de la prostatectomía radical (PR) es la erradicación del cáncer, e intentar preservar la función del órgano pélvico (72). El procedimiento consiste en extirpar toda la próstata con la cápsula intacta y las vesículas seminales, seguido de una anastomosis vesico-uretral. Desde su descripción en 1904, la técnica ha evolucionado a pasos agigantados, sobre todo en los últimos años con la llegada de los últimos avances tecnológicos. Los abordajes quirúrgicos se han ampliado desde los abordajes abiertos perineales y retropúbicos hasta las técnicas laparoscópicas y asistidas por robot

incorporadas en los últimos años. Las anastomosis han evolucionado desde suturas de aproximación hasta anastomosis herméticas continuas bajo visión directa. El mapeo de la anatomía del complejo venoso dorsal y los nervios cavernosos ha llevado hoy día a una excelente visualización y potencial para la preservación de la función eréctil (73).

La mayor experiencia quirúrgica ha reducido las tasas de complicaciones de la PR y ha mejorado las tasas de curación del cáncer (74). Las tasas más bajas de márgenes quirúrgicos positivos para los cirujanos de alto volumen sugieren que la experiencia y la cuidadosa atención a los detalles quirúrgicos, puede mejorar el control del cáncer en la cirugía (75).

Si entramos a comparar las distintas técnicas, existe algo de controversia, pero una de las últimas revisiones de la Cochrane, declaró no hallar diferencias en los resultados oncológicos, urinarios ni sexuales, aunque tanto la cirugía robótica como laparoscópica presentaron mejoras estadísticamente significativas en la duración de la estancia hospitalaria y en las tasas de transfusión de sangre respecto a la cirugía abierta. El resultado después de la prostatectomía ha demostrado ser dependiente tanto del cirujano como del volumen hospitalario (76).

Un paso añadido a la prostatectomía radical, independientemente de la técnica empleada, es la linfadenectomía extendida. Generalmente se acepta que la linfadenectomía proporciona información importante para estadificación y pronóstico que no puede ser igualada por ningún otro procedimiento disponible actualmente (77). El riesgo individual de encontrar ganglios positivos puede estimarse utilizando herramientas preoperatorias. Un riesgo de metástasis ganglionares superior al 5% (Nomograma de Briganti) (78) es indicación para realizar un muestreo nodal mediante una disección ganglionar extendida (78). La linfadenectomía extendida incluye la extirpación de los ganglios que recubren la arteria y la vena ilíaca externa, los ganglios ubicados dentro de la fosa obturadora craneal y caudalmente al nervio obturador, y por último los ganglios mediales y laterales a la arteria ilíaca interna.

En cuanto a las complicaciones asociadas a la técnica, el problema postoperatorio más común es la disfunción eréctil, pero otros problemas relacionados con la esfera sexual

a considerar incluyen la eyaculación seca propia tras la resección de las vesículas seminales, el cambio en la calidad del orgasmo y el dolor ocasional en el orgasmo. Algunos varones también se quejan de la pérdida de longitud del pene (79). La segunda complicación más frecuente es la incontinencia a largo plazo (80), pero también pueden ocurrir dificultades de vaciado asociadas con la contractura del cuello de la vejiga (1,1% tras cirugía laparoscópica) (81). Si comparamos técnicas laparoscópicas vs robóticas, no se han apreciado diferencias funcionales entre ambas (OR 1.08, IC 95%: 0.87-1.34).

#### 1.4.1.2.2. Radioterapia externa (EBRT)

El objetivo de este tratamiento, al igual que en la cirugía, es la erradicación del tumor. Existen distintos tipos de radioterapia externa. Podemos encontrar: la radioterapia de haz externo de intensidad modulada (IMRT) y arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT). Ambas emplean colimadores dinámicos de múltiples capas, que se adaptan automáticamente y continuamente a los contornos del volumen objetivo visto por cada haz. La ventaja de VMAT sobre IMRT son tiempos de tratamiento más cortos, generalmente de dos a tres minutos. Ambas técnicas permiten una mayor distribución compleja de la dosis a administrar dentro del campo de tratamiento y proporcionan curvas cóncavas de isodosis, que son particularmente útiles como un medio para preservar el recto.

Los planes de tratamiento deben cumplir con las restricciones de dosis preespecificadas para órganos críticos con riesgo de daño tisular normal. En la práctica diaria, se recomienda una dosis mínima de al menos 74 Gy para EBRT y HT, sin recomendaciones diferentes según el grupo de riesgo del paciente.

Una parte muy importante en esta modalidad de tratamiento es la adición de TDA. La combinación de RT con TDA - LHRH ha demostrado definitivamente su superioridad en comparación con la RT sola seguida por TDA diferida en la recaída, como se muestra en los ensayos fase III existentes (82), (83), (84), (85). El mensaje principal es que para el riesgo intermedio es óptimo durante una corta duración de alrededor de 6 meses, mientras que se necesita uno más largo, de alrededor de 2-3 años para pacientes de alto riesgo.

Una alternativa distinta dentro de la radioterapia es la braquiterapia. Podemos encontrar dos opciones:

- La braquiterapia de baja tasa de dosis utiliza semillas radiactivas implantadas permanentemente en la próstata. Hay un consenso sobre los criterios de elegibilidad para la monoterapia con braquiterapia de baja dosis (86): Etapa cT1b-T2a N0, M0; Grado ISUP 1 con <50% de núcleos de biopsia involucrados con cáncer o ISUP grado 2 con <33% de núcleos de biopsia involucrados con cáncer; un nivel inicial de PSA de <10 ng / ml; un volumen de próstata de <50 cm<sup>3</sup>; una puntuación de síntoma prostático internacional (IPSS) <12 y velocidad de flujo máxima > 15 ml / min en pruebas de flujo urinario.
- La braquiterapia de alta tasa de dosis utiliza una fuente radiactiva introducida temporalmente en la próstata para administrar radiación. La braquiterapia de alta tasa de dosis puede administrarse en fracciones únicas o múltiples y a menudo se combina con EBRT de al menos 45 Gy (87). La braquiterapia de alta dosis fraccionada como monoterapia se puede ofrecer a pacientes con bajo e intermedio riesgo de CP.

En cuanto a las complicaciones más frecuentes tras RT externa, el análisis de los resultados de toxicidad del ensayo de prueba para cáncer de próstata y tratamiento (ProtecT) (88) muestra que los hombres tratados con EBRT y 6 meses de TDA tienen toxicidad intestinal, incluyendo diarrea persistente, urgencia intestinal y / o incontinencia y sangrado rectal. En el caso de la braquiterapia, algunos pacientes experimentan complicaciones urinarias significativas después de la implantación, como la retención urinaria (1.5-22%), requiriendo RTUp posimplantación hasta en un 8.7% de los casos, e incontinencia (0-19%) (89). La morbilidad urinaria crónica puede ocurrir hasta en un 20% de los pacientes.

#### 1.4.1.2.3.Comparación de resultados entre cirugía vs radioterapia.

El ensayo ProtecT comparó PR vs EBRT (combinado con 6 meses de TDA) (90). En una mediana de seguimiento de 10 años, no hubo diferencias entre cirugía versus EBRT respecto a los resultados oncológicos. En cuanto a los resultados funcionales, el diagnóstico inicial se establece en pacientes cada vez más jóvenes, por lo que parece que es fundamental intentar garantizar resultados funcionales óptimos. La prostatectomía

radical genera mayor efecto negativo sobre la continencia urinaria y la función eréctil en comparación con la vigilancia activa y la radioterapia. Parece que la cirugía robótica ofrece mejores resultados funcionales, sobre todo respecto a la función eréctil. Los síntomas urinarios e intestinales son más pronunciados después de la radioterapia en comparación con otras opciones. Se debe advertir a los pacientes de los posibles resultados funcionales antes de elegir el tratamiento (91).

#### 1.4.1.3. Terapias en investigación en el cáncer de próstata localizado

Además de la PR, la EBRT y braquiterapia, han surgido otras modalidades como posibles opciones terapéuticas en pacientes con CP clínicamente localizado. Todas estas modalidades se han desarrollado como procedimientos mínimamente invasivos con el objetivo de proporcionar seguridad oncológica equivalente, toxicidad reducida y mejores resultados funcionales.

##### 1.4.1.3.1. Crioterapia

La crioterapia utiliza técnicas de congelación para inducir la muerte celular por deshidratación, lo que resulta en la desnaturalización de proteínas, ruptura directa de las membranas celulares por cristales de hielo, estasis vascular y microtrombos, produciendo finalmente el estancamiento de la microcirculación con apoptosis isquémica consecutiva (92). Se utilizan dos ciclos de congelación y descongelación bajo ecografía transrectal, lo que resulta en una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$  en la glándula media y en el haz neurovascular. Desde su inicio, la crioterapia se ha utilizado para el tratamiento de la glándula completa en el CP, ya sea como una opción de tratamiento primario o de rescate.

##### 1.4.1.3.2. Ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU)

HIFU consiste en ondas ecográficas enfocadas y emitidas desde un transductor, que causan daño tisular por efectos mecánicos y térmicos, así como por cavitación (93). El objetivo de HIFU es calentar tejidos cancerígenos por encima de  $65^{\circ}\text{C}$  para que sea destruido por necrosis coagulativa. Las desventajas de HIFU incluyen la dificultad para

lograr la ablación completa de la próstata, especialmente en las glándulas de más de 40 ml, y para apuntar a los cánceres en la zona anterior de la próstata.

#### 1.4.1.4. Recidiva tras tratamiento radical

Entre el 27% y el 53% de todos los pacientes sometidos a PR o RT desarrollan un ascenso de PSA (recurrencia del PSA). Mientras que un nivel de PSA en aumento precede universalmente a la progresión metastásica. Los facultativos que tratan a pacientes con recurrencia solo de PSA se enfrentan a un difícil conjunto de decisiones al intentar retrasar la aparición de la enfermedad metastásica y la muerte, evitando el sobretratamiento en pacientes cuya enfermedad puede que nunca afecte su SG o su calidad de vida.

El nivel de PSA que define el fracaso del tratamiento depende del tratamiento primario. Después de PR, el umbral que mejor predice metástasis adicionales es un PSA > 0,4 ng / ml en ascenso (94). Sin embargo, con el mayor acceso a las pruebas de PSA, un PSA en aumento muy por debajo de este nivel será motivo de preocupación para los pacientes. Después de la RT primaria, con o sin manipulación hormonal a corto plazo, la definición de la Conferencia de Consenso de Phoenix RTOG-ASTRO de recidiva bioquímica (con una precisión > 80% para fallo clínica) es cualquier aumento de PSA > 2 ng / mL más alto que el valor de PSA nadir, independientemente de la concentración sérica del nadir (95). Después de HIFU o crioterapia, no se han validado los puntos finales contra la progresión clínica o la supervivencia; por lo tanto, no es posible dar una recomendación firme de un umbral de PSA aceptable después de estos tratamientos locales alternativos (96).

Una vez que se ha diagnosticado una recaída de PSA, es importante determinar si la recurrencia se ha desarrollado en sitios locales o distantes. El riesgo de metástasis posteriores, específicas del CP, y la mortalidad general pueden predecirse por los factores clínicos y patológicos iniciales (Categoría T, PSA, grado ISUP) y cinética de PSA (PSA-DT e intervalo hasta recidiva de PSA) (96).

Para los pacientes con recidiva bioquímica después de la PR, se encontró que las

siguientes características estaban asociados con el pronóstico de la evolución de la enfermedad:

- Recidiva metastásica a distancia: márgenes quirúrgicos positivos, grado de ISUP patológico tras la PR alto, alto estadio pT, PSA-DT corto y PSA pre-RT alto.
- Mortalidad específica por cáncer de próstata: grado de ISUP patológico alto tras PR, intervalo corto para recidiva bioquímica y PSA-DT corto.
- Mortalidad general: alto grado ISUP patológico tras PR, intervalo corto hasta la recidiva bioquímica y corto PSA-DT.

Para los pacientes con recidiva bioquímica tras RT, las características condicionantes son:

- Recidiva metastásica distante: alto grado ISUP tras biopsia, estadio cT alto e intervalo corto a fracaso bioquímico.
- Mortalidad específica por cáncer de próstata: intervalo corto hasta recidiva bioquímica.
- Mortalidad general: edad elevada, alto grado ISUP tras biopsia, intervalo corto hasta recidiva bioquímica y PSA inicial alto (pretratamiento).

#### 1.4.1.4.1. Tratamiento tras recidiva bioquímica

##### 1.4.1.4.1.1. Radioterapia de rescate

La RT temprana ofrece la posibilidad de cura para pacientes con un PSA ascendente tras la PR. Los ensayos RAVES y RADICAL que evalúan la RT en pacientes post-PR con niveles de PSA superiores a 0.1-0.2 ng / mL mostró 5 años de ausencia de recidiva bioquímica y tasas de supervivencia sin recidiva del 88% (97), (98). Más del 60% de los pacientes que se tratan antes de que el nivel de PSA aumente por encima de 0,5ng/ml alcanzará un nivel de PSA indetectable (99), lo que corresponde a un 80% de posibilidades de estar libre de progresión a los 5 años (100). Se ha demostrado que la RT de rescate es efectiva principalmente en pacientes con un PSA-DT corto (101). La dosis administrada debe ser al menos de 66 Gy en fosa prostática, pudiendo añadir la base de las vesículas seminales, dependiendo de la etapa patológica en la que se encuentre el paciente, junto a TDA de 6 a 2 años en función de los factores de riesgo de recidiva (102).

#### 1.4.1.4.1.2. Prostatectomía radical de rescate

La PR de rescate después de la RT tiene la mejor probabilidad de lograr el control local en relación con otros tratamientos de rescate. Sin embargo, esto debe compararse con los posibles eventos adversos, que aumentan en comparación con la cirugía primaria debido al riesgo de fibrosis y la mala cicatrización de la herida debido a la radiación. Las tasas de supervivencia cáncer específica y SG a 10 años oscilaron entre 70-83% y 54-89%, respectivamente. El valor de PSA pre-PR de rescate y el grado ISUP de biopsia de próstata fueron los predictores más fuertes de la presencia de enfermedad confinada a órganos, progresión y supervivencia cáncer específica (103). En comparación con la PR abierta primaria, la PR de rescate se asocia con un mayor riesgo de estenosis anastomótica (47 vs. 5,8%), retención urinaria (25,3% frente a 3,5%), fístula urinaria (4,1% frente a 0,06%), absceso (3,2% frente a 0,7%) y lesión rectal (9,2 vs. 0,6%) (104).

#### 1.4.2. Cáncer de próstata avanzado

En los pacientes con tumores localmente avanzados, recurrentes o metastásicos, los objetivos de la terapia son prolongar la supervivencia, disminuir la progresión de la enfermedad y preservar la calidad de vida, pero no la curación (105).

La supresión androgénica es el tratamiento de elección en etapas avanzadas del cáncer de próstata y se puede realizar mediante varios enfoques terapéuticos diferentes, incluyendo estrógenos, la orquiectomía bilateral, la hormona luteinizante (LHRH) agonistas de la hormona liberadora gonadotropina, antagonistas de LHRH, antiandrógenos (antiandrógenos no esteroideos y los antiandrógenos esteroideos) e inhibidores de la 5-alfa reductasa (106). La deprivación de andrógenos se puede lograr suprimiendo la secreción de andrógenos testiculares o inhibiendo la acción de los andrógenos circulantes a nivel de su receptor. Estos dos métodos se pueden combinar para lograr lo que se conoce como bloqueo de andrógenos completo (CAB) utilizando los llamados antiandrógenos (107).



La inhibición de la señalización de andrógenos es la clave de la terapia de cáncer de próstata y sobre todo antes del desarrollo de la nueva fase denominada resistencia a la castración. Para conocer su historia natural es necesario tener presente el eje endocrino suprarrenal e hipotalámico-hipofisario-gonadal, que proporciona un marco conceptual para una comprensión de los enfoques terapéuticos frente a las vías de señalización androgénica.

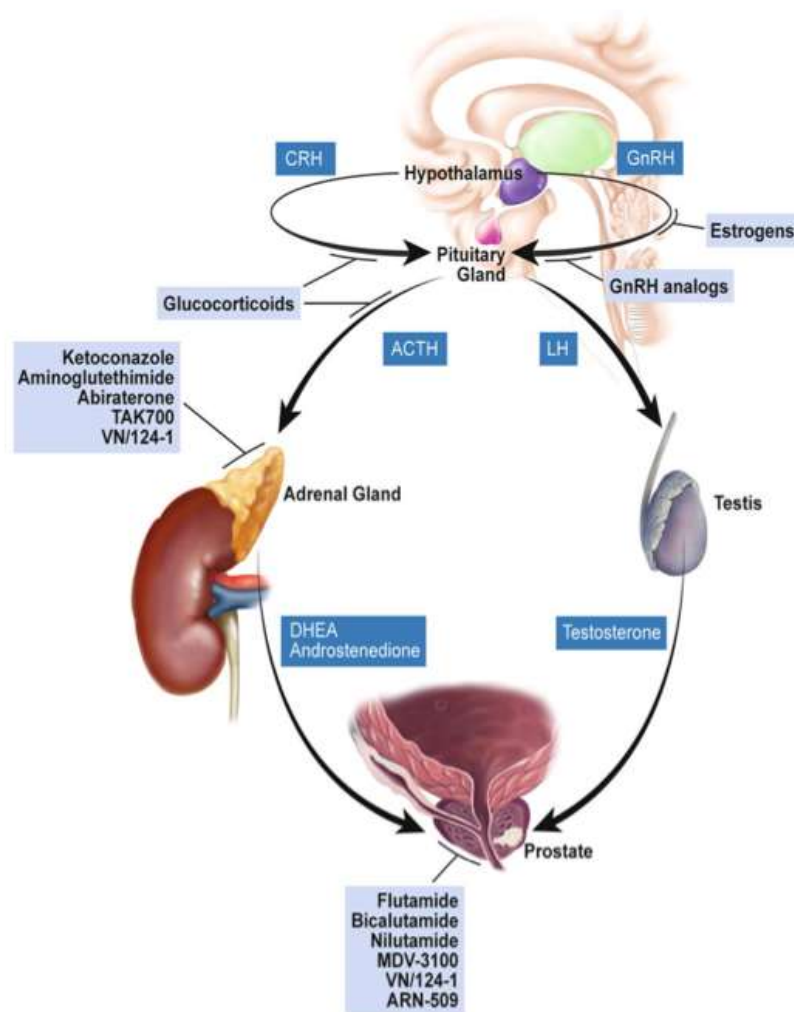


Figura 4. Eje endocrino suprarrenal e hipotalámico-hipofisario-gonadal (108). MDV - 3100: enzalutamida, VN/124-1: galeterone, TAK700: orteronel, ACTH: hormona adrenocorticotrópica, CRH: hormona moduladora de corticotropina, DHEA: dehidroepiandrostenediona, GnRH: hormona reguladora corticotropina, LH: hormona luteinizante.

La regulación de la producción de andrógenos por los testículos se origina en el hipotálamo, donde la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) conduce a la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) desde la hipófisis (Figura 4) (108). Bajo el efecto de LH, los andrógenos se producen en las células de Leydig de los testículos (más testosterona en suero) y la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por la 5 $\alpha$ -reductasa dentro de la próstata. Otra fuente de andrógenos circulantes son las glándulas suprarrenales, donde los andrógenos, dihidroandrosterona principalmente (DHEA), sulfato de DHEA y androstenediona se sintetizan en la zona reticular. El primer paso en la biosíntesis de esteroides es la formación de colesterol. El colesterol se convierte a continuación en pregnenolona y luego a progesterona. Las enzimas clave en la síntesis de andrógenos son las enzimas CYP17 (hidroxilasa CYP17, CYP17,20 liasa) localizados en las células de Leydig de los testículos y la zona fascicular y reticular de las glándulas suprarrenales (109).

Por tanto y de forma resumida, el crecimiento celular del cáncer de próstata es dependiente de andrógeno, y la evidencia muestra que el bloqueo androgénico puede impedir su progresión (110), esto puede lograrse con la castración quirúrgica o médica mediante el uso de terapia de deprivación androgénica (TDA). Los agonistas de la hormona liberadora de LH (LHRH) son el estándar de cuidado del bloqueo hormonal en la TDA (111), (112). Sin embargo, la TDA no es curativa, y la mayoría progresan a una etapa avanzada y tras un tiempo a una nueva etapa conocida como cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), definido clásicamente como:

- Tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas por al menos una semana, con dos incrementos del 50% sobre el nadir y siempre que este incremento de lugar a un PSA mayor de 2 ng/ml.
- Niveles de testosterona inferiores a 50 ng/dl ó 1.7 nmol/l.
- Progresión de lesiones óseas  $\geq 2$  en gammagrafía ósea o progresión de lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST.

El nivel de castración  $< 50$  ng / dL (1.7 nmol / L), se definió hace más de 40 años como límite hormonal para considerar al pacientes castrado andrológicamente. Pero este nivel se definió cuando las pruebas de testosterona eran menos sensibles. Los métodos

actuales han demostrado que el valor medio después de la castración quirúrgica es de 15 ng / dL (113). Por lo tanto, un nivel más apropiado debe definirse como <20 ng / dL (1 nmol / L). Esta definición es importante ya que se observan mejores resultados repetidamente con niveles más bajos de testosterona en comparación con 50 ng / dL (114). Sin embargo, el nivel de castración considerado por las autoridades reguladoras y en ensayos clínicos que abordan la castración en el CP sigue siendo el histórico <50 ng / dL (1.7 mmol / L).

En Europa, las directrices para el tratamiento del cáncer de próstata, incluyendo CPRC, se han desarrollado y publicado por la Asociación Europea de Urología (EAU) (115). Hasta 2012, lo único que disponíamos como tratamiento para esta etapa de la enfermedad era TDA, pero la hormonoterapia tiene sus limitaciones y el bloqueo completo no ha mostrado diferencias frente al simple como veremos a continuación.

Como se ha repasado anteriormente, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), también conocida como liberadora de hormona luteinizante (LHRH), es secretada por el hipotálamo y estimula los receptores de GnRH en la glándula pituitaria anterior para producir la hormona luteinizante (LH). La LH estimula la secreción de la testosterona por las células de Leydig en los testículos. Los niveles de testosterona ejercen una retroalimentación negativa sobre la pituitaria anterior e hipotálamo para completar el bucle. Las glándulas suprarrenales también secretan andrógenos, principalmente dehydroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por isoformas de la enzima 5-alfa reductasa en los tejidos periféricos, incluyendo el de próstata. La unión de DHT a los receptores de andrógenos y la posterior translocación del complejo desde el citoplasma al núcleo culminan en la transcripción de genes de andrógenos impulsada incluyendo codificación KLK3 para PSA. Dado el papel central jugado por los andrógenos en la fisiopatología de crecimiento de la próstata parece un objetivo lógico para la terapia inicial de cáncer de próstata y las investigaciones que la sucederán.

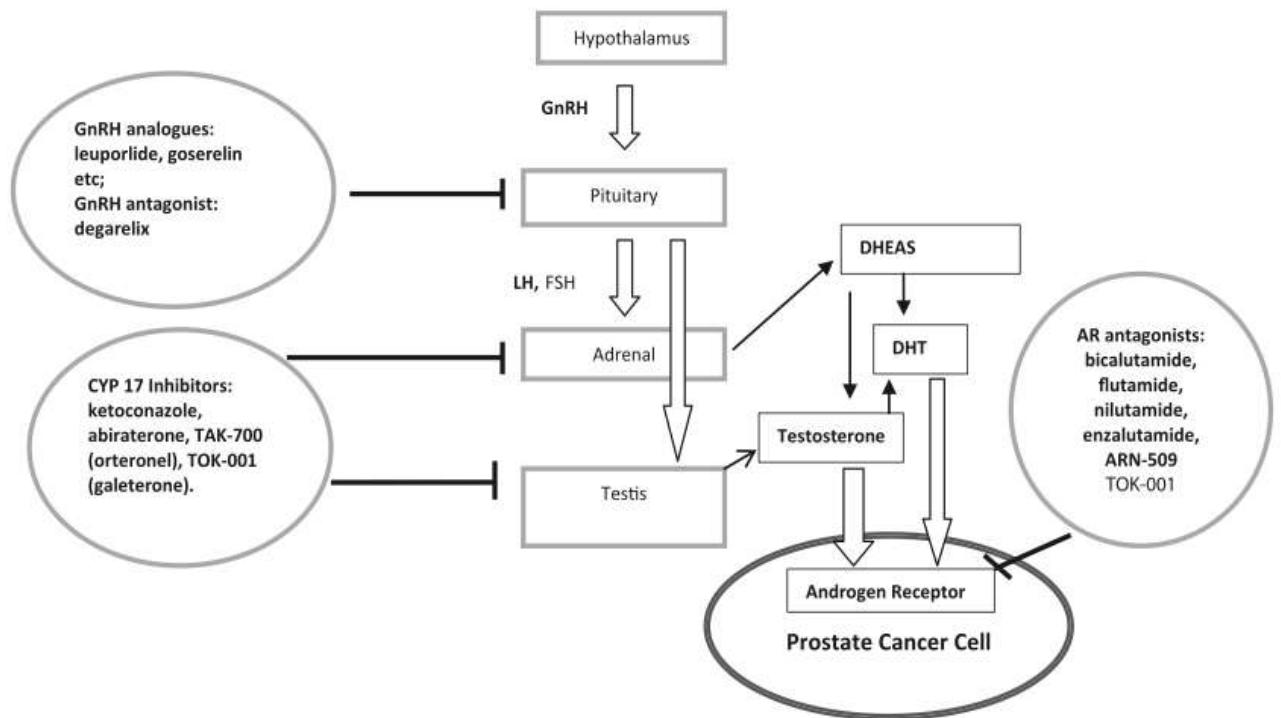


Figura 5. Eje hipotalámico – pituitario-adrenal- gonadal y lugares de acción de los distintos fármacos (115). Flechas gruesas denotan estimulación, flechas planas denotan inhibición y flechas delgadas denotan síntesis.

#### 1.4.2.1.Modalidades de privación de andrógenos

Los niveles circulantes de testosterona pueden reducirse mediante la inhibición de la síntesis de andrógenos gonadales por la castración quirúrgica o la castración médica (agonistas LHRH, antagonistas de LHRH, los estrógenos). Los fármacos bloqueadores de los receptores de andrógenos actúan a nivel del receptor de DHT en células de cáncer de próstata. Los inhibidores de la 5-alfa reductasa no tienen un papel probado en el tratamiento del cáncer de próstata, solo o en combinación (10).

##### 1.4.2.1.1.Castración quirúrgica

La castración quirúrgica elimina la fuente de la producción de andrógenos testicular. Esta intervención se ha utilizado con eficacia durante décadas y las directrices actuales siguen considerando la orquiectomía bilateral como "patrón oro"(111).

La castración quirúrgica por orquiectomía bilateral es un procedimiento quirúrgico simple, barato y prácticamente libre de complicaciones. Se realiza fácilmente bajo anestesia local y es la forma más rápida de alcanzar el nivel de castración y una mejoría sintomática en 24-48h, pero es irreversible (113). Su uso ha disminuido en los últimos años, dada su irreversibilidad y el impacto psicológico en comparación con la castración médica. En un estudio, sólo el 24% de los hombres se mostraron a favor de la orquiectomía sobre castración médica (116). Sigue siendo una opción rentable para los pacientes interesados.

#### 1.4.2.1.2. Bloqueo de andrógenos mediante tratamiento médico

Una técnica alternativa para la castración es el uso de fármacos que inhiben la producción de testosterona gonadal.

##### 1.4.2.1.2.1. Terapia estrogénica

Los estrógenos suprimen la testosterona a niveles de castración por inhibición por retroalimentación de la secreción de LHRH y tienen citotoxicidad directa sobre las células cancerosas. En una revisión de ensayos VACURG, dietilestilbestrol (DES) mostró actividad contra el cáncer de próstata, a la dosis efectiva de 3 mg al día, pero se asoció con toxicidad cardiovascular significativa y eventos tromboembólicos (117). Una ventaja de este tratamiento era la ausencia de pérdida ósea. Los estrógenos rara vez se utilizan en la actualidad por sus importantes efectos secundarios.

##### 1.4.2.1.2.2. Agonistas de LHRH

Los agonistas LHRH (por ejemplo, leuprorelina, goserelina, buserelina, triptorelina) son tan eficaces como la castración quirúrgica, y no hay diferencia en la supervivencia global entre los diferentes agonistas de LHRH (118). Estos medicamentos se recomiendan como opciones de tratamiento inicial estándar para los estadios avanzados de cáncer de próstata (111), (119). Los agonistas de la LHRH de acción prolongada son actualmente las principales formas de TDA. Estos análogos sintéticos de

LHRH, son administrados como inyecciones de depósito en una base de 1, 2, 3, 6 meses o anualmente. Los análogos de la LHRH o agonistas LHRH se unen a receptores en la hipófisis y tras un repunte transitorio inicial de aumento de la secreción de LH (efecto flare) durante un máximo de 2 semanas que conduce a un aumento de testosterona, causa un bloqueo de los receptores de LHRH, resultando en niveles más bajos de LH durante 3-4 semanas (120). Este repunte de testosterona puede conducir a efectos clínicos perjudiciales como aumento del dolor óseo, retención aguda de orina, insuficiencia renal obstructiva, compresión de la médula espinal y muerte cardiovascular debido al estado de hipercoagulación (121). Los pacientes en especial riesgo suelen ser aquellos con enfermedad ósea de alto volumen y sintomáticos. Un anti-andrógeno (bloqueo del receptor de andrógenos) se utiliza a menudo durante las primeras 4 semanas, 7-14 días antes de la administración del agonista de la LHRH para neutralizar el efecto flare. El nivel de castración generalmente se obtiene dentro de 2 a 4 semanas tras el inicio de los agonistas de LHRH.

Se ha reconocido que el uso de agonistas de LHRH se asocia a veces con escapes de testosterona en el que el nivel de testosterona aumenta de forma intermitente. Tales episodios de escape pueden ocurrir en 4-10% de los pacientes (122). Para la mayoría de ensayos clínicos, un nivel de testosterona en suero  $< 50$  ng / dl (1,735 nmol / L) se considera que es el rango castración. Aproximadamente el 10% de los hombres tratados con análogos de la LHRH no alcanzan los niveles de castración de testosterona (123). La obesidad podría contribuir a este fenómeno, posiblemente debido a los mayores niveles de testosterona total y libre (124). El cambio a un análogo de LHRH diferente, a un antagonista de LHRH o castración quirúrgica son opciones en estos pacientes, por lo que deberemos mantener un adecuado seguimiento en estos pacientes (125), (126).

En una serie de 162 hombres con cáncer de próstata metastásico, el 73,5% tenía un nivel de testosterona en suero de  $< 50$  ng / dl después de 6 meses de tratamiento con agonistas LHRH. Sin embargo, sólo el 28,4% tenían niveles de testosterona  $< 20$  ng / dl en el mismo punto del tiempo. En muchos estudios, el nivel de testosterona en suero después de 6 meses de tratamiento se correlaciona de forma independiente con la supervivencia (127), de ahí la importancia de mantener un buen control de la respuesta a la TDA.

#### 1.4.2.1.2.3. Antagonistas de LHRH

Los antagonistas de la LHRH son agentes más recientes, cuyo objetivo es bloquear los efectos hormonales en la glándula pituitaria. Si ofrecen ventajas sobre los agonistas LHRH aún no se ha determinado con la suficiente evidencia (111).

Los antagonistas de LHRH evitan la respuesta flare. Abarelix fue el primer antagonista de LHRH desarrollado y utilizado en la atención clínica (128). Fue retirado debido a una alta incidencia de toxicidades en el lugar de la inyección y el riesgo de anafilaxis. Degarelix fue aprobado sobre un estudio aleatorizado comparado con leuprolide, con el objetivo primario de obtener un porcentaje de pacientes con niveles de testosterona mantenidos en el rango de castración. Como era de esperar, no se observó la llamarada y los niveles de PSA disminuyeron más rápido con degarelix (129). Una revisión sistemática no mostró una diferencia importante entre los agonistas y el degarelix y destacó la escasez de datos sobre el tratamiento más allá de los 12 meses, así como la falta de datos de supervivencia (130).

#### 1.4.2.1.2.4. Bloqueo del receptor de andrógenos o antiandrógenos

Los antiandrógenos se clasifican como no esteroideos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida, enzalutamida, apalutamida) o antiandrógenos esteroideos (por ejemplo, acetato de ciproterona).

Los antiandrógenos no esteroideos incluyen flutamida (250 mg por vía oral tres veces al día), nilutamida (300 mg por vía oral diariamente durante 30 días, seguido de 150 mg al día por lo después) y bicalutamida (50 mg por vía oral diariamente) (120). Recientemente han sido publicadas otras moléculas de esta misma línea como es enzaltamida (160mg diarios), apalutamida (240mg diarios) y darolutamida (1200mg diarios) con un futuro muy prometedor.

Los antiandrógenos compiten con la testosterona y la dihidrotestosterona a nivel del receptor y por tanto inhiben el crecimiento de células del cáncer de próstata. Los

antiandrógenos no esteroideos pueden aumentar los niveles de LH y de testosterona que se convierte en estrógenos. Esto proporciona beneficios potenciales para la función sexual, pero también estimula la ginecomastia (126).

Los posibles efectos secundarios incluyen la toxicidad hepática, toxicidad gastrointestinal, y la ginecomastia. Nilutamida tiene toxicidades como neumonitis intersticial, y la intolerancia al alcohol. Un inconveniente de estas moléculas es su mecanismo de agonista-antagonista parcial. La bicalutamida a dosis de 50mg o 150mg diarios en caso de monoterapia, parece tener el perfil de toxicidad más seguro, siendo el síntoma más frecuente la ginecomastia y el dolor mamario. Una de sus principales beneficios es la ausencia de afectación ósea.

La enzalutamida es un inhibidor de molécula pequeña del receptor de andrógenos de última generación administrado por vía oral que está diseñado para superar la resistencia adquirida a los antiandrógenos no esteroideos de primera generación, incluyendo bicalutamida, nilutamida y lutamida [(131). A diferencia de la generación de la bicalutamida, la enzalutamida no promueve translocación de los receptores de andrógeno al núcleo celular y también evita la unión del receptor al ADN y a las proteínas coactivadoras de AR37.

La apalutamida es un agente antiandrógeno oral no esteroideo que se une directamente al dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos y evita la translocación del receptor de andrógenos, la unión al ADN y la transcripción mediada por el receptor de andrógenos (132).

La darolutamida es un anti-andrógeno no esteroideo novedoso que en comparación con los otros nuevos anti-andrógenos, presenta propiedades estructuralmente únicas y farmacocinética distinta. En particular, no cruza la barrera hematoencefálica, tiene una alta afinidad por los receptores de andrógenos y una baja afinidad por los receptores GABA y, por lo tanto, un menor potencial de interacciones farmacológicas. Ha sido aprobado por la FDA y la EMA para su uso en la fase de hormono-resistencia, con ensayos en curso para la fase hormono-sensible metastásica (133), (17).



El acetato de ciproterona es un antiandrogeno esteroideo sintético (en oposición a los antiandrógenos no esteroideos tales como la bicalutamida) que actúa como un antagonista en el receptor de andrógenos. También inhibe varias enzimas en la ruta de biosíntesis de esteroides (21-hidroxilasa y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa), inhibe la secreción de GnRH inducida de LH y es un débil agonista del receptor de progesterona y un débil antagonista del receptor de glucocorticoides. Toxicidades potenciales incluyen daño hepático, insuficiencia suprarrenal, ginecomastia, y la disfunción eréctil. Se usa en Europa como un anti-andrógeno en dosis de hasta 300 mg al día por vía oral. Se ha utilizado en Europa para mitigar los sofocos. Según los datos del Grupo de Colaboración para el cáncer de próstata Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG) sugieren que, en el subgrupo de siete ensayos con acetato de ciproterona analizados, los resultados con la deprivación de andrógeno combinado con el análogo (acetato de ciproterona, además de la castración) eran peores (5 años de supervivencia del 15,4%) en comparación con la castración sola (supervivencia a los 5 años 18.1 %) con respecto a la supervivencia global, log-rank  $p = 0,04$  (134).

#### 1.4.2.1.2.5. Inhibidores CYP – 17

El acetato de abiraterona es un inhibidor de CYP17 (una combinación de inhibición de 17 $\alpha$ -hidrolasa y 17,20-liasa) aprobado para la fase metastásica aún hormonosensible y la posterior fase de hormono-resistencia. Tras el bloqueo de CYP17, el acetato de abiraterona disminuye significativamente el nivel de testosterona intracelular al suprimir su síntesis a nivel suprarrenal y dentro de las células cancerosas (mecanismo intracrino). Este compuesto debe ser usado junto con prednisona / prednisolona para prevenir el hiperaldosteronismo inducido por fármacos (135).

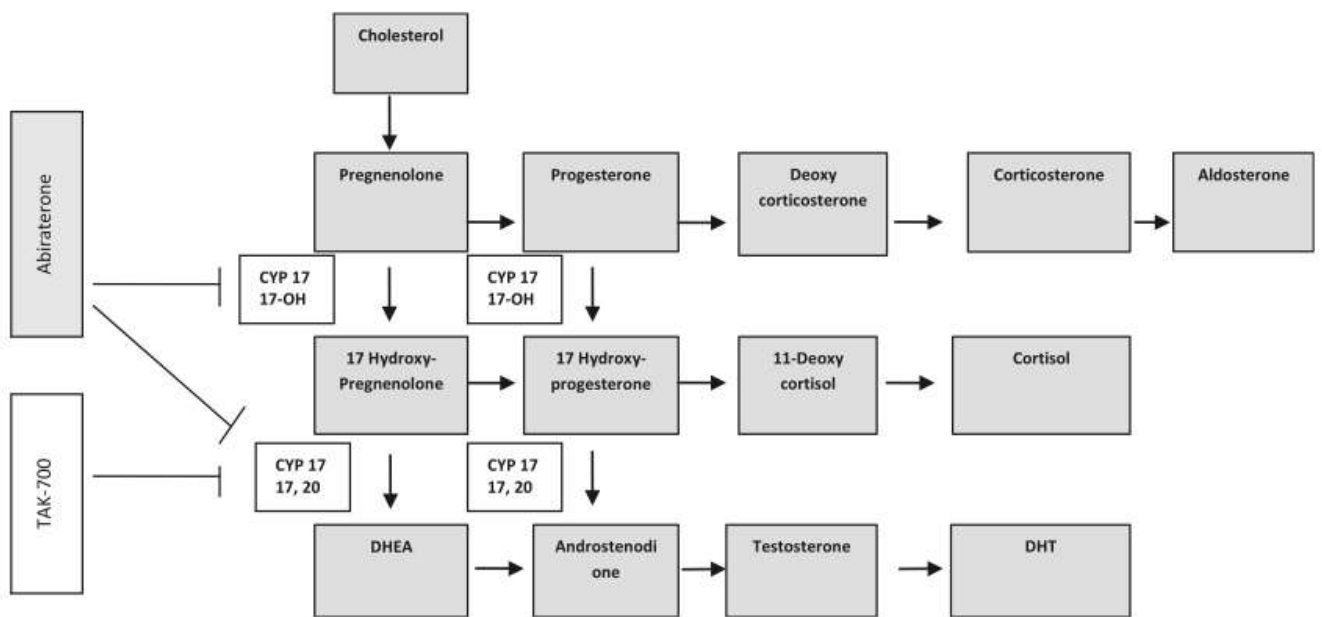


Figura 6. Vía de la síntesis de esteroides, lugar de acción de los inhibidores de abiraterona y TAK700, citocromo P450,  $\alpha$ hidroxilasa C17, 20 liasa (136).

#### 1.4.2.1.2.6.Ketoconazol

Al igual que la abiraterona, este fármaco utilizado por primera vez para el tratamiento de infecciones fúngicas, también bloquea la producción de andrógenos producidos en las glándulas suprarrenales, disminuyendo así los valores de testosterona. Actualmente en desuso ante las nuevas terapias disponibles más eficaces.

Estrógenos	DES
Agonistas LHRH	Acetato de Leuprolide Acetato de Goserelina Acetato de Histrelina Pamoato de Triptorelina
Antiandrógenos	Flutamida Bicalutamida Nilutamida Enzalutamida Apalutamida Darolutamida
Inhibidores CYP 17	Acetato de Abiraterona

Tabla 7. Terapias endocrinas disponibles para cáncer de próstata avanzado

#### 1.4.2.1.2.7. Bloqueo combinado de andrógenos

Las glándulas suprarrenales son una fuente extragonadal de andrógenos y pueden representar hasta el 45% de los andrógenos después de la orquiectomía. Combinando un bloqueo del receptor de andrógenos con un análogo de LHRH (BAC) podría en teoría proporcionar un mayor bloqueo a nivel de células cancerígenas. El ensayo fase III aleatorizado INT-0036 utiliza leuprolide y placebo con leuprolide y flutamida en 603 hombres con cáncer de próstata metastásico (137). La supervivencia libre de progresión (17 vs. 14 meses) y la supervivencia global (35 vs 29 meses) fueron mejores con bloqueo combinado de andrógenos ( $p = 0,039$  y  $0,035$ , respectivamente). Un análisis de subgrupos del INT-0036 sugirió un mayor beneficio a bloqueo androgénico completo en pacientes con grado mínimo de la enfermedad (definida como ausencia de afectación de órganos viscerales o metástasis óseas apendiculares). La supervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad mínima fue de 48 meses durante el tratamiento con la terapia combinada y 19 meses en leuprolide solo. Está claro, que la extensión de la enfermedad es un factor pronóstico de supervivencia en el cáncer de próstata metastásico.

Otros ensayos clínicos aleatorios han arrojado resultados contradictorios pero fueron heterogéneos en términos de uso de la orquiectomía, el análogo de LHRH específico y formulaciones anti-andrógenos usados. Un ensayo de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) con 30.853 pacientes comparan

goserelina con flutamida frente orquiectomía sola. En general la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de terapia de combinación (34,4 vs. 7,1 meses,  $p = 0,008$ ) (138). Otro estudio de fase III, mostró una ventaja en supervivencia global a la adición de nilutamida con la orquiectomía (37 vs 29,8 meses,  $p = 0,013$ ) (139). Por otro lado, INT-0105 no mostró una ventaja de supervivencia (34 vs. 30 meses,  $p = 0,14$ ) de la flutamida-orquiectomía, sobre la orquiectomía sola (140). Curiosamente, pocos ensayos utilizaron bicalutamida, el bloqueo más común del receptor de andrógenos en práctica clínica habitual.

Los metaanálisis se han llevado a cabo para aclarar el verdadero beneficio de bloqueo máximo de andrógenos. El PCTCG utilizó datos de 8275 pacientes (88% con enfermedad metastásica) tratados en 27 ensayos (incluyendo siete con acetato de ciproterona) comparando bloqueo androgénico combinado con la supresión gonadal sólo (141). La supervivencia global no fue diferente en los dos grupos, pero cuando se excluyeron los siete ensayos que utilizaron acetato de ciproterona, el bloqueo combinado mostró un beneficio de supervivencia global respecto a la monoterapia (supervivencia a los 5 años del 27,6 vs. 24,7%,  $p = 0,005$ ). Así pues, parece que la supervivencia global se puede mejorar en un 2-3% a los 5 años con deprivación de andrógenos combinado. Otro meta-análisis del Grupo Cochrane estima el beneficio de supervivencia global a los 5 años como 5% (142). Por lo cual en la mayoría de metaanálisis se demuestra una mejora modesta de 2% a 5% en 5 años en supervivencia con BAC sobre la castración, aunque con una mayor toxicidad (134), (143), (144).

Algunos ensayos que utilizan antiandrógenos esteroideos y no esteroideos y lo analizan por separado, BAC con antiandrógenos no esteroideos (flutamida y nilutamida) se asociaron con una disminución estadísticamente significativa del 8% en el riesgo de muerte en comparación con la castración sola (IC 95% 3- 13,  $p 0,005$ ), lo que equivale a un aumento de 2,9% en la supervivencia a los 5 años. Por otro lado, el uso de antiandrógenos esteroideos en BAC, en comparación con la castración sola, se asoció con un aumento del 13% significativa en el riesgo de muerte (IC 95% 0-27;  $p < 0,04$ ), así como una reducción del 2,8% en la supervivencia a los 5 años (145).

Por lo cuál el BAC debe ser considerado como una opción y discutir con los pacientes, que la mejora discreta en la supervivencia global puede ocurrir a costa de mayor toxicidad (119).

#### 1.4.2.1.2.8. Bloqueo androgénico periférico

El uso de antiandrógeno solo, sin la castración se ha revisado en un intento de evitar toxicidades relacionadas con la castración que afectan negativamente la calidad de vida. La bicalutamida a 150 mg al día se comparó con la castración en pacientes con cáncer avanzado de próstata (137). La supervivencia global fue inferior con bicalutamida en monoterapia [hazard ratio (HR) 1,30]. Existen escasos datos para los pacientes metastásicos tratados con antiandrógeno y un 5-alfa reductasa (146). Antiandrógenos novedosos como Enzalutamida son bloqueadores más potentes del receptor de andrógenos, y pueden justificar estudios para explorar su uso sin la castración. Sin embargo, en el momento actual, el bloqueo androgénico periférico solo sin la castración no se puede recomendar dada la evidencia disponible.

En una revisión actualizada de la Cochrane (106), que incluyó once estudios con 3060 participantes asignados al azar realizando una revisión sistemática y meta-análisis, mostraron que la monoterapia con antiandrógenos no esteroideos disminuye significativamente la supervivencia global y aumenta la progresión clínica, así como el fracaso del tratamiento. En el cáncer de próstata metastásico (CPM), el análisis de subgrupos mostró que los antiandrógenos no esteroideos, en comparación con la castración con análogos, era cada vez menos favorable para la supervivencia global y también aumentaron el riesgo de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos y ginecomastia dolorosa. Los efectos de esta monoterapia sobre la supervivencia cáncer específica y la progresión bioquímica siguen siendo poco claros.

#### 1.4.2.1.2.9. Terapia de privación temprana versus diferida después del diagnóstico de enfermedad metastásica

La privación de andrógenos inmediata es la práctica establecida ya que en algunos estudios muestran eficacia en prevenir una serie de complicaciones significativas, como la obstrucción urinaria, fractura patológica y compresión de la médula espinal que fueron más comunes con la terapia diferida (147).

#### 1.4.2.1.2.10. Terapia de privación androgénica intermitente versus continua

La terapia de privación de andrógenos constituye, en la mayoría de los casos, la primera línea de tratamiento para el CPM. Sin embargo, los efectos perjudiciales de la privación de andrógenos continua (CAD) son ampliamente conocidos y están relacionados con algún grado de deterioro en la calidad de vida. Los síntomas más frecuentes incluyen la disfunción sexual, fatiga, anemia, descenso en masa muscular y ósea, depresión, el metabolismo lipídico anormal con hiperlipidemia, disfunción cognitiva, desarrollo o empeoramiento del síndrome metabólico (148), (149), y aumento del riesgo cardiovascular (150), (151).

También puede conducir a la reducción en la densidad mineral ósea (DMO), lo que aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas (152). En tratamientos prolongados más de 1 año aumenta la tasa de pérdida de DMO por 5-10 veces y, en consecuencia, el riesgo de fracturas aumenta (153). La eficacia del BA intermitente comparada con BA continuo mostró resultados similares en supervivencia cáncer específica y supervivencia global (154), (155). El BA intermitente reduce la frecuencia de los sofocos y las disfunciones eréctiles, pero carece de los datos sobre el impacto en la densidad mineral ósea y la prevención de fracturas (156) aunque estudios recientes muestran que la DMO disminuye durante la supresión androgénica y aumenta durante la pausa en el tratamiento. Esto demuestra el beneficio de BA intermitente en la prevención de la osteoporosis, fracturas óseas patológicas y, posiblemente, las metástasis óseas.

Así, el impacto negativo de CAD en la calidad de vida, secundario a los efectos adversos de la deprivación hormonal sostenida, además de los costes de esta terapia, motivó el enfoque de tratamiento intermitente.

El retraso de la progresión de la enfermedad e intento de minimizar la toxicidad proporcionó el impulso para la investigación del uso de privación de andrógenos intermitente (IAD) en varios estadios clínicos del cáncer de próstata. El ensayo clínico más grande hasta la fecha para evaluar un enfoque intermitente en el cáncer de próstata metastásico fue el del Oncology Group (SWOG) 9346 estudio (INT-0162). El diseño del estudio fue el siguiente: 3.040 pacientes con enfermedad metastásica o recién diagnosticada con metástasis óseas, una puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2, y un PSA >5 ng / dL fueron tratados con deprivación androgénica completa utilizando goserelina y bicalutamida durante 7 meses. De éstos, 1.535 pacientes alcanzaron un PSA menor o igual a 4 ng / dL después de 6-7 meses de terapia, fueron aleatorizados a la CAD frente a la IAD. Los factores de estratificación fueron deprivación neoadyuvante o finasteride, estado funcional y la extensión de la enfermedad. En el brazo de terapia intermitente, se reanudó la terapia en base a los síntomas y PSA. El objetivo principal fue determinar si la supervivencia global en el grupo de terapia intermitente no fue inferior a terapia continua. El período de estudio fue a partir de mayo de 1995 hasta septiembre de 2008. En general, la supervivencia media para toda la población del estudio fue de 3,6 años, y el 17% estaban vivos a los 10 años (157). La mediana de supervivencia global fue de 5,8 años en el brazo CAD y 5,1 años en el brazo de la IAD. A los 10 años, la supervivencia global fue del 29% en los pacientes asignados al azar a CAD y 23% en los de la IAD. La diferencia fue más marcada en el análisis de subconjunto secundaria de los pacientes con enfermedad mínima medida. La mediana de supervivencia global de los pacientes con enfermedad mínima tratado con IAD fue de 7,1 años, y fue de 5,2 años para que la CAD. Por otro lado, para el subconjunto enfermedad extensa, IAD se asoció con una supervivencia global media de 4,4 años en comparación con los 5 años con CAD. El estudio también valida la respuesta del PSA a la privación de andrógeno como factor pronóstico en la enfermedad metastásica (158). En la actualidad, la terapia CAD persiste como el estándar de cuidado siempre teniendo en cuenta los factores individuales del paciente y sus preferencias. Los resultados para la variable principal de valoración indican que la supervivencia con la terapia intermitente no es comparable con la continua.

Dos revisiones sistemáticas recientes (159), (160), analizaron los resultados de estos estudios no aleatorios y los autores sugirieron que los mejores candidatos para la privación androgénica intermitente son los pacientes con recidiva bioquímica después de prostatectomía o radiación, sin evidencia de metástasis y con tumores ligeramente agresivos. Por otra parte, los pacientes con grandes volúmenes tumorales, ganglios linfáticos positivos y metástasis óseas, PSA > 100 ng / ml y un tiempo de duplicación de PSA corto, se tratan mejor con la deprivación continua.

La guía NICE en 2008 recomienda que la IAD puede ser ofertada a los hombres con cáncer de próstata metastásico informados de que no hay pruebas de largo plazo de su eficacia (33).

Actualmente, muchas guías de oncología no recomiendan el uso de la IAD para los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMHS) (119), pero es importante tener en cuenta que estas directrices se remontan a 2007. La Asociación Europea de Urología (EAU) afirma que la IAD se puede ofrecer a los pacientes con cáncer de próstata y ya no debe considerarse en proceso de investigación (111), (130).

En un artículo que realiza una revisión amplia de IAD frente a CAD muestra que: en general, goserelina fue el más utilizado LHRHa, seguido de leuprorelina. Sólo dos estudios (161), (162), (163) no solían emplear LHRHa u orquiectomía. Estos estudios utilizaron el acetato de ciproterona. En cuanto a la supervivencia general, los resultados refuerzan la eficacia equivalente de CAD y de la IAD, independientemente de los tratamientos anteriores.

En los tumores localmente avanzados y / o metastásicos, los mejores candidatos para la IAD son pacientes que alcanzan valores de PSA <4 ng / ml después de tiempo de inducción, además de pacientes con una menor carga de la enfermedad y sin comorbilidades.

En cuanto a la calidad de vida, las diferencias no fueron clínicamente significativa en la mayoría de los estudios. Pero se observó que las puntuaciones de actividad sexual parecían ser mayor en los pacientes tratados con la IAD, y la incidencia de sofocos fue menor.



Además, es importante señalar que la modalidad IAD ofrece un beneficio económico con la reducción de los costes farmacéuticos (164). Niraula et al., estima que los ahorros de costes mediana con IAD serían 48%. Hering et al. (165), demostró que el costo del tratamiento en el brazo IAD fue de aproximadamente un 50% menor que en el CAD en tratamientos superiores a 48 meses.

Por lo cual, la supervivencia global fue similar entre IAD y CAD en pacientes con cáncer de próstata no metastásico y localmente avanzado, recurrente o cáncer de próstata hormonosensible metastásico. Los datos sobre supervivencia cáncer específica son débiles y los beneficios de la IAD sobre este resultado siguen siendo inciertos. El impacto en la calidad de vida fue similar en ambos grupos, sin embargo, las puntuaciones de actividad sexual fueron mayores y la incidencia de sofocos fue menor en los pacientes tratados con IAD.

#### 1.4.2.1.11. Tratamiento estándar actual del CPM

Nuestra práctica estándar actual es comenzar en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico con el análogo de LHRH en combinación con un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida), seguido de una formulación de liberación prolongada de un análogo de LHRH sin antiandrógeno para evitar toxicidad a menos que el paciente tenga elevada carga tumoral y el bloqueo máximo sea bien tolerado. Complementamos todos los pacientes que inician la terapia de privación de andrógenos con el calcio (1.200 mg diarios) y vitamina D (por lo menos 800 UI al día) para contrarrestar la pérdida de densidad ósea. Obtenemos una densitometría ósea basal según National Comprehensive Cancer Network (NCCN) directrices y según esté clínicamente indicado posteriormente dependiendo de la presencia o ausencia de osteopenia u osteoporosis en la exploración basal. Utilizamos agentes óseos, como el ácido zoledrónico y denosumab sobre la base de las directrices de la NCCN, que se basan en la estimación del riesgo de fractura mediante la calculadora FRAX. Aconsejamos a todos los pacientes sobre el ejercicio y cumplimiento de la dieta para reducir el riesgo de efectos tóxicos del metabolismo de la privación de andrógenos

Por lo cual la castración quirúrgica o médica mediante análogo (incluida la fase inicial con bloqueo completo para evitar escapes) son las alternativas más eficaces para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata avanzado respecto a la supervivencia global, la evolución clínica, el fracaso del tratamiento y la interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos. Estos efectos fueron más pronunciados en los hombres con enfermedad metastásica. Los estudios sugieren que la detección temprana de la enfermedad avanzada en poblaciones específicas de pacientes, junto con opciones de tratamiento más nuevas, aumentará potencialmente el beneficio de la SG en estos pacientes, especialmente en correlación con marcadores predictivos mejorados para ayudar a guiar la selección del tratamiento (54).

#### 1.4.2.1.12.Efectos secundarios de la TDA

Desde el descubrimiento de la dependencia del CP al andrógeno en la década de 1940, la TDA ha sido el pilar del tratamiento de la enfermedad avanzada con un beneficio comprobado en supervivencia para disminuir la progresión de la enfermedad y reducir las complicaciones de la enfermedad metastásica. En los últimos 30 años, la administración repetida de agonistas o antagonistas de GnRH ha suplantado a la orquiectomía como la forma predominante de TDA. Después del inicio de TDA, los niveles de castración de testosterona se han definido históricamente como  $\leq 50$  ng/dL (1.73 nmol / L). Sin embargo, el nivel óptimo de castración no se ha determinado definitivamente de forma prospectiva (166). Debido a que es la columna vertebral de la terapia sistémica para el CP, es fundamental reconocer tanto los beneficios como las posibles complicaciones y los efectos negativos sobre la calidad de vida del paciente asociados con el tratamiento. Varias de las complicaciones médicas asociadas con el aumento de la morbilidad y la mortalidad deben ser informadas a pacientes que inicien la terapia (7).

##### 1.4.2.1.12.1.Disfunción metabólica y riesgo cardiovascular

Varios grandes estudios prospectivos basados en la población demuestran una asociación entre la exposición a TDA y el riesgo de diabetes, aumento del porcentaje de grasa corporal, hiperlipidemia y enfermedad cardiovascular (167), (168), (169), (170). La

prevalencia de un síndrome metabólico es mayor durante la TDA en comparación con los hombres que no la reciben (171). El uso de agonistas de GnRH parece aumentar la incidencia de diabetes en un 44%, enfermedad de las arterias coronarias en un 16%, infarto de miocardio en un 11% y muerte súbita cardíaca en un 16% en comparación con los controles (168). Se han propuesto estrategias preventivas como el manejo adecuado de la presión arterial, estrategias de dieta que fomenten la pérdida de peso y se adhieren a las pautas cardiovasculares, el fomento del ejercicio y el manejo adecuado de la diabetes como mecanismos para contrarrestar la morbilidad por eventos cardiovasculares excesivos. Se ha propuesto la metformina como un adecuado antidiabético oral, por su efecto sinérgico y posible aumento de SG en los pacientes con CP, pero no está indicado su uso fuera del aprobado como antidiabético.

Las anomalías lipídicas deben tratarse según las pautas habituales, y las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes deben ser seguidas por médicos de atención primaria para la detección, diagnóstico y tratamiento precoz. Varios ensayos examinaron si las estrategias de ejercicio pueden contrarrestar los efectos metabólicos de la TDA. Un metaanálisis reciente de 14 estudios (N = 1135) concluyó que el ejercicio mejoró la masa corporal grasa, la fuerza y resistencia muscular y el IMC, pero no tuvo impacto en los marcadores cardiometabólicos (172).

#### 1.4.2.1.12.2. Salud ósea

La exposición a TDA se asocia con una disminución significativa en la densidad mineral ósea (hasta 5–10% dentro del primer año de tratamiento) y un mayor riesgo de fractura (173). La pérdida de densidad mineral ósea se debe al efecto del bajo nivel de estrógenos en el remodelado óseo que cambia el equilibrio entre la formación de hueso y la resorción en la dirección de la resorción, así como los efectos indirectos de la pérdida muscular. Los eventos relacionados con el esqueleto (SRE) son una fuente importante de morbilidad y aumento de la mortalidad en hombres con CP, y pueden ser particularmente perjudiciales en hombres mayores que tienen un mayor riesgo de osteoporosis y caídas. El tratamiento con el ácido zoledrónico bisfosfonato o denosumab, un anticuerpo monoclonal humano contra el receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ Blig, que bloquea la

maduración de los osteoclastos, mejora la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fractura por fragilidad en hombres con osteoporosis y tratados con TDA (174). Sin embargo, estos agentes no previnieron los SRE ni retrasaron la progresión de la enfermedad en estudios prospectivos de hombres con CPMHS. Un ensayo aleatorizado de fase 3 que incluyó el uso inicial de ácido zoledrónico durante 2 años en hombres con CPMHS, pacientes con CP con ganglios afectos o alto riesgo local y pacientes con recidiva hormonossensible dentro de los 3 meses posteriores al inicio de TDA no mejoraron la supervivencia global ni redujeron la tasa de SRE (175). Además de la suplementación con vitamina D y calcio para todos los hombres con TDA, debemos tratar con denosumab (60 mg por vía subcutánea cada 6 meses), ácido zoledrónico (5 mg por vía intravenosa anualmente) o alendronato (70 mg oralmente semanal) para los hombres con un riesgo de fractura de cadera de 10 años  $\geq 3\%$  basado en el algoritmo de la Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura (FRAX) lanzado por la Organización Mundial de la Salud para reducir el riesgo de fractura por fragilidad (176). También se debe obtener una exploración de la densidad mineral ósea basal en estos hombres de alto riesgo con exploraciones de vigilancia después de 1 año de terapia para hombres en TDA a largo plazo para evaluar el riesgo de fractura por fragilidad de un individuo durante el tratamiento.

#### 1.4.2.1.12.3.Efectos cognitivos

Varios estudios han establecido que los andrógenos, específicamente la testosterona y sus metabolitos, juegan un papel importante en el mantenimiento de la función cognitiva (177), (178). Los estudios prospectivos que examinan el impacto de la TDA en la función cognitiva han demostrado resultados contradictorios. Un estudio prospectivo de 78 pacientes con CP localmente avanzado o metastásico en tratamiento con TDA continua durante 12 meses identificó déficits significativos en la función cognitiva en el dominio del lenguaje, memoria a corto plazo, flexibilidad mental y control inhibitorio (179). Sin embargo, un estudio de Alibhai et al. en el cual inscribieron a 241 hombres con CP tratados con TDA, CP y sin TDA, o controles sanos sin CP, no encontraron una asociación entre TDA y cambios significativos en la función cognitiva a lo largo del tiempo en comparación con los controles sanos (180). Actualmente, la

evidencia no es concluyente con respecto a la asociación entre TDA y la disminución de la función cognitiva.

#### 1.4.2.2. Quimioterapia en cáncer de próstata avanzado

El tratamiento del CPM inicial debe ser el bloqueo hormonal, pero algunos estudios investigan el efecto de poder introducir precozmente la quimioterapia sobre el pronóstico de la enfermedad. El objetivo sería atacar los clones testosterona independientes de inicio y permitir que el efecto de la TDA actúe más tiempo. Varios mecanismos desconocidos podrían estar presentes en los tumores de próstata antes de la castración, incluso en períodos anteriores de enfermedad metastásica indetectable, lo que podría determinar cierta respuesta a la TDA y al desarrollo de la resistencia a la castración. Por lo tanto, esta podría ser la razón por la cual algunos pacientes con enfermedad hormonosensible podrían beneficiarse de la quimioterapia en combinación con la terapia endocrina (181).

Los primeros estudios de quimioterapia combinada con TDA no mostraron un beneficio sobre la SG. Esto se debió en parte a la toxicidad y la falta de agentes activos, incluyendo ketoconazol, doxorubicina, vinblastina y estramustina (182). Estos agentes no confieren beneficios, y 51% de los pacientes habían experimentado efectos adversos de grado 3 o peor eventos. Otros medicamentos evaluados tampoco mostraron ningún beneficio, incluyendo mitomicina, ciclofosfamida, epirubicina y buorouracilo (183). Solo en 2004, después de que la quimioterapia con docetaxel se pudo demostrar una mejora de la supervivencia en pacientes con CPRC (184). Los investigadores consideraron agregar este tratamiento específico cuando se inició TDA en pacientes con CPMHS.

El ensayo TAX327 demostró inicialmente una mejora significativa en la supervivencia global de docetaxel en comparación con mitoxantrona (18,9 vs 16,5 meses,  $p = 0,009$ ) en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) (184). Este hallazgo puso sobre la mesa el posible uso de quimioterápicos en etapas avanzadas del cáncer de próstata y fue uno de los trabajos pioneros que dieron lugar a posteriores ensayos de gran relevancia terapéutica y de uso clínico. Docetaxel fue el primer fármaco que mostró un beneficio de supervivencia en mCRPC y se estableció

como el estándar de cuidado para los pacientes en este perfil. Recientemente, el lugar de docetaxel en el tratamiento de mCRPC ha sido puesto en duda por varios tratamientos más novedosos, con un menor perfil de toxicidad y manteniendo el beneficio existente en supervivencia. Estos incluyen acetato de abiraterona, enzalutamida, sipuleucel-t, radio-223 y cabazitaxel (185), (186), (187), (188), (189), (190), (191).

El ensayo GETUG-AFU 15 fue el primer estudio de fase III que investigó 9 ciclos de docetaxel para CPMHS [Gravis, K. Fizazi, F. Joly, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14 (2013), pp. 149–158]. En este ensayo, la mediana de supervivencia global no mejoró (HR 1.01,  $p = 0.9$ ), y hubo un aumento en la morbilidad del tratamiento asociado con la quimioterapia. Los análisis post-hoc de estos datos sugirieron una tendencia hacia un beneficio de supervivencia en hombres con CPMHS de alto volumen, aunque este estudio no fue capaz de detectar esta ventaja (HR 0,78,  $p = 0,14$ ) (192).

El estudio CHAARTED fue diseñado para pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMHS) de forma específica. Su hipótesis es que la adición de docetaxel a TDA mejoraría la supervivencia global (193), 790 hombres fueron escogidos de forma aleatoria, entre julio de 2006 y noviembre de 2012, para recibir seis ciclos de docetaxel (75 mg / m<sup>2</sup> cada 21 días) en combinación con TDA o TDA sola. Los pacientes se estratificaron por volumen de la enfermedad con la enfermedad de "alto" volumen, que se define como metástasis viscerales y / o cuatro o más metástasis óseas con al menos una más allá del esqueleto axial. Los pacientes también fueron estratificados según la edad ( $\geq 70$  vs  $< 70$  años), el estado del ECOG (0-1 vs 2), bloqueo androgénico combinado  $> 30$  días (sí vs no), la duración de la terapia hormonal adyuvante previa ( $> 12$  vs  $\leq 12$  meses) y el uso concurrente de bisfosfonatos (sí vs no). El punto final primario fue la supervivencia global y los criterios secundarios fueron el tiempo hasta CPRC (radiográfica, la progresión bioquímica o en síntomas), tiempo hasta progresión (progresión radiográfica o sintomática), tasa de próstata antígeno específico (PSA)  $< 0,2$  ng / ml a las 6 y 12 meses, la tolerabilidad del tratamiento y calidad de vida.

El objetivo primario fue conseguido con mejora en la mediana de la supervivencia global de 13,6 meses (57,6 vs 44,0 meses, [HR]: 0,61;  $p = 0,0003$ ) en pacientes de “alto volumen metastásico” en tratamiento con docetaxel ( $n = 514$  [65% del total]). En los pacientes con enfermedad de “bajo volumen” la supervivencia global no se muestra superior en ninguno de los grupos, HR: 0,63 (IC 95%: 0,34 a 1,17,  $p = 0,1398$ ).

La combinación de docetaxel y TDA también lograron todos los puntos finales secundarias con un aumento en el número de pacientes con PSA  $<0,2$  ng / ml a los 6 meses (27,5 vs 14%,  $p <0,0001$ ) y 12 meses (22,7 vs 11,7% ,  $p <0,0001$ ), así como un aumento de la mediana de tiempo hasta CPRC (20,7 vs 14,7 meses,  $p <0,0001$ ) y un aumento del tiempo medio de progresión clínica (32,7 vs 19,8 meses,  $p <0,0001$ ). La mayoría de los pacientes (87,5%) completaron los seis ciclos de docetaxel, que fueron razonablemente bien tolerados. Las toxicidades más relevantes Grado 3 o 4 fueron neutropenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia febril, en 12, 1,  $<1$  y 6% de los pacientes respectivamente.

CHAARTED no es el único estudio que ha examinado el papel de docetaxel en combinación con TDA en CPMHS. Uno de los brazos del estudio STAMPEDE (194), se encargó de combinar docetaxel junto a TDA vs solo TDA en pacientes con CPM de novo. Obtenido mejoría en los endpoints estudiados como la SG. Los hombres con CP localmente avanzado o CPMHS que recibieron docetaxel tuvieron una supervivencia media de 81 meses en comparación con 71 meses para los controles (HR0.78,  $p = 0.006$ ). La mediana de supervivencia libre de progresión también mejoró con docetaxel de 20 a 37 meses (HR 0,61,  $p <0,001$ ). Aunque el ensayo STAMPEDE no estratificó sus resultados por la carga metastásica, el subgrupo de análisis demuestra que la mejora en la supervivencia asociada con docetaxel es significativa en el contexto de CPMHS pero no para los hombres con enfermedad localmente avanzada, aunque el último análisis tiene poca potencia. Además de aportarnos resultados de supervivencia, junto con los estándares de tratamiento actuales, nos facilita posibles factores asociados con el pronóstico, como son el ECOG, la edad, la puntuación Gleason y la distribución de metástasis.

Existen por tanto, estudios muy recientes con datos contradictorios. Las diferencias observadas pueden deberse al pronóstico subyacente de los pacientes en cada

estudio. La mediana de la supervivencia global del grupo que sólo fue tratado con TDA en CHAARTED fue de 44 meses (32,2 meses en el grupo de alto volumen) en comparación con 54,2 meses en el ensayo GETUG. Aunque no hay un equivalente directo en GETUG, el 22% de los pacientes estaban en un subgrupo de mal pronóstico que tenía una supervivencia global de 36,6 meses. Esto es similar al pronóstico del grupo de volumen alto en CHAARTED (65% de los pacientes estaban en el grupo de alto volumen). Aunque el ensayo GETUG no mostró un beneficio de supervivencia con la adición de docetaxel, sí demostró beneficio en términos de retrasar la progresión bioquímica y clínica que fueron de magnitud similar a la observada en el estudio CHAARTED.

Además, un análisis de los resultados informados por los pacientes del ensayo CHAARTED demostró que si bien la calidad de vida general fue peor a los 3 meses para los hombres que recibieron terapia quimiohormonal en comparación con el TDA estándar, la calidad de vida a largo plazo a los 12 meses fue superior en los pacientes que recibieron terapia quimiohormonal. Sin embargo, ninguna de las diferencias en estos puntos de tiempo alcanzó el umbral para una mínima diferencia clínicamente significativa (195). Por lo tanto, 6 ciclos de docetaxel con TDA es un estándar de atención para los hombres con CPMHS que están lo suficientemente saludables como para recibir quimioterapia, y la mayoría de los facultativos utilizan la terapia quimiohormonal principalmente en hombres con enfermedad metastásica de alto volumen. De ahí, la importancia de identificar a los pacientes con enfermedad de volumen "alto" ya que esto define a los pacientes que se benefician de la quimioterapia hormonal temprana (196).

#### 1.4.2.2.1. Resumen del tratamiento con quimioterapia del cáncer de epróstata

-Tras la progresión en CPM y con varios agentes activos para CPRC, la actividad y la toxicidad de cada uno de estos tratamientos que se administran con TDA será crítico en la definición de la secuencia más activa y mejor tolerada.

-CHAARTED demuestra que la adición de docetaxel a TDA en pacientes con alto volumen metastásico de CPMHS fue bien tolerado y dio lugar a una mejora en la supervivencia global.



-Destacar el importante papel que juega la carga tumoral como factor pronóstico en los pacientes con CPM, el cuál debería ser apoyado por otros biomarcadores moleculares biológicos y clínicos.

#### 1.4.2.3. Tratamiento hormonal de última generación disponible para CPMHS

Actualmente disponemos de varias hormonas de última generación que tras recientes estudios han emergido como tratamiento para el CPMHS. La mayoría de ellas ya habían sido aprobadas para el uso del CPRCm con un adecuado perfil de seguridad. El brazo G en el ensayo STAMPEDE evaluó si la adición de abiraterona y 5 mg de prednisolona además de TDA beneficiaría a los hombres con CPHS (194). A los 3 años de seguimiento, la supervivencia general fue del 83% en el grupo de combinación en comparación con el 76% en el grupo de TDA más placebo (HR 0,63,  $p < 0,001$ ), un efecto que se confirmó en los 1001 hombres con CPM (HR 0,61, 95 % CI 0.49–0.75). El ensayo LATITUDE fue un estudio multinacional de fase 3 que incluyó pacientes con CPMHS de alto riesgo de 235 localizaciones en 34 países (135). A diferencia del brazo G de STAMPEDE, LATITUDE requería que todos los participantes tuvieran un CPMHS de alto riesgo definido por al menos dos de los siguientes criterios: Gleason  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  metástasis óseas o la presencia de metástasis viscerales. La supervivencia a tres años fue del 66% en el grupo de combinación y del 49% en el grupo ADT más placebo, produciendo un riesgo relativo de muerte casi idéntico al observado en el ensayo STAMPEDE (HR 0.62,  $p < 0.001$ ), los ensayos LATITUDE y STAMPEDE demostraron mejoras en la progresión radiológica, la progresión del PSA y la mortalidad específica por CP. Un metanálisis de estos dos ensayos demostró una mejora en la supervivencia asociada con la abiraterona además de TDA versus TDA solo (HR 0,62,  $p = 0,55$ ) [Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017(84): p. 88–101. ]. El análisis también sugirió que no había una diferencia en el beneficio según la puntuación de Gleason, el estado de rendimiento o el estado nodal. Además, los análisis post hoc del ensayo LATITUDE demostraron que la abiraterona era eficaz en hombres con baja o alta carga de enfermedad según los estándares CHAARTED (HR 0.66,  $p = 0.041$  y HR 0.54 (IC 95% 0.41–0.70), (197).

Los resultados informados por los pacientes del ensayo LATITUDE demostraron que la abiraterona se asoció con una mejoría en el tiempo hasta la progresión del dolor (HR 0,63,  $p < 0,001$ ), más tiempo para empeorar la intensidad de la fatiga (HR 0,65,  $p = 0,001$ ) y más tiempo hasta el deterioro del estado funcional (HR 0,85,  $p = 0,032$ ) (198). La abiraterona obtuvo la aprobación de la FDA en febrero de 2018 para el tratamiento de CPMHS de alto riesgo, ampliando su indicación más allá de la aprobación de 2012 para CPRCm.

Otra de las moléculas disponibles es la enzalutamida. El ensayo ARCHES es un ensayo internacional aleatorizado fase 3 en el que los hombres con CPMHS fueron tratados aleatoriamente para recibir tratamiento con TDA más enzalutamida o placebo (199). Aproximadamente el 18% de los pacientes de cada brazo también recibieron tratamiento con docetaxel además de TDA. El estudio cumple con el objetivo primario de prolongar la supervivencia libre de progresión radiográfica, con una HR 0,39 (IC 95%: 0,30 a 0,50) a favor del brazo de enzalutamida, tanto en pacientes con baja como alta carga tumoral según criterios Chaarted. Los datos de supervivencia general aún no están disponibles.

El estudio TITAN es un ensayo de fase 3 internacional separado que asigna al azar a hombres con CPMHS para el tratamiento con TDA con o sin apalutamida, un nuevo antiandrógeno. Sus resultados revelaron alcanzar el objetivo principal de mejorar la supervivencia libre de progresión radiográfica y la supervivencia general (198).

En los próximos años verán la luz ensayos en marcha con nuevos tratamientos que seguirán aumentando nuestro arsenal terapéutico y nos brindarán la oportunidad de llevar a cabo un tratamiento individualizado en función de las características individuales de cada paciente. Algunos de estos nuevos ensayos en proceso son (3).

- El ensayo PEACE-1 es un estudio prospectivo controlado aleatorio de cuatro brazos. Ensayo en el que 916 hombres con CPMHS son asignados al azar a cuatro posibles brazos y tratados con TDA y docetaxel con o sin abiraterona y con o sin radioterapia dirigida al tumor primario (NCT01957436).

- El ensayo STAMPEDE continúa agregando brazos de tratamiento que incluyen el brazo J: combina abiraterona con enzalutamida, brazo K: investigando TDA + metformina, y evaluación del brazo L: estradiol transdérmico

- Darolutamida es un antiandrógeno novedoso, estructuralmente distinto de enzalutamida y tiene una mayor afinidad por los receptores androgénicos que enzalutamida o apalutamida. Un estudio de fase I / II de darolutamida en hombres con CPRC metastásico (ARADES) mostró que tenía seguridad y toxicidad adecuadas. En 2019 un ensayo prospectivo aleatorizado fase 3 publicado (ARAMIS) mostró que los hombres con CRPC no metastásico tratados con darolutamida tuvo una mediana de supervivencia libre de metástasis de 40,4 meses en comparación a 18,4 meses con placebo (HZ 0.41, IC 95% 0.34-0.50, P <0,001). Darolutamida también demostró beneficios sustanciales en todos los endpoints secundarios, incluida la SG, el tiempo hasta la progresión del dolor, tiempo para la quimioterapia citotóxica y tiempo para un evento óseo sintomático. El ensayo ARASENS está aleatorizando a 1300 hombres con CPMHS que reciben TDA más docetaxel con o sin darolutamida (NCT02799602), y se espera que los resultados vean la luz en 2022.

- Orteronel (TAK-700) es un nuevo inhibidor reversible de CYP17 con afinidad más específica para 17,20 liasa que acetato de abiraterona. Orteronel ha demostrado previamente que inhibe la testosterona y producción de sulfato de deshidroepiandrosterona, por lo que reduce los niveles de PSA en pacientes con CPRC metastásico. En un estudio de fase II en pacientes no metastásicos, los pacientes con CPRC mostraron que orteronel resultó en una reducción del PSA de más del 30%. Actualmente hay un ensayo llamado SWOG 1216 en curso, es un ensayo clínico fase III que ha completado la aleatorización de 1304 pacintes con CPMHS en tratamiento con TDA y orteronel o bicalutamida, con el objetivo primario de la SG.

- Un estudio que evalúa el papel de Rucaparib, un inhibidor de poli-ADP ribosa de la polimerasa (PARP) en pacientes con ADN de línea germinal que repara mutaciones genéticas, el ensayo (TRIUMPH) (NCT03413995) en marcha para pacientes CPRCm.

- También hay estudios que evalúan el papel de la inmunoterapia en el desarrollo del CPMHS, incluida la función de Ipilimumab y un antagonista de LHRH (Degarelix) (NCT02020070), la combinación de docetaxel con ipilimumab y nivolumab (NCT03879122), y la combinación de docetaxel con la vacuna PROSTVAC (NCT02649855) y (NCT03532217).

- Un estudio de fase 2 está evaluando el papel de Cemiplimab (REGN-2810), un anticuerpo monoclonal, en CPMHS (NCT03951831).

### 1.5. Historia natural del cáncer de próstata

Hace unos años, pensábamos que el CP era una simple entidad dependiente de andrógenos, que los pacientes era homogéneos una vez llegados a la fase hormonosensible o que una vez llegados a la fase de resistencia a la castración ya no había nada más que hacer por el paciente. Pero la historia natural del CP está desarrollándose en las últimas décadas a una velocidad vertiginosa con las nuevas investigaciones, abriendo unas expectativas de futuro enormes para la supervivencia de nuestros pacientes. Esto es en parte debido a que la enfermedad es heterogénea (200). Cada paciente tiene distintas características que lo hace distinto de otras fases de la misma enfermedad o de otros pacientes en su misma fase. Siendo así, se podría detectar tumores de menor grado y bien diferenciados que tienden a tener un curso más prolongado y tumores de alto grado que progresan más rápidamente a fase metastásica (201). Un análisis combinado de 6 estudios no aleatorios encontraron que los tumores bien diferenciados arrojan una tasa de supervivencia cáncer específica a los 10 años del 87%, pero aquellos de alto grado o peor diferenciados asocian una tasa de supervivencia del 34% (202).

La historia natural de la enfermedad, clásicamente se ha clasificado en dos escenarios distintos de inicio, el paciente sin metástasis y el paciente que ya en el diagnóstico inicial esta diseminado (203).

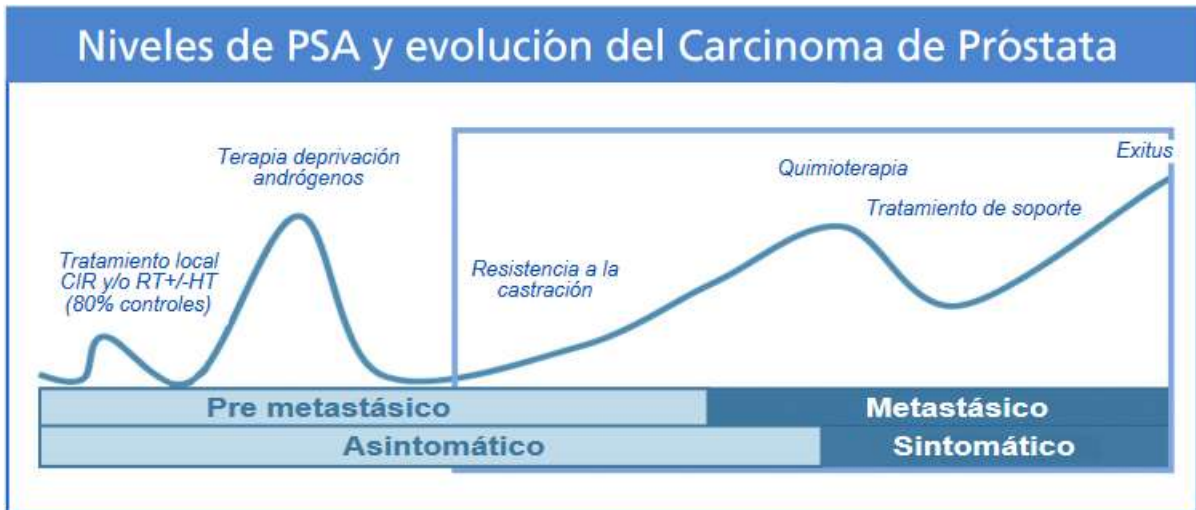


Figura 7. Gráfica clásica de la evolución natural del cáncer de próstata (203).

CIR: cirugía, RT: radioterapia, HT: hormonoterapia.

En su fase localizada la progresión es lenta durante los primeros 10 – 15 años tras el diagnóstico (204). Las tasas de progresión y muerte CP específicas varían de forma considerable en función del estadio en el momento del diagnóstico, así mismo en su fase localizada el riesgo de progresión y supervivencia disminuye sustancialmente a los 15 - 20 años tras el diagnóstico (45.0% a los 15 años y 36.0% a los 20 años), también lo hace la supervivencia libre de metástasis (de 76% a 51.2%) y las tasas de supervivencia CP específicas (de 78.7% a 54.5%), debido a un aumento en la tasa de mortalidad observada tras los primeros 15 años de seguimiento (204), (109). Estos resultados ayudan a entender la historia natural del CP y crear estrategias para prevenir o reducir el riesgo de progresión, que podrían alterar el curso natural de la enfermedad (205).

Desde la década de 1940, la comprensión de la patogénesis del cáncer de próstata y la influencia hormonal en el desarrollo de las terapias ha experimentado una importante transformación. La progresión a CPRC se debe al inicio de una serie de mecanismos de resistencia inducidos por el proceso selectivo de la terapia endocrina. La castración puede inducir la selección clonal y el posterior crecimiento de clones celulares independientes de los andrógenos (181). Las nuevas investigaciones han identificado múltiples mecanismos subyacentes de resistencia a la castración que han hecho surgir nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a estos mecanismos, incluyendo la inhibición de

andrógenos con agentes de elevada potencia, nuevos citotóxicos y terapias dirigidas frente al hueso. A pesar de estos avances, la curación sigue siendo un objetivo difícil de alcanzar.

El primer artículo que nos habla sobre esta dependencia hormonal tiene lugar en 1941, por los Dr. Huggins y Hodges que fueron los primeros en demostrar que la castración induce una paliación significativa en el cáncer de próstata metastásico (206). Desde entonces, la inhibición de la síntesis de andrógenos gonadales, a menudo junto con el bloqueo de los receptores de andrógenos (RA), se ha convertido en la piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas. Sin embargo, las respuestas no son duraderas, y casi todos los pacientes progresan, con una duración media de aproximadamente 18 meses (207). Se estima que hasta el 30% de los pacientes diagnosticados desarrollará resistencia a la castración en algún momento (208). Según la literatura reciente de las ramas placebo de 3 estudios que incluyeron pacientes metastásicos hormonosensibles de alto riesgo (CHAARTED y LATITUDE) y de cualquier riesgo (STAMPEDE), los tres estudios cifran el tiempo a la resistencia a castración en una mediana entre 14 y 16 meses como veremos más adelante.

La resistencia a la terapia de privación de andrógenos se debe en gran medida a la reactivación de la señalización de los receptores de andrógenos a través de la producción persistente de andrógenos suprarrenales, la regulación ascendente de la producción intratumoral de testosterona, la modificación de las características biológicas de los receptores de andrógenos, y vías paralelas esteroideogénicas (209). Durante la última década, se ha observado que a pesar del fracaso de la terapia de deprivación de andrógenos, la mayoría de los tumores mantienen cierta dependencia de andrógenos y muchas vías de señalización de los RA se encuentran presentes e implicadas en la progresión tumoral (210). Muchos pacientes con cáncer de próstata metastásico responden a la manipulación hormonal secundaria, después de la progresión de la enfermedad a TDA (211). Se ha demostrado que mantener este bloqueo durante toda esta etapa inicial es beneficioso, pero también lo es en la fase de resistencia a la castración ya que estas etapas se van a solapar entre sí. Todo ello tiene una base fisiopatológica cuyo desarrollo está creciendo a pasos agigantados, donde la señalización y dependencia androgénica sigue siendo la clave.

El pronóstico para estos grupos de pacientes había cambiado poco desde la primera descripción de los efectos de la terapia hormonal en la década de 1940. Esto comenzó a cambiar a principios del siglo XXI con la concesión de licencias de agentes que mejoraron la supervivencia (es decir, docetaxel, abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel, radio-223 y sipuleucel-T), y agentes modificadores de la enfermedad que redujeron la morbilidad (zoledrónico ácido y denosumab). Sin embargo, todos estos agentes han demostrado sus beneficios en el contexto del cáncer de próstata refractario a la castración, es decir, después de que la terapia hormonal de primera línea haya dejado de funcionar. Pero ahora nos centramos en una nueva fase de la enfermedad donde intentaremos adelantar estos nuevos tratamientos a fases más precoces de la enfermedad con el fin de aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Además del desarrollo de las nuevas terapias, la historia natural del cáncer de próstata metastásico se ha desarrollado sobre todo en las últimas 2 décadas con una mejor gestión de las comorbilidades asociadas a la edad, proporcionando así, nuevas oportunidades y desafíos.

#### 1.6. Metástasis del cáncer de próstata

El cáncer de próstata metastásico es un estado de enfermedad clonalmente heterogéneo caracterizado por alteraciones somáticas progresivas. En un estudio de cohorte prospectivo longitudinal donde se analiza el ADNcf circulante libre y el ADN tumoral circulante (ADNtc) antes, durante, y tras TDA en pacientes con CPMHS y CPRCm, hallan diferencias del ADNcf en las fases CPMHS y CPRCm ( $P < 0.001$ ). En CPMHS, una fracción de ADNtc más alta que la mediana fue predictiva de un tiempo más corto para el fallo de la TDA (HR, 2.29, IC 95%, 1.13 4.65); Log-Rank  $P = .02$ ). La unión de la valoración del ADNtc tomado en pacientes con enfermedad metastásica y niveles de fosfatasa alcalina pronosticaron una supervivencia mejor que los factores clínicos solos en fases CPMHS y CPRCm (Log Rank  $P = 0.03$ ). Las mutaciones PT53, la pérdida de RB1 y las amplificaciones de genes de los receptores androgénicos se correlacionaron con una peor supervivencia en CPRCm. En pacientes con CPM, se encontró una incidencia de mutaciones de la línea germinal del 11,8% en los genes que median los procesos de reparación del ADN (212). Estas mutaciones (ATM, BRCA1,

BRCA2, CHEK2) se asociaron con el tiempo hasta el fracaso del tratamiento con TDA y la supervivencia en el CPHS (213).

El CPM puede presentarse desde el momento del diagnóstico o derivar de un tumor organoconfinado en progresión. Esto parece tener una importante influencia en la evolución de la enfermedad. Pacientes sin metástasis al diagnóstico tienen 4 años más de supervivencia global frente a los pacientes de debut metastásico (106 meses vs 62 meses). El tiempo de evolución a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) es 4.4 años en pacientes sin metástasis al diagnóstico frente a 1 año si las presentara (214). Shukla et al. (215) mostró que la mortalidad específica por CP a 10 años fue significativamente menor en el CP metastásico en comparación con la CP en estadio IV no metastásico (T4 o N+).

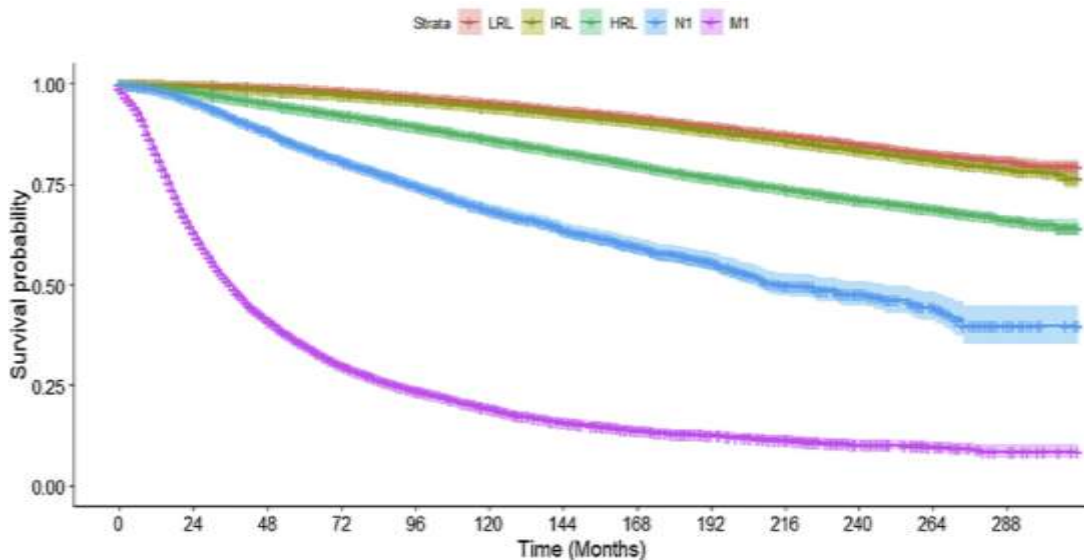


Figura 8. Supervivencia del CP estratificada por grupos de riesgo (216).

LRL: cáncer localizado de bajo riesgo. IRL: cáncer localizado de riesgo intermedio. HLR: cáncer localizado de alto riesgo. N1: afectación nodal. M1: metastásico.

En el caso del grupo español, disponemos de un estudio de 703 pacientes donde valoraron la respuesta a TDA según grupos de riesgo: 1) tumores clínicamente localizados de riesgo bajo/intermedio; 2) tumores de alto riesgo y localmente avanzados (T3-4); 3) tumores metastásicos (217). Hubo diferencias significativas en el tiempo de resistencia a la castración, que fue menor en el grupo de tumores metastásicos. 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).

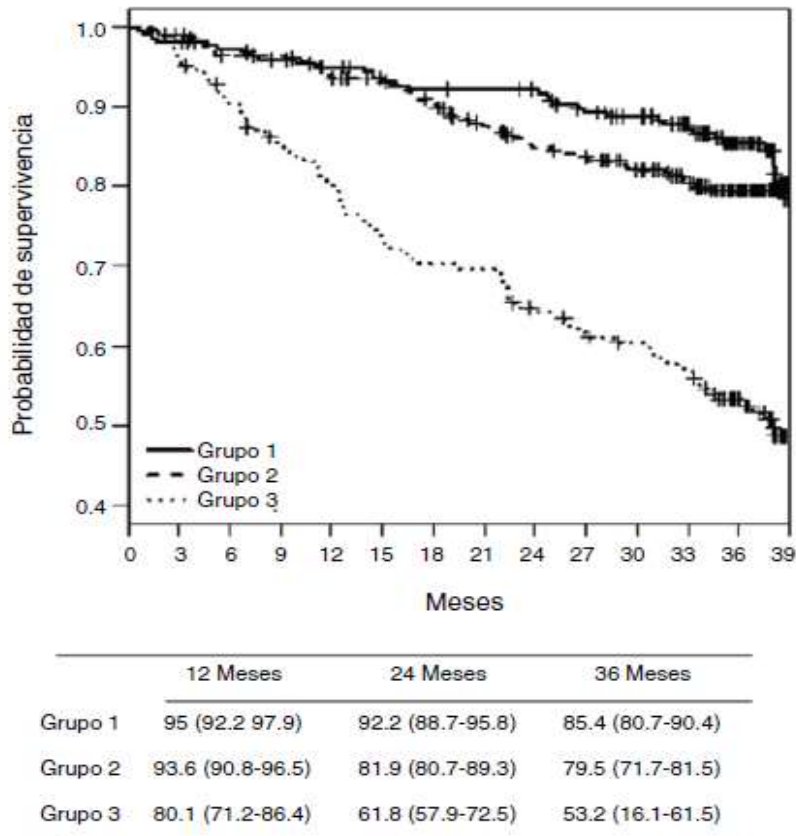


Figura 9. Supervivencia según estadio del CP del grupo español (217).

La ubicación de las metastásis también tendrá un importante papel en la supervivencia. El programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER), publica un análisis con unos 3.857 pacientes, donde encontraron que la mediana de SG fue de 43 meses para los pacientes afectos solo de ganglios linfáticos, 24 meses para los pacientes con metástasis solo óseas, 16 meses para pacientes con metástasis visceral únicamente y 14 meses para pacientes con afectación de hueso y metástasis visceral (218). En un metaanálisis de 8.820 pacientes incluidos en nueve ensayos de fase III de CPRCm, el 72.8% de los pacientes tenían afectación óseo con o sin metástasis ganglionares, el 20.8% tenía metástasis viscerales y 6.4% tenían metástasis nodales solamente. Los pacientes con metástasis hepáticas experimentaron la peor mediana de SG (13.5 meses; IC 95%, 12.7–14.4 meses) seguidos por aquellos con metástasis pulmonares (mediana de

SG, 19.4 meses; IC 95%, 17.8–20.7 meses), metástasis óseas (mediana OS, 21.3 meses; IC 95%, 20.8–21.9 meses) y metástasis nodales (mediana de SG, 31,6 meses; IC 95%, 27,9–35,5 meses) (219). Con todo ello queremos poner en evidencia la importancia de no agrupar a los pacientes en un mismo grupo de pacientes metastásicos, ya que el pronóstico de los pacientes diferirá mucho en función de la forma de presentación de las metástasis (sincrónica o metacrónica), del volumen y de la localización entre otros factores, por lo que siempre debemos tener presente la estratificación de este colectivo.

El esqueleto es el sitio metastásico más común para el cáncer de próstata, afectando principalmente a localizaciones como la columna lumbar, las vértebras y la pelvis (220). Los mecanismos de propagación metastásica cada vez son mejor conocidos dado el desarrollo novedosos tratamientos que están haciendo conocer mejor la biología de la enfermedad y descubrir nuevas fases de su curso natural (221), (222) Así mismo, el CP es una de las enfermedades principales que causan metástasis ósea más frecuentemente (223). La detección de la metástasis ósea de forma precoz es imprescindible ya que puede evocar eventos relacionados con el esqueleto (SRE) que conducen a no sólo un deterioro de la calidad de vida, sino también un peor pronóstico y adelanto de la fecha de la muerte (224), (225), (226). Por lo tanto, la prevención de los eventos relacionados con el esqueleto desempeña un papel muy importante en el tratamiento de pacientes con CP y metástasis ósea con el fin de preservar entre otras cosas la calidad de vida de los pacientes (227).

El paciente con cáncer de próstata metastásico al progresar puede que deje de ser sensible a maniobras hormonales y entre en una nueva fase, conocida como CPRCm. Con disponibilidad de nuevos tratamientos, los pacientes viven más tiempo con una adecuada calidad de vida. El detectar un patrón de diseminación diferente al óseo cada vez es más frecuente. Al analizar esta nueva fase de la enfermedad, podemos cuantificar con qué frecuencia se presenta un patrón diferente de metástasis, de hecho encontramos un aumento significativo de la tasa de metástasis no óseas en los ensayos fase 2 y 3 de pacientes con CPRCm. Este aumento fue aún mayor después del año 2000, coincidiendo con un período de tiempo de aumentar la disponibilidad de terapias aprobadas. La incidencia de metástasis no óseas fue significativamente mayor en los estudios con pacientes que tenían quimioterapia previa. Curiosamente, esta tendencia se atribuye

principalmente a un aumento en la metástasis de los ganglios linfáticos, ya que las tasas de metástasis de hígado y pulmón se mantuvieron relativamente estables, si bien es verdad que estos pacientes son poco elegibles para los ensayos clínicos. Una hipótesis es que la presión selectiva de la creciente disponibilidad de nuevas terapias ha alterado la historia natural del CP.

También es interesante que la tasa de metástasis ósea haya disminuido significativamente. Una posible explicación de esto es el diagnóstico precoz a través de PSA o el desarrollo de terapias específicas frente al hueso. El uso generalizado del ácido zoledrónico (bisfosfonato) aprobado por la FDA, y más recientemente el inhibidor del ligando RANK denosumab, en hombres con enfermedad ósea metastásica, pueden haber contribuido directamente a este hallazgo. Otra posibilidad es la mejora en la calidad de imágenes (por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada) que puede haber disminuido la identificación de falsos positivos. Es prioritario por tanto, no sólo la creación de estrategias de detección del CP, sino en su fase avanzada adelantarnos al desarrollo de metástasis, de síntomas y eventos relacionados con el esqueleto.

En resumen, el cambio de la historia natural del CPM asociado a la llegada de las nuevas terapias está temporalmente vinculado con un notable cambio en el patrón de la metástasis en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Este es un fenómeno importante y poco estudiado que tiene implicaciones importantes en la selección del tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad. Es fundamental que los futuros ensayos clínicos definan los pacientes con una información uniforme de metástasis no ósea. Esto asegurará la evaluación correcta de las nuevas terapias y el impacto sobre la enfermedad (228).

#### 16.1. Cáncer de próstata metastásico hormonosensible

Entendemos por cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMHS), pacientes con enfermedad metastásica detectable por imagen (GO, TC o RM) en el momento del diagnóstico (minoría) o recaen en forma de enfermedad avanzada tras el tratamiento local (RT o PR). Estos aún no han recibido o continúan respondiendo a la terapia hormonal (en rango de castración) y representan hasta el 5% de la incidencia anual

del cáncer de próstata. La TDA con un agonista / antagonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante u orquiectomía bilateral ha sido la atención estándar para hombres con CPMHS, única línea disponible hasta 2012. Sin embargo, la mayoría de los hombres con CPMHS que reciben TDA solo, progresarán a enfermedad resistente a la castración en 1 a 3 años, a pesar de experimentar una adecuada respuesta inicial (199). Afortunadamente en los últimos años ha habido toda una revolución terapéutica demostrada a través de ensayos clínicos. Todos ellos concluirán que el brazo control de hormoterapia sola, será peor que TDA unida a otro tratamiento adyuvante de los recientemente aprobados (229).

#### 1.6.1.1. Ensayos clínicos de mayor relevancia en CPMHS

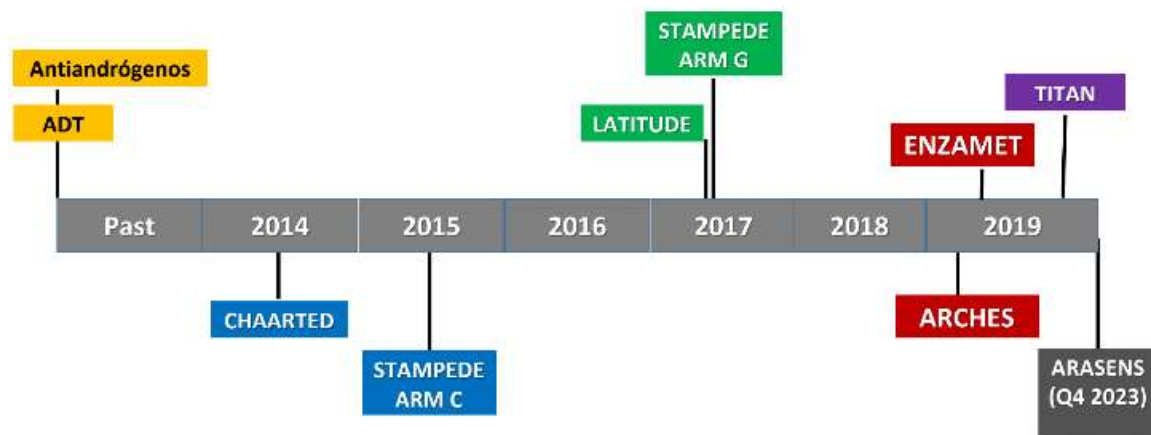


Figura 10. Evolución del tratamiento del CPMHS (230). ADT: terapia de deprivación androgénica.

Es necesario dar unas pinceladas sobre los recientes resultados de grandes ensayos multicéntricos, aleatorizados y triple ciego de los últimos años. Estos ensayos clínicos mencionados han sido de gran relevancia dado el aporte de arsenal terapéutico de los que nos han dispuesto actualmente, lo que tendrá un gran impacto en nuestra práctica clínica. El primero de estos ensayos será el TAX 327, (231) donde toman pacientes con CPRCm y los disponen en 3 brazos: doxetacel (trisemanal), doxetacel (semanal), mitoxantrona. Con ellos pudimos mejorar por primera vez la supervivencia global de estos pacientes (3 meses) sin perjudicar la calidad de vida con especial beneficio en el grupo de docetaxel

trisemanal, aunque no hacen distinción en perfiles de pacientes en función del volumen metastásico como si veremos en próximos ensayos. En el ensayo clínico TAX 327, la mayoría de los pacientes eran ancianos y habían recibido al menos dos tipos de manipulación hormonal previa. La mayoría tenían metástasis óseas y un alto nivel de PSA en sangre, presentando aproximadamente la mitad un dolor considerable. Todos estos pacientes tenían una esperanza de vida corta.

Otros estudios de quimioterapia en combinación con TDA, que no mostraron un beneficio, fueron estudios pequeños que incluyeron principalmente pacientes con una carga tumoral relativamente baja. Esto demostraría que diferentes presentaciones y volúmenes de la enfermedad puede representar una evolución diferente y, por lo tanto, puede resultar en la obtención de beneficio de una terapia dada mientras otros grupos pueden no hacerlo (232), (233), (192). En el ensayo GETUG 15, todos los pacientes habían sido diagnosticados recientemente de CPM, ya sea de novo o después de un tratamiento primario (233). Se estratificaron según el tratamiento previo y los factores de riesgo de Glass que veremos más adelante (234).

Entre los años 2006 – 2012, aparece el estudio CHAARTED. En este estudio fueron incluidos pacientes con CPMHS con dos brazos de tratamiento: TDA frente a TDA y Docetaxel (3 semanas). En él, diferenciamos por primera vez pacientes con alta y baja carga tumoral (235), entendiendo como paciente de alta carga, la presencia de metástasis visceral (no ganglionar) y/o al menos 4 metástasis óseas siendo al menos una de ellas localizada fuera del esqueleto axial o pelvis. También clasificamos a los pacientes según su procedencia, es decir, debut metastásico o evolución desde cáncer de próstata órgano-confinado. De todo ello podemos concluir, tras 28.9 meses de seguimiento, que los pacientes del brazo que añadía doxetacel 3 semanas a la TDA presentaban una mejoría de la supervivencia global de 13.6 meses más con la adición de TDA y docetaxel temprano frente a TDA solo (57.6 meses vs. 44.0 meses; HR en el grupo de combinación 0.61; IC 95% 0,47 a 0,80; P <0,001). La mediana del tiempo hasta la progresión bioquímica, sintomática o radiográfica fue de 20.2 meses en el grupo de combinación, en comparación con 11.7 meses en el grupo de TDA solo. Al estratificar a los pacientes de alta y baja carga, realmente solo se apreció este beneficio en los pacientes de alta carga tumoral con una mediana de supervivencia general de 17.0 meses más en el grupo de combinación que con TDA sola (49,2 meses frente a 32,2 meses; HR 0,60; IC del 95%,

0,45 a 0,81;  $P < 0,001$ ). La mediana de supervivencia en el momento del análisis no se había alcanzado en el subgrupo con enfermedad de bajo volumen en ningún grupo de estudio. Este hallazgo de aumento de la SG con la combinación Doxetacel – TDA se mantiene en los pacientes metastásicos de novo con alta carga tumoral (48 meses vs 33.1 meses). Sin embargo no se pudo demostrar este mismo beneficio en los pacientes que proceden de una terapia local previa, ya que los resultados no consiguieron la significación estadística.

Los endpoints secundarios de este estudio fueron la progresión hasta CPRC o tiempo hasta a progresión clínica. En ambas variables resulta beneficiosa la combinación de quimioterapia y TDA, encontrando este beneficio en los pacientes de alta y baja carga tumoral.

Uno de los primeros estudios que siguió al estudio CHAARTED fue el estudio STAMPEDE (194). Este estudio, abierto actualmente y en fase de reclutamiento, abarca un gran perfil de pacientes con cáncer de próstata dado que es un estudio multibrazo y multifase, siendo la mayoría de ellos perfiles CPMHS (61%). En el año 2016 son publicados los primeros datos de este estudio. Solo el 6% de los pacientes fueron tratados previamente con terapia local. Tras 43 meses de seguimiento, una de las grandes limitaciones que podemos destacar de este estudio es la no discriminación de pacientes de alta o baja carga tumoral como veíamos en el estudio anterior. El tratamiento ofertado en este brazo (Arm C) se ramifican a su vez en 4 grupos de tratamiento: TDA vs TDA y docetaxel vs TDA y ácido zoledrónico vs TDA con docetaxel y ácido zoledrónico. Los pacientes con tratamiento combinado con docetaxel mejoraron todos los endpoints estudiados, confirmando los resultados del estudio CHAARTED, a expensas de una mayor toxicidad. En el caso del ácido zoledrónico no se evidenció esta mejoría en ninguno de los endpoints (supervivencia global, libre de progresión o cáncer específica) al igual que tampoco identificaba un menor número de eventos óseos. Esto se confirma en otros estudios contemporáneos (236), (175). En base a estos datos, el docetaxel inicial combinado con TDA fue aprobado como un estándar en los hombres que presentan metástasis de CP, siempre que estén en forma para recibir el medicamento (237). Docetaxel es empleado a dosis estándar de 75 mg / m<sup>2</sup> combinada con esteroides como premedicación. La terapia continua con corticosteroides orales no es obligatoria.

En el año 2017, se publica el estudio LATITUDE (135) donde podremos comparar por primera vez la tasa de supervivencia global y libre de progresión radiológica, entre otras variables, de pacientes con CPMHS en tratamiento con TDA frente a la combinación de TDA y acetato de abiraterona (1000mg/día) junto a 5mg de prednisona. Los pacientes incluidos cumplían al menos dos de tres de los siguientes factores de mal pronóstico: Gleason  $\geq 8$ , metástasis óseas  $\geq 3$  lesiones, metástasis visceral. El acetato de abiraterona inhibe el citocromo P-450c17, una enzima crítica en la biosíntesis de andrógenos. Se implica por tanto su metabolito D4A activo en los efectos antitumorales, presumiblemente a través del bloqueo de enzimas esteroideogénicas múltiples y el antagonismo del receptor de andrógeno (136). Debido a la falta de maduración de estos resultados, tras 30,4 meses de seguimiento, tan solo vimos una mejoría en la tasa libre de progresión radiológica (33 meses vs 14.6 meses), pero no disponían de la mediana de supervivencia global en el grupo en tratamiento con abiraterona, aunque si nos adelantaban que era significativamente mayor frente al grupo placebo. Estos mismos resultados ya habían sido demostrados en los pacientes con perfil CPRCm. Eran tal estos resultados, que en enero de 2017 tras un primer estudio preliminar, se decidió que el ensayo no fuera ciego para permitir el cruce entre los pacientes en el grupo de placebo y pudieran recibir abiraterona.

Los resultados finales son publicados en el congreso American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019 (238). En estos resultados finales sí que pudimos encontrar una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mediana de supervivencia global, alcanzando 4.5 años para pacientes que recibieron TDA junto a acetato de abiraterona y placebo, 16.8 meses más que para el grupo placebo y TDA (53.3 meses vs 36.5 meses,  $p < 0.0001$ ), lo que significa una reducción del riesgo de muerte de un 33% frente al grupo placebo a los 3 años (HR, 0.62 (95% CI, 0.51-0.76)  $p < 0.0001$ ). Esto es debido al análisis de un mayor número de eventos acontecidos durante el seguimiento. En el primer estudio publicado en 2017 se analizaron 426 eventos acontecidos en los 1199 pacientes, por lo que no se alcanzó la mediana de eventos, pero en el estudio final encontramos 852 eventos, por lo que la potencia estadística es mayor.

Una de las grandes ventajas de este estudio frente a los previos, es que muestra como el tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona y TDA mejoró significativamente

la supervivencia libre de progresión radiológica (p 0.0048) en pacientes con enfermedad de bajo volumen al igual que los pacientes con perfil de alto volumen (según criterios Chaarted), aunque este no es un endpoints primarios y los pacientes con este perfil de baja carga fueron un grupo reducido. La reducción del riesgo de progresión radiológica demostrada fue del 53% frente al grupo placebo (197).

También se observó una mejoría en todos los endpoints secundarios con la terapia combinada (tiempo al inicio de quimioterapia, tiempo hasta progresión del dolor, tiempo hasta evento óseo sintomático, tiempo hasta progresión de PSA y tiempo hasta posterior terapia). Es por esto que este tratamiento ya ha sido incluido en nuestras guías europeas y americanas con un grado de evidencia alto (17).

Este mismo año, sale a luz los resultados del estudio STAMPEDE ARM G (194), donde se emplea acetato de abiraterona en combinación con TDA frente a placebo y TDA en pacientes con CPMHS. En este estudio se reclutó pacientes no metastásicos (M0) y pacientes M1 sin estratificación de riesgo. Los resultados aportados respaldan los hallazgos publicados en Latitude, ya que obtenemos un aumento de la supervivencia global en el grupo tratado con abiraterona (HR=0,61) y una reducción del riesgo de muerte frente al grupo placebo (HR 0.64% CI 0.52 to 0.76, p <0.0001). Aunque inicialmente la abiraterona solo fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos y el Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes de alto riesgo con CPMHS, en un post hoc posterior del estudio STAMPEDE (197), agrupan a los pacientes en alto/bajo riesgo según criterios Latitude y alto/baja carga según criterios Chaarted, con la finalidad de ver la eficacia de la abiraterona en ambos grupos:

- Criterios de alto riesgo (Latitude), al menos dos de los siguientes criterios:  $\geq$  3 metástasis óseas,  $\geq$  Gleason 8 y/o cualquier metástasis visceral.
- Criterios de alta carga (Chaarted), al menos uno de los siguientes criterios:  $\geq$  4 metástasis óseas, incluyendo una o más fuera del cuerpos vertebrales o pelvis y / o metástasis viscerales.

De los 901 pacientes incluidos, el 48% fueron identificados como de bajo riesgo (criterios Latitude) y un 45% como bajo volumen (criterios Chaarted). Los pacientes que recibieron TDA + abiraterona habían mejorado significativamente la SG (HR: 0,66, IC95% 0,44-



0,98) y la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,24, IC 95% 0.17-0.33) comparado con TDA solo. No se observó heterogeneidad del efecto entre grupos de bajo y alto riesgo. Este mismo beneficio fue observado en los grupos de volumen según criterios Chaarted. Dicho esto, la TDA asociada a abiraterona, se asocia con una supervivencia global prolongada y a un mejor control de la enfermedad en comparación con solo TDA en ambos grupos. Con base en estos datos, el acetato de abiraterona más prednisona combinado con TDA se consideró un estándar en hombres que presentan metástasis en la primera presentación, siempre que estén lo suficientemente en forma recibir el medicamento.

En el año 2019, sale a la luz el estudio ARCHES (199). En él empleamos TDA frente a enzalutamida y TDA en tratamiento combinado en pacientes con CPMHS. El efecto beneficioso de esta combinación ya fue demostrado anteriormente en un perfil de paciente CPRCm y CPRCM0 (239), (158). Estratificamos a los pacientes en alto o bajo volumen según los criterios del estudio CHAARTED e incluimos a pacientes que habían podido recibir previamente docetaxel, criterio excluyente en los estudios previos. Aproximadamente el 36% de los pacientes tenían enfermedad de bajo volumen, el 25% tenía terapia local previa y el 18% de los pacientes habían recibido docetaxel previo. Su endpoint primario fue la supervivencia libre de progresión radiológica o muerte, evidenciando beneficio los pacientes que tomaron tratamiento combinado en un 61% frente al grupo solo con TDA (HZ 0.39  $p < 0.001$ ). Este beneficio se mantuvo en todos los subgrupos tras la estratificación de los pacientes en baja y alta volumen tumoral en ambos grupos y sobre los pacientes que habían tomado previamente quimioterapia. Dada la inmadurez del estudio no pudieron demostrar beneficio en cuanto a supervivencia global. Este mismo año se publica un posthoc, que nos hace un guiño a la buena calidad de vida conservada con enzalutamida durante el tiempo de tratamiento y posterior a él, no asociándose grandes toxicidades (240).

Este mismo año se publica en ASCO 2019 el estudio TITAN (198). En él enfrentamos a pacientes con CPMHS en tratamiento con TDA frente a TDA y apalutamida, molécula que hasta el momento solo había sido empleada en CPRCm. La apalutamida es un inhibidor del dominio de unión a ligando del receptor de andrógenos. Uno de sus endpoints secundarios era la eficacia de esta molécula, acompañada de TDA, según la carga metastásica (alta carga 62.7% vs baja carga 37.3%). Para ello emplea los

criterios ya usados en el ensayo Chaarted, es decir, un perfil de alta carga se define como la presencia de metástasis viscerales y al menos una lesión ósea, o al menos cuatro lesiones óseas con al menos una fuera del esqueleto axial. Los criterios de inclusión fueron la presencia de al menos una metástasis ósea acompañada o no de otras ganglionares o viscerales y también podrían proceder de una primera línea de quimioterapia sin progresión. En este ensayo, el 16% de los pacientes tenía terapia local previa, el 37% tenía enfermedad de bajo volumen y el 11% recibió docetaxel previo. Como novedad de este estudio también podemos ver que incluye dos endpoints principales en vez de uno: supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia global. En este caso vemos un beneficio de la supervivencia libre de progresión radiológica en pacientes tratados con apalutamida y TDA frente a solo TDA (68% frente a 48% a los 24 meses de seguimiento  $p < 0.0001$ ). En cuanto a la supervivencia global a pesar de no haber alcanzado la mediana de supervivencia, ya podemos ver una mejora de la supervivencia estadísticamente significativa (HZ 0.67  $p 0.0053$ ) en pacientes con tratamiento combinado, disminuyendo por tanto un 33% el riesgo de mortalidad, sin diferencias significativas en el efecto de la apalutamida de acuerdo con el volumen de la enfermedad. En objetivos secundarios podemos ver el beneficio del tratamiento con apalutamida en la progresión de PSA, siendo este indetectable ( $< 0.2$  ng por ml) en casi un 70% de los casos con un perfil de toxicidad bien tolerado.

En el estudio ENZAMET (131) nos planteamos el beneficio en supervivencia global de enzalutamida en pacientes con CPMHS en combinación con TDA en pacientes con o sin uso de docetaxel concomitante frente a pacientes con BAC (uso de antiandrógenos añadido). La enzalutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos diseñado para superar la resistencia adquirida al antiandrógeno no esteroideo de primera generación. En este ensayo los pacientes fueron clasificados en función del volumen, según criterios Chaarted, y el uso previo de docetaxel. Vemos un beneficio estadísticamente significativo en el uso combinado de enzalutamida y TDA en la supervivencia global de estos pacientes a pesar de no haber alcanzado la mediana de supervivencia (72% frente a 80% a los 3 años de seguimiento HZ 0.67  $p 0.002$ ). Tras estratificar a los pacientes según el volumen tumoral parece que tenemos una menor significación estadística en los pacientes de alto volumen tratados con tratamiento combinado frente a los de bajo volumen, pero demostrando eficacia en ambos grupos. Si estratificamos a los pacientes con uso o no de

quimioterapia concomitante se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global en los pacientes que habían empleado de forma temprana docetaxel pudiendo ser fruto de la inmadurez del estudio, por lo que tendremos más información en el futuro.

En resumen, la historia del cáncer de próstata está avanzando a pasos agigantados. La TDA ha sido el tratamiento principal del cáncer de próstata metastásico durante más de 70 años, pero en 2015 pudimos ver como TDA + docetaxel fue una opción de tratamiento para mejorar la supervivencia general de los pacientes con CPMHS. Desde 2017, TDA en combinación con abiraterona y prednisona se convirtió en un nuevo estándar de atención basado en los estudios Latitude y Stampede, mejorando la supervivencia general y la calidad de vida. Estos primeros ensayos fueron seguidos de otros grandes ensayos, aleatorizados, de fase 3 cuyos resultados han demostrado una supervivencia más larga y bajo nivel de efectos secundarios como son los llevados a cabo con sustancias ya también aprobadas para otro perfil de la enfermedad (CPRC) como son enzalutamida y apalutamida. Además de toda esta evidencia científica publicada hasta la fecha, en breve podremos encontrar la posibilidad del uso de otras moléculas, como es el caso de la Darolutamida (Estudio Arasens), estudio que aún no publicará sus resultados hasta 2023. Este ensayo evaluará si la adición de darolutamida a TDA y docetaxel prolonga significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica en el CPMHS (133).

La conclusión de todos estos estudios es que el tratamiento combinado, ya sea con hormonoterapia o con quimioterapia es mejor que el tratamiento solo con TDA en algunos perfiles de pacientes como son los pacientes de alta carga tumoral, por lo que siempre debemos hacer una adecuada estratificación de los pacientes e individualizar el tratamiento. Estos hallazgos deben ser implantados en nuestra práctica clínica diaria con un cambio del tratamiento estándar en los pacientes con CPMHS. En el futuro, esperamos datos de eficacia de varios otros nuevos inhibidores del eje androgénico tales como darolutamida (ARASENS), orteronel (SWOG-1216) y otros productos no hormonales, como la inmunoterapia (NCT02649855), radiofármacos (NCT03304418) y otros agentes de quimioterapia (NCT03419234) que potencialmente puede ampliar las opciones de tratamiento adicionales. Sin embargo, existen preguntas sin respuesta como comparación

entre perfiles de eficacia y seguridad, la secuencia apropiada de estos agentes, factores que conducen a la resistencia de inhibidores del eje de andrógenos y la adecuada selección de pacientes basada en biomarcadores, que requerirán una evaluación adicional (241).

Estudio	Datos del estudio	Fármaco experimental	Pacientes	Docetaxel previo/comcomitante	Endpoints primario	Endpoints secundarios	Resultados	p
<b>TAX327</b>	Tamcock et al. N. Engl J Med. 2004 Marzo 2000 - Junio 2002 N 1006	Mitovantona (12mg) vs Docetaxel semanal (30mg) vs trisemanal (75mg)	CPRCm	— / 100%	SG	Tiempo hasta progresión del dolor, tiempo hasta progresión de PSA, tiempo hasta disminución de calidad de vida	Mediana de supervivencia de 16.5 meses en el grupo de mitoxantrona, 18.9 meses en el grupo con docetaxel cada 3 semanas y 17.4 meses en el grupo con docetaxel semanalmente Mejora en la reducción del dolor, reducción de PSA al 50 % y mejora de la calidad de vida con docetaxel trisemanal.	p<0,001 p<0,001
<b>Charged</b>	Sweeney et al. NEJM.org. 2015 Julio 2006 - Diciembre 2012 N 790 28,9 meses de seguimiento	Docetaxel (75mg) + TDA vs TDA (6 cáps)	CPMHS	— / 100%	SG	Tiempo hasta progresión bioquímica, sintomática o radiográfica	Mediana de supervivencia general de 13.6 meses más larga con TDA + Doc frente a TDA sola Mediana hasta la progresión bioquímica, sintomática o radiográfica de 20.2 meses en el grupo de combinación frente a 11.7 meses en el grupo de TDA sola.	p<0,001 p<0,001
<b>Stampede Arm C</b>	James et al. Lancet. 2016. Recrutación: Octubre 2005 - Marzo 2013 N 2962 43 meses de seguimiento	TDA vs Acido zoledrónico (4 mg) vs Docetaxel (75 mg / m <sup>2</sup> ) vs ambos	CPMHS - CaP localmente avanzado, CaP alto riesgo.	— / 100%	SG	Supervivencia libre de progresión, supervivencia cancer específica.	El ácido zoledrónico (ZA) no mostró evidencia de mejora de la supervivencia global. Docetaxel sí mostró mejora (TDA 71 meses, TDA + ZA (p<0,05), TDA + DOC 81 meses y TDA + ZA + DOC 76 meses). Mayor efectos secundarios en la terapia combinada con docetaxel.	p<0,001
<b>Lalitnak</b>	Frazi et al. N. Engl J Med. 2017 Recrutación: Febrero 2013 - Diciembre 2014 N 1199 30,4 meses de seguimiento	Acetato de abiraterona (1000 mg) + TDA + Prednisona (5mg) vs TDA	CPMHS de novo y alto riesgo		SG, SLPr	Tiempo hasta aumento del dolor, tiempo hasta siguiente terapia, tiempo hasta inicio de quimioterapia, tiempo hasta progresión de PSA, tiempo hasta eventos óseos sintomáticos	Mediana de supervivencia general fue significativamente mayor en el grupo de abiraterona vs placebo (no alcanzado vs. 34,7 meses). Mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica de 33.0 meses en el grupo de abiraterona y 14.8 meses en el grupo de placebo Resultados significativamente mejores en todos los endpoints secundarios en el grupo de abiraterona.	p<0,001 p<0,001
<b>Stampede Arm G</b>	James ND, et al. N. Engl J Med. 2017 Recrutamiento: Noviembre 2011 - Enero 2014 N 1917 40 meses de seguimiento	Acetato de abiraterona (1000 mg) + TDA + Prednisona (5mg) vs TDA	CPMHS y M0		SG, seguridad	Tiempo al inicio de quimioterapia, tiempo hasta progresión del dolor, tiempo hasta evento óseo sintomático, tiempo hasta progresión de PSA y tiempo hasta posterior terapia.	OS es mayor en el grupo de tratamiento combinado (mediana 53,3 meses vs 36,55 meses). Eventos adversos grado 3-4 más comunes: hiperemión (21% en el grupo de abiraterona vs 10% en el grupo de placebo) e hipocalcemia (12% grupo de abiraterona vs 2% grupo placebo). Resultados significativamente mejores en todos los endpoints secundarios en el grupo de abiraterona.	p<0,0001 p<0,001
<b>Archos</b>	Armstrong et al. J Clin Oncol. 2019 Recrutación: Marzo 2016 - Enero 2018 N 1150 14,4 meses de seguimiento	Enzalutamida (160 mg) + TDA vs TDA	CPMHS	18% vs. 18% / —	SLPr	Tiempo hasta progresión PSA, tiempo hasta nueva terapia antiopéptica, tiempo hasta deterioro de STUI, SG, tiempo hasta evento esquelético sintomático, tiempo hasta resistencia a la castración, tiempo hasta deterioro de la calidad de vida y tiempo hasta progresión del dolor.	Mejora significativa de riesgo de progresión radiológica en el grupo tratado con enzalutamida (mediana no alcanzada vs 19,0 meses) Resultados significativamente mejores en todos los endpoints secundarios en el grupo de enzalutamida.	p<0,001 p<0,001
<b>Titan</b>	Chi et al. N. Engl J Med. 2019 Recrutamiento: Diciembre 2015 - Julio 2017 N 1052 22,7 meses de seguimiento	Apalutamida (240 mg) + TDA vs TDA	CPMHS	11% vs. 10% / —	SG, SLPr	Tiempo hasta quimioterapia, tiempo hasta progresión del dolor, tiempo hasta uso crónico de opioides y tiempo hasta evento relacionado con el esqueleto.	SLPr de 65,2% en el grupo de apalutamida vs 47,5% en el grupo placebo. SG de 82,4% en el grupo de apalutamida vs 73,5% en el grupo de placebo Resultados significativamente mejores en todos los endpoints secundarios en el grupo de apalutamida.	p<0,001 p<0,005 p<0,001
<b>Enzamet</b>	Daviel et al. N. Engl J Med. 2019 Recrutación: Marzo 2014 - Marzo 2017 N 1125 34 meses de seguimiento	Enzalutamida (160 mg) + TDA vs TDA	CPMHS	17% vs 15% / 45% vs. 44%	SG	Tiempo hasta progresión de PSA, tiempo hasta progresión clínica y tiempo hasta eventos adversos.	SG del 80% en el grupo de enzalutamida vs 72% en el grupo placebo. Resultados significativamente mejores en todos los endpoints secundarios en el grupo de enzalutamida.	p<0,002 p<0,001

CPRCm: cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; TDA: terapia de privación androgénica; CPMHS: cáncer de próstata metastásico hormonosensible; SG: supervivencia global; SLPr: supervivencia libre de progresión radiológica  
Tabla 8. Comparación entre los distintos estudios CPMHS más actuales

En cuanto a la toxicidad de todas estas opciones, todas son en general bien toleradas con un adecuado perfil de seguridad. Los síntomas más relevantes son los siguientes:

	Docetaxel		Abiraterone		Apalutamide	Enzalutamide		
	GETUG-AFU15 2004-2008	CHAARTED 2006-2012	STAMPEDE (Docetaxel)* 2005-2013	LATITUDE 2013-2014	STAMPEDE (Abiraterone)* 2011-2014	TITAN* 2015-2017	ENZAMET* 2014-2017	ARCHES* 2016-2018
Febrile neutropenia	7%	6.2%	15%	NR	0.4%	NR	7%	NR
Fatigue	7%	4.1%	7% <sup>†</sup>	2%	2%	1.5%	6%	1.7%
Neuropathy, sensory	2%	2%	3% <sup>‡</sup>	NR	NR	NR	<1%	NR
Hypertension	NR	NR	3% <sup>§</sup>	20%	5%	8.4%	8%	3.3%
Rash	NR	NR	NR	NR	0.2%	6.3%	<1%	0%
Fracture	NR	NR	NR	NR	0%	1.3%	1.6%	1.0%
Convulsion	NR	NR	NR	NR	0.1%	0.2%	<1%	0.3%
Discontinuation of treatment due to toxicity	20%	NR <sup>‡</sup>	13%	12%	13%	8%	5.9%	7.2%

\*Includes grade 5 toxicities.

†General disorder (including lethargy, fever, asthenia).

‡Nervous system other (including peripheral neuropathy).

§Cardiac disorder (including hypertension, myocardial infarction).

‡Of 390 patients, 86.1% received all 6 cycles.

mHSPC indicates metastatic hormone-sensitive prostate cancer; NR, not reported.

Tabla 9. Toxicidades Grado 3-4 experimentadas en los tratamientos de los principales ensayos clínicos fase III en CPMHS (230).

En general, con sus perfiles de efectos adversos limitados, abiraterona, enzalutamida y apalutamida son opciones razonables para los hombres que no son aptos para docetaxel. Enzalutamida o apalutamida puede ser mejor tolerado en pacientes con comorbilidades cardíacas, aunque con especial atención a su interacción con algunos anticoagulantes, mientras que la abiraterona puede ser ideal en hombres con antecedentes de un trastorno convulsivo (230).

#### 1.6.1.2. Tratamiento local del CPMHS

Tras plantearnos en este momento de la enfermedad la posibilidad del uso de distintas opciones terapéuticas empleadas clásicamente para CPRC y su eficacia en la fase hormonossensible, también nos debemos plantear qué ocurriría con el uso de tratamiento local en esta fase de la enfermedad. Investigaciones recientes han sugerido que el tumor primario juega un papel en la progresión de la enfermedad incluso después del desarrollo

de la enfermedad metastásica (242) (243). Esto ha despertado un entusiasmo renovado por el tratamiento local de los hombres con CPMHS. Este concepto se ve respaldado por la demostración de que la terapia local prolonga la supervivencia general en otras neoplasias malignas con metástasis primarias como puede ser el cáncer renal (244), (245).

Existe una serie de beneficios potenciales del tratamiento del tumor primario que podríamos sumar al tratamiento sistémico empleado, como la reducción en la siembra tumoral por metástasis o la disminución de los síntomas locales (246), (247). Durante la conferencia de consenso de cáncer de próstata avanzado de 2017 (APCCC), el 69% de los expertos sugirieron que el tratamiento local tradicional debería considerarse como el tipo de tratamiento apropiado para pacientes con cáncer de próstata oligometastásico recién diagnosticado y el 48% consideraron un tratamiento local radical en hombres con cáncer de próstata metastásico de alto volumen asintomático de novo (248).

#### 1.6.1.2.1. Radioterapia como tratamiento local del CPMHS

Un tipo de tratamiento local primario podría ser el uso de la radioterapia local sobre la próstata en pacientes metastásicos. Se cree que el mecanismo para mejorar los resultados con el tratamiento local primario y metastásico es la reducción de la carga tumoral total. Además de la citorreducción, la actividad sinérgica de RT con TDA está mediada por varios mecanismos diferentes, como rupturas de ADN de doble cadena con la apoptosis resultante. La evidencia emergente también sugiere un efecto inmunomodulador de la combinación de TDA y RT (249), (250). Ensayos previos demostraron una mejor supervivencia con radioterapia para hombres con CP localmente avanzada (251), (252), y los análisis retrospectivos de los conjuntos de datos de cáncer grande sugirieron un beneficio de la radioterapia para mPCa.

Para demostrar su eficacia disponemos de trabajos publicados como el estudio HORRAD en CPMHS (253), donde se asignó al azar a 432 hombres con CP con metástasis óseas únicamente de los cuales un 67% de los pacientes tenían más de cinco metástasis óseas diagnosticadas por pruebas de imagen. En él eran incluidos paciente con al menos una metástasis ósea y eran tratados con TDA frente a TDA más radioterapia local prostática (EBRT administrado con 70 Gy en 35 fracciones o 57.76 Gy en 19

fracciones). No se incluían como objetivo los ganglios linfáticos pélvicos. Estratifican a los pacientes según el número de lesiones <5, 5-15, >15 lesiones y su endpoints primario será la supervivencia global seguido de la supervivencia hasta la progresión de PSA como endpoint secundario. Lo que podemos concluir en este estudio es que la radioterapia aplicada sobre la próstata en paciente con CPMHS no muestra beneficio en la supervivencia global de estos pacientes (45 vs 42 meses, HR 0.90,  $p = 0.4$ ). Sin embargo, el tiempo hasta la recurrencia del PSA mejoró en el grupo de radioterapia de 12 a 15 meses (HR 0,78,  $p = 0,02$ ). Además, los análisis de subgrupos sugieren que el efecto de la radioterapia en la supervivencia general puede ser más pronunciado en hombres con menos lesiones óseas metastásicas (lesiones <5; HR = 0,68; IC del 95%: 0,70 a 1,14), aunque el estudio no fue capaz de detectar esta diferencia de manera confiable.

En esta misma línea de investigación encontramos el brazo H del estudio STAMPEDE (254), donde pretenden demostrar que la radioterapia dirigida a la próstata asociada al tratamiento estándar mejoraría la supervivencia global en hombres con cáncer de próstata metastásico frente al tratamiento estándar (TDA asociada o no a docetaxel), siendo el beneficio mayor en pacientes con una carga metastásica baja (criterios Chartered). En él se concluye nuevamente que la radioterapia no aumenta la supervivencia global en estos pacientes de forma estadísticamente significativa (mediana SG 46 vs 48 meses sin radiación vs radiación, respectivamente; HR 0,92,  $p = 0,3$ ), pero al estratificar a los pacientes según el número de lesiones, si vemos un beneficio en supervivencia global en pacientes con menos de 5 lesiones metastásicas (HR 0,68,  $p = 0,007$ ), esto será importante para la terapéutica que veremos más adelante de los que llamaremos pacientes oligometastásicos.

Estos resultados serán confirmados con el metaanálisis STOPCAP publicado en 2019 (255), donde se concluye el beneficio de usar radioterapia local en pacientes con menos de 5 lesiones metastásicas. Existen otros estudios en marcha como es el PEACE1 donde se compara en 4 brazos de tratamiento el uso de abiraterona o docetaxel en combinación o no con radioterapia en los pacientes con CPMHS, aunque aún debemos esperar para ver sus resultados.

En cuanto a la toxicidad de esta opción terapéutica, todas las series publicadas en la revisión llevada a cabo por Palacios Eito, et al. encontraron que la toxicidad es baja y bien tolerable (256). La toxicidad de bajo grado generalmente se limitó a los efectos



gastrointestinales como las náuseas, y se observó consistentemente en <20% de los pacientes tratados.

Estudio	Datos del estudio	Tratamiento local	Pacientes	Docetaxel previo/ concomitante	Endpoint primario	Endpoints secundarios	Resultados	P
<b>HORRAD</b>	Boevé et al. Eur Urol. 2019 N 4332 Reclutamiento: Noviembre 2004 - Septiembre 2014 Seguimiento: 47 meses	EBRT sobre próstata (70 Gy en 35 fracciones de 2 Gy) + TDA vs TDA	CPM de novo		SG	Tiempo hasta la progresión del PSA	Mediana de 45 meses (EBRT+TDA) vs 43 meses (TDA). No se encontraron diferencias significativas en SG. Tiempo hasta progresión de PSA de 15 meses (IC del 95%:11,8-18,2) vs 12 meses (IC del 95%:10,6-13,4) en el grupo control.	p 0,4 p 0,02
<b>STAMPEDE ARM H</b>	Parker et al. Lancet. 2018 N 2061 Reclutamiento: Enero 2013 - Septiembre 2016 Seguimiento: 37 meses	EBRT sobre próstata diariamente (55 Gy en 20 fracciones/4 semanas) o semanalmente (36 Gy en 6 fracciones/6 semanas) + TDA vs TDA	CPM de novo	18%/-/-	SG	Tiempo hasta progresión clínica o metastásica, Supervivencia cáncer específica.	RT no demostró mejoría de la SG(HR 0,92, 0,80-1,06), aunque sí sobre pacientes con <5 lesión metastásicas (HR 0,68, IC 95% 0,52-0,90 p 0,007)	p 0,27
<b>SABR-COMET</b>	Palma et al. Lancet. 2019 N 99 Reclutamiento: Febrero 2012 - Agosto 2016 Seguimiento: 26 meses	SABR (30 - 60 Gy, 3-8 fracciones.) sobre próstata y metástasis + TDA vs TDA	CPM de novo con < 5 lesiones metastásicas		SG	Calidad de vida, toxicidad, tiempo hasta progresión de PSA, tiempo hasta progresión radiológica, nº de ciclos de QT adyuvante.	Mediana de SG de 28 meses vs 41 meses en el grupo SABR (HR 0 - 57, IC del 95%: 0,30-1,10)  SLPr y biquímica mayor en el grupo de tratamiento combinado Mayor número de efectos adversos con el tratamiento combinado	p 0,09  p 0,001 p 0,026

\*SABR: radioterapia ablativa estereotáctica \*EBRT: radioterapia corporal estereotáctica

Tabla 10. Comparativa de los ensayos más relevantes de radioterapia local en cáncer de próstata metastásico

#### 1.6.1.2.2. Prostatectomía radical como tratamiento local del CPMHS

Otra posible modalidad de tratamiento local en paciente con CPMHS es la cirugía. Sus beneficios radican en eliminar clones celulares resistentes a castración, mejorar la supervivencia global, prevención de la progresión local y situar la cirugía como posibilidad de tratamiento multimodal. La progresión local es importante, ya que 2/3 de los pacientes que presentan cáncer de próstata metastásico de novo muestran síntomas locorregionales en el momento del diagnóstico y 4/5 a lo largo de la enfermedad, por lo que el 60% de los pacientes necesitarán procedimientos locorregionales para paliar esos síntomas (247). Actualmente parece que los estudios de los que disponemos, muestran un beneficio en los pacientes sometidos a prostatectomía radical citorreductora (PRC) en cuestión de tiempo hasta resistencia a la castración, SG y supervivencia cáncer específica (257), (258), (77), pero la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha son retrospectivos, por lo que hay autores que demandan mayor evidencia antes de asumir la utilidad de esta técnica en esta etapa de la enfermedad (259). Uno de los trabajos publicados retrospectivos más destacados es una revisión retrospectiva basada en SEER de 13,692 pacientes con cáncer de próstata metastásico, de los cuales se identificaron 474 pacientes con tratamiento local: 313 recibieron prostatectomía radical y 151 RT. En el análisis multivariable, la terapia local, versus ninguna terapia local, resultó en una menor mortalidad cáncer específica ( $p$ , 0,001). En comparación con ninguna terapia local, este beneficio se mantuvo en los subgrupos de tratamiento cirugía y RT (grupo PRC: HR, 0.35; IC 95%, 0.35-0.46;  $p$ , .001; grupo RT: HR, 0.48; IC 95%, 0.35-0.66;  $p$ , .001) (260), pretendía reducir estadísticamente el sesgo de selección inherente a la base de datos SEER, al tiempo que informaba retrospectivamente sobre la reducción de la mortalidad cáncer específica entre los hombres con CPM que recibieron terapia local (PRC o braquiterapia) en relación con aquellos que no la recibieron. Para discernir si los predictores independientes de mortalidad cáncer específica como el Gleason ( $\geq 8$ ), el estadio clínico (cT4 o superior) y el grado de metástasis (1b – 1c), cambiaron el beneficio del tratamiento primario del tumor, se clasificaron a los pacientes en distintos grupos de riesgo: un factor de riesgo, o dos o más factores de riesgo. Su análisis reveló que la PRC tenía un fuerte efecto protector en pacientes con un factor de riesgo (HR 0.16, IC 95%, 0.09–0.28). En pacientes con dos o más riesgos, este efecto protector disminuyó pero aún

seguía siendo eficaz para disminuir la mortalidad cáncer específica frente al tratamiento estándar (HR 0.6).

En un estudio publicado recientemente prospectivo llevado cabo con el fin de corregir los sesgos de los estudios retrospectivos existentes hasta la fecha, parece que los resultados de la PRC no demostraron beneficios frente a SBRT en paciente con cáncer de próstata metastásico en cuanto a supervivencia global (p 0.25) o en tiempo hasta progresión a CPRCm (p 0.92). Sin embargo, los pacientes se benefician de una reducción significativa en las complicaciones locoregionales (7.0% vs 35%; p <0.01) cuando se someten a PRC (261). Por el contrario, podemos encontrar revisiones bibliográficas donde se demuestra una clara ventaja del uso de PRC frente a la no aplicación de terapia local o RT, asociando la PRC a una disminución de la mortalidad cáncer específica y una mejora de la supervivencia global en los pacientes analizados, siendo los pacientes con tumores menos agresivos y buena salud general los más beneficiados (262).

Existen en la actualidad una serie de ensayos en marcha, quizás alentados por los resultados obtenidos con la radioterapia y la ausencia de evidencia científica de calidad existente en PRC, que prometen resultados en los próximos años. Se ofrece un resumen de los ensayos en marcha o recientemente cerrados de mayor relevancia en la siguiente tabla (263-270).

Estudio	Tratamientos	N	Criterios de inclusión	Volumen metastásico	Endpoint primario	Estado	Fecha estimada de cierre
Mejor terapia sistémica o mejor terapia sistémica más tratamiento radical (NCT01751438)	BST vs BST + PRC o RT primaria prostática	180	CPMHS ≥M1	Cualquiera	SLP	Cerrado	Febrero 2020
SWOG (NCT03678025)	TDA vs TDA + PRC o RT primaria prostática	1273	CPMHS	Cualquiera	SG	Abierto	Octubre 2031
SIMCAP (NCT03456843)	BST vs PRC +BST	276	CPMHS sin tratamiento sistémico previo	Sin metástasis visceral	SG si SLP ≥ 30% a los 2 años en grupo de cirugía + TDA	Abierto	Septiembre 2022
IP2-ATLANTA (ISRCTN58401737)	TDA + PRC o RT o TMI (crioterapia o HIFU)	80/918	CPMHS	Cualquiera	SLP	Abierto	Agosto 2018
TRoMbone (ISRCTN15704862)	TDA vs TDA + PR con linfadenectomía	50	CPMHS M1b (1-3 lesiones)	Oligometastásico	Aleatorización grupos	Cerrado	Agosto 2018
RAMPP (NCT02454543)	BST vs BST + PRC	452	CPMHS N0/1 M1b (1-5 lesiones)	Oligometastásico	SLPc	Cerrado	Cerrado de forma temprana por Stampede Arm H
LoMPIII (NCT03655886)	PRC vs RT	86	CPM	Cualquiera	Aleatorización grupos	Abierto	Agosto 2022
FUSCC-OMPCa (NCT02742675)	TDA vs TDA + PRC o RT primaria prostática	200	CPM	≤5 nódulos o metástasis óseas	SLP	Cerrado	Marzo 2020
PRC en CPM oligometastásico (NCT03988686)	PRC + TDA vs TDA	120	CPM (1-3 lesiones)	Oligometastásico. No metástasis viscerales	Tiempo hasta CPRC	Abierto	Marzo 2021

\*TMI: terapia mínimamente invasiva \*BST: mejor terapia sistémica \*TDA: terapia de deprivación androgénica \*PR: prostatectomía radical \*PRC: prostatectomía radical citorrreductora

\* RT: radioterapia \*CPM: cáncer de próstata metastásico \* CPMHS: cáncer de próstata metastásico hormonosensible \* CPMC: cáncer de próstata resistente a la castración

\* SG: supervivencia global \* SLP: supervivencia libre de progresión \* SLPc: supervivencia libre de progresión clínica

Tabla 11. Resumen de los distintos ensayos en marcha más relevantes sobre prostatectomía radical citorrreductora en cáncer de próstata metastásico

La cirugía, al igual que el resto de tratamientos, no está exenta de complicaciones. Se han publicado las halladas en estudios como el llevado a cabo por Sooriakumaran et al, donde revelan buenos resultados, ya que el 79,2% de los pacientes no sufrieron complicaciones. De las complicaciones, el 8,5% se debió a la formación de linfocele y el 4,7% se debieron a infección de la herida (271). No se observaron diferencias en las complicaciones perioperatorias entre M1a y M1b. Los autores concluyeron por tanto que la PRC se podría realizar con seguridad en manos expertas.

En el estudio de Heidenreich et al, los autores también concluyen que la frecuencia y gravedad de las complicaciones relacionadas con la cirugía se encontró que no eran mayores en pacientes con PCR que en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo que se sometieron a prostatectomía radical primaria (111). Los resultados funcionales (continencia urinaria y disfunción eréctil), si que parecieron peores frente a la indicación estándar. Es por ello que a pesar de ser una técnica segura en manos expertas, ante la escasa evidencia científica de calidad sobre su uso y el perfil de pacientes más idóneo para recibir esta modalidad de tratamiento, no se aconseja actualmente indicar esta cirugía en los pacientes con CPMHS fuera de ensayos clínicos.

#### 1.6.2.Oligometástasis

Es de vital importancia una adecuada estratificación de los pacientes durante el diagnóstico o seguimiento ya que en función de ello podremos discernir el pronóstico de la enfermedad y proponer una línea terapéutica adecuada. El cáncer oligometastásico define un estado de enfermedad metastásica de bajo volumen que parece ser pronósticamente diferente y potencialmente susceptible a diferentes opciones de tratamiento que pueden alterar la trayectoria de la enfermedad en comparación con el cáncer más extendido. Comparando pacientes que tenían enfermedad localizada, el riesgo de morir fue 2.5 veces mayor para los pacientes que tenían compromiso de los ganglios linfáticos regionales frente a pacientes con enfermedad localizada y 10.1 veces mayor para pacientes que tenían enfermedad a distancia (272). De esta necesidad de estratificación nace el concepto de oligometástasis. La evidencia ha demostrado la existencia de un estado oligometastásico, un estado intermedio entre el cáncer primario

limitado y el cáncer polimetastásico, en el que la terapia local para lesiones metastásicas da como resultado una supervivencia satisfactoria comparable a la enfermedad no metastásica (273). Esto ha variado definitivamente el concepto que teníamos de la curva clásica de la historia natural de la enfermedad, donde pasábamos de un estado local de la enfermedad a una etapa metastásica con o sin síntomas, agrupando en el mismo colectivo a todos los pacientes metastásicos sin tener en cuenta las características de la evolución.

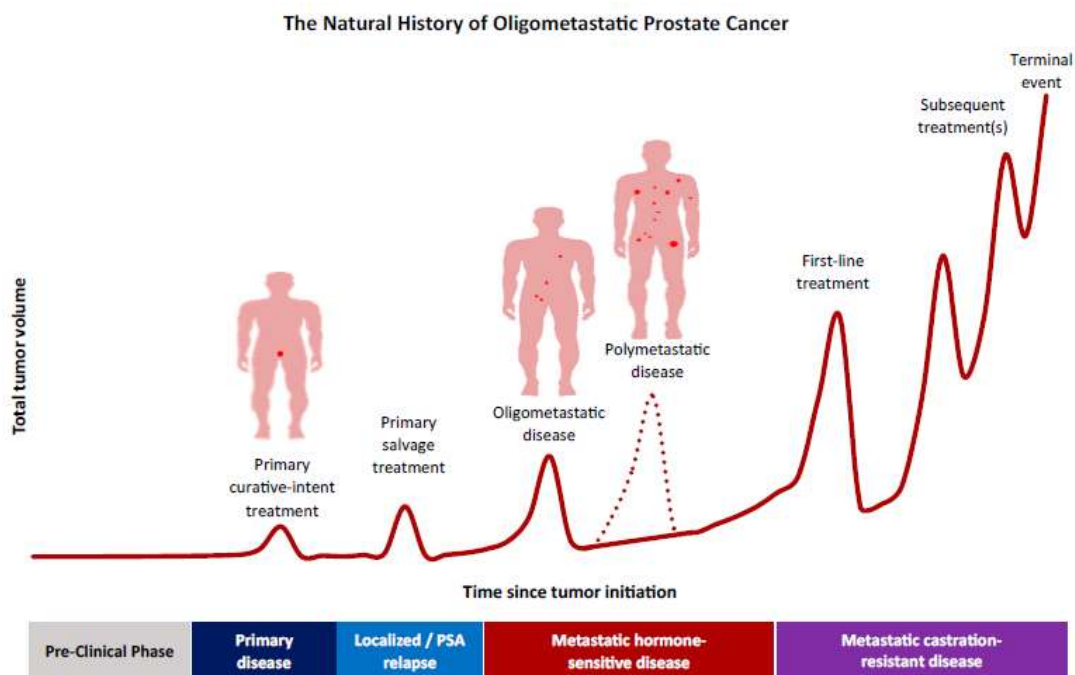


Figura 11. Historia natural del CP oligometastásico (273).

El cáncer de próstata es tradicionalmente dividido en varios estadios clínicos (eje X), con incremento progresivo de la carga tumoral (eje Y).

El paradigma oligometastásico, definido formalmente en la década de 1990, pero reportado anecdóticamente ya en la década de 1930, sugiere que en algunos pacientes, la enfermedad metastásica no está muy extendida, limitándose en un pequeño número de lesiones localizadas debido a factores anatómicos y fisiológicos. Este paradigma sugiere que los pacientes con oligometástasis deben ser susceptibles de un posible enfoque de tratamiento curativo (274).

El estado oligometastásico fue propuesto por primera vez en 1995 por Hellman et al. como un estado intermedio entre cánceres primarios y polimetastásicos (>5 metástasis) limitándose a los pacientes en los que la terapia local podría lograr una supervivencia o cura a largo plazo, sin restricciones en las lesiones primarias (275), (276). En 2006, el concepto de oligorreurrencia o metacrónico fue definido por Niibe et al. como la presencia de cáncer con  $\leq 5$  lesiones metastásicas recurrentes con lesiones primarias controladas (277). Recientemente, se propuso el concepto de oligometastasis sincrónica como la presencia de cáncer con  $\leq 5$  lesiones metastásicas con lesiones primarias activas (278) como es el caso de los pacientes con debut metastásico. La mayor diferencia entre la oligorreurrencia y la oligometástasis sincrónica fue el estado de la lesión primaria, que es el factor pronóstico más importante de oligometástasis, por lo que la oligorreurrencia mostró un mejor pronóstico en comparación con la oligometastasis sincrónica.

Algunos estudios sugieren que la progresión oligometastásica puede estar regulada al menos en parte por alteraciones epigenéticas y potencialmente por microARN (279). MicroARN es un ARN compuesto de 19-22 nucleótidos que regula la expresión génica. Un estudio de muestras tumorales de pacientes oligometastásicos sometidos a radioterapia encontró que aquellos individuos que no desarrollaron polimetástasis exhibían un perfil de microARN diferente, incluida la familia microARN-200. Al mismo tiempo, los datos genómicos emergentes han sugerido diferencias biológicas distintas entre las lesiones metastásicas limitadas y la enfermedad ampliamente diseminada para múltiples cánceres primarios, incluido el de próstata (280), (281), (282). Dichos hallazgos preliminares respaldan la posibilidad de una verdadera biología oligometastásica, distinta de aquella en la que las lesiones clínicamente aparentes son simplemente manifestaciones iniciales de un proceso más extendido. Pero hasta disponer de un mayor desarrollo genético del estado oligometastásico, solo nos podemos guiar de parámetros clínicos y analíticos como edad avanzada, Gleason y tiempo de duplicación del antígeno prostático específico como herramientas para predecir el comportamiento oligometastásico (256).

La enfermedad oligometastásica se diagnostica cada vez más, posiblemente debido a una monitorización más estrecha del paciente en el marco de ensayos clínicos, una mejor detección de estados de enfermedad limitados con imágenes avanzadas y



terapias emergentes que prolongan la supervivencia de los pacientes oncológicos (283). A día de hoy existe controversia sobre el número de metástasis que debemos considerar dentro del concepto de oligometastásico. Existen artículos que hablan de 1 a 3 metástasis óseas (284) y otros consideran como válido la presencia de <5 lesiones. El primer criterio es el empleado por muchos de los ensayos de mayor relevancia y que utilizan como punto de comparación con otros trabajos siendo por tanto  $\leq 3$  lesiones metastásicas el número de lesiones más usado como concepto de oligometástasis. En un intento de consenso sobre la definición de oligometastásico, se congregó un panel de expertos, donde el 66% de ellos estuvieron de acuerdo en emplear  $\leq 3$  lesiones metastásicas como corte, pero por desgracia no hubo mayoría absoluta para poder crear consenso (248).

Debemos ser precavidos con la técnica empleada en el diagnóstico, ya que existen pruebas más sensibles como PET-TC o RMN que detectan posibles metástasis con una mayor precisión, por lo que en función de la prueba empleada podremos diagnosticar un mayor número de lesiones. Los métodos de imagen modernos que usan PET-TC con radiotrazadores específicos de tumor (colina o ligando de antígeno de membrana específico de próstata), y la resonancia magnética de todo el cuerpo con imágenes ponderadas por difusión, permiten una identificación más temprana y precisa de las metástasis. Las terapias dirigidas a metástasis requieren pruebas de imágenes que reconozcan definitivamente la enfermedad oligometastásica para validar su eficacia y monitorizar de manera fiable la respuesta de estas terapias, en particular para que se pueda evitar la morbilidad asociada con el tratamiento inadecuado de la enfermedad posteriormente reconocida como polimetastásica. Si la enfermedad es polimetastásica, la radioterapia estereotáctica y la cirugía de rescate pueden causar toxicidad específica, retrasar el tratamiento sistémico y, en pacientes que progresan rápidamente, incluso podrían ser contraproducentes, al dejar sin tratar enfermedad agresiva no detectada. Los métodos de imagen estándar recomendados (gammagrafía ósea y el TC) por las guías tienen una baja precisión diagnóstica y una baja sensibilidad para el diagnóstico confiable de la enfermedad oligometastásica (42), (285), (286).

El TC permite obtener imágenes de todo el cuerpo y está ampliamente disponible y asequible, pero tiene poca sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis en ganglios linfáticos y es subóptimo para la detección de metástasis óseas (287), (288).

La gammagrafía ósea ofrece consistencia al lector para la clasificación de la enfermedad M1 versus M0 en el cáncer de próstata, pero pierde sensibilidad para lesiones metastásicas iniciales (289), (290). Esto queda patente en el estudio publicado por Larbi et al, donde se proponen localizar ganglios afectados en pacientes diagnósticos de CPRCM0 o CPMHS de novo oligometastásicos ( $\leq 3$  lesiones) fuera de las áreas resecables por linfadenectomía extendida o del área de SBRT a través de RMN de cuerpo completo que no fueron percibidos como tal anteriormente con otros medios de diagnóstico como TC y gammagrafía ósea. Se halló enfermedad metastásica ganglionar confinada dentro de los límites aceptados para linfadenectomía o RT pélvica en sólo el 25 y 30 % respectivamente. Por lo que dos de cada tres pacientes metastásicos tienen enfermedad ganglionar fuera de la pelvis, lo que afectará el tratamiento de elección (50).

El empleo de estas técnicas de imagen también tiene un uso revolucionario en la recurrencia oligometastásica del cáncer de próstata, lo que posiblemente justifique el uso de una terapia dirigida a metástasis (MDT) con cirugía o radioterapia (RT) en lugar de un enfoque sistémico. En la revisión realizada por Ost et al. donde reclutaron a pacientes con recurrencia oligometastásica, las metástasis ganglionares fueron las más frecuentes, seguidas de las óseas, 78% y 21% respectivamente. Dos de cada tres pacientes (61%) fueron tratados con RT complementando el tratamiento con TDA. Se administró irradiación ganglionar auxiliar en el 50% de los casos. El 51% de los pacientes estaban libres de progresión a los 1-3 años después del tratamiento de rescate para la recurrencia oligometastásica (51).

#### 1.6.2.1. Tratamiento local en pacientes oligometastásicos

Los avances tecnológicos van de la mano del conocimiento sobre el proceso metastásico. Basado en la identificación de clones celulares en biopsias de tejido metastásico, se ha visto que la diseminación para formar nuevas metástasis es un fenómeno frecuente, y que la diseminación metastásica no siempre se origina en el tumor primario (246). Esto ha dado lugar a la idea de que la eliminación temprana de las metástasis puede evitar posteriores diseminaciones (291). Tal conocimiento de la cascada metastásica ha contribuido al interés en realizar terapias locales ablativas dirigidas a todos los sitios metastásicos susceptibles de erradicación. Varios estudios sugieren que los

pacientes con enfermedad metastásica obtienen el mayor beneficio del tratamiento local cuando tienen características tumorales más favorables, como puede ser una baja carga tumoral (260, 292-295).

#### 1.6.2.1.1.Oligometástasis con afectación ganglionar (N+)

Los pacientes con afectación única nodal sin afectación a distancia han sido incluidos clásicamente como pacientes con enfermedad sistémica y por lo tanto tratados únicamente con TDA. Se han publicado más de 20 ensayos controlados aleatorios en cáncer de próstata localizado y avanzado. Sin embargo, ninguno se ha publicado en el contexto del cáncer de próstata con ganglios positivos (296). Los datos no aleatorios de STAMPEDE en pacientes no metastásicos con ganglios positivos incluyeron datos de 286 pacientes incluidos en el estudio entre 2005 y 2014, que estaban en el brazo de control y recibieron TDA solo (194) frente a los tratados con RT y TDA. Los datos demostraron que estos pacientes que recibieron radioterapia además de TDA tuvieron una mejor supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos que recibieron TDA solo.

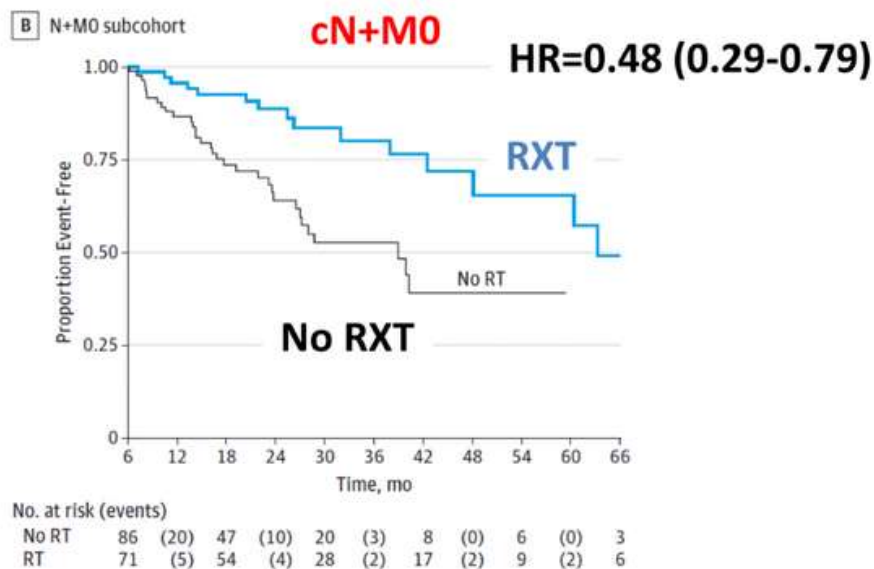


Figura 12. Curva de Kaplan Meier que muestra el beneficio de la radioterapia en el cáncer de próstata con ganglios positivos (296). RXT: radioterapia, N+M0: afectación ganglionar regional sin metástasis a distancia.

Otro estudio que utilizó datos retrospectivos de la base de datos nacional de cáncer y evaluó el papel del tratamiento local en pacientes con cáncer de próstata con enfermedad del ganglio pélvico clínicamente positivo en el diagnóstico inicial, también demostró una ventaja para el tratamiento local (297). Sin embargo, hay que destacar las limitaciones en este estudio, incluido el hecho de que los pacientes en el grupo de control eran mayores, tenían más comorbilidades, tenían una cobertura de seguro peor, con un PSA más alto y una peor puntuación de Gleason.

Si hablamos de terapia sistémica como la abiraterona en pacientes con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo que se muestran en el ensayo STAMPEDE, hubo un total de 384 pacientes con enfermedad no metastásica con ganglios positivos. El estudio mostró que la supervivencia libre de recurrencia mejoró en pacientes que recibieron TDA + abiraterona en comparación con aquellos que recibieron solo TDA (Figura 13).

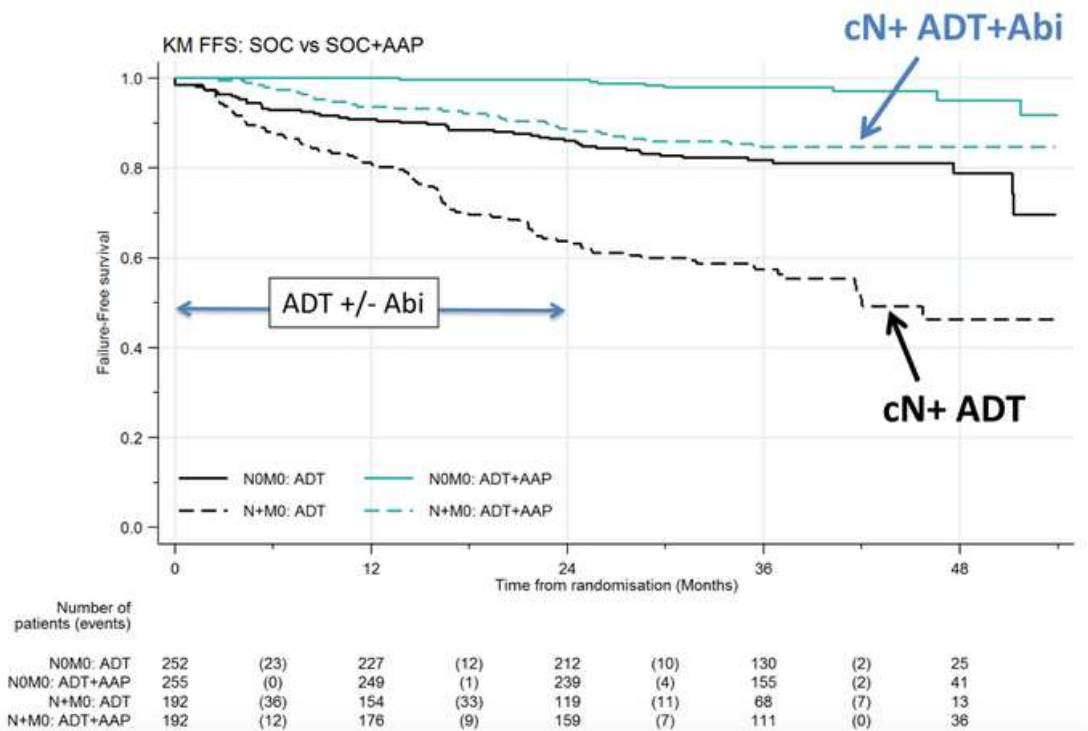


Figura 13. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia libre de recurrencia en pacientes que reciben atención estándar en comparación con aquellos que reciben

atención estándar y abiraterona (296). ADT: terapia de deprivación androgénica, N+: afectación ganglionar, Abi: abiraterona.

El tratamiento recomendado actual para pacientes con N+ M0 incluye TDA por una duración desconocida, con evidencia actual que apoya la adición de tratamiento local al tumor primario y los ganglios, con un campo más grande probablemente mejor que un campo más pequeño, ya sea RT o PR. No se puede definir un tratamiento estándar en ausencia de evidencia de alto nivel. Pero un tratamiento local combinado con uno sistémico proporciona el mejor resultado, siempre que el paciente esté adecuadamente informado y lo suficientemente en forma para recibir ambos. El tratamiento local óptimo es aún un tema de debate (298). Los ensayos controlados aleatorios de mayor relevancia solo están disponibles para EBRT actualmente.

#### 1.6.2.1.1.1. Radioterapia en pacientes con afectación nodal

En el caso de la RT como tratamiento local, existe una gran heterogeneidad en la dosis o esquema a emplear sobre las metástasis, por lo que en la reunión de consenso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) (299), se acordó utilizar 6 fracciones de 7,5 Gy o tres fracciones de 10 Gy para el SBRT de ganglios linfáticos, de acuerdo con el criterio médico y dependiendo de la tolerancia de las estructuras circundantes. En los pacientes con oligometástasis de ganglios linfáticos, la técnica de irradiación, así como los volúmenes de tratamiento utilizados, varían desde SBRT solo en la recaída macroscópica de la enfermedad (300), (301) hasta la irradiación de toda la cadena en la que se encuentra el ganglio linfático afectado, o incluso la irradiación de todas las cadenas pélvicas con refuerzo dirigido a los ganglios linfáticos afectados (302).

Otro estudio de la Base de Datos Nacional del Cáncer de EEUU, que incluyó a 8.074 pacientes con pN1 informa de una SG mejorada después de TDA + EBRT (incluidos ganglios pélvicos) frente a observación y TDA solo, en todos los hombres con características patológicas adversas únicas o múltiples, aunque los hombres sin características patológicas adversas no se beneficiaron de la terapia adyuvante inmediata (303). En una revisión llevada a cabo por Palacios-Eito (256), et al. encontramos una tasa

de control local, definida como la ausencia de progresión de las metástasis en las pruebas de imagen, del 82 al 100% a los dos años. Esto concuerda con una revisión sistemática de SBRT en el tratamiento de CP oligometastásica llevada a cabo por Ort et al. , que informó tasas de control local > 90% y casos muy aislados de grave toxicidad (51).

#### 1.6.2.1.1.2. Cirugía en pacientes con afectación nodal

Si hablamos de la cirugía, se ha demostrado que la combinación de la PR y TDA adyuvante temprano en CP pN + logra una tasa de supervivencia cáncer específica a los 10 años de 80% y se ha demostrado que mejora significativamente tanto la supervivencia cáncer específica como la SG en ensayos clínicos prospectivos (304). Sin embargo, estos ensayos incluyeron principalmente pacientes con enfermedad ganglionar de alto volumen y múltiples características tumorales adversas. Los hallazgos pueden no aplicarse a hombres con metástasis ganglionares menos extensas.

Por último, debemos plantear la posibilidad de la combinación de cirugía y RT en casos seleccionados. El impacto beneficioso de la RT adyuvante (dentro de los 6 meses posteriores a la cirugía independientemente de PSA) en la supervivencia en pacientes con CP pN1 fue altamente influenciado por las características del tumor. Los hombres con enfermedad ganglionar de bajo volumen (<3 LN), ISUP grado 2-5 y pT3-4 o R1, así como los hombres con 3 - 4 ganglios positivos tenían más probabilidades de beneficiarse de la RT después de la cirugía (305).

#### 1.6.2.1.2. Oligometástasis con afectación metastásico (M+)

##### 1.6.2.1.2.1. Radioterapia en pacientes con cáncer de próstata metastásico (M+)

Los datos aleatorios del ensayo STAMPEDE que evalúa la radioterapia del tumor primario en el cáncer de próstata oligometastásico (61), mostraron que la supervivencia general mejoró en los pacientes que recibieron radioterapia + TDA en comparación con aquellos que no recibieron radioterapia, y solo recibieron TDA (Figura 14).

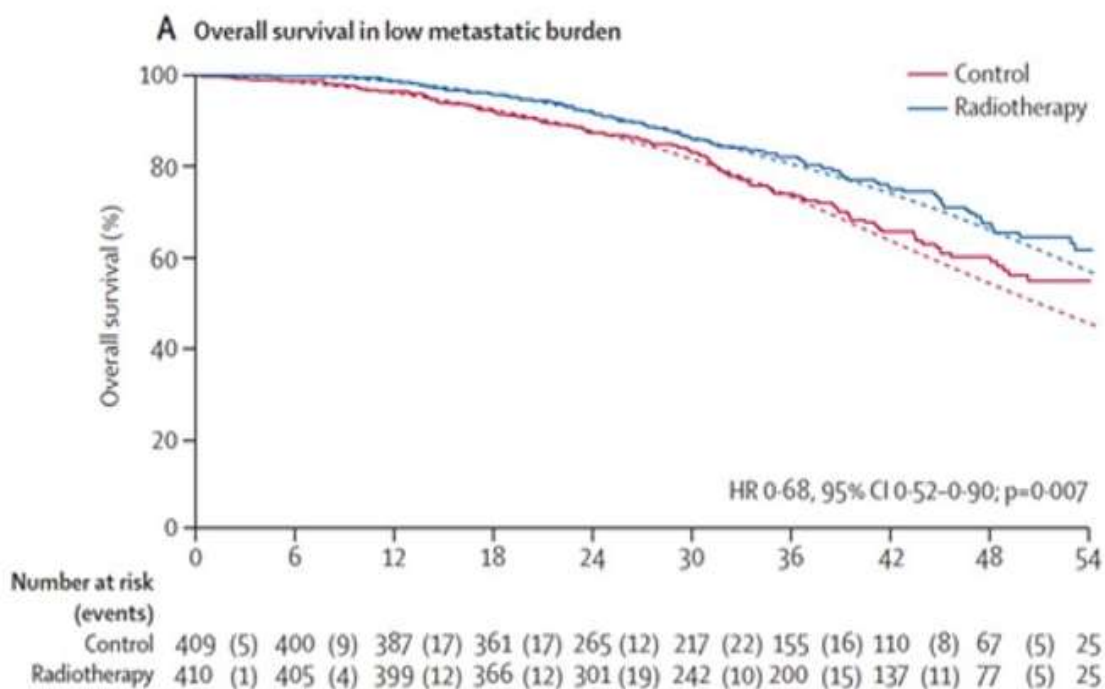


Figura 14. Curva de Kaplan Meier que demuestra la supervivencia general en baja carga metastásica (296).

#### 1.6.2.1.2.2. Cirugía en pacientes con cáncer de próstata M+

Tras la incorporación de la radioterapia como línea de tratamiento junto a la TDA, se planteó la utilidad de la cirugía con este mismo fin. La cirugía en un entorno multimodal podría desempeñar un papel en pacientes con cáncer de próstata y afectación nodal, pero estos deben ser seleccionados, siendo los pacientes propuestos los individuos con biopsia de grado 1-3 y / o ganglios agrandados en pelvis. Por el contrario, una biopsia grado 4-5 y ganglios positivos en el retroperitoneo se asocian con peores resultados oncológicos (306).

La razón para realizar la prostatectomía radical citorreductora en el CPM de novo como ejemplo de tratamiento local, puede ser la prevención de los síntomas locorregionales, ya que son observados en hasta el 56% de los hombres con CP avanzado, además de prolongar la supervivencia. El papel de la PRC es controvertido actualmente ya que aunque existen estudios que apoyan los beneficios de este tratamiento, la mayoría de ellos son retrospectivos con sus sesgos inherentes a este modelo de estudio. Existen

estudios actuales prospectivos que no apoyan el beneficio de llevar a cabo la cirugía, como es el ensayo de Won et al. (284), donde aunque hubo una menor tasa de complicaciones locales y mayor tiempo hasta progresión a CPRC en el grupo intervenido quirúrgicamente, esta mejora no fue reflejada en la supervivencia global. Tampoco descartan la presencia de un sesgo de selección con pacientes de mejor pronóstico en el grupo intervenido, lo que nos hace tomar estos resultados con cautela.

Dados los resultados, no podemos aconsejar la prostatectomía radical en los pacientes oligometastásicos fuera de ensayo clínico.

#### 1.6.2.2. Tratamiento sistémico en pacientes oligometastásicos

Una modalidad de tratamiento que se plantea es la terapia sistémica con TDA únicamente o en combinación con acetato de abiraterona o quimioterapia en esta etapa de la enfermedad. Se recomienda la elección de la terapia de forma individualizada en función de las características del paciente (edad y comorbilidades), características de la enfermedad (tiempo desde la terapia primaria a recaída, PSA absoluto y tiempo de duplicación de PSA), patrón de enfermedad metastásica (carga tumoral, metástasis visceral, con o sin metástasis óseas, con o sin afectación axiales), y la disposición individual a tolerar riesgos añadidos de las terapias combinadas (218).

Existen resultados de estudios previos que sugieren que tratamientos sistémicos como la quimioterapia pueden mejorar los resultados clínicos para pacientes con cáncer de próstata metastásico. Sin embargo, el beneficio de estos tratamientos sobre la SG puede depender del volumen de metástasis, con mayor eficacia para la enfermedad de alto volumen como se demostró en el ensayo GETUG- AFU15, Chaarted o Stampede (192).

En el caso de la aplicación de hormonas de última generación de forma sistémica como es la abiraterona, podemos encontrar ensayos como Latitude, que no fueron diseñados de inicio considerando el perfil oligometastásico, pero que clasifica a los pacientes como bajo o algo riesgo (cumplen dos de los tres siguientes factores de alto riesgo: una puntuación de Gleason  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  lesiones óseas o la presencia de metástasis viscerales). Acompañando a este ensayo surge uno de los brazos Stampede con el empleo de esta misma molécula. En conclusión, la SG fue significativamente más prolongada con la adición de abiraterona más prednisona, en comparación con solo TDA, no solo en



población de alto riesgo (HR por muerte = 0,54; IC del 95%, 0,41 a 0,70;  $p < 0.001$ ) sino también en población de bajo riesgo (HR para muerte = 0.66; 95%, IC 0,44 a 0,96;  $p < 0,041$ ) (238), (194).

Una duda planteada en uno de los ensayos es la posibilidad de complicaciones quirúrgicas por el uso adelantado de estas moléculas, pero la abiraterona no tiene una propensión conocida a aumentar el riesgo de complicaciones perioperatorias. Así lo ha reflejado un ensayo aleatorizado en fase II, donde administra durante 12 vs 24 semanas abiraterona, prednisona y TDA neoadyuvante en pacientes que van a ser sometidos a PRC, pero no encontró un aumento significativo en las complicaciones perioperatorias (307). Los datos sobre el uso concurrente de abiraterona y RT del ensayo STAMPEDE también parece ser factible y bien tolerado.

Otra hormona disponible es enzalutamida. Enzalutamida más TDA también mejoró significativamente en el estudio Arches (199), la SLP radiográfica en pacientes con CPMHS ( $p < 0.0001$ ) frente a la terapia estándar de TDA únicamente. El análisis de subgrupos mostró que en comparación con placebo más TDA, enzalutamida más TDA mejora la SLP radiográfica en pacientes con bajo volumen (HR 0.24; IC 95%, 0.13–0.45) y con alto volumen metastásico (HR 0,44; IC del 95%, 0,33 a 0,57), por lo que en el futuro se prevee que pueda ser empleada en este perfil de pacientes.

Debemos ser conscientes de que el número, la ubicación (nodal o hueso) y el tiempo (sincrónico o metacrónico) de las metástasis deben ser considerados en la interpretación de estos ensayos y en la toma de decisión terapéutica, ya que estos factores tendrán un impacto en la SG (308). A pesar de todo esto, la TDA es actualmente recomendada para la población general de pacientes con cáncer de próstata metastásico, independientemente del volumen metastásico. La opción de castración inmediata en pacientes asintomáticos con el fin de diferir la progresión de la enfermedad a una etapa sintomática y prevenir la progresión de la enfermedad hacia el desarrollo de complicaciones graves relacionadas, queda contemplada en las actuales EAU al igual que la opción de la castración diferida con el fin de evitar efectos secundarios, siempre y cuando se les informe debidamente a cada paciente previo a la toma de decisión (229).

### 1.6.2.3. Terapia dirigida a metástasis en pacientes con oligometástasis

En pacientes con recaídas después de un tratamiento local, se ha propuesto una terapia dirigida a metástasis (TDM) con el objetivo de retrasar el tratamiento sistémico. El cáncer de próstata hace metástasis principalmente en los ganglios linfáticos y en los huesos. La afectación visceral es infrecuente. El tratamiento de erradicación de las metástasis viscerales es principalmente quirúrgico. Si bien la metástasis de los ganglios linfáticos es variable y está condicionada a muchos factores. Se podría utilizar indistintamente la cirugía, así como la radioterapia, principalmente para la irradiación electiva de ciertas cadenas de ganglios linfáticos. La problemática que plantea estas opciones de tratamiento combinado son los posibles efectos adversos y afectación de la calidad de vida, por lo que algunos autores plantean la posibilidad de diferir o eliminar la TDA en los casos donde se emplee la terapia dirigida a metástasis, especialmente en los pacientes oligometastásicos. Esta posibilidad de asociar varias opciones de tratamiento ha llevado a la aparición del concepto de terapia dirigida a metástasis en pacientes oligometastásicos, cuya posibilidad de uso es aun controvertido.

#### 1.6.2.3.1. Radioterapia como terapia dirigida a metástasis

Una vez establecido un posible uso de la radioterapia como tratamiento local, podemos ir un paso más allá y plantearnos el tratamiento de las metástasis en este mismo perfil de pacientes hormonosensibles con radioterapia (SBRT), cuya intención sería curativa, no paliativa. Sobre ello nos habla el estudio fase II COMET (274), en el encontramos pacientes oligometastásicos hormonosensibles, entendiendo como tal pacientes con menos de 5 lesiones metastásicas. En ellos vemos un beneficio en el uso de radioterapia en cuanto a la supervivencia global y en el retraso de nuevas líneas de tratamiento. Otro ensayo en esta misma línea sería el ensayo POPSTAR. Se trata de un estudio clínico prospectivo de un solo brazo. En el se evaluaron la seguridad y la viabilidad de SBRT (20 Gy, fracción única por localización) sobre todas las localizaciones metastásicas en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico (3 o menos sitios de ganglios patológicos o metástasis óseas detectadas por la PET - NaF)

(309). Treinta y tres pacientes recibieron SBRT para 50 localizaciones oligometastásicas, 32 de los cuales se completaron con éxito. El 48% de los pacientes con CPMHS consiguieron una mediana de 24 meses libres de tratamiento sistémico con TDA. Estos datos sugieren que la aplicación de SBRT sobre metastásis nodales y óseas distantes es factible, bien tolerado y potencialmente efectivo en retrasar el inicio de terapia sistémica.

En términos de ensayos clínicos sobre TDM, existe un interesante ensayo prospectivo aleatorizado en fase II llevado a cabo por Ost et al. (310) sobre pacientes asintomáticos con cáncer de próstata oligometastásico recurrente ( $\leq 3$  lesiones metastásicas extracraneales), donde evalúan los beneficios de la aplicación de TDM (principalmente SBRT). Este tratamiento es aplicado sobre todas las metástasis detectadas y es comparado con la vigilancia estándar. De los 62 pacientes reclutados, el 58% de los pacientes tenían solo metástasis ganglionares. El endpoint primario fue la mediana de supervivencia, siendo de 13 meses (80% IC, 12 a 17 meses) en el grupo de vigilancia y 21 meses (80% IC, 14 a 29 meses) en el grupo TDM (HR 0,60; 80% CI, 0,40 a 0,90; log rank  $p = 0.11$ ). Debemos tener en cuenta que en el grupo que recibió TDM, el 50% de los pacientes recibió TDA adyuvante concurrente con SBRT.

Otro interesante ensayo en esta misma línea fue el de Muacevic et al donde irradiaron a pacientes con cáncer de próstata con una o dos lesiones óseas metastásicas (85% asintomáticos). La irradiación tenía como foco la próstata y las lesiones óseas. Tras la aplicación del tratamiento, comprobaron su SG tras dos años de seguimiento. Los autores observaron el control local (definido como la falta de crecimiento documentado del tumor en la RMN y la falta de una mayor captación del marcador en la PET-TC con colina en comparación con las imágenes de pretratamiento) en el 95.5% de los hombres a los 2 años del tratamiento, incluidos el 68% de los pacientes, a los cuales se les había añadido TDA durante el período de seguimiento (311). Un ensayo con objetivos similares fue el llevado a cabo por Schick et al. (301). Estos emplearon SBRT para tratar ganglios linfáticos distantes y / o regionales (66%), hueso (30%), pulmón (2%) o ambos, huesos y pulmón, en un hombre (2%). Después de una mediana de seguimiento de 31 meses, informaron de una supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 3 años del 54,5%, supervivencia libre de fracaso clínico (desarrollo de nuevas metástasis) del 58,6% y supervivencia general del 92%.

En cuanto a toxicidad de la técnica, la serie más grande publicada sobre SBRT aplicada a metástasis óseas no espinales documentó una tasa de fractura de aproximadamente 8.5%, y concluyó que la SBRT es segura, ya que el riesgo de fractura patológica después de RT se estimó en aproximadamente 4% - 5% (312).

Aunque los resultados son prometedores, se necesitan más ensayos fase III prospectivos para afirmar la superioridad del uso exclusivo de TDM en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico, quedando contraindicado fuera de ensayo clínico.

#### 1.6.2.3.2. Cirugía como terapia dirigida a metástasis

Además de los 6 pacientes en STOMP tratados con TDM quirúrgico, no hay datos prospectivos que evalúen el beneficio del tratamiento quirúrgico para TDM en CPM actualmente. La mayoría de los estudios retrospectivos sobre esta opción terapéutica, han evaluado específicamente la linfadenectomía de rescate en hombres con recurrencia ganglionar confirmada por imagen después de una prostatectomía radical (313). Esta consiste en la escisión de los ganglios ilíaco externo, obturador, ilíaco interno, ilíaco común y presacro. El límite distal de la disección se representa por el canal femoral, mientras que el límite proximal consiste en la bifurcación aórtica. Se extrae todo el tejido graso dentro de la fosa obturadora para esqueletizar completamente el nervio obturador. Los límites medial y tardío de la disección consisten en la grasa perivesical y la pared pelviana, respectivamente, pudiendo extenderse hasta retroperitoneo en casos seleccionados. En esos casos se añadiría la escisión de todo el tejido ganglionar nodal entre la arteria renal (cranealmente) y la bifurcación aórtica (caudal). Los límites laterales del campo retroperitoneal consisten en el uréter derecho y el uréter izquierdo (314).

En una serie de un solo cirujano con 117 hombres con recidiva bioquímica y enfermedad ganglionar confirmada por PET / TC tras una prostatectomía radical, los sometió a linfadenectomía de rescate (315). Todos los pacientes menos uno experimentaron una disminución en el PSA, mientras que casi el 80% tenía un nadir de

PSA de 0.2 ng / mL. Más de la mitad de los hombres no tenían recidiva radiográfica a los 5 años.

En un estudio similar llevado a cabo por Fossati, et al. hallan aproximadamente un 25% de recidiva clínica precoz (menos de un año desde la linfadenectomía de rescate) (314), por lo que intentan dilucidar el candidato ideal para optar a la cirugía como TDM tras la recidiva bioquímica y radiológica (PET-TC) tras PR como tratamiento primario. El primer punto que debemos conocer es que a pesar de la recidiva producida, no todas son iguales. Debemos tener en cuenta la localización y el alcance de la misma. Para ello es también importante la técnica de imagen diagnóstica empleada, siendo más sensible las técnicas de nueva generación para la detección precoz de lesiones metastásicas (ej. recidivas nodales aisladas). Para predecir el riesgo de recidiva precoz tras linfadenectomía emplean las siguientes variables como mal pronóstico: afectación retroperitoneal, número de ganglios afectos ( $\geq 3$ ), PSA, Gleason ( $\geq 5$ ) y uso previo de TDA. No recomiendan el uso de la cirugía en los hombres con alto riesgo de recidiva clínica precoz tras la linfadenectomía por la presencia de enfermedad sistémica concomitante probablemente no detectada por imágenes, manteniendo por tanto la indicación en los pacientes con bajo riesgo de recidiva tras la linfadenectomía.

#### 1.6.2.3.3. Conclusión de la TDM

La base del tratamiento para el cáncer de próstata olimetastásico sigue siendo la terapia sistémica, ya sea con TDA sola o en combinación con otros agentes (docetaxel, abiraterona, etc.). Las terapias locales, incluida la cirugía o la radioterapia, para el tumor primario han demostrado una mejora en los resultados, incluida la supervivencia libre de progresión en varios estudios, principalmente retrospectivos. La RT a la próstata específicamente demostró una ventaja de SG en pacientes con enfermedad de bajo volumen. Recientemente, las directrices de la Asociación Europea de Urología han introducido la disección de ganglios linfáticos de rescate como una posible opción de tratamiento para hombres con recurrencia ganglionar después del tratamiento local (229). La lógica de este enfoque se basa en la evidencia de que los hombres con recurrencias nodales tienen un mejor pronóstico en comparación con pacientes afectados de metástasis

óseas o viscerales. Avances en nuestra comprensión de la biología, modalidades de imagen y los tratamientos pueden permitir terapias multimodales agresivas en un esfuerzo por obtener respuestas más profundas y la posible curación para pacientes seleccionados con cáncer de próstata oligometastásicos con características clínicas favorables.

#### 1.7. Factores pronóstico del cáncer de próstata metastásico

La castración quirúrgica o química sigue siendo la piedra angular del tratamiento. El tratamiento inicial del cáncer de próstata metastásico hormonosensible o no castrado mediante bloqueo androgénico, se ha mantenido casi sin cambios durante siete décadas (165). Tras el descubrimiento de las últimas novedades terapéuticas de las que disponemos actualmente, debemos conocer la posible eficacia de estos tratamientos en cada uno de nuestros pacientes y así poder individualizar nuestra actitud, he ahí donde entran en juego el conocimiento de los factores pronósticos.

Un biomarcador pronóstico es aquel que indica una probabilidad aumentada (o disminuida) de un evento clínico futuro, recurrencia o progresión de la enfermedad en una población identificada. Se utiliza para identificar a las personas que tienen más probabilidades de responder a la exposición a un producto médico o agente ambiental en particular. La respuesta podría ser un beneficio sintomático, una mejor supervivencia o un efecto adverso. Necesitamos incorporar biomarcadores avanzados para el cáncer de próstata avanzado: estos son enfoques no invasivos para controlar la evolución del cáncer de próstata. Es importante que estos biomarcadores sean predictivos, pronósticos y reproducibles.

La supervivencia media de los pacientes con metástasis recién diagnosticadas es de aproximadamente 42 meses (316), sin embargo, la población M1 es muy heterogénea. El objetivo de la mayoría de los ensayos que se afanan en dilucidar los factores pronósticos relacionados con la evolución del CPM y en concreto los pacientes con CPMHS, es aumentar la supervivencia de los pacientes, retrasando la evolución hacia la enfermedad metastásica resistente a la castración y sus posibles complicaciones que mermarían la calidad de vida de nuestros pacientes. Se han sugerido varios factores pronósticos para la supervivencia, incluido el número y ubicación de metástasis óseas,

presencia de metástasis viscerales, grado ISUP, grado de performance status (PS) y datos analíticos como PSA y fosfatasa alcalina inicial, pero solo unos pocos han sido validados (317), (234), (233).

Existen factores pronóstico que son inherentes al paciente, como es la diabetes mellitus (DM). En un estudio realizado en población japonesa, evalúan la asociación de la DM con la evolución del pacientes con CP y su asociación con la SG (213). En ella descubren que niveles altos de glucosa en suero al inicio del estudio (HR 2.12, CI 95% 1.16-3.76; P = 0.015), y la DM concurrente (HR 2.07, IC 95% 1.06-3.94; P = 0.034) fueron significativamente asociada con una peor SG después del ajuste por edad, niveles de PSA al diagnóstico, puntuación de Gleason y estadio clínico. La evidencia actual de estudios observacionales a largo plazo que evalúan el efecto de medicamentos, enfermedades metabólicas como la dislipemia y factores dietéticos para el riesgo de CP considerando el PSA, aún no es concluyente (318).

Otros posibles factores no dependientes del CP pero que podrían influir en su evolución y desarrollo son: el tabaco, la actividad sexual y la actividad física. El tabaco está asociado con el desarrollo de características tumorales agresivas y peor pronóstico relacionado con el cáncer (14). Como este impacto negativo parece mantenerse durante al menos 10 años después de dejar de fumar, debemos aconsejar a los hombres que dejen de fumar lo antes posible en el diagnóstico de CP para poder mejorar su pronóstico. Varios estudios indican un impacto positivo de la actividad física sobre el desarrollo tumoral, la progresión y el resultado del tratamiento, es razonable abogar por un estilo de vida activo. Se dispone de escasa evidencia respecto a la interacción de la actividad sexual y el CP, por lo que son necesarios estudios bien realizados y longitudinales para evaluar si las asociaciones sugeridas entre el riesgo de CP y el comportamiento sexual son reales o espurias (319).

Existen factores que van a depender de las características de la enfermedad, y son en los que nos centraremos. Estos son bien conocidos en el CPRcm (320), pero los trabajos en la fase hormonosensible son escasos. Con esta escasez, a veces nos vemos obligados a emplear trabajos de la fase hormono resistente y extrapolarlos a otras etapas de la enfermedad como es la que nos ocupa, la fase metastásica hormonosensible. Un ejemplo de ello son los factores pronósticos extraídos desde el ensayo PREVAIL (321),

donde evalúan el uso de enzalutamida en los pacientes con CPRCm. En este ensayo obtienen 11 variables independientes con relación sobre el pronóstico: número de metástasis óseas ( $<10/\geq 10$ ), presencia de metástasis viscerales, dolor, fosfatasa alcalina (FA), lactato deshidrogenasa (LDH), hemoglobina (Hb), ratio neutrófilos/linfocitos, tratamiento administrado en ensayo (enzalutamida/placebo), albúmina, tiempo desde diagnóstico y PSA (322). Un tiempo más corto desde el diagnóstico hasta la asignación al azar se asoció de forma independiente con una SG más corta en PREVAIL, lo que refleja que la enfermedad metastásica al diagnóstico o de corta duración pueda ser más agresiva.

Aunque el tratamiento no ha cambiado persistiendo fundamentalmente la TDA, con la reciente incorporación de una nueva generación de hormonas, la supervivencia de los pacientes con CPMHS ha mejorado con el tiempo. Debemos añadir también la mejora de las técnicas diagnósticas y el mayor empleo de PSA como posibles causas de esas mejoras, por lo que los pacientes diagnosticados de CPM actualmente suelen debutar en una etapa más precoz de la enfermedad. Esto hace aún más importante obtener unos adecuados factores que nos hablen del posible pronóstico de la enfermedad en cada paciente y que nos ayude a individualizar la toma de decisión terapéutica. Los datos del ensayo SWOG 9346 sugieren que hay un subconjunto de hombres con CPMHS que tienen una excelente supervivencia global con TDA continua estándar ( $\geq 7$  años), y es posible que no requieran con anticipación un tratamiento más agresivo (157), (158). Algunos de estos factores pronósticos clínicos tales como las localizaciones óseas (axial o apendicular) o la afectación visceral (hígado, pulmón) son determinantes para la supervivencia de estos pacientes (317). Pero existe escasa información disponible sobre factores pronósticos en el CPMHS (157), (207), (140). Otros factores fundamentales que tendrán una directa relación con la supervivencia global, como veremos a continuación, serán la carga tumoral y la forma de presentación.



<b>CHAARTED &amp; GETUG15</b>	<b>Median OS (years)</b>
<b>Prior local therapy and low volume</b>	<b>~8</b>
<b>PLT and high volume</b>	<b>4.5</b>
<b>De Novo and LV</b>	<b>4.5</b>
<b>De Novo and HV</b>	<b>3</b>

Tabla 12. Supervivencia global en función de la carga tumoral y forma de presentación (323). PLT: Terapia local previa; LV: bajo volumen tumoral; HV: alto volumen tumoral

El primer punto de ramificación discriminatorio de la línea de tratamiento que debemos emplear, debería ser si administrar quimioterapia vs un mayor bloqueo de andrógenos con la nueva generación de tratamientos hormonales en función del volumen de la enfermedad, las comorbilidades del paciente y el estado funcional, y luego por toxicidad y costo. Estudios donde se afanan en hallar el mejor tratamiento para etapas avanzadas del cáncer de próstata, ya avanzaban algunos de los factores pronóstico que veremos a continuación: PS o ECOG, la edad, la puntuación Gleason y la distribución de metástasis (194) sobre los resultados para los pacientes incluidos en un ensayo clínico aleatorizado prospectivo de gran tamaño (SWOG 8894), se trata de pacientes con CPM no castrados. En este modelo se diferencian tres grupos pronóstico según cuatro factores de riesgo: la localización de la enfermedad ósea (esqueleto apendicular o axial), el estado funcional, el nivel de PSA inicial y la puntuación de Gleason. Los grupos de buen, intermedio y pobre pronóstico se asociaron con tasas de supervivencia a los 5 años del 42%, 21% y 9%, respectivamente. Sin embargo, este modelo utiliza datos de los pacientes tratados hace más de 20 años (1989-1994).

En el estudio de Gandaglia et al. (306), analizan a los pacientes con cáncer de próstata N+ sin metástasis a distancia. Con la ayuda del resultado anatomopatológico de la biopsia prostática y la carga ganglionar preoperatoria identifican a los pacientes con mayor

probabilidad de experimentar recidiva de la enfermedad y con tendencia a desarrollar metástasis. Menos del 10% de los hombres con grado ISUP de biopsia 1-3 y  $\leq 2$  ganglios afectados desarrollaron recidiva, pero los pacientes con grado de biopsia 4-5 y compromiso de ganglios retroperitoneales lo experimentaron hasta en el 60% de los casos a los 8 años tras la prostatectomía radical. Por lo que el grupo de grado de biopsia 4-5 y el número y localización de los ganglios sospechosos preoperatorios fueron predictores independientes de recidiva ( $p < 0,01$ ). Según estos factores, estratificaron a los pacientes en 5 grupos de riesgo:

1. Muy bajo riesgo: biopsia grado 1-3 y  $\leq 2$  ganglios pélvicos patológicos en imágenes preoperatorias.
2. Bajo riesgo: biopsia grado 1-3 y  $> 2$  ganglios pélvicos patológicos en imágenes preoperatorias.
3. Riesgo intermedio: biopsia grado 4-5 y  $\leq 2$  ganglios pélvicos patológicos en imágenes preoperatorias.
4. Alto riesgo: biopsia grado 4-5 y  $> 2$  ganglios pélvicos patológicos en imágenes preoperatorias.
5. Riesgo muy alto: biopsia grado 4-5 y cualquier número de ganglios retroperitoneales en imágenes preoperatorias.

Con este modelo de estratificación, intentan clasificar a los pacientes que se podrían beneficiar de una terapia local, incluso sin el empleo de terapias sistémicas o al menos provocando su retraso. De este modo disminuyen sus efectos secundarios. Incluso con esta clasificación podríamos conseguir el efecto opuesto, es decir, pronosticar los pacientes que no van a responder de una manera tan eficaz al tratamiento local y tener una especial vigilancia en ellos. He aquí un ejemplo de la utilidad de hallar factores pronósticos, como es en este caso la localización, número de metástasis ganglionares y Gleason previo, que nos orienten hacia el tratamiento más adecuado en cada caso.

Evaluamos los posibles factores predictivos sobre la población de pacientes incluidos en el ensayo clínico fase III de docetaxel para CPM, GETUG-15 (233), ello podría generar una herramienta de práctica clínica diaria en nuestras consultas.

Independientemente del grupo de tratamiento (Docetaxel + bloqueo hormonal con análogo frente a bloqueo sólo con análogo), la SG fue significativamente mayor en el subgrupo que clasifican como buen pronóstico (mediana de 69,1 meses, IC 95% 60,9 meses a NR) frente al subgrupo de pronóstico intermedio (46,5 meses, IC 95% 37,7 meses a NR) y de mal pronóstico (36,6 meses; IC 95% 28,5-58,9 meses) ( $p = 0,001$ ), sin diferencias estadísticas entre los dos últimos. Para crear estos grupos tienen en cuenta la localización de metástasis óseas, presencia de metástasis viscerales, PSA y Gleason.

<b>Pronóstico</b>	<b>Características</b>
<b>Buen</b>	- Sin afectación apendicular ni visceral o - Con afectación apendicular y/o visceral con PS 0 y Gleason <8
<b>Intermedio</b>	- Con afectación apendicular y/o visceral con PS 0 y Gleason $\geq 8$ o - Con afectación apendicular y/o visceral con PS $\geq 1$ y PSA <65 ng/ml
<b>Mal</b>	- Con afectación apendicular y/o visceral con PS $\geq 1$ y PSA $\geq 65$ ng/ml o

Tabla 13. Grupos pronósticos según Glass (320).

Estos factores identificados por Glass parecen tener una clara influencia en la supervivencia global observada en los pacientes de buen pronóstico frente a los de riesgo intermedio y malo. Grupos pronósticos similares se encuentran en otros estudios, ya que son datos clínicos muy asequibles durante el diagnóstico y seguimiento (324).

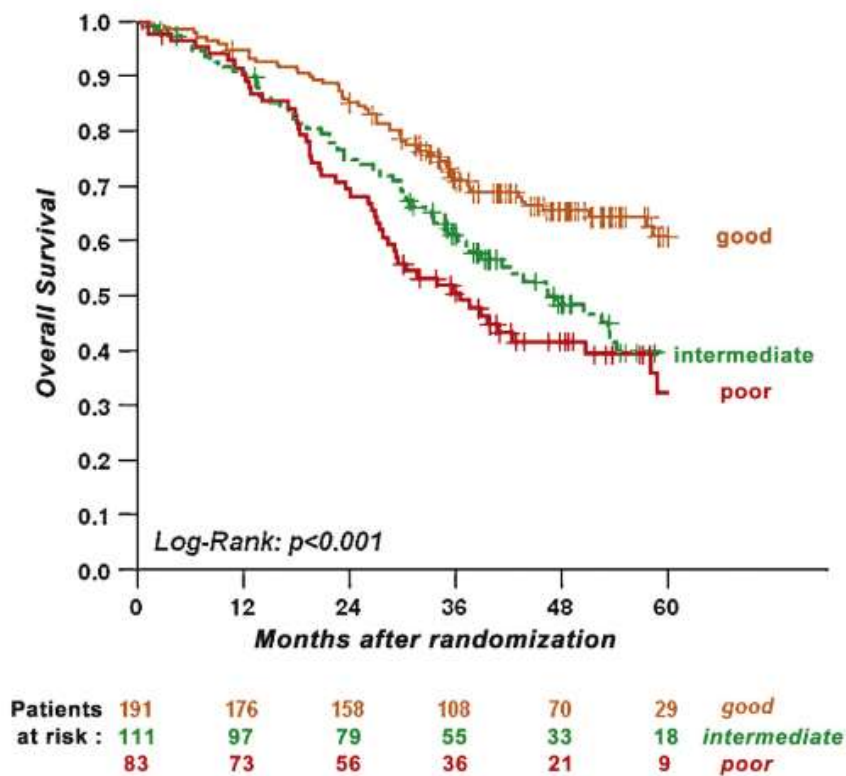


Figura 15. Supervivencia global en función de los grupos de pronóstico establecidos por Glass (233).

Al analizar la importancia pronóstica de cada variable que conforman estos grupos como predictores univariantes significativos de la SG ( $p \leq 0,05$ ), encontramos: la presencia de metástasis viscerales, el número de metástasis óseas, el performance status (PS) (0 vs 1-2), la hemoglobina (Hb), la fosfatasa alcalina (FA), el lactato deshidrogenada (LDH), el PSA ( $\leq 65$  vs  $> 65$  ng / ml), las metástasis al momento del diagnóstico vs inicio tras fracaso del tratamiento local y la intensidad del dolor. Gleason fue de menor significación ( $p \leq 0,15$ ), mientras que la edad y el IMC no fueron significativas. Según un análisis de regresión de Cox univariante, las variables con mayor poder discriminatorio fueron FA, la intensidad del dolor, Hb, LDH y el número de metástasis óseas (233).

Existen ensayos prometedores de otros factores pronósticos, pero aún están en fase de investigación, como son las células tumorales circulantes (CTC). En un ensayo llevado a cabo en 33 pacientes olimetastásicos hormonossensibles, se analizó la presencia de CTC pre y post prostatectomía citorreductora (PCR). Dieciséis pacientes (48.5%) tenían CTC positivos antes de la PCR. Un recuento de CTC desde 2 meses antes hasta 6

meses después de la PCR fue un factor pronóstico para un peor resultado oncológico. En comparación con otros biomarcadores (PSA, LDH y FA), el valor pronóstico de los CTC fue más alto para SG (HZ 0.69), mientras que el índice C más alto podría lograrse para una combinación de marcadores convencionales y recuento de CTC (HZ 0.74). Después de la progresión al cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, la enumeración de CTC  $\geq 5$  células fue pronóstica para la SG (325), (326).

### 1.7.1. Metástasis viscerales y óseas: volumen, localización.

La presencia de metástasis viscerales es un importante factor pronóstico reconocido en estudios, tanto en CPRCm como en la fase hormonosensible. Alguno de los grandes ensayos de la fase hormonosensible ya lo documentaban, como era el caso del estudio PREVAIL (327). En este ensayo donde estudian el aumento de la SG con el empleo de enzalutamida vs placebo en esta fase de la enfermedad, ponen de manifiesto el mayor beneficio en los pacientes que presentan metástasis viscerales (HR 0.28; CI95% 0.16-0.49), frente a los que no las tienen (HR 0.18; CI95% 0.14-0.22).

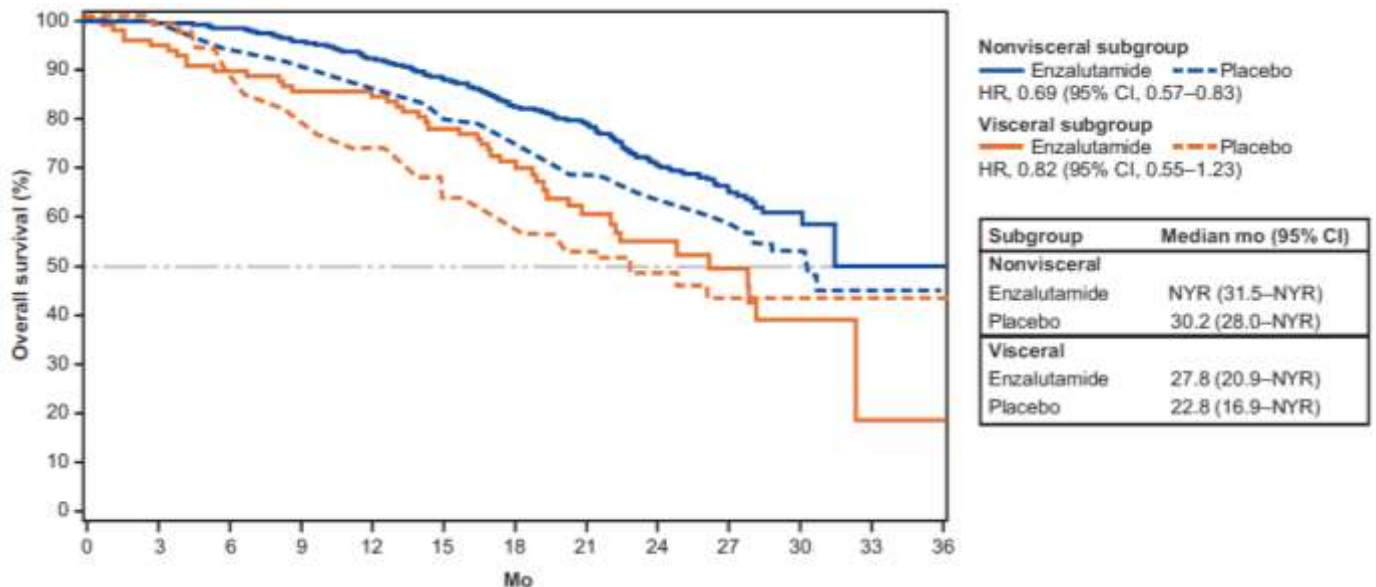


Figura 16. Supervivencia global en pacientes con CPRCm en tratamiento con enzalutamida y presencia de metástasis viscerales [Evans, C.P., et al., The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-

treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. **70**(4): p. 675-683.].

Otro claro ejemplo del peor pronóstico de la presencia de las metástasis viscerales, ya considerado desde los primeros ensayos, sería la clasificación empleada por el estudio Chaarted, donde la existencia de al menos una metástasis visceral condicionaba al paciente para ser clasificado de alta carga, mientras que precisaba de al menos 4 lesiones óseas, con al menos una axial, para pertenecer al mismo grupo (192).

Un paso más allá sería valorar la localización de la metástasis visceral. En ello se centró un estudio donde clasifican a los pacientes, utilizando la base de datos SEER, según la ubicación de dichas metástasis. Los resultados aportaron que los pacientes con metástasis solo en hígado tenían peor SG en comparación con los pacientes con solo lesiones óseas (HR, 1.63; IC 95%, 1.24-2.13; P <.001). Los pacientes con lesiones hueso-hígado y hueso-hígado-pulmón también demostraron una SG peor que los pacientes con solo afectación ósea (HR, 1.99; IC 95%, 1.70-2,34; P <0,001 y HR, 2,25; IC 95%, 1,82-2,80; P <.001, respectivamente). Sin embargo los pacientes con lesión pulmonar y los pacientes que combinan hueso-pulmón no difieren significativamente de los pacientes con solo lesiones óseas con respecto a la SG (HR, 0,82; IC del 95%, 0,63-1,06; P = 0,13 y FC, 1,12; IC del 95%, 0,98-1,28; p = 0.10, respectivamente). Por todo ello, este estudio concluye que los pacientes con CPM confinado a hueso y / o pulmón pueden tener una mejor supervivencia en relación con las personas con enfermedad metastásica en el hígado o afectación de múltiples sitios viscerales (328).

El número de metástasis es un importante pronosticador de mortalidad cáncer específica (329). Los datos recientes respaldan la idea de que los pacientes con metástasis de bajo volumen, las llamadas oligometástasis, tienen un pronóstico más favorable en comparación con los pacientes con CP de alto volumen. En el estudio original de Soloway et al., menos de 6 lesiones óseas metastásicas en la exploración ósea supusieron una mejor supervivencia general en comparación con la enfermedad más extensa a los 2 años de seguimiento (94% frente a 74%, p = 0.019) (330), (207), (140).

Las decisiones terapéuticas sobre si se debe utilizar la terapia quimio-hormonal o la nueva generación de tratamientos hormonales para los hombres con CPMHS deben

integrar la consideración del volumen de la enfermedad, como ya predijo Chaarted, la calidad de vida, la duración de la terapia y las preferencias de los pacientes, ya que no existe una comparación directa entre los distintos tratamientos con pacientes de similares características. El tratamiento del tumor primario con radiación debe considerarse en hombres con enfermedad metastásica de bajo volumen de novo, ya que la radiación se asocia con una supervivencia prolongada y un perfil de toxicidad tolerable. Los hombres con enfermedad metastásica de alto volumen de novo no parecen tener una mejor supervivencia con la radiación del tumor primario (7). El ensayo ECOG 3805 (331), reveló que docetaxel precoz podría mejorar la supervivencia (57,6 meses) en comparación con TDA solo (44 meses; HR 0,61 [0,47 hasta 0,80],  $p < 0,001$ ) en CPMHS. Por otra parte, el beneficio de supervivencia de docetaxel fue significativo sólo en el subgrupo de pacientes con un alto volumen de la enfermedad metastásica, lo que sugiere que los pacientes con enfermedad más grave podrían obtener más beneficios de la quimioterapia, siendo un importante factor pronóstico (331). Se muestran de acuerdo otros autores como Glass et al., que afirma que la localización de la enfermedad ósea junto al número de metástasis óseas son factores pronósticos independientes (332) o Gravis et al, que afirma, tras la revisión y clasificación de los pacientes de los ensayos GETUG-15 y CHAARTED por volumen metastásico, los pacientes de bajo volumen no se beneficiarían de un aumento de la SG como los pacientes de alto volumen ( $p = 0.017$ ) (192). He aquí un ejemplo de la importancia de no estandarizar el tratamiento y adecuarlo a los distintos factores pronósticos de cada individuo.

La mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico metastásico tras recurrencia de tratamiento primario debutan con bajo volumen ( $\leq 3$  lesiones), con un nivel de PSA significativamente más bajo y un tiempo de duplicación de PSA más alto que los pacientes con alto volumen, es decir, tres de cada cuatro recaídas son de bajo volumen y potencialmente susceptibles de TDM (183).

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en 436 pacientes con CPMHS, se observa una mediana de SG y de tiempo hasta CPRC para pacientes derivados de tratamiento radical y que debutaron con bajo volumen metastásico de 92.4 (IC 95%: 80.4 - 127.2) y 25.6 (IC 95%: 21 - 35.7) meses respectivamente. En el grupo de pacientes clasificados como metastásico de novo y de alto volumen metastásico, presentaron una mediana de 43.2 (IC 95%: 37.2 - 56.4) y 12.2 (95% IC: 9.8 - 14.8) meses, respectivamente. Se observó

un grado de significación robusto para ambos resultados ( $p < 0,0001$ ). En un análisis multivariable, la presentación de debut metastásico de novo, un alto volumen y el dolor relacionado con el cáncer (SG: HR = 1.4, IC 95%: 1.04 - 1.89; P = 0.029) fueron factores pronósticos independientes (333). Congruente con dichos datos, se observa en este mismo ensayo como los pacientes de debut metastásico tienen una tasa de biopsia dos veces mayor, Gleason  $\geq 8$  (72%), en comparación con los pacientes derivados de tratamientos primarios (34%) y una ausencia de dolor y ECOG-PS = 0 más comunes entre los pacientes que habían progresado frente a los de debut, 70% y 78% vs. 51% y 65%, respectivamente. Lógicamente la mediana de PSA al inicio de TDA fue notablemente mayor en los pacientes de debut metastásico en comparación con progresados de tratamiento primario.

En el estudio GETUG-15 (233), la localización de la enfermedad ósea fue tomada en cuenta por los investigadores que clasificaron a los pacientes en los grupos de riesgo al inicio del estudio; sin embargo, no mencionan específicamente el número de metástasis óseas o si eran apendicular o axial. Las localizaciones más frecuentes de las recurrencias por unanimidad según los estudios son las metástasis de ganglios linfáticos, seguidos de las metástasis óseas, locoregional y metástasis viscerales respectivamente, o en combinación de cualquiera de las anteriores.

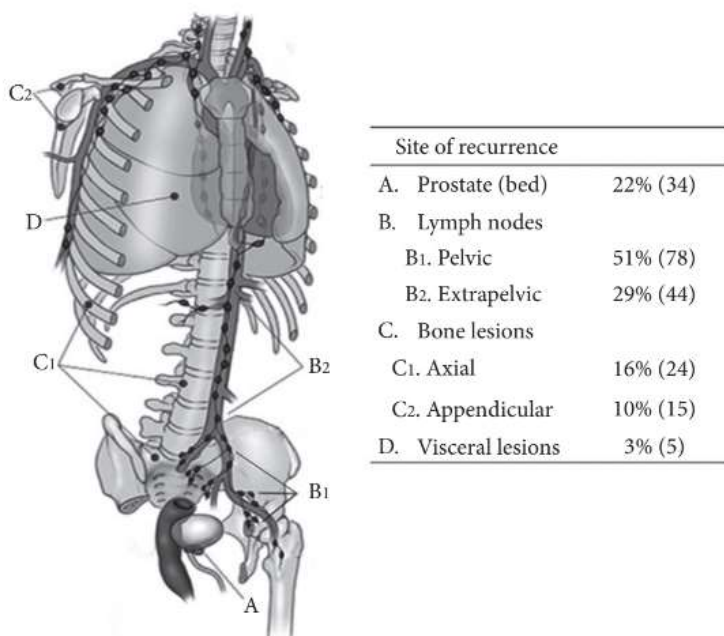


Figura 17. Localizaciones más frecuentes de recurrencia del CPM (329).

Una investigación reciente examinó el impacto de supervivencia de las metástasis de cáncer de próstata en función de su localización en ganglios linfáticos, huesos o sitios



viscerales y sus agrupaciones en etapas M1a, M1b y M1c respectivamente, utilizando datos de la base de datos de supervivencia, epidemiología y resultados finales (SEER). Este estudio concluyó que aquellos con metástasis que involucraban solo ganglios linfáticos tuvieron una supervivencia superior en comparación con aquellos con solo metástasis óseas, o solo metástasis viscerales, o una combinación de las anteriores en el momento del diagnóstico (334).

### 1.7.2. Performance status (PS o ECOG)

La edad y estado físico de los pacientes son factores importantes en la práctica clínica para la toma de decisión terapéutica. Los hombres jóvenes y sanos pueden optar por un enfoque más agresivo, especialmente si tienen una enfermedad de alto volumen o de alto riesgo, mientras que los hombres de edad avanzada con una esperanza de vida limitada pueden optar por TDA únicamente o la mejor atención de apoyo (230).

### 1.7.3. Datos analíticos

#### 1.7.3.1. Hemoglobina

La anemia es común en pacientes con neoplasia maligna. Un bajo nivel de hemoglobina se ha demostrado que tiene un pronóstico pobre para diversas neoplasias malignas, incluido el CP. Además, varios estudios han demostrado que la participación de la médula ósea, pérdida de sangre asociada a tumores, trastornos mediados por citocinas y hierro o las deficiencias de ácido fólico juegan papeles vitales en la aparición y mantenimiento de la anemia relacionada con el cáncer (335). Además, la determinación de Hb sérica es simple y económica, lo que puede facilitar su uso como factor pronóstico objetivo que pueda ayudar a la práctica oncológica, planificar intervalos de seguimiento y predecir los resultados.

Disponemos de una revisión que analiza 25 estudios con un total de 6614 pacientes. En los resultados obtenidos, se observa como los niveles bajos de Hb se asociaron con una peor SG (HR 1.21; IC 95% 1.15-1.29,  $p = 0.058$ ), una peor

supervivencia cáncer específica (HR 1.46; IC 95% 1.24-1.72), una peor supervivencia libre de progresión (HR 1.21; IC 95%, 1.14-1.28) y una disminución de tiempo hasta CPRC (HR 1.37; IC 95% 1.18-1.57). Los análisis de subgrupos revelaron que los niveles bajos de Hb también se asociaron con una SG deficiente en los pacientes con CPMHS tanto de alto volumen (criterios Chaarted) (HR 1.49; IC 95% 1.29-1.72) como de bajo volumen (HR 1.40; IC 95% 1.13-1.73) (336). Por lo tanto, podría ser útil incorporar la determinación de Hb como herramienta de pronóstico para ayudar con la estratificación adecuada del riesgo de pacientes con CPMHS.

#### 1.7.3.2.Lactato deshidrogenasa

La LDH es conocida como un marcador de lesión tisular, inflamación, hemólisis e infarto de miocardio. En muchos cánceres se han hallado niveles elevados de LDH, y esto ha demostrado ser un valor pronóstico en diversas neoplasias malignas sólidas y hematológicas. En el CP se ha informado que LDH está significativamente asociada con los resultados oncológicos, lo que sugiere un posible papel para la LDH sérica como biomarcador pronóstico clínicamente útil. Los niveles séricos elevados de LDH se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad y progresión en pacientes con CP metastásico. La demostración de ello es el siguiente estudio, donde tras revisar 59 estudios con un total de 14.851 pacientes, pudieron observar que la LDH alta se asoció con una peor SG (HR 2,07; IC 95% 1.75-2.44) y una peor SLP (HR 1.08; IC 95% 1.01-1.16). El análisis por subgrupos de pacientes con cáncer de CPRC y aquellos con cáncer de próstata sensible a hormonas, la LDH se asoció igualmente con una SG peor en ambos (HR 2.02; IC 95%, 1.69-2.42 y HR 2.25; IC 95% 1.78-2.84, respectivamente) (336). Tanto la Hb como la LDH, demostraron ser importantes factores pronósticos en otros estudios, con índice C 0.59 (IC 95% 0.55-0.62) e índice C 0.57 (IC del 95%: 0,54 a 0,61) respectivamente (317).

La LDH en suero es una prueba simple y de bajo costo que podría servir como un parámetro pronóstico objetivo para mejorar la práctica clínica oncológica diaria, planificar el seguimiento y asesorar sobre la respuesta terapéutica obtenida.

### 1.7.3.3.Fosfatasa alcalina

En un subanálisis posterior del ensayo GETUG-15 (233), los autores son capaces de dividir a los pacientes en 3 grupos pronósticos según una serie de factores clínicos y analíticos. Existe un estudio que rescata a su predecesor y emplea los grupos pronósticos según el modelo de Grass [Gravis G, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol* (2014)], para intentar actualizar sus datos con la evolución actual que siguen los pacientes con CPM (317). Para los 385 pacientes incluidos en el reciente estudio, aquellos con pronóstico bueno (49%), intermedio (29%) y pobre (22%) tuvieron una mediana de SG de 69.0, 46.5 y 36.6 meses ( $p = 0.001$ ) y estimaciones de supervivencia a 5 años de 60.7%, 39.4% y 32.1%, independientemente del tratamiento administrado ( $p = 0.001$ ). Las variables más discriminatorias en el análisis univariado fueron FA, intensidad del dolor, Hb, LDH y metástasis óseas. En este modelo, la FA fue el factor pronóstico más fuerte que discriminó a pacientes con buen o mal pronóstico.

La mediana de SG fue de 75,0 meses (IC 95%: 62,5-NR) en pacientes con FA normal (buen pronóstico) y de 33,5 meses (IC del 95%: 22,9 a 54,2 meses) en pacientes con FA alterada (mal pronóstico), con las estimaciones de supervivencia a los 5 años de 67,3% (IC del 95%: 56,8 a 80,8%) y 20,9% (IC del 95%: 9,4 a 46,3%), respectivamente (figura 18).

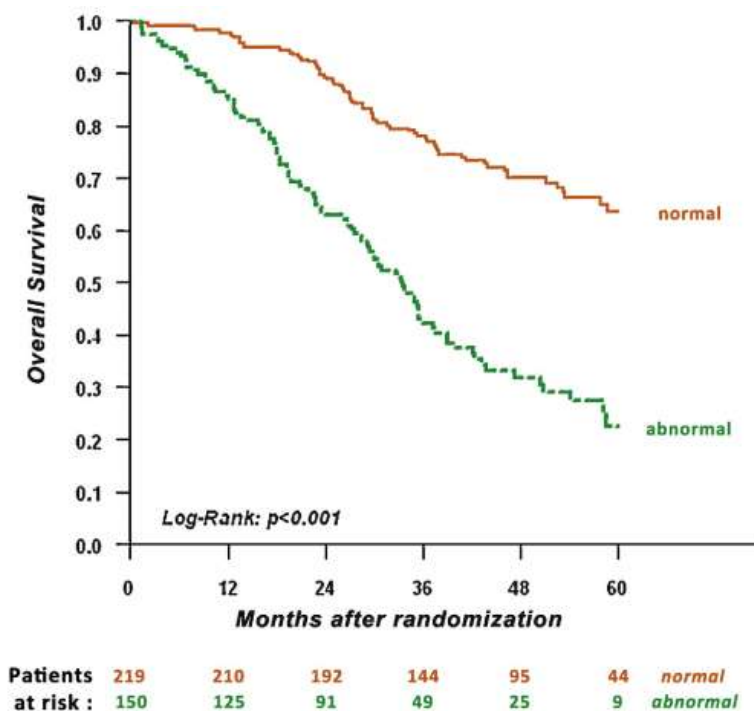


Figura 18. Supervivencia global en función de la fosfatasa alcalina sérica (317).

El modelo de Cox utilizando la variable FA independiente resultó ser superior al modelo de Glass respecto a la exactitud de predicción: C-index = 0,64 (0,58 a 0,71) vs 0,59 (0,52 hasta 0,66). Niveles de FA elevados se asocian con una menor supervivencia en muchos estudios y se han identificado como un factor pronóstico en CPRCm al igual que en la fase hormonosensible (337), (338), (339).

#### 1.7.4. Presentación de las metástasis: debut vs recurrencia

El cáncer de próstata metastásico puede corresponder a una presentación inicial de la enfermedad (de novo), opción menos frecuente, o a la evolución tras un tratamiento localizado con intención curativa (progresivo primario). Disponemos de estudios que comparan la evolución de ambas presentaciones, ya que a pesar de tratarse a priori de la misma enfermedad y etapa, el pronóstico varía. Un estudio de registro de cáncer a nivel

nacional de Dinamarca (340), concluyó que la mayoría de los hombres que eventualmente murieron de CP tenían enfermedad de ganglios positivos o CPM en el momento del diagnóstico. Además, un pequeño estudio de cohorte de Francia (247), demostró retrospectivamente que aproximadamente la mitad de los pacientes que mueren por CPRCm tenían metástasis distantes detectables en el momento del diagnóstico. En el estudio llevado a cabo por Roy et al., donde emplean la base de datos de SEER con 811.487 pacientes y sus datos de seguimiento retrospectivos durante 25 años, mostraron que los pacientes con enfermedad metastásica de novo representaron el 44.5% de todas las muertes por CP, a pesar de constituir solo alrededor del 14% de la población general del registro. Dados estos datos, la enfermedad metastásica de novo conlleva un riesgo de muerte por CP aproximadamente 40 veces mayor con el tiempo respecto a la fase localizada de bajo riesgo (216).

En un trabajo realizado por Finianos et al. (214) se encontraron diferencias estadísticamente significativas para valores analíticos en ambas presentaciones de la enfermedad: el nivel de PSA en el momento de la aparición de las metástasis (de novo 63.1 ng/ml vs progresión primaria 12.5 ng/ml,  $p < 0.001$ ), albúmina y hemoglobina ( $p < 0.03$  y  $p < 0.045$ , respectivamente). La mediana del tiempo de sensibilidad hormonal fue de 372 días (rango, 54-3753 días) en el grupo de novo versus 1613 días (rango 7-4314 días) en el grupo primario progresivo ( $P = 0.0006$ ). La supervivencia global fue peor en el brazo de novo, con una supervivencia media de 6,2 años en comparación con una supervivencia media en el grupo primario progresivo de 11,6 años ( $P = 0,027$ ). Por lo que concluyen que los hombres que presentan enfermedad metastásica de novo parecen tener una menor duración de la sensibilidad a las hormonas y una peor supervivencia en comparación con aquellos con enfermedad metastásica progresiva.

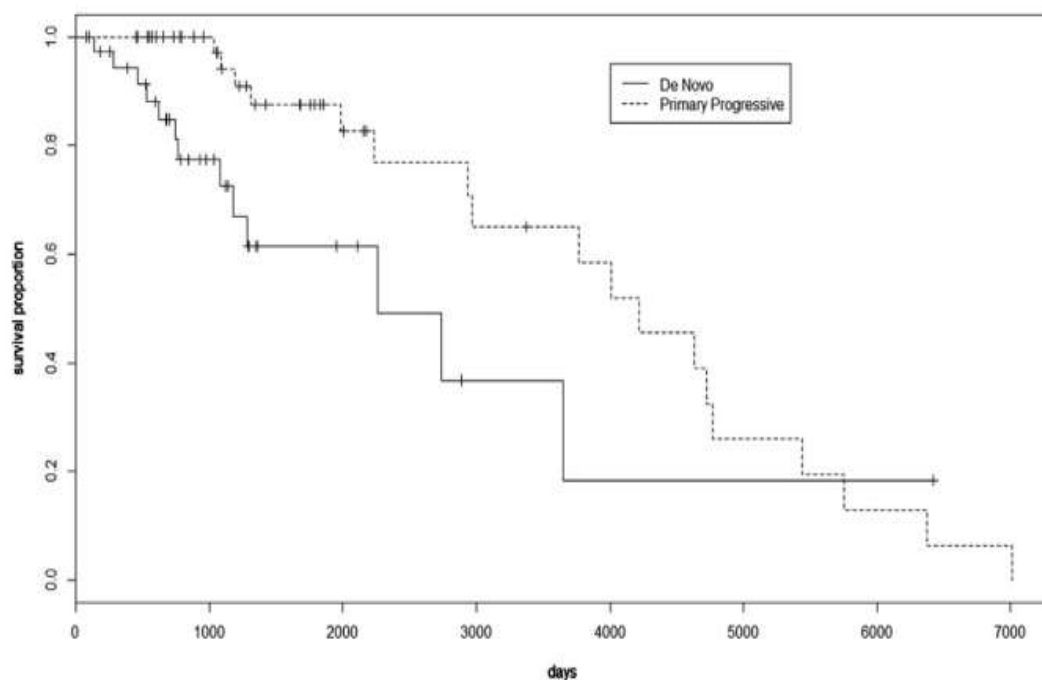


Figura 19. Supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata metastásico de novo frente a progresión primaria (214).

Estos hallazgos enfatizan que los esfuerzos para reducir la mortalidad asociada al CP dependerán en gran medida de las mejoras en el tratamiento de la enfermedad metastásica y del CP de alto riesgo, teniendo una menor relevancia en la SG las mejoras en etapas de bajo riesgo. Estos datos podrían tener implicaciones para un tratamiento más temprano y más agresivo para los hombres que presentan cáncer de próstata metastásico de novo, por lo que la distinción entre cáncer de próstata metastásico de novo y primario progresivo tiene importantes implicaciones clínicas y prácticas.

#### 1.7.5. Dolor

El dolor tras la aparición de las metástasis es un evento común, pero no por ello debemos pasarlo por alto. No solo por la disminución de la calidad de vida que ocasiona en los pacientes, sino por la información que podemos obtener de ello. Este puede ser medido a través de escalas directas de 0 a 100 o la escala EVA (escala visual analógica) de 0 a 10 entre otras. Otra forma de medirlo sería el uso de fármacos analgésicos como opiáceos o mórficos. El estudio llevado a cabo por Gravis (317), es de los pocos realizados a pacientes en la fase metastásica hormonossensible. En él se identifica la intensidad del

dolor al inicio como una importante variable pronóstica (índice C 0.61, IC 95% 0.57-0.68). Incluso establece un algoritmo pronóstico con las siguientes variables: intensidad del dolor al inicio del debut metastásico, Gleason y FA.

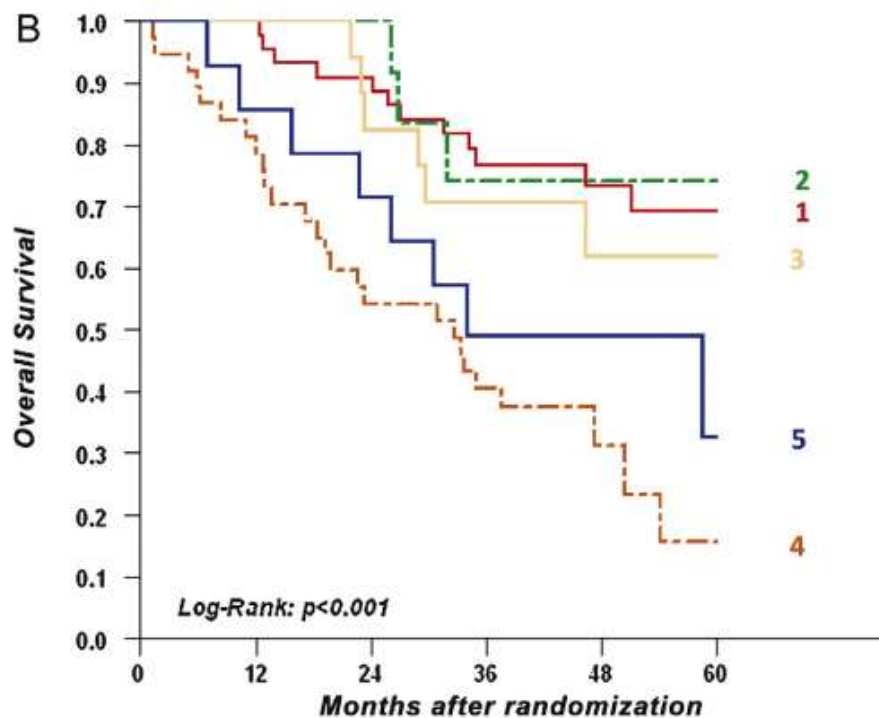


Figura 20. Supervivencia según algunos factores pronóstico (317).

1) Fosfatasa alcalina normal (FA) , Gleason  $\leq 8$  y dolor  $\leq 25$ ; 2) FA normal, Gleason  $\leq 8$  y dolor  $> 25$ ; 3) FA normal, Gleason  $\geq 9$ ; 4) FA anormal, Gleason  $\geq 8$ ; 5) FA anormal, Gleason  $\leq 7$  (317).

En el estudio TAX 327 (231), donde comparaban la respuesta al uso de docetaxel frente a mitoxantrona en pacientes CPRCm, ya hacían un guiño a este concepto, ya que indican como la supervivencia cae en los pacientes sintomáticos frente a los oligo/asintomáticos (HR,0.59;95%CI,0.45-0.78;  $p < 0.001$ ). En un estudio realizado en CPRCm (341), observan que el 38% de los pacientes empleaban opioides al inicio del estudio. Finalmente se detectó una asociación estadísticamente significativa entre las puntuaciones de interferencia del dolor y el riesgo de muerte. Los tiempos de supervivencia promedio fueron 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 ( $\geq 17/100$ ) puntuaciones de dolor, respectivamente. El dolor se asoció inversamente con la

probabilidad de disminución del PSA, la respuesta objetiva y el tiempo hasta progresión ósea. Necesitamos más estudios que avalen que estos resultados en los pacientes con CPMHS.

#### 1.7.6.PSA y Gleason

En un ensayo diseñado para CPRCm (342), comparan la supervivencia global con el uso de abiraterona o quimioterapia en distintos grupos en función de factores pronóstico. Para ello crean dos grupos: grupo 1 (Breve Inventario de Dolor (BPI-SF) 0-1, PSA <80 ng/ml y GS <8); y grupo 2 (BPI-SF 2- 3 y/o PSA  $\geq$ 80 ng / ml y/o GS  $\geq$ 8). El PSA basal, el dolor relacionado con el tumor y el Gleason en el diagnóstico primario se identificaron como variables asociadas a la SG de forma independiente. Parámetros tales como tiempo de recaída del PSA después del tratamiento inicial, PSA en el momento de realizar la prueba de estadiaje y la cinética del PSA, que incluye el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT) y la velocidad de ascenso pueden ser útiles para detectar los pacientes con mayor probabilidad de recaída y establecer los grupos de riesgo (343). A pesar de los resultados aportados en el trabajo anterior, existe cierta controversia sobre la influencia del PSA inicial en la evolución de la enfermedad. El trabajo realizado por el grupo español (208), mantienen que el PSA inicial no es un buen factor pronóstico.

Se sabe que la TDA proporciona una disminución del PSA en aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer de próstata sin tratamiento hormonal previo, es por ello que el nivel al que disminuye nos puede ser de ayuda para valorar la respuesta a la terapia (217). Las diferentes características de la variación del PSA tras el inicio con TDA, como son el PSA previo al tratamiento, el nadir, el tiempo a nadir y el tiempo de duplicación, tienen significación clínica como factores pronósticos para predecir CPRC.

La disminución del PSA en un 50% desde el inicio hasta las 12 semanas de tratamiento se usa actualmente para predecir la respuesta y el resultado clínico de pacientes con CPRCm. En un estudio llevado a cabo por Angelergues et al. (344), sobre la respuesta de PSA al uso de Cabacitaxel en CPRCm pudo llegar a la conclusión de que pacientes que tenían un descenso de PSA tras la administración del tratamiento  $\geq$  50% o  $\geq$  30% del valor basal, tenían una mayor SG ( $p = 0.006$  y  $0.015$ , respectivamente). Este concepto es apoyado con Conteduca et al. (345), donde añaden el incremento de PSA  $\geq$



20% a las 4 semanas como posible predictor de ausencia de eficacia del tratamiento, acortando la SLP (HR 6.50 (IC 95% 2.63-16.07;  $p < 0.0001$ ) y SG (HR 10.54 (IC 95% 4.02-27.64;  $p < 0.0001$ )). En cambio si se produce un descenso del PSA  $\geq 30\%$  o  $\geq 50\%$  a las 4 semanas presentan un aumento en la SLP (HR 0.37 (IC 95% 0.21-0.67;  $p = 0.0009$ ) y HR 0.34 (IC 95% 0.19-0.60;  $p = 0.0003$ ), respectivamente). Basado en una gran cohorte SWOG 9346, el nivel de PSA tras 7 meses de TDA se utilizó para crear 3 grupos de pronóstico (158). Un PSA  $< 0.2$  ng / mL a los 7 meses ha sido confirmado como un marcador pronóstico para los hombres que reciben TDA para la enfermedad metastásica en el estudio CHAARTED independientemente de la adición de docetaxel (346).

Otro valor aportado por el PSA, que debemos tener muy presente, es el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT). Este dato nos aporta una monitorización durante la evolución de la enfermedad, por lo que nos alerta de los pacientes con mayor tendencia a la progresión. Es el caso del ensayo llevado por Van den Broeck et al. donde analizan los posibles factores pronósticos para la recidiva bioquímica tras tratamiento primario (PR/RT). En él observan que la recidiva se asoció lógicamente con peores tasas de supervivencia, principalmente en pacientes con PSA-DT cortos y una alta puntuación final de Gleason tras PR o un corto intervalo de tiempo desde la RT y una puntuación de Gleason alta en la biopsia previa, funcionando ambos como factores pronósticos del posible curso de la enfermedad (96).

En algunos estudios realizados en pacientes con CPRCm es analizado como variable independiente pronóstica, obteniendo una relación directa con la SG (347).

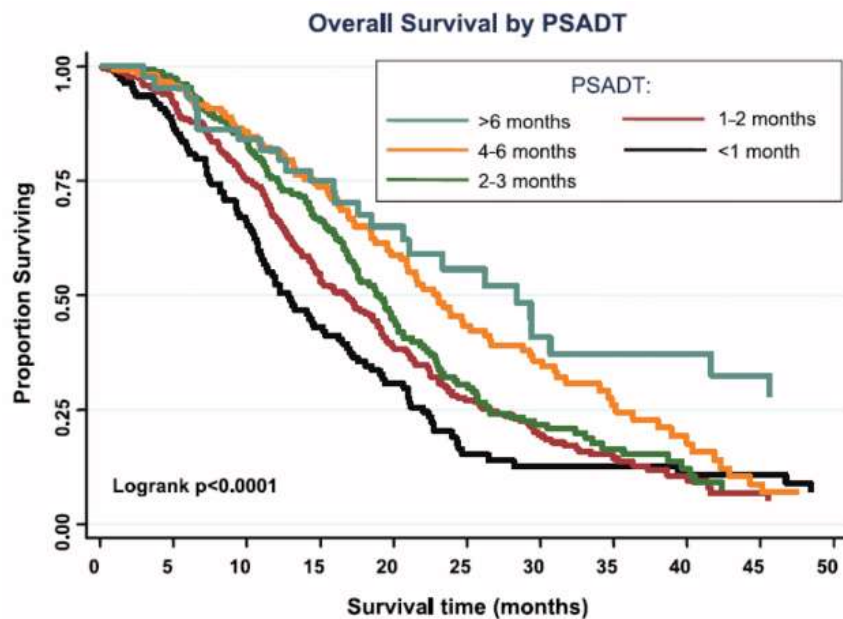


Figura 21. Supervivencia global en pacientes con CPRCm en función del PSA-DT en la cohorte TAX327. Mediana de PSA- DT es 55 días. (347).

Un estudio llevado a cabo por el grupo español, analiza los factores de riesgo para una resistencia a la castración precoz en pacientes afectados de CPMHS (208). Tras el análisis de 155 pacientes, fue mayor en los pacientes con resistencia precoz la media de PSA inicial ( $290 \pm 905,1$  ng/ml vs  $519,1 \pm 1437,2$  ng/ml,  $p < 0,001$ ), el PSA nadir ( $15,5 \pm 57,3$  ng/ml vs  $15,9 \pm 23,7$  ng/m,  $p < 0,001$ ), el Gleason (en  $\geq 8$ , HR: 2,11; IC 95%: 1,22-3,65,  $p = 0,006$ ) y estadio T (en T3-T4, HR:2,85; IC 95%: 1,57-5,19,  $p < 0,001$ ).

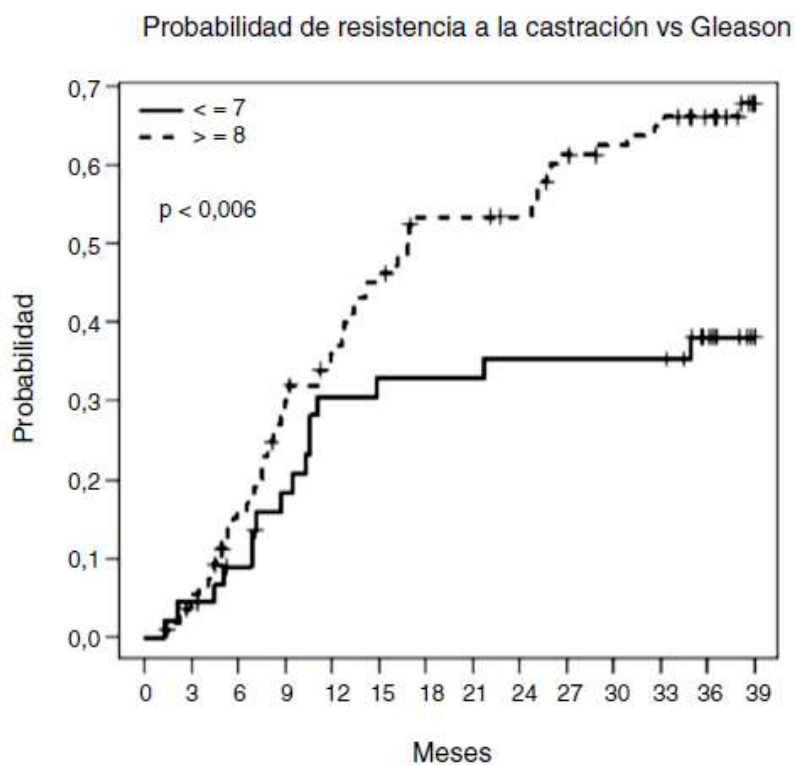


Figura 22. Probabilidad de desarrollo de resistencia a la castración según el Gleason (208).

Uno de los pocos ensayos disponibles sobre la cinética de PSA en CPMHS publicado recientemente, es el aportado por el post hoc del estudio Latitude, donde administran abiraterona frente a placebo (348). Uno de los resultados obtenidos es que los pacientes que respondieron a abiraterona en comparación con los que no lo hicieron, presentaron una disminución de PSA. Una disminución de un 50% y un 90% presentaron un riesgo reducido de muerte (RR: 0,44 y 0,12, respectivamente). La probabilidad de lograr una disminución de PSA del 50% se mostró independiente de la enfermedad visceral o las lesiones óseas presentes. Un mayor tiempo hasta progresión de PSA y un valor de PSA 0.1 ng / ml alcanzado a los 6 meses tuvieron un riesgo significativamente menor de progresión radiológica o muerte ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones) versus pacientes con niveles de PSA  $> 0.1$  ng / ml. La dinámica de respuesta de PSA superior con abiraterona + TDA vs TDA está fuertemente correlacionado con los resultados a largo plazo de la SLPr y SG en CPMHS de alto riesgo.

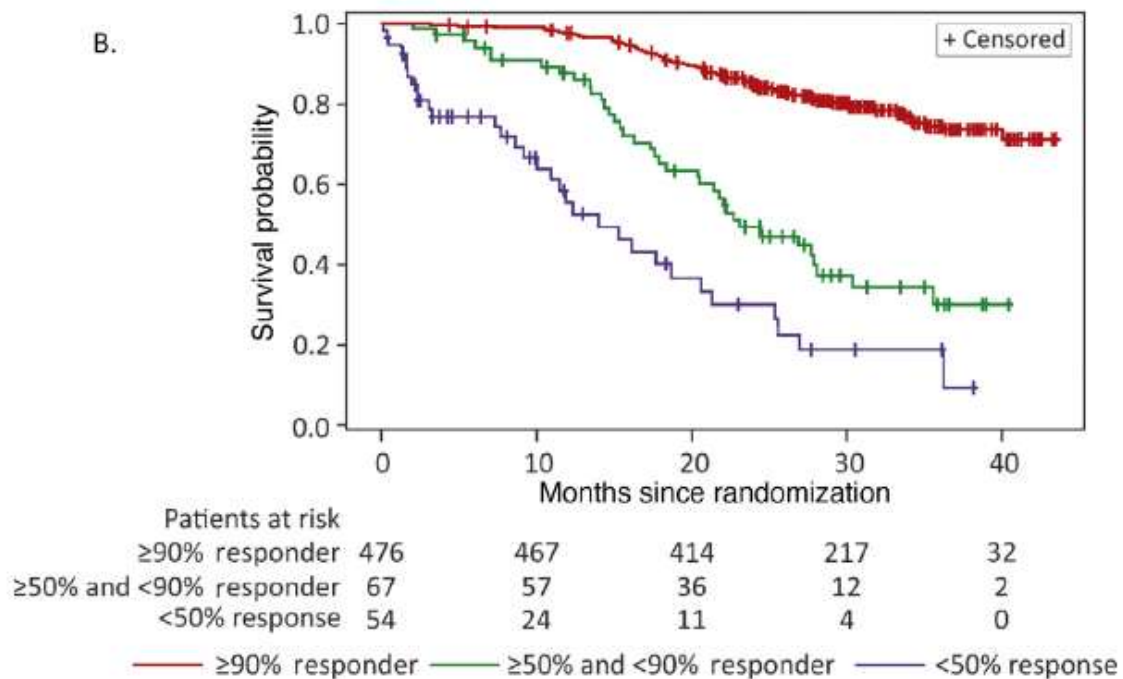


Figura 23. Supervivencia global en pacientes con CPMHS según la disminución de PSA en pacientes tratados con abiraterona (348).

#### 1.7.7. Edad

Un grupo español mostró atención a la edad como factor pronóstico (208), obteniendo una media de edad inferior en los pacientes con resistencia a la castración precoz ( $73,3 \pm 8,3$  años vs  $69,1 \pm 9,3$ , HR: 0,96; IC 95%: 0,94-0,99,  $p = 0,01$ ). La edad al diagnóstico demostró en este estudio ser una variable que disminuye el riesgo, de forma que, a más edad, menos riesgo de desarrollar resistencia a la castración a medio plazo.

#### 1.7.8. Tiempo desde el tratamiento radical hasta fase metastásica

Para describir este posible factor pronóstico, nos basamos en un ensayo retrospectivo multicéntrico que recluta pacientes en fase metastásica hormonosensible que habían recibido previamente tratamiento radical primario y observan su tiempo de evolución hasta la fase metastásica (349). Sus resultados son una mejora de la SG en los

pacientes con mayor tiempo de evolución (por año: RR 0,87, IC 95% 0,74-0,99, p = 0,0025) en pacientes con CPMHS, además de ser un predictor independiente del tiempo hasta CPRCm (por año: RR 0,91 IC 95% 0,84 a 0,99, p = 0,020). Los hombres con  $\geq 5$  años entre el tratamiento radical y el inicio de TDA en fase metastásica pueden ser candidatos a tratamientos iniciales menos intensos del CPMHS. Este factor actúa de biomarcador clínico, siendo atractivo al no requerir datos adicionales o pruebas costosas. A favor de este mismo factor nos habla el análisis secundario del ensayo SWOG 8894, donde 148 hombres con diagnóstico reciente CPMHS habían recibido previamente prostatectomía radical como tratamiento primario para la enfermedad localizada. Esos mismos hombres habían mejorado la SG en comparación con los hombres que no tenían cirugía previa (HR 0,68; IC 95%: 0,53 a 0,89, P = 0,004) (350)

#### 1.7.9. Conclusión sobre los factores pronósticos

Como vemos, disponemos de varias clasificaciones de grupos pronósticos disponibles, donde son empleados distintas variables para ello. Por desgracia actualmente no disponemos de ninguna clasificación que aúne todas las variables que conocemos y sabemos, son importantes para la evolución de nuestros pacientes. A su vez, los trabajos relacionados con los factores pronósticos en la fase metastásica hormonosensible son escasos, por lo que nos vemos obligados a adaptar la información disponible de otras etapas a la fase que nos ocupa.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad en la profundidad y la duración de la respuesta hormonal y la historia natural del cáncer de próstata avanzado, los biomarcadores son claramente necesarios. No sólo para personalizar mejor la terapia, sino también para enfocar y acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos para los pacientes que no están destinados a responder bien a TDA estándar. Un biomarcador pronóstico es uno que se correlaciona con el resultado, independiente de los efectos del tratamiento; incluyendo el estado basal, estadio, la puntuación de Gleason y el PSA. Un biomarcador predictivo proporciona información acerca de la probabilidad de beneficio o toxicidad de un tratamiento específico (351).

- Los factores pronósticos se pueden utilizar para guiar las decisiones terapéuticas y mantener una especial vigilancia en los pacientes que preveemos que puedan tener una peor respuesta a tratamiento y por lo tanto un peor pronóstico.

- En términos de selección de pacientes, investigación de biomarcadores como variantes de receptor ARv7, células tumorales circulantes y ADN libre de células, perfiles de expresión génica y mutaciones en genes de reparación de daños en el ADN, tendrán un importante papel en la predicción de la respuesta terapéutica (352).

- La identificación de un biomarcador pronóstico de bajo coste y fácil de emplear sería muy útil para definir subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo y para el desarrollo de directrices basadas en la estratificación del riesgo en CPMHS. Entre otras la FA cumple con estos requisitos, ya que se puede medir en la práctica habitual a muy bajo coste (233)

#### 1.8. Seguimiento del cáncer de próstata hormonosensible

El seguimiento debe ser individualizado ya que un PSA en aumento podría estar asociado con una rápida progresión sintomática o evolucionar sin progresión en imágenes o síntomas con el tiempo. Los objetivos principales del seguimiento en estos pacientes son asegurar el cumplimiento del tratamiento, monitorizar la respuesta a tratamiento y posibles efectos secundarios, y para valorar la posibilidad de cambio terapéutico si precisa. Los estudios complementarios deben limitarse a aquellas que son clínicamente útiles con el fin de evitar exámenes y costos innecesarios. El seguimiento clínico es obligatorio de forma regular y no puede ser reemplazado, ni por pruebas de laboratorio ni por imágenes.

El PSA es un marcador clave para seguir el curso del CP sensible a andrógenos. La respuesta a tratamiento puede evaluarse usando el cambio en el nivel de PSA en suero en pacientes con CP metastásico recién diagnosticado que reciben TDA (158), o TDA en combinación. Un aumento en el nivel de PSA generalmente precede a la aparición de síntomas clínicos en varios meses, aunque la progresión clínica también se ha informado sin un aumento del PSA en hasta el 25% de los pacientes (353). También debemos monitorizar otros valores analíticos como la creatinina, enzimas hepáticas y Hb.

En los pacientes en tratamiento con análogos de LHRH, la monitorización de testosterona debe considerarse parte de la práctica clínica habitual. Muchos hombres alcanzan un nivel de testosterona castrada ( $<20$  ng / dL), y la mayoría un nivel de testosterona  $<50$  ng / dL. Sin embargo, aproximadamente el 13-38% de los pacientes no logran este objetivo y hasta el 24% de los hombres puede experimentar aumentos temporales de testosterona (testosterona  $> 50$  ng / dL) durante el tratamiento a largo plazo (354). Debemos garantizar que se logre y mantenga un nivel de testosterona acorde a la castración. En pacientes con un PSA ascendente y / o progresión clínica, la testosterona sérica debe evaluarse en todos los casos para confirmar un estado de resistencia a la castración.

Las pruebas de imágenes no son siempre necesarias de forma rutinaria. Los pacientes asintomáticos con un nivel estable de PSA no deben someterse a imágenes (342). En el caso de sospecha clínica, las nuevas lesiones óseas sintomáticas requieren una exploración ósea, así como una progresión de PSA que sugiera el estado de CPRC, solo si se considera realizar una modificación del tratamiento. El PCWG ha aclarado la definición de progresión de la exploración ósea como la aparición de al menos dos nuevas lesiones (166).





## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1.Hipótesis**

Se podrían identificar factores asociados con la evolución a la resistencia a la castración en los varones con cáncer de próstata tratados con hornomoterapia.

## **2.Objetivos**

- 1.-Establecer la mortalidad general cáncer específica de los pacientes con cáncer de próstata que reciben hormonoterapia.
- 2.-Identificar características de los pacientes con cáncer de próstata tratados con hormonoterapia que progresan a la resistencia a la castración.
- 3.-Determinar qué terapias primarias del cáncer de próstata que además es tratado con hormonoterapia, se relacionan con la progresión o no a la resistencia a la castración.
- 4.-Averiguar qué factores predicen mejor la respuesta al tratamiento del cáncer de próstata con hormonoterapia respecto a la evolución a la resistencia a la castración.



### **III.MATERIAL Y MÉTODO**



## **1. -Generalidades.**

En una muestra de pacientes con cáncer de próstata (CP) con tratamiento hormonal, se investigan los factores predictivos de respuesta al tratamiento previamente a la hormonorresistencia.

## **2.-Instalaciones**

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología 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 observacional. Los pacientes con cáncer de próstata son informados del carácter maligno de la enfermedad y de las alternativas de tratamiento. Se les informa de las posibilidades terapéuticas: cirugía, radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia, inmunoterapia, otras modalidades y combinaciones, de forma que no interferimos en su decisión terapéutica ni seguimiento posterior. Se les informa de que sus datos clínicos serán utilizados para realizar este estudio por el grupo de investigación multidisciplinar. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados cumpliendo las leyes vigentes, y firman el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

### **3.2.-Selección muestral.**

La selección muestral fueron 243 pacientes tratados con hormonoterapia por cáncer de próstata previamente a diciembre 2018, de forma sucesiva, exhaustiva y retrospectiva en los centros participantes.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos de cáncer de próstata tratados con hormonoterapia según progresen a resistencia a la castración o no, obteniendo un mínimo por grupo de 60 (355).

### **3.3.-Grupos de estudio**

La muestra se dividió en dos grupos de estudio:

Grupo A (GA: n=176): pacientes con CP tratados con hormonoterapia que progresan a CP resistente a la castración (CPRC).

Grupo B (GB: n=67): pacientes con CP tratados con hormonoterapia que no progresan a CP resistente a la castración (CPRC).

### **3.4.-Variables estudiadas**

-Edad.

-Índice de masa corporal (IMC).

-Tratamiento del tumor primario.

-Score Gleason.

-Grupo de riesgo según Gleason:

Alto riesgo, codificado como 0: Gleason  $>7$ .

Bajo riesgo, codificado como 1: Gleason  $\leq 7$ .

-PSA al diagnóstico: en ng/ml.

-Estatus en relación al PSA:

Bajo riesgo, codificado como 0: PSA  $< 65$  ng/ml al diagnóstico.

Alto riesgo, codificado como 1: PSA  $\geq 65$  ng/ml al diagnóstico.

-TNM clínico: se evaluó el T, según el TNM de la Guía Europea de Urología 2020 (356): en 4 grados: T1, T2, T3, T4.



-Riesgo previo a metástasis, es decir, en paciente M0, se identificaron 3 grupos de riesgo:  
Bajo riesgo, codificado como 1: T1-2, Gleason  $\leq 6$ .

Riesgo intermedio, codificado como 2: T1-2, Gleason 7, ó T3 con Gleason  $< 7$ .

Alto riesgo, codificado como 3: T1-2-3, Gleason 8-10, ó T4 con cualquier Gleason.

-Debut metastásico: se codificó, según el tumor fuera metastásico al diagnóstico, como:  
0: No.

1: Sí.

### **-FASE METASTÁSICA**

PSA al diagnóstico de las metástasis.

Volumen de las metástasis al diagnóstico de las mismas: se codificó como sigue:

0: Alto volumen: tener metástasis viscerales y/o  $\geq 4$  metástasis óseas, siendo una de ellas fuera del esqueleto axial o pelvis.

1: Bajo volumen:  $< 4$  metástasis óseas.

Oligometastásico al diagnóstico de las metástasis: presencia de menos de 4 metástasis óseas al diagnóstico de la fase metastásica.

1: Sí:  $< 4$  metástasis.

0: No:  $\geq 4$  metástasis.

Presencia de metástasis ganglionares regionales (pélvicas) o no regionales (a distancia) al diagnóstico de las metástasis:

0: No.

1: Sí.

Metástasis ganglionar locorregional al diagnóstico de las metástasis o presencia de extensión locorregional (T3/T4) al diagnóstico de las metástasis.

0: No.

1: Sí.

Presencia de metástasis viscerales al diagnóstico de las metástasis.

0: No.

1: Sí.

Presencia de metástasis óseas al diagnóstico de las metástasis.

0: No.

1: Sí.

Número total de metástasis óseas al diagnóstico de las metástasis.

Localización de las metástasis óseas al diagnóstico de las metástasis:

0: Axial (columna vertebral y/o pelvis)

1: Apendicular (costillas, clavículas, cráneo, miembros inferiores y/o superiores...)

2: Ambas

Administración de radioterapia (RT) sobre metástasis óseas/ganglionares con fin curativo (no antiálgico):

0: No

1: Sí

Síntomas al diagnóstico de las metástasis:

0: Asintomático/oligosintomático: No refiere dolor al diagnóstico de las metástasis relacionado con el tumor (por ejemplo, dolor óseo) o dolor que se alivia con analgésicos no opioides

1: Sintomático: refiere dolor al diagnóstico de las metástasis que precisa opioides.

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer de próstata hasta el inicio de bloqueo hormonal (BH), medido en meses.

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer de próstata hasta el diagnóstico de metástasis, medido en meses.

Uso de bifosfonatos al inicio y/o evolución de la fase metastásica hormonosensible:

0: No.

1: Sí.

Uso de mórficos al inicio y/o evolución de las metástasis en fase hormonosensible:

0: No.

1: Sí.

Empleo de RT antiálgica sobre metástasis en fase hormonosensible:

0: No.

1: Sí.

## **PRIMER TRATAMIENTO HORMONAL EN FASE METASTÁSICA HORMONOSENSIBLE**

Maniobra hormonal 1º empleada: primer tratamiento hormonal empleado en fase hormonosenible metastásico:

0: BAC: bloqueo hormonal completo o máximo (análogo LHRH + antiandrógeno).

1: Análogo (análogo LHRH con antiandrógeno SOLO los primeros 30 días).

2: Ketoconazol.

3: Análogos + Apalutamida (pacientes en ensayo TITAN).

4: Análogos + Doxetacel.

5: Análogos + Acetato de Abiraterona.

Tiempo hormonal 1 (medido en meses): tiempo transcurrido desde inicio de primer tratamiento hormonal hasta progresión (clínica, radiológica y/o bioquímica) o éxitus.

Tiempo maniobra hormonal 1 mayor o menor de 12 meses (m): tiempo transcurrido desde inicio de primer tratamiento hormonal hasta progresión (clínica, radiológica y/o bioquímica) o éxitus mayor o menor de 12 meses.

0: <12m

1: > o = 12m

Evaluación del estatus de salud mediante ECOG (357):

Valoración de calidad de vida al inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG: 0-5.

Valoración de calidad de vida a los 6 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG (0-5)

Valoración de calidad de vida a los 12 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG (0-5)

Valoración de calidad de vida a los 24 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG (0-5)

Valoración de calidad de vida a los 36 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG (0-5)

Valoración de calidad de vida a los 48 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG (0-5)

Valoración de calidad de vida a los 60 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG (0-5)

Valoración de calidad de vida a los 72 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG (0-5)

Valoración de calidad de vida a los 84 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala ECOG (0-5)

Valoración del dolor existente al inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (358) (0-10)

Valoración del dolor existente a los 6 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (0-10)

Valoración del dolor existente a los 12 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (0-10)

Valoración del dolor existente a los 24 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (0-10)

Valoración del dolor existente a los 36 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (0-10)

Valoración del dolor existente a los 48 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (0-10)

Valoración del dolor existente a los 60 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (0-10)

Valoración del dolor existente a los 72 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (0-10)

Valoración del dolor existente a los 84 meses del inicio del primer tratamiento hormonal con escala EVA (0-10)

PSA al inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA a los 6 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA a los 12 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA a los 24 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA a los 36 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA a los 48 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA a los 60 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA a los 72 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA a los 84 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

PSA doubling time previo a progresión del primer tratamiento hormonal o éxitus  
([https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa\\_doubling\\_time](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time)) (359):

Descenso de PSA de al menos el 50% del valor basal a los 6 meses del primer  
tratamiento hormonal.

0 - NO

1 - SI

2 - PSA indetectable al inicio

Lactato deshidrogenasa basal al inicio del primer tratamiento hormonal.

Lactato deshidrogenasa a los 6 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Lactato deshidrogenasa a los 12 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Lactato deshidrogenasa a los 24 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Lactato deshidrogenasa a los 36 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Lactato deshidrogenasa a los 48 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Lactato deshidrogenasa a los 60 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Lactato deshidrogenasa a los 72 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Lactato deshidrogenasa a los 84 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina basal al inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina a los 6 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina a los 12 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina a los 24 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina a los 36 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina a los 48 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina a los 60 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina a los 72 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Fosfatasa alcalina a los 84 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina basal al inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina a los 6 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina a los 12 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina a los 24 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina a los 36 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina a los 48 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina a los 60 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina a los 72 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

Hemoglobina a los 84 meses del inicio del primer tratamiento hormonal.

**Motivo progresión H1: Motivo del cambio de primer tratamiento hormonal.**

0 - Progresión clínica

1 - Progresión bioquímica (BQ)

2 - Progresión radiológica( Rx)

3 - Progresión BQ + Rx (bioquímica y radiológica)

4 - Progresión BQ + Rx + Clínica

5 - No progresión

6 - Progresión BQ y Clínica

7 – Éxitus

**Intermitencia durante H1:** Terapia de privación androgénica continuada frente a intermitente (con períodos de descanso de tratamiento hormonal y posterior reanudación).

0 - No

1 - Sí

**RESUMEN DE MANIOBRAS HORMONALES**

Número total de tratamientos hormonales recibidos en fase metastásica hormonossensible a fecha de diciembre 2018.

**Secuencia maniobras hormonales: orden empleado en el uso de las distintas terapias hormonales hasta la fecha de diciembre 2018.**

0: No existe secuencia (empleo de una única terapia hormonal)

1: Análogo LHRH (uso de antiandrógenos SOLO los primeros 30 días) - BAC (Análogo LHRH + antiandrógeno)

2: BAC – Análogo LHRH

3: BAC – Ketoconazol

4: Análogo LHRH - Ketoconazol

- 5: BAC – QT (quimioterapia)
- 6: BAC - Análogo LHRH - Ketoconazol
- 7: Análogo LHRH – Abiraterona
- 8: Análogo LHRH - BAC – Análogo LHRH

**Progresión a CPRC:** progresión a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tras el empleo de una o varias terapias hormonales a fecha de diciembre de 2018.

- 0 – No
- 1 – Si

**MOTIVO PROGRESIÓN A CPRC:** causa de progresión a resistencia a la castración

- 0 - Progresión BQ (bioquímica)
- 1 - Progresión RX (radiológica)
- 2 - Progresión Clínica
- 3 – Progresión BQ + Rx (bioquímica y radiológica)
- 4 – Progresión BQ + Rx + clínica.
- 5 - Progresión BQ y Clínica

**CAMBIO DE TRATAMIENTO TRAS CPRC:** tratamiento empleado tras su paso a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

- NO : 0 (ninguno/cuidados paliativos)
- ABIRATERONA: 1
- ENZALUTAMIDA: 2
- QUIMIOTERAPIA: 3
- Radium 223: 4

**Tiempo desde el inicio de la hormonoterapia hasta la instauración de CPRC y/o ÉXITUS o estado en la fecha de diciembre 2018:** tiempo transcurrido desde el inicio de la hormonoterapia en la fase metastásica hormonosensible a resistencia a la castración metastásica, éxitus o diciembre de 2018 (pacientes que no han progresado ni fallecido).

### **Tiempo entre el diagnóstico del CP y la fecha de diciembre de 2018 o éxitus**

**(supervivencia cáncer específica):** tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer de próstata a diciembre de 2018 o éxitus (incluye a los pacientes vivos con cáncer de próstata metastásicos resistente a la castración).

**ÉXITUS:** muerte cáncer específica.

0 – No

1 – Sí

Diagnósticos secundarios

Tratamientos concomitantes

Hábitos tóxicos

Antecedentes quirúrgicos

### **3.5.-Análisis estadístico.**

Se utilizó estadística descriptiva, t de Student, Chi<sup>2</sup>, test exacto de Fisher, ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis multivariante. 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 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.



**CEIM:** El protocolo de estudio con código 201700052489 fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos 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 (360) y mottet de la Asociación Europea de Urología (356).

### **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 Odontoestomatología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.y apoyados por la APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL).



## **IV.RESULTADOS**



## **Generalidades**

El total de nuestra muestra fue dividida en grupos de trabajo según la evolución de los pacientes, de forma que obtuvimos dos grupos:

- Grupo A (GA): Progresión a CPRC, n=176.
- Grupo B (GB): No progresión a CPRC, n=67.

En un análisis global de muestra de 243 varones con cáncer de próstata tratados con hormonoterapia, pudimos observar como el 72,42% de los individuos progresaron a cáncer de próstata resistente a la castración, con una mortalidad cáncer específica del 50.61% hasta diciembre del 2018.

De los pacientes cuyo evolución dio lugar a la progresión a cáncer de próstata resistente a la castración (GA), 115 individuos fallecieron por el tumor (65.34%), mientras que en los que el tumor no se hace resistente a la castración, fallecieron tan solo 8 individuos (11.94%). Dada esta diferencia analizaremos las distintas características que pudieran influir en este desenlace y condicionen la evolución de la enfermedad.

### **1.Edad.**

La edad media del diagnóstico del CP de la muestra total fue 70,62 años, SD 9,17, mediana 69, rango 42-91(figura 24). Se analizó la edad por grupos en función de presencia o no de progresión a CPRC (GA frente a GB) como variable continua, pero no pudimos apreciar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos ( $p=0,092$ ) (tabla 14 y figura 25).

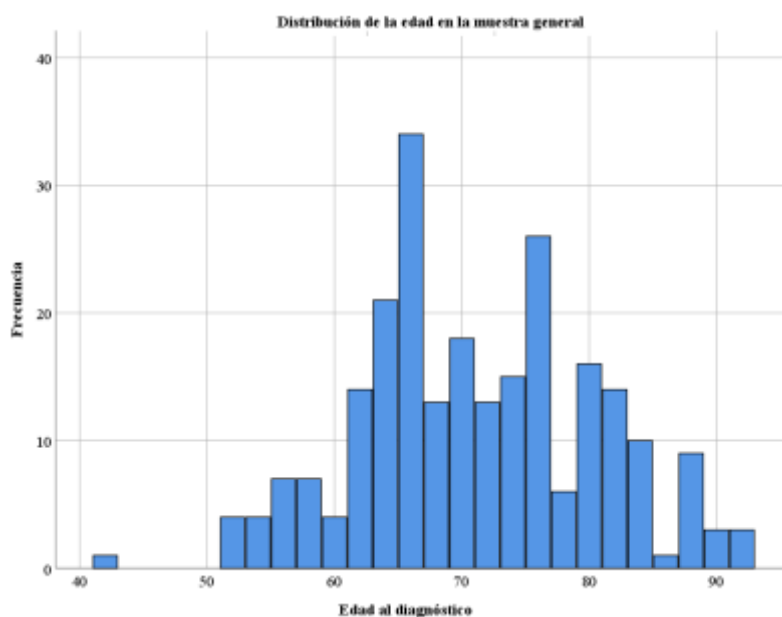


Figura 24. Edad en la totalidad de los individuos.

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	71,06	9,45	70	42-89
GB	69,48	8,35	67	56-91

Tabla 14. Edad en GA y GB.

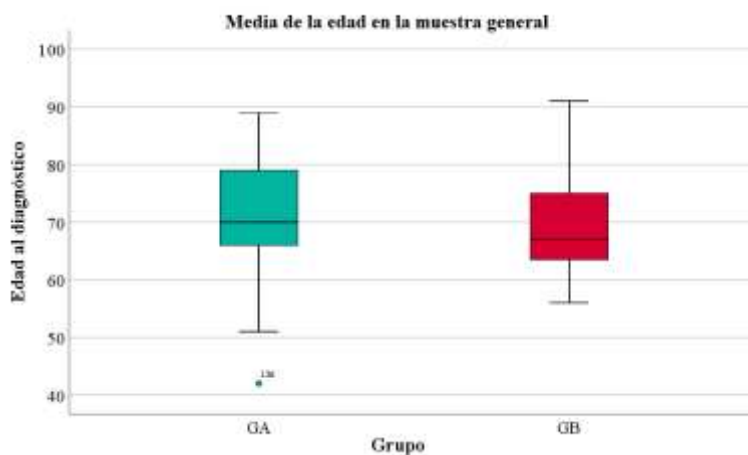


Figura 25. Media de la edad en GA y GB.

La tabla 14 y la figura 25 muestran la edad en GA y GB, donde no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,092$ ).

## 2.Edad por rangos.

Si analizamos la variable edad por rangos en cada grupo de individuos, poniendo el límite en menor de 65 años y mayor o igual a 65 años, obtenemos los siguientes resultados:

Edad	GA, n=176	GB, n=67	Total
< 65 años	46	22	68
> o = 65 años	130	45	175
Total	176	67	243

Tabla 15.Distribución de la edad por rangos en GA y GB.

Edad			GA, n=176	GB, n=67	Total
Edad	< 65 años	Recuento	46	22	68
		% dentro de Edad	67,6%	32,4%	100,0%
		% dentro de Grupo	26,1%	32,8%	28,0%
		% del total	18,9%	9,1%	28,0%
		Residuo corregido	-1,0	1,0	
	> o = 65 años	Recuento	130	45	175
		% dentro de Edad	74,3%	25,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	73,9%	67,2%	72,0%
		% del total	53,5%	18,5%	72,0%
		Residuo corregido	1,0	-1,0	
Total	Recuento	176	67	243	
	% dentro de Edad	72,4%	27,6%	100,0%	
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%	

Tabla 16. Comparación de la edad por rangos en GA y GB.

Empleamos la comparación de proporciones Chi cuadrado con resultado 1,081. Pero no encontramos significación estadística entre ambos grupos por edad según rangos ( $p=0,338$ ).

- Porcentaje de grupos:

Edad	Grupo con mayor porcentaje
< 65 años	A
> o = 65 años	A

- Porcentaje de la edad por rangos en GA y GB:

Dentro de cada grupo podemos ver como en el GA parece existir mayor proporción de individuos mayor de 65 años y en el GB, mayor proporción de pacientes menores de 65 años, aunque no alcancemos la significación estadística (tabla 17 y figura 26).

Edad	GA, n=176	GB, n=67
< 65 años	67,6%	32,4%
> o = 65 años	74,3%	25,7%

Tabla 17. Porcentaje de la edad por rangos en GA y GB

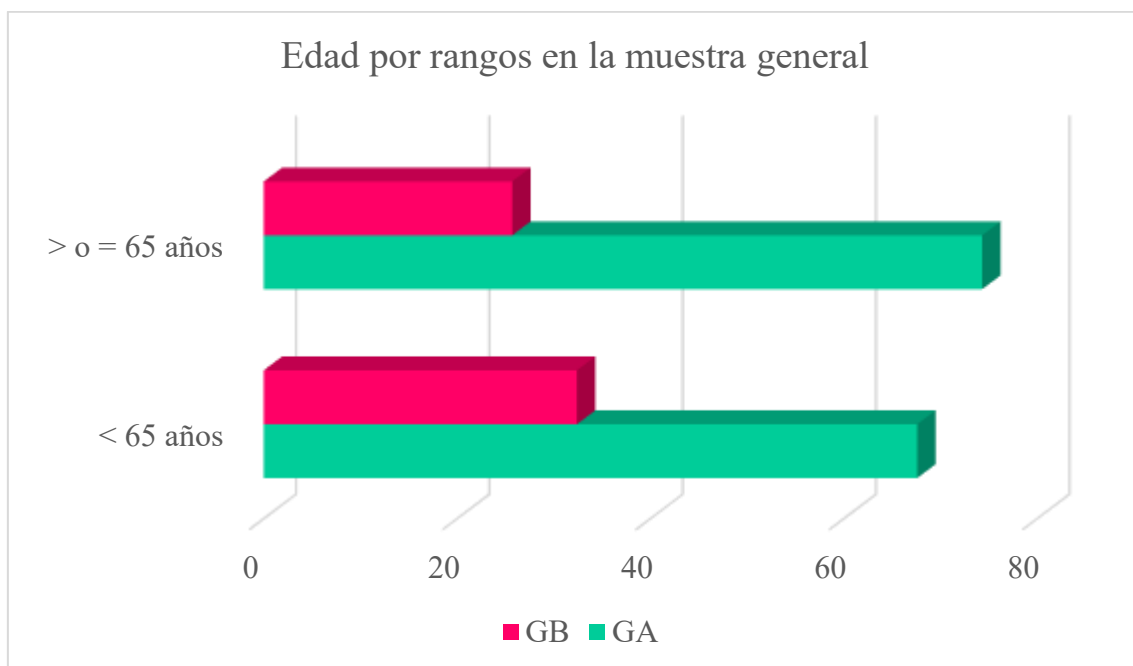


Figura 26. Distribución de la edad por rangos en GA y GB.



### 3.Estatus de la edad.

Si dividimos la muestra en función de la edad menor de 75 años o mayor o igual a los 75 años, si podemos observar significación estadística (Chi cuadrado: 6,092,  $p= 0.014$ ), obteniendo un porcentaje mayor de pacientes menores de 75 años en el GB (76.1%) frente al GA (59.1%) (tabla 18 y 19 y figura 27). Siendo así más mayores los individuos hallados en el GA.

Añoso al momento del diagnóstico	GA, n=176	GB, n=67	Total
< 75 años	104	51	155
> o = 75 años	72	16	88
Total	176	67	243

Tabla 18.Distribución del estatus de la edad en GA y GB.

Añoso al momento del diagnóstico		GA, n=176	GB, n=67	Total
< 75 años	Recuento	104	51	155
	% dentro de Año	67,1%	32,9%	100,0%
	% dentro de Grupo	59,1%	76,1%	63,8%
	% del total	42,8%	21,0%	63,8%
	Residuo corregido	-2,5	2,5	
> o = 75 años	Recuento	72	16	88
	% dentro de Año	81,8%	18,2%	100,0%
	% dentro de Grupo	40,9%	23,9%	36,2%
	% del total	29,6%	6,6%	36,2%
	Residuo corregido	2,5	-2,5	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Año	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 19. Comparación del estatus de la edad en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Edad	Grupo con mayor porcentaje
< 75 años	B
> o = 75 años	A

-Porcentaje del estatus de la edad dentro de la condición en GA y GB.

Edad	GA	GB
< 75 años	67,1%	32,9%
> o = 75 años	81,8%	18,2%

Tabla 20. Porcentaje del estatus de la edad en GA y GB.

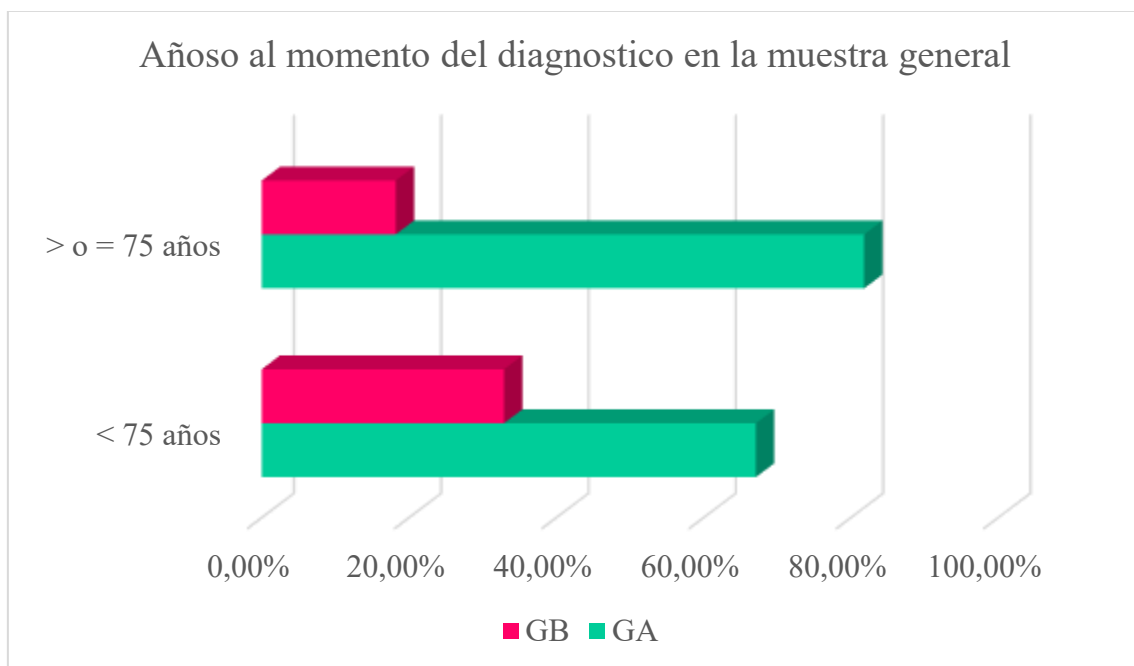


Figura 27. Distribución del estatus de la edad en GA y GB.

#### 4. Índice de masa corporal (IMC)

La media del IMC total de la muestra fue 29,22 Kg/m<sup>2</sup>, SD 3,99, mediana 28,37, rango 19,23-38,43 (figura 28), por lo que al menos el 50% de la muestra no eran obesos.

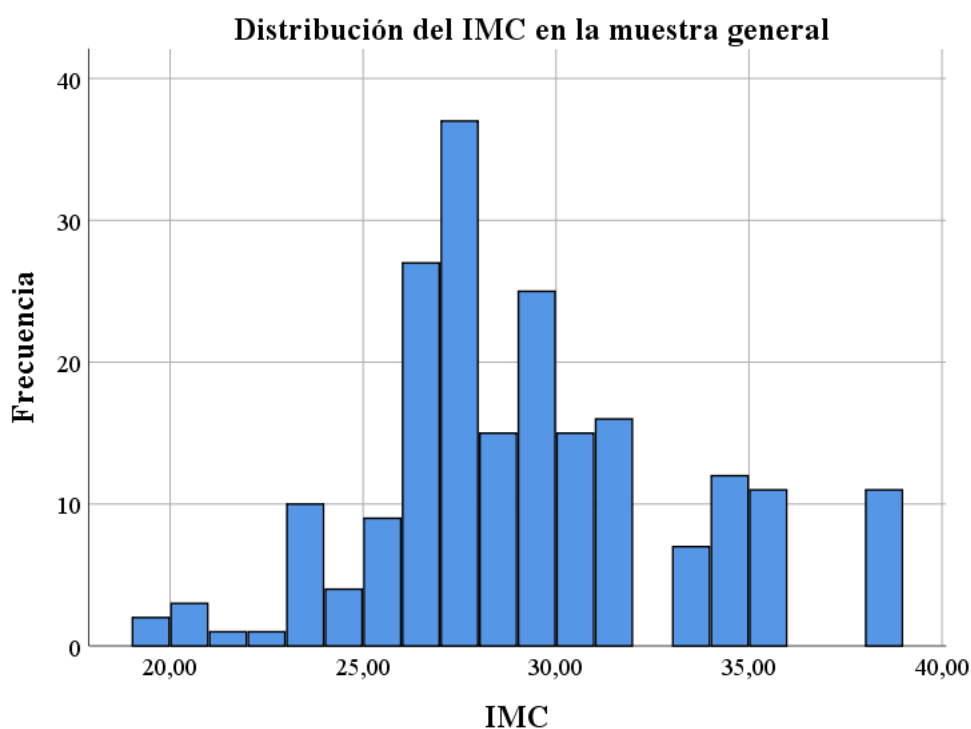


Figura 28. IMC en la totalidad de los individuos.

Si comparamos el IMC entre los distintos grupos, podemos encontrar un menor IMC en los individuos del GA, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.008$ ) (tabla 21 y figura 29).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA	28,73	3,74	28,02	19,23-38,43
GB	30,77	4,37	30,47	23,98-38,05

Tabla 21. IMC en GA y GB.

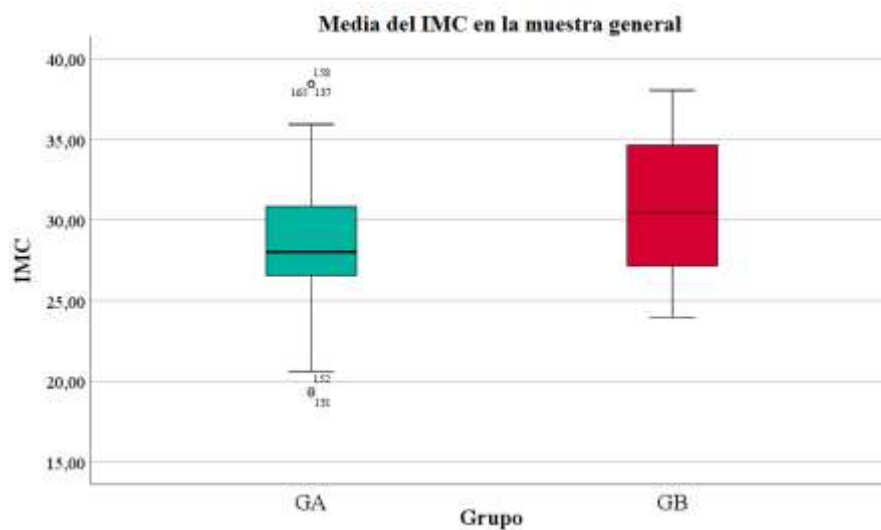


Figura 29. Media del IMC en GA y GB.

### 5. Tratamiento del tumor primario.

En las siguientes tablas podemos observar el tratamiento primario que han recibido los individuos según han evolucionado en el transcurso de la enfermedad a CPRC o no (tablas 22 y 23).

La tabla 22 muestra la distribución del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

Tratamiento del tumor primario	GA, n=176	GB, n=67	Total
Ninguno	90	27	117
PR +/- linfadenectomia	42	7	49
RT	22	15	37
PR+RT	22	18	40
Total	176	67	243

Tabla 22. Distribución del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

La tabla 23 muestra la comparación del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

Tratamiento del tumor primario		GA, n=176	GB, n=67	Total
Ninguno	Recuento	90	27	117
	% dentro de Tratamiento tumor primario	76,9%	23,1%	100,0%
	% dentro de Grupo	51,1%	40,3%	48,1%
	% del total	37,0%	11,1%	48,1%
	Residuo corregido	1,5	-1,5	
PR +/- linfadenectomia	Recuento	42	7	49
	% dentro de Tratamiento tumor primario	85,7%	14,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	23,9%	10,4%	20,2%
	% del total	17,3%	2,9%	20,2%
	Residuo corregido	2,3	-2,3	
RT	Recuento	22	15	37
	% dentro de Tratamiento tumor primario	59,5%	40,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	12,5%	22,4%	15,2%
	% del total	9,1%	6,2%	15,2%
	Residuo corregido	-1,9	1,9	
PR+RT	Recuento	22	18	40
	% dentro de Tratamiento tumor primario	55,0%	45,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	12,5%	26,9%	16,5%
	% del total	9,1%	7,4%	16,5%
	Residuo corregido	-2,7	2,7	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Tratamiento tumor primario	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 23. Comparación del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento primario recibido. Más del 50% de los pacientes que progresaban a CPRC no habían recibido ningún tratamiento primario (51.1% vs 40.3%) o cirugía (23.9% vs 10.4%), mientras que los pacientes que no habían progresado habían recibido mayor porcentaje de RT (22.4% vs 12.5%) o ambos tratamientos (cirugía y RT tras la recidiva bioquímica) (29.6% vs 12.5%), Chi cuadrado:14,715,  $p= 0,002$ . En análisis de la progresión respecto al

tratamiento primario del tumor es favorable la RT frente a la cirugía o la ausencia de tratamiento (tabla 24 y figura 30).

-Porcentaje de grupos:

Tratamiento del tumor primario	Grupo con mayor porcentaje
Ninguno	A
PR +/- linfadenectomía	A
RT	B
PR+RT	B

-Porcentaje del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

Tratamiento del tumor primario	GA	GB
Ninguno	76,9%	23,1%
PR +/- linfadenectomia	85,7%	14,3%
RT	59,5%	40,5%
PR+RT	55,0%	45,0%

Tabla 24. Porcentaje del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

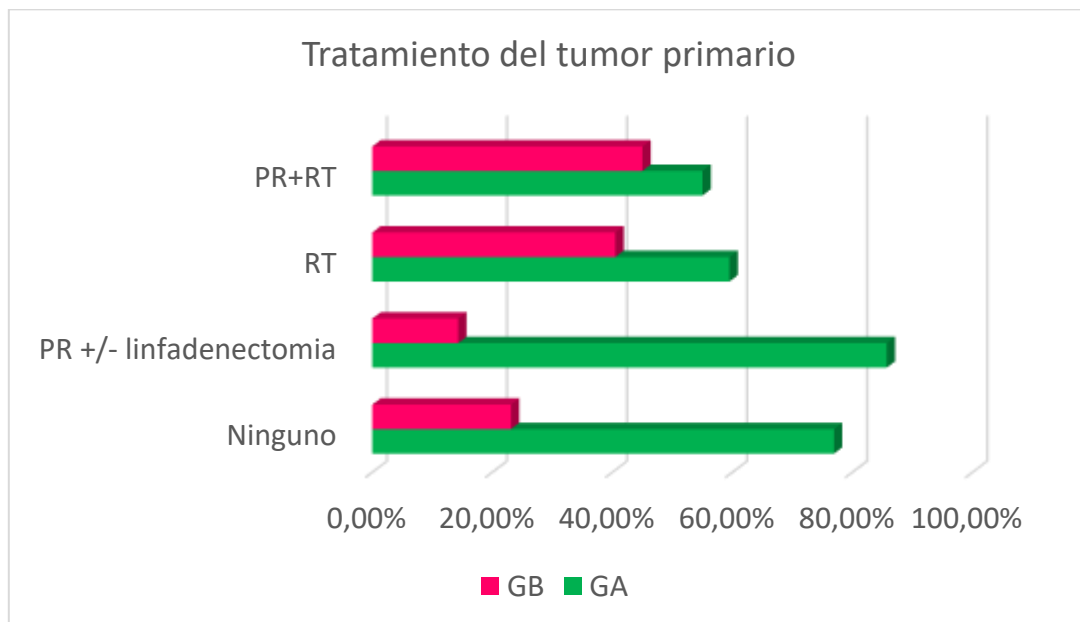


Figura 30. Distribución del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

## 6.Gleason.

La media de la muestra total del Gleason Score fue 7,60, SD 1,28, mediana 8,00, rango 4-10 (figura 31).

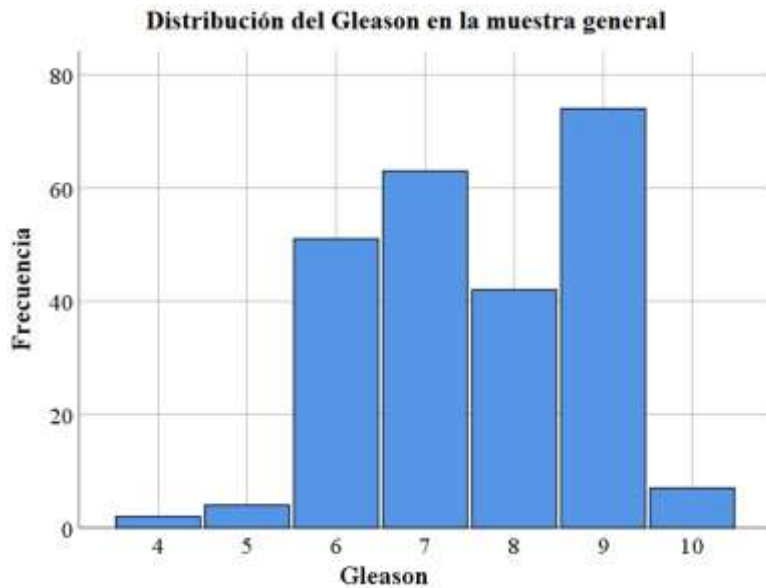


Figura 31. Gleason en la totalidad de los individuos.

Si analizamos el Gleason Score en función de los grupos, podemos observar en la tabla 25 y en la figura 32 como este fue menor en el GA frente al GB , es decir, encontramos un Gleason menor en los pacientes que si habían progresado, siendo estadísticamente significativo ( $p=0,018$ ).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA	7,49	1,23	7,00	4-10
GB	7,88	1,37	8,00	4-10

Tabla 25. Gleason en GA y GB.

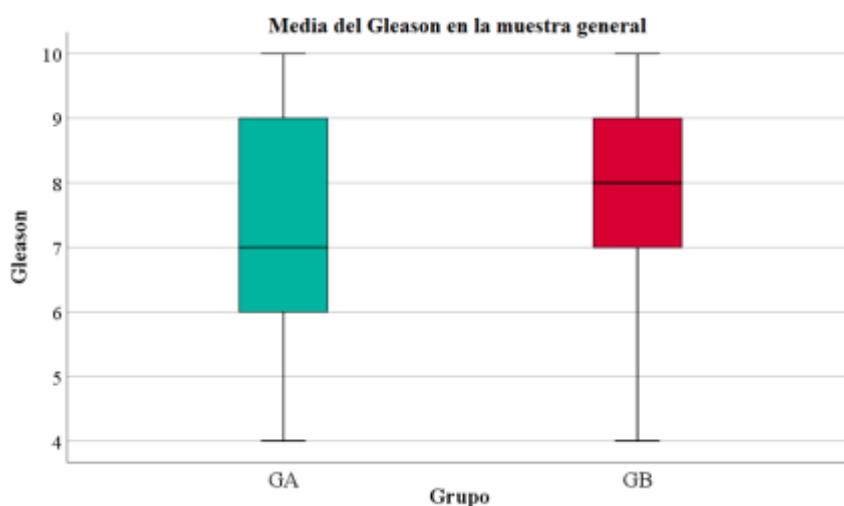


Figura 32. Media del Gleason en GA y GB.

### 7. Gleason en rangos

Si analizamos la puntuación de Gleason de forma individual, vemos una mayor proporción de Gleason menor o igual a 7 en el GA y mayor a 7 en el GB, pero este resultado no resultado estadísticamente significativo (Chi cuadrado: 9,108,  $p=0.058$ ) (tabla 26, 27 y 28 y figura 33).

La tabla 26 muestra la distribución del Gleason en GA y GB.

Gleason	GA, n=176	GB, n=67	Total
Gleason $\leq 6$	47	10	57
Gleason = 7	49	14	63
Gleason = 8	27	15	42
Gleason = 9	50	24	74
Gleason = 10	3	4	7
Total	176	67	243

Tabla 26. Distribución del Gleason en GA y GB.

La tabla 27 muestra la comparación del Gleason en GA y GB.



Gleason		GA, n=176	GB, n=67	Total
Gleason < o = 6	Recuento	47	10	57
	% dentro de Gleason	82,5%	17,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	26,7%	14,9%	23,5%
	% del total	19,3%	4,1%	23,5%
	Residuo corregido	1,9	-1,9	
Gleason = 7	Recuento	49	14	63
	% dentro de Gleason	77,8%	22,2%	100,0%
	% dentro de Grupo	27,8%	20,9%	25,9%
	% del total	20,2%	5,8%	25,9%
	Residuo corregido	1,1	-1,1	
Gleason = 8	Recuento	27	15	42
	% dentro de Gleason	64,3%	35,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	15,3%	22,4%	17,3%
	% del total	11,1%	6,2%	17,3%
	Residuo corregido	-1,3	1,3	
Gleason = 9	Recuento	50	24	74
	% dentro de Gleason	67,6%	32,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	28,4%	35,8%	30,5%
	% del total	20,6%	9,9%	30,5%
	Residuo corregido	-1,1	1,1	
Gleason = 10	Recuento	3	4	7
	% dentro de Gleason	42,9%	57,1%	100,0%
	% dentro de Grupo	1,7%	6,0%	2,9%
	% del total	1,2%	1,6%	2,9%
	Residuo corregido	-1,8	1,8	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Gleason	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 27. Comparación del Gleason en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Gleason	Grupo con mayor porcentaje
Gleason < o = 6	A
Gleason = 7	A
Gleason = 8	B
Gleason = 9	B
Gleason = 10	B

-Porcentaje de Gleason en GA y GB.

Gleason	GA	GB
Gleason < o = 6	82,5%	17,5%
Gleason = 7	77,8%	22,2%
Gleason = 8	64,3%	35,7%
Gleason = 9	67,6%	32,4%
Gleason = 10	42,9%	57,1%

Tabla 28. Porcentaje de Gleason en GA y GB.

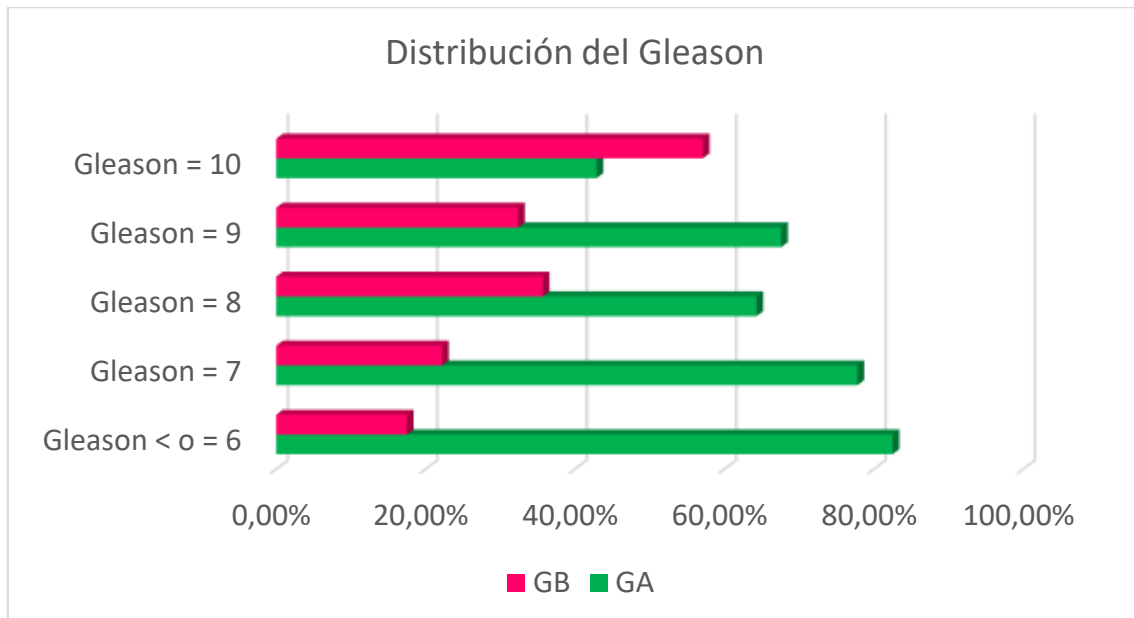


Figura 33. Distribución del Gleason en GA y GB.

## 8. Riesgo del Gleason.

Esta misma proporción de puntuación Gleason más elevada en el GB (>7) se mantiene si analizamos esta variable agrupada según el grupo de riesgo. Es decir, los pacientes con riesgo más alto de progresión según el Gleason (>7) persiste en el GB, siendo estadísticamente significativo (Chi cuadrado: 4,140, p-valor: 0,042) (tabla 29, 30, 31 y figura 34). Siendo así, el Gleason no sería un factor pronóstico adecuado para predecir la progresión.

Riesgo del Gleason	GA, n=176	GB, n=67	Total
Alto riesgo >7	82	41	123
Bajo riesgo < o = 7	94	26	120
Total	176	67	243

Tabla 29. Distribución del riesgo según el Gleason en GA y GB.

Riesgo según el Gleason		GA, n=176	GB, n=67	Total
Alto riesgo >7	Recuento	82	41	123
	% dentro de Gleason riesgo	66,7%	33,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	46,6%	61,2%	50,6%
	% del total	33,7%	16,9%	50,6%
	Residuo corregido	-2,0	2,0	
Bajo riesgo < o = 7	Recuento	94	26	120
	% dentro de Gleason riesgo	78,3%	21,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	53,4%	38,8%	49,4%
	% del total	38,7%	10,7%	49,4%
	Residuo corregido	2,0	-2,0	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Gleason riesgo	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 30. Comparación del riesgo del Gleason en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Riesgo del Gleason	Grupo con mayor porcentaje
Alto riesgo >7	B
Bajo riesgo < o = 7	A

-Porcentaje del riesgo según el Gleason en GA y GB.

Riesgo del Gleason	GA	GB
Alto riesgo >7	66,7%	33,3%
Bajo riesgo < o = 7	78,3%	21,7%

Tabla 31. Porcentaje del riesgo del Gleason en GA y GB.

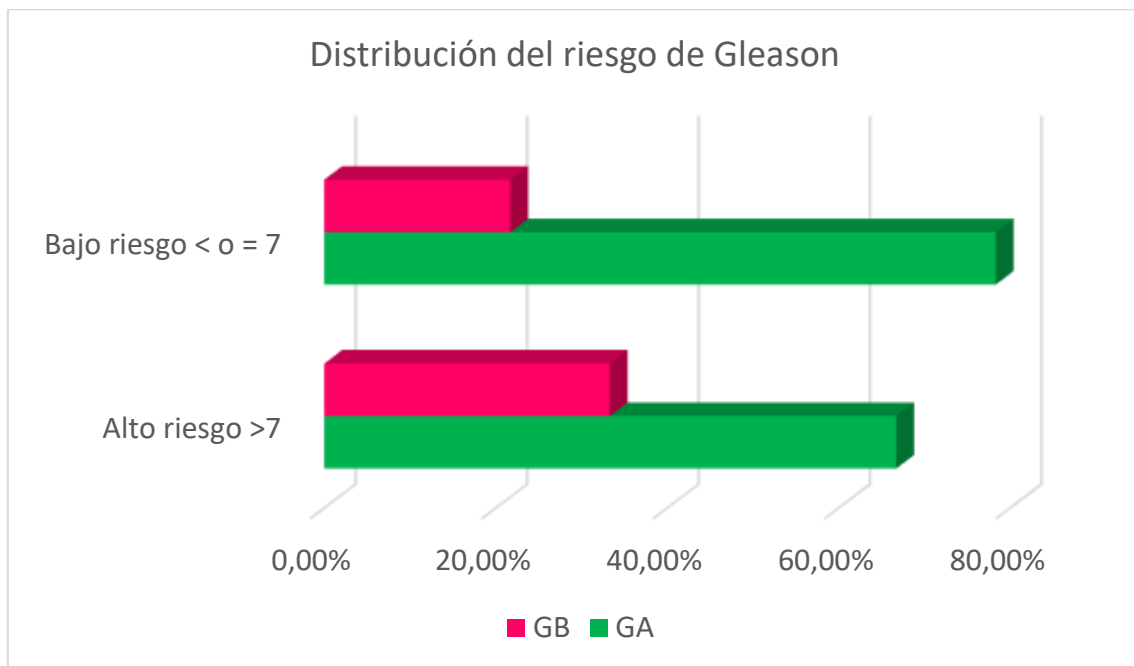


Figura 34. Distribución del riesgo del Gleason en GA y GB.

### 9.PSA al diagnóstico.

La media de PSA al diagnóstico en la muestra total fue 144,67 ng/ml, SD 341,36, mediana 18,74, rango 0,04-3124 (figura 35).

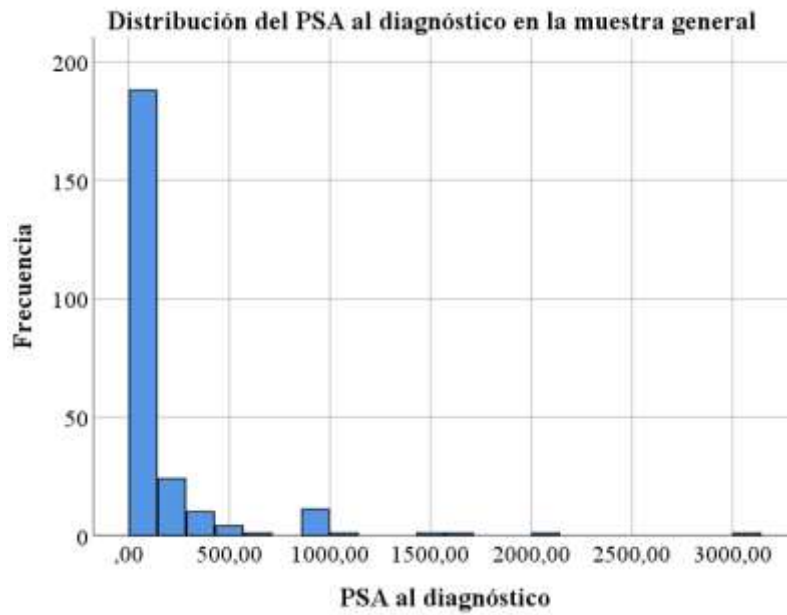


Figura 35. PSA al diagnóstico en la totalidad de los individuos.

La tabla 32 y la figura 36 muestran el PSA al diagnóstico en GA y GB, siendo este inferior en el GA de forma significativa ( $p=0,011$ ). Es decir, los pacientes de nuestra muestra que progresarán de forma más precoz a CPRC tienen un debut de la enfermedad con un PSA inferior respecto al grupo que no progresará.

Grupo	PSA al diagnóstico Media	SD	Mediana	Rango
GA	120,39	280,86	15,83	0,04-2000,00
GB	208,45	460,88	42,36	0,26-3124,00

Tabla 32. PSA al diagnóstico en GA y GB.

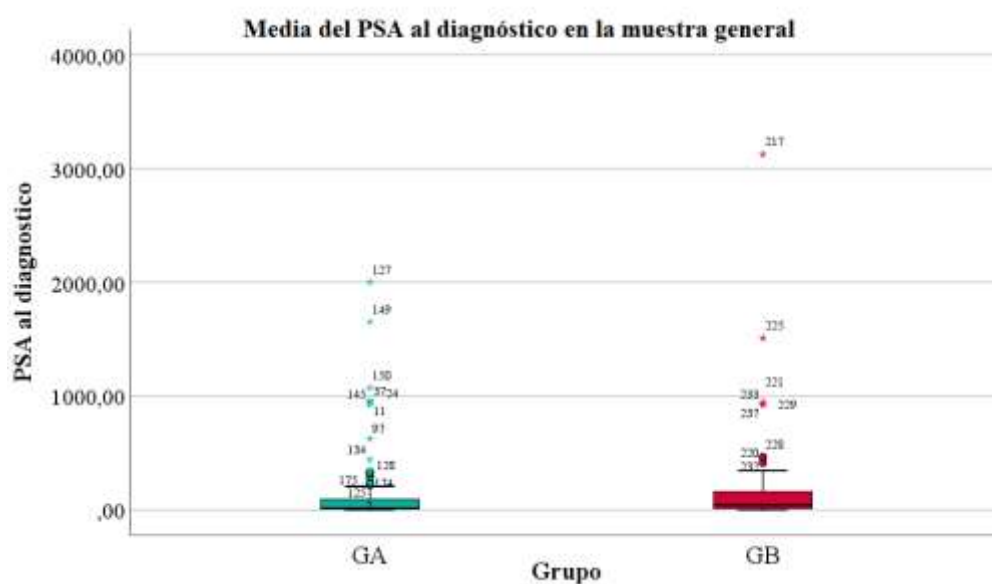


Figura 36. Media del PSA al diagnóstico en GA y GB.

### 10. Estatus del PSA.

Al estudiar estos valores de PSA agrupados como menor de 65 o mayor o igual a 65 ng/ml, parece que encontramos un mayor porcentaje de pacientes con PSA inferior a 65ng/ml en el grupo que no progresará a CPRC, pero no encontramos significación estadística (Chi cuadrado: 1,081,  $p= 0,299$ ) como veremos en la tabla 33, 34, 35 y figura 37.

Estatus del PSA	GA, n=176	GB, n=67	Total
PSA < 65	46	22	68
PSA > o = 65	130	45	175
Total	176	67	243

Tabla 33. Distribución del estatus del PSA en GA y GB.

Estatus del PSA		GA, n=176	GB, n=67	Total
PSA < 65	Recuento	46	22	68
	% dentro de PSAcodificado	67,6%	32,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	26,1%	32,8%	28,0%
	% del total	18,9%	9,1%	28,0%
	Residuo corregido	-1,0	1,0	
PSA > o = 65	Recuento	130	45	175
	% dentro de PSAcodificado	74,3%	25,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	73,9%	67,2%	72,0%
	% del total	53,5%	18,5%	72,0%
	Residuo corregido	1,0	-1,0	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de PSAcodificado	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 34. Comparación del estatus del PSA en GA y GB.

1.-Porcentaje de grupos:

Estatus del PSA	Grupo con mayor porcentaje
PSA < 65	B
PSA > o = 65	A

2.-Porcentaje del estatus del PSA en GA y GB.

Estatus del PSA	GA	GB
PSA < 65	67,6%	32,4%
PSA > o = 65	74,3%	25,7%

Tabla 35. Porcentaje del estatus del PSA en GA y GB.

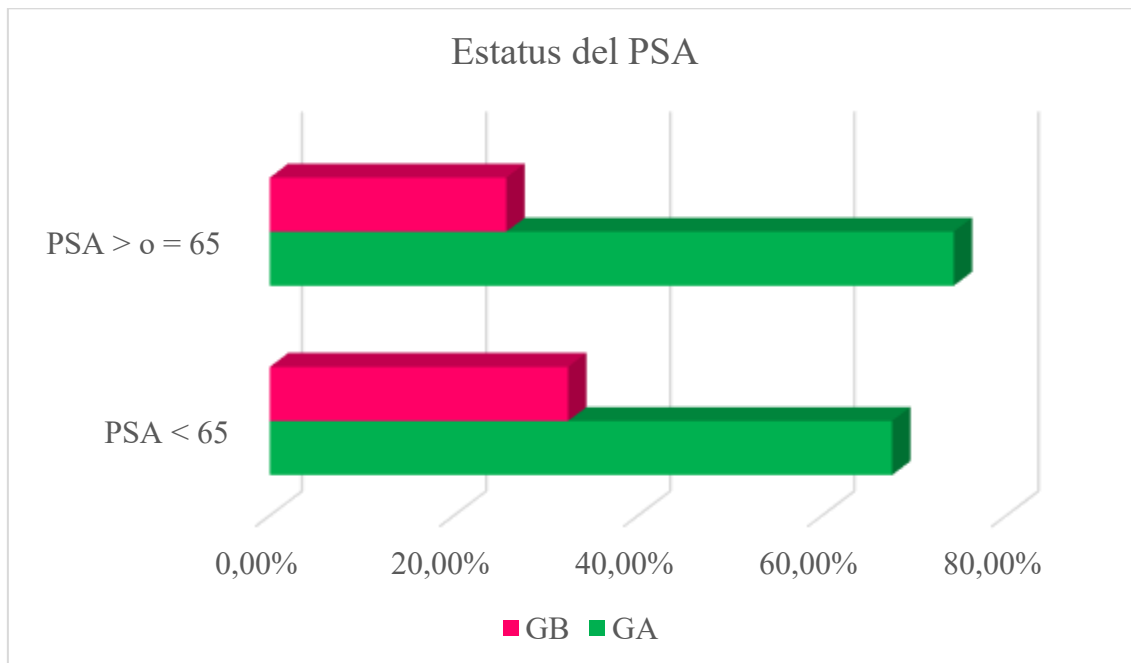


Figura 37. Distribución del estatus del PSA en GA y GB.

### 11.TNM.

Al estudiar la clasificación TNM por grupos, podemos ver que en ambos grupos el orden más frecuente de presencia es T2, T3, T1 y por último T4. Pero si analizamos en proporción en que grupos es más frecuente encontrar cada uno de los estadios, podremos ver que el T1, T3 y T4 son más frecuentes en el GB, aunque sin significación estadística (Chi cuadrado: 6,394, p-valor: 0,094) (tablas 36, 37, 38 y figura 38).

TNM	GA, n=176	GB, n=67	Total
T1	20	9	29
T2	102	27	129
T3	40	23	63
T4	14	8	22
Total	176	67	243

Tabla 36. Distribución del TNM en GA y GB.



TNM		GA, n=176	GB, n=67	Total
T1	Recuento	20	9	29
	% dentro de TNM	69,0%	31,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	11,4%	13,4%	11,9%
	% del total	8,2%	3,7%	11,9%
	Residuo corregido	-,4	,4	
T2	Recuento	102	27	129
	% dentro de TNM	79,1%	20,9%	100,0%
	% dentro de Grupo	58,0%	40,3%	53,1%
	% del total	42,0%	11,1%	53,1%
	Residuo corregido	2,5	-2,5	
T3	Recuento	40	23	63
	% dentro de TNM	63,5%	36,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	22,7%	34,3%	25,9%
	% del total	16,5%	9,5%	25,9%
	Residuo corregido	-1,8	1,8	
T4	Recuento	14	8	22
	% dentro de TNM	63,6%	36,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	8,0%	11,9%	9,1%
	% del total	5,8%	3,3%	9,1%
	Residuo corregido	-1,0	1,0	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de TNM	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 37. Comparación del TNM en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

TNM	Grupo con mayor porcentaje
T1	B
T2	A
T3	B
T4	B

-Porcentaje del TNM en GA y GB.

TNM	GA	GB
T1	69,0%	31,0%
T2	79,1%	20,9%
T3	63,5%	36,5%
T4	63,6%	36,4%

Tabla 38. Porcentaje del TNM en GA y GB.

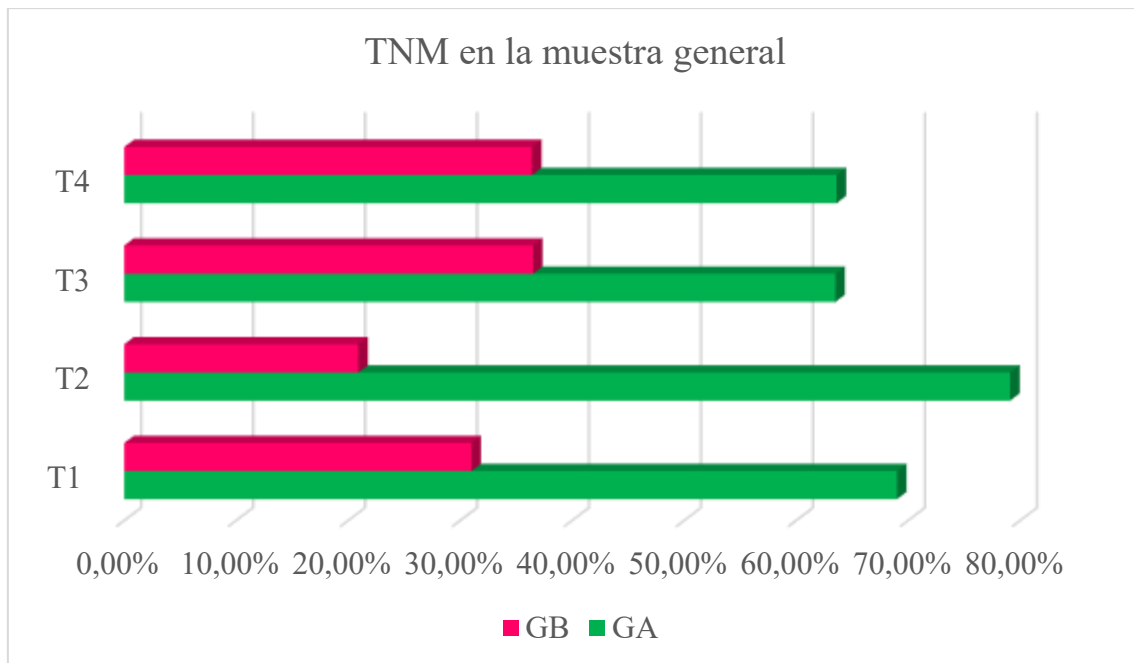


Figura 38. Distribución del TNM en GA y GB.

## 12.Estadio M0.

Al estudiar el estadiaje inicial al diagnóstico del CP, no podemos encontrar diferencias significativas entre los grupos A y B como veremos en las tablas 39, 40, 41 y figura 39 (Chi cuadrado: 5,174,  $p= 0,076$ ), aunque parezca existir un estadiaje más agresivo en el GB según las proporciones observadas por grupos.

Estadio M0	GA, n=176	GB, n=67	Total
Bajo riesgo T1,T2 con Gleason $\leq 6$	38	10	48
Riesgo intermedio T1,T2 con Gleason 7, o T3 con Gleason $< 7$	51	13	64
Alto riesgo T1,T2,T3 con Gleason 8-10 o T4 cualquier Gleason	87	44	131
Total	176	67	243

Tabla 39.Distribución del estadio M0 en GA y GB.

Estadio M0		GA, n=176	GB, n=67	Total
Bajo riesgo T1,T2 con Gleason < o =6	Recuento	38	10	48
	% dentro de Estadio M0	79,2%	20,8%	100,0%
	% dentro de Grupo	21,6%	14,9%	19,8%
	% del total	15,6%	4,1%	19,8%
	Residuo corregido	1,2	-1,2	
Riesgo intermedio T1,T2 con Gleason 7, o T3 con Gleason < 7	Recuento	51	13	64
	% dentro de EstadioM0	79,7%	20,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	29,0%	19,4%	26,3%
	% del total	21,0%	5,3%	26,3%
	Residuo corregido	1,5	-1,5	
Alto riesgo T1,T2,T3 con Gleason 8-10 o T4 cualquier Gleason	Recuento	87	44	131
	% dentro de EstadioM0	66,4%	33,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	49,4%	65,7%	53,9%
	% del total	35,8%	18,1%	53,9%
	Residuo corregido	-2,3	2,3	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de EstadioM0	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 40. Comparación del estadio M0 en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

ESTADIO M0	Grupo con mayor porcentaje
Riesgo bajo	A
Riesgo intermedio	A
Riesgo alto	B

-Porcentaje del estadio M0 en GA y GB.

ESTADIO M0	GA	GB
Riesgo bajo	79,2%	20,8%
Riesgo intermedio	79,7%	20,3%
Riesgo alto	66,4%	33,6%

Tabla 41. Porcentaje del estadio M0 en GA y GB.

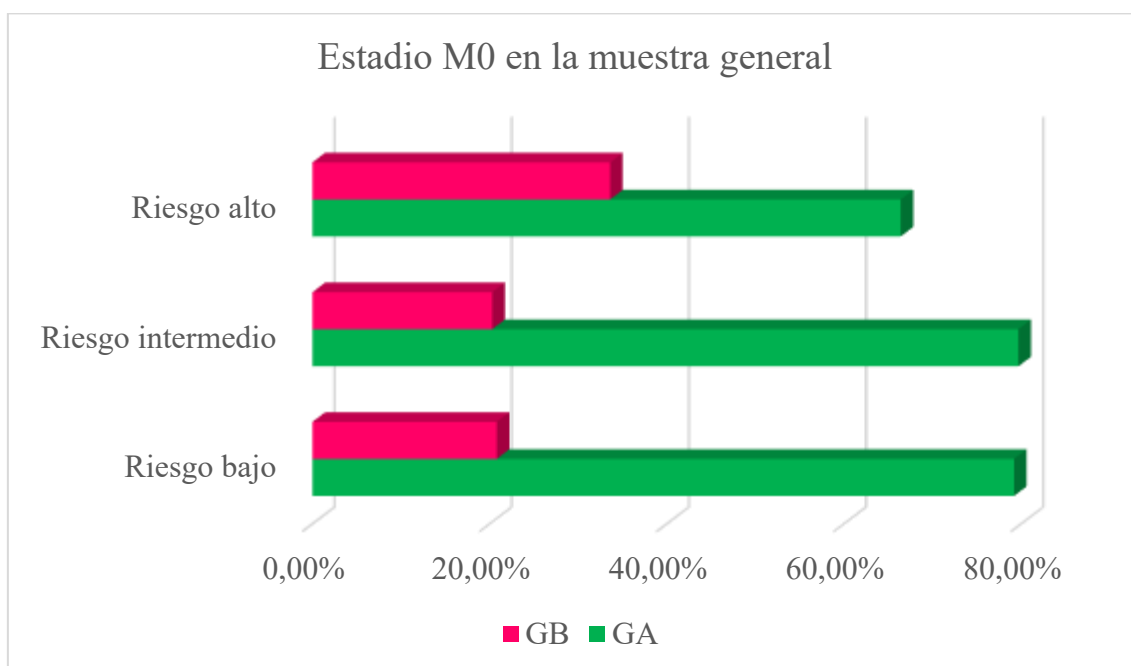


Figura 39. Distribución del estadio M0 en GA y GB.

### 13. Debut metastásico.

En los individuos del GB, es decir, los pacientes que no habían progresado a CPRC es más frecuente encontrar un debut metastásico de la enfermedad frente a los pacientes con progresión (Chi cuadrado: 4,6440,  $p= 0,031$ ) como veremos en las siguientes tablas y figura.

Debut Metastásico	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	59	13	72
Si	117	54	171
Total	176	67	243

Tabla 42. Distribución del debut metastásico en GA y GB.

Debut Metastásico		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	59	13	72
	% dentro de Debut Metastásico	81,9%	18,1%	100,0%
	% dentro de Grupo	33,5%	19,4%	29,6%
	% del total	24,3%	5,3%	29,6%
	Residuo corregido	2,2	-2,2	
Si	Recuento	117	54	171
	% dentro de Debut Metastásico	68,4%	31,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	66,5%	80,6%	70,4%
	% del total	48,1%	22,2%	70,4%
	Residuo corregido	-2,2	2,2	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Debut Metastásico	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 43. Comparación del debut metastásico en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Debut metastásico	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

-Porcentaje del debut metastásico en GA y GB.

Debut metastásico	GA	GB
No	81,9%	18,1%
Si	68,4%	31,6%

Tabla 44. Porcentaje del debut metastásico en GA y GB.

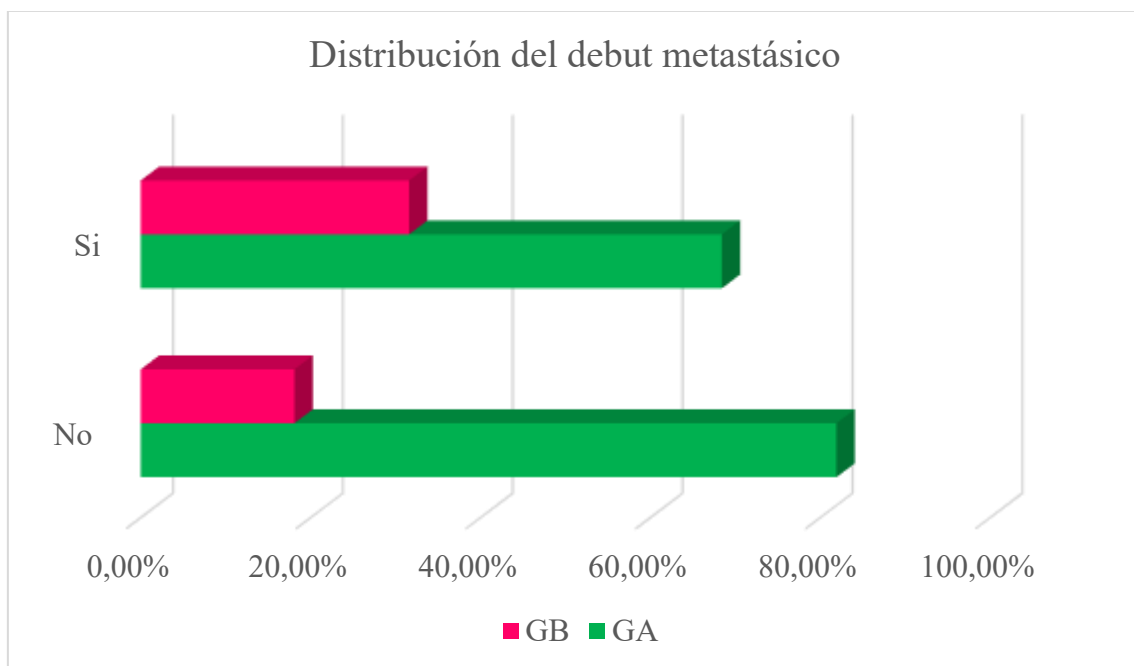


Figura 40. Distribución del debut metastásico en GA y GB.

#### 14.PSA al diagnóstico de la metástasis.

La media global del PSA al diagnóstico de la metástasis fue 193,80 ng/ml, SD 464,90, mediana 34,23, rango 0,30-3124 (figura 41).

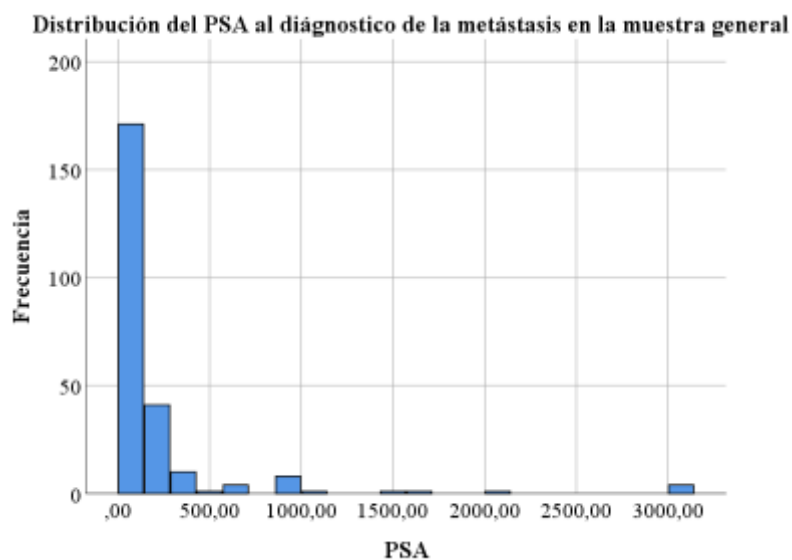


Figura 41. PSA al diagnóstico de la metástasis en la totalidad de los individuos.

La tabla 45 y la figura 42 muestra el PSA al diagnóstico de la metástasis en GA y GB, no hallando diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,992$ ).

Grupo	PSA al diagnóstico de la metástasis, media	Sd	Mediana	Rango
GA	134,96	255,61	34,70	0,30-2000,00
GB	348,35	765,35	31,75	1,19-3124,00

Tabla 45. PSA al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.



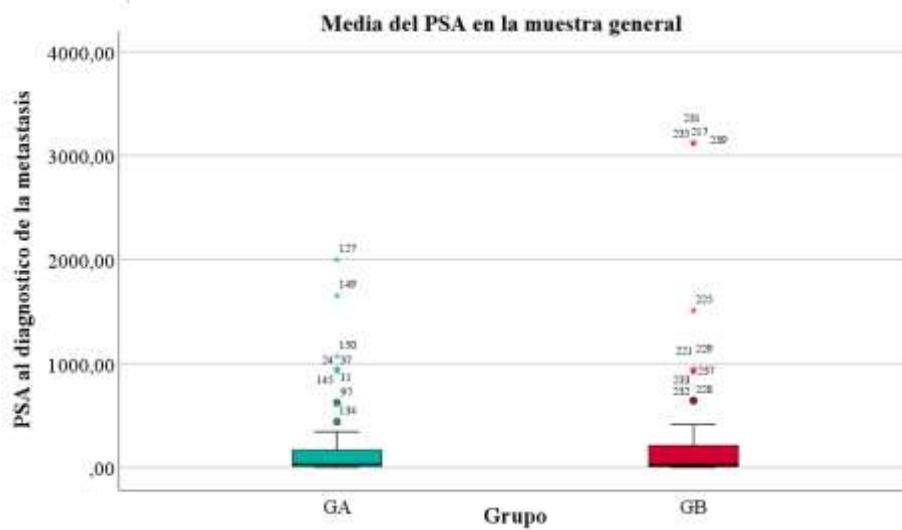


Figura 42. Media del PSA al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

### 15. Volumen metastásico al diagnóstico.

A estudiar la variable cuntitativa del número de metástasis presente en el momento del diagnóstico, podemos ver que hay una diferencia estadística significativa (Chi cuadrado: 25,130,  $p=0.0005$ ) entre ambos grupos, presentando el grupo de individuos que progresaron a CPRC un mayor número de ellas (64.2 vs 28.4%) y el GB un menor número de ellas (71.6 vs 35.8%). Estos datos serán reflejados en las siguientes tablas y figura.

Volumen metastásico	GA, n=176	GB, n=67	Total
Alto volumen	113	19	132
Bajo Volumen	63	48	111
Total	176	67	243

Tabla 46. Distribución del volumen metastásico en GA y GB.

Volumen metastásico		GA, n=176	GB, n=67	Total
Alto volumen	Recuento	113	19	132
	% dentro de Volumen Metastasio	85,6%	14,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	64,2%	28,4%	54,3%
	% del total	46,5%	7,8%	54,3%
	Residuo corregido	5,0	-5,0	
Bajo Volumen	Recuento	63	48	111
	% dentro de Volumen Metastasio	56,8%	43,2%	100,0%
	% dentro de Grupo	35,8%	71,6%	45,7%
	% del total	25,9%	19,8%	45,7%
	Residuo corregido	-5,0	5,0	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Volumen Metastasio	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 47. Comparación del volumen metastásico en GA y GB

-Porcentaje de grupos:

Volumen metastásico	Grupo con mayor porcentaje
Alto volumen	A
Bajo Volumen	B

-Porcentaje del volumen metastásico en GA y GB.

Volumen metastásico	GA	GB
Alto volumen	85,6%	14,4%
Bajo Volumen	56,8%	43,2%

Tabla 48. Porcentaje del volumen metastásico en GA y GB.

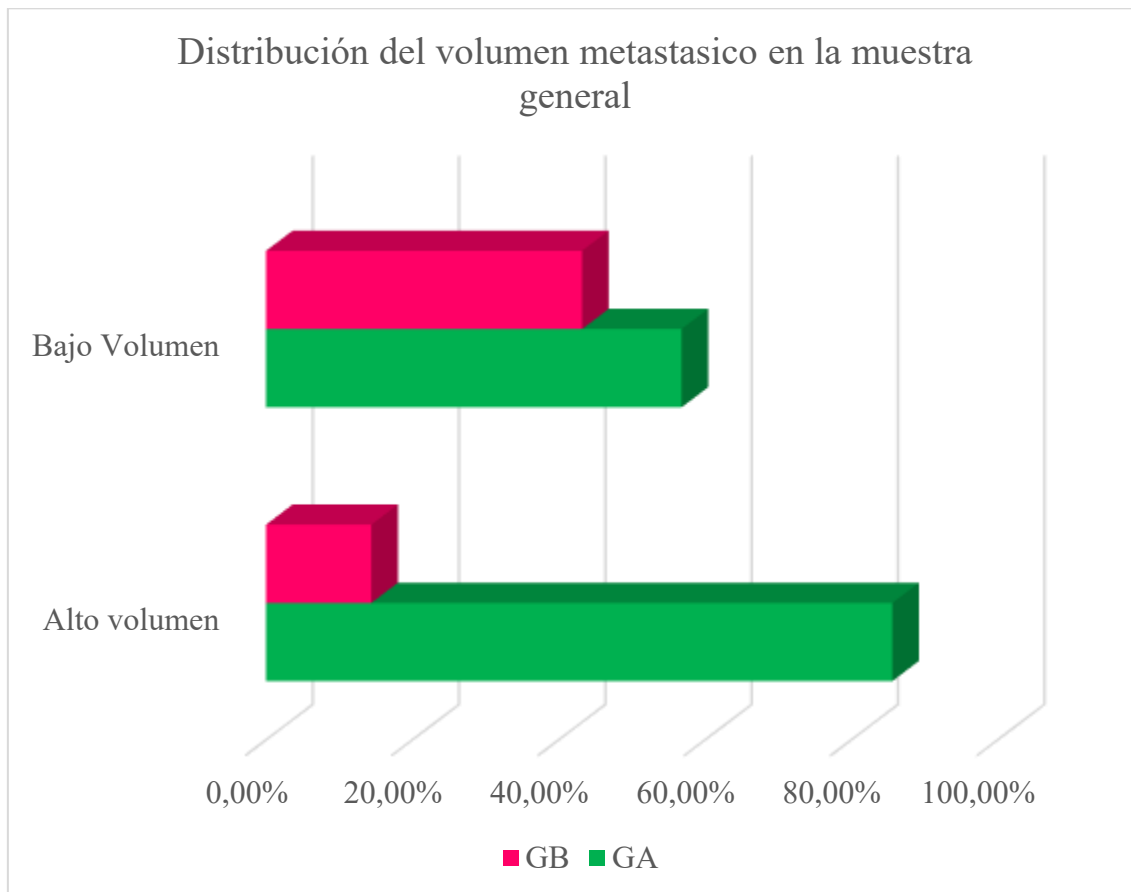


Figura 43. Distribución del volumen metastásico en GA y GB.

### 16.Oligometastásico al diagnóstico de la metástasis.

Acorde con los datos obtenidos en la variable anterior, si agrupamos el volumen metastásico al diagnóstico del estado metastásico según la definición de oligometastásico (<4 metástasis), obtenemos que el GA tenía menor número de pacientes oligometastásicos (36.4%) frente al GB (67.2%), Chi cuadrado:18,611,  $p= 0,00016$  (tablas 49, 50, 51 y figura 44).

Oligometastásico	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	112	22	134
Si	64	45	109
Total	176	67	243

Tabla 49.Distribución del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Oligometastásico		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	112	22	134
	% dentro de Oligometastásico	83,6%	16,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	63,6%	32,8%	55,1%
	% del total	46,1%	9,1%	55,1%
	Residuo corregido	4,3	-4,3	
Si	Recuento	64	45	109
	% dentro de Oligometastásico	58,7%	41,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	36,4%	67,2%	44,9%
	% del total	26,3%	18,5%	44,9%
	Residuo corregido	-4,3	4,3	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Oligometastásico	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 50. Comparación del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Oligometastásico al diagnóstico de la metástasis	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

-Porcentaje del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Oligometastásico al diagnóstico de la metástasis	GA	GB
No	83,6%	16,4%
Si	58,7%	41,3%

Tabla 51. Porcentaje del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

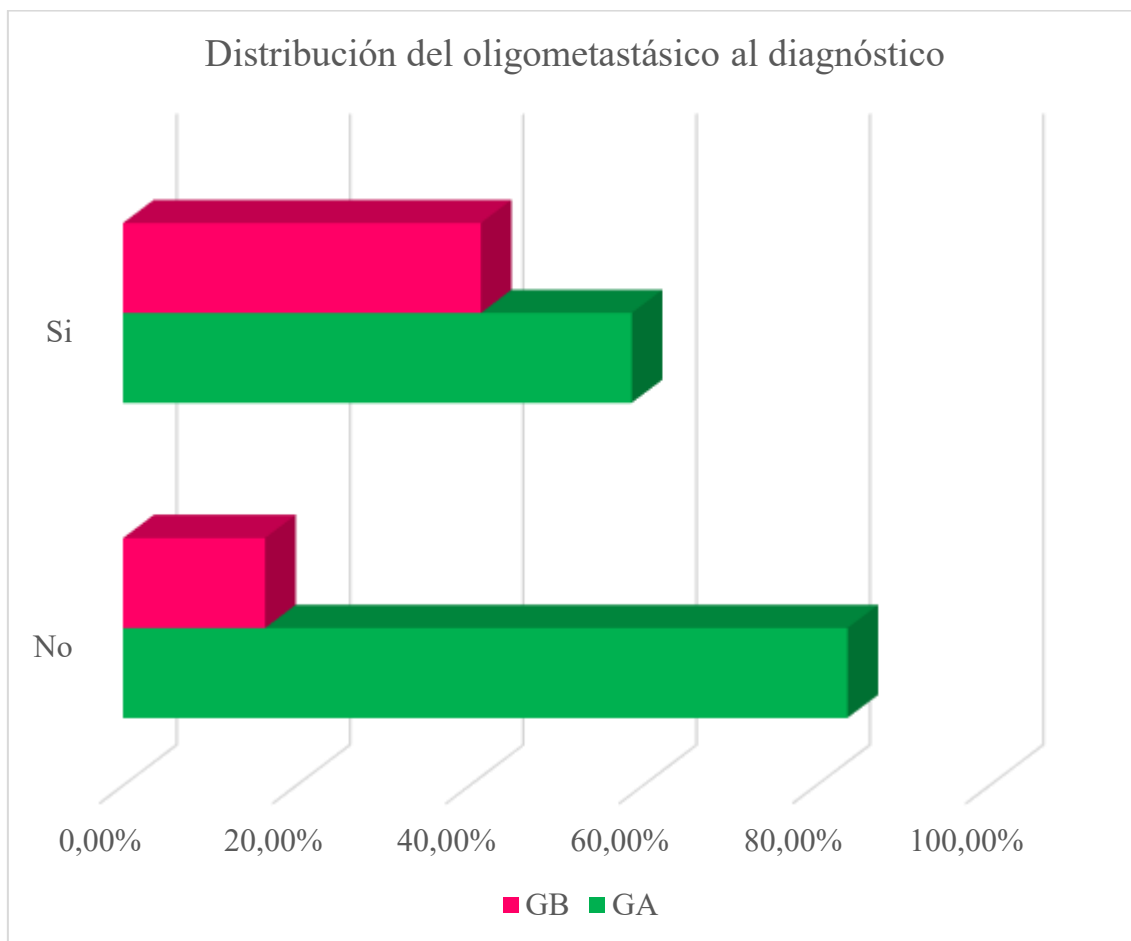


Figura 44. Distribución del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

### 17. Presencia de metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de metástasis ganglionares al diagnóstico de las metástasis entre ambos grupos (Chi cuadrado: 1,622,  $p=0,203$ ).

Metástasis ganglionar	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	68	20	88
Si	108	47	155
Total	176	67	243

Tabla 52. Distribución de metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metástasis ganglionar		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	68	20	88
	% dentro de Metástasis ganglionar	77,3%	22,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	38,6%	29,9%	36,2%
	% del total	28,0%	8,2%	36,2%
	Residuo corregido	1,3	-1,3	
Si	Recuento	108	47	155
	% dentro de Metástasis ganglionar	69,7%	30,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	61,4%	70,1%	63,8%
	% del total	44,4%	19,3%	63,8%
	Residuo corregido	-1,3	1,3	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Metástasis ganglionar	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 53. Comparación de metaastasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

-Porcentaje de metastasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis	GA	GB
No	77,3%	22,7%
Si	69,7%	30,3%

Tabla 54. Porcentaje de metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

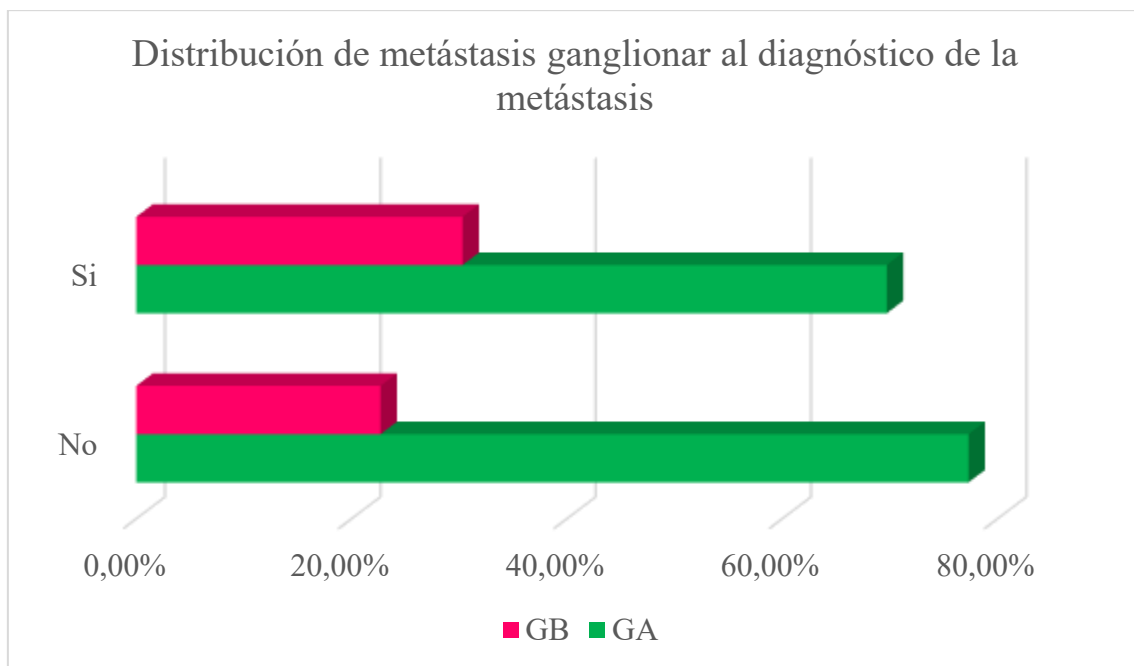


Figura 45. Distribución de metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

### 18. Extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis.

Acorde a lo estudiado con la extensión locorregional en el momento del diagnóstico del CP, en el análisis de la extensión locoregional (T3/T4) en el momento del diagnóstico de la metástasis mantenemos resultados similares, por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor del GB: es más frecuente encontrar dicha extensión en el grupo de individuos que no van a progresar a CPRC (50 vs 32.9%; Chi cuadrado: 5,793,  $p=0,016$ ) (tablas 55, 56, 57 y figura 46).

Extensión locorregional		GA, n=176	GB, n=67	Total
No		116	32	148
Si		57	32	89
Total		173	64	237

Tabla 55. Distribución de la extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Extensión locorregional		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	116	32	148
	% dentro de Extensión locorregional	78,4%	21,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	67,1%	50,0%	62,4%
	% del total	48,9%	13,5%	62,4%
	Residuo corregido	2,4	-2,4	
Si	Recuento	57	32	89
	% dentro de Extensión locorregional	64,0%	36,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	32,9%	50,0%	37,6%
	% del total	24,1%	13,5%	37,6%
	Residuo corregido	-2,4	2,4	
Total	Recuento	173	64	237
	% dentro de Extensión locorregional	73,0%	27,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	73,0%	27,0%	100,0%

Tabla 56. Comparación de la extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.



-Porcentaje de grupos:

Extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

-Porcentaje de extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis	GA	GB
No	78,4%	21,6%
Si	64,0%	36,0%

Tabla 57. Porcentaje de extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

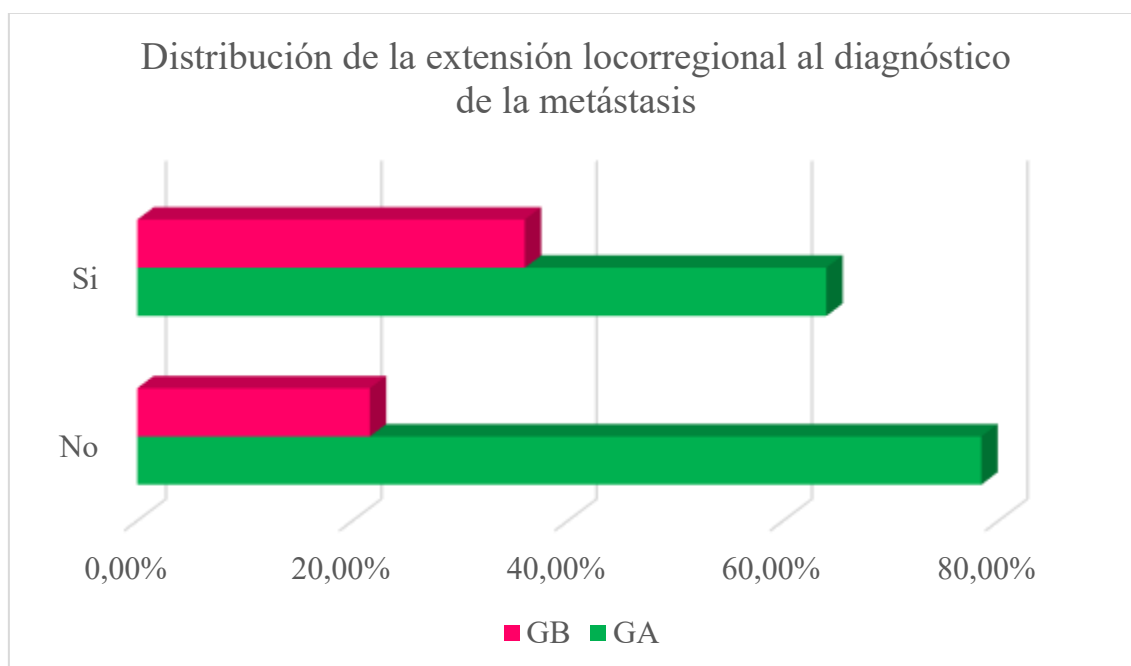


Figura 46. Distribución de extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

### 19. Metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis.

Existe diferencia significativa en la presencia de metástasis visceral entre ambos grupos, siendo más frecuente en el GB (19.4 vs 9.1%) (Chi cuadrado: 4,910,  $p= 0,027$ ). Esto queda reflejado en las tablas 58, 59, 60 y figura 47.

Metástasis visceral	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	160	54	214
Si	16	13	29
Total	176	67	243

Tabla 58. Distribución de metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metástasis visceral		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	160	54	214
	% dentro de Metástasis visceral	74,8%	25,2%	100,0%
	% dentro de Grupo	90,9%	80,6%	88,1%
	% del total	65,8%	22,2%	88,1%
	Residuo corregido	2,2	-2,2	
Si	Recuento	16	13	29
	% dentro de Metástasis visceral	55,2%	44,8%	100,0%
	% dentro de Grupo	9,1%	19,4%	11,9%
	% del total	6,6%	5,3%	11,9%
	Residuo corregido	-2,2	2,2	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Metástasis visceral	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 59. Comparación de metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

-Porcentaje de metastasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis	GA	GB
No	74,8%	25,2%
Si	55,2%	44,8%

Tabla 60. Porcentaje de metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

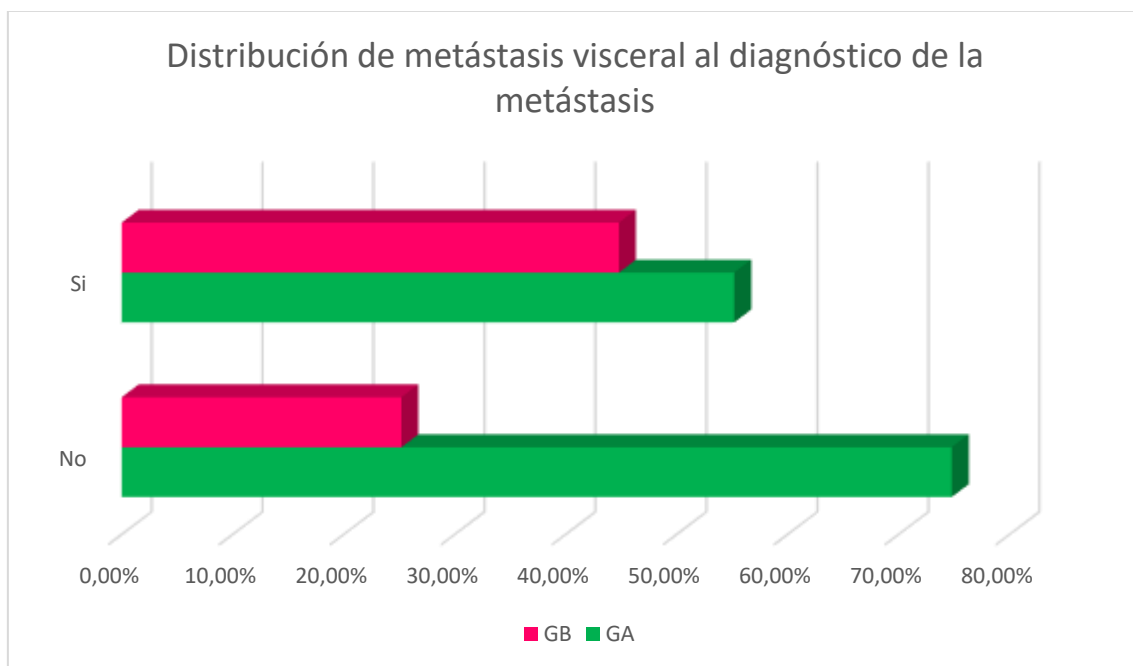


Figura 47. Distribución de metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

## 20. Metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis.

Existe una mayor frecuencia de metástasis óseas en el GA frente al GB con diferencia estadísticamente significativa como veremos reflejado en las tablas 61, 62, 63 y figura 48 (Chi cuadrado: 14,165,  $p=0,00167$ ).

Metástasis ósea	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	18	20	38
Si	158	47	205
Total	176	67	243

Tabla 61. Distribución de las metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metástasis ósea		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	18	20	38
	% dentro de Metástasis óseas	47,4%	52,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	10,2%	29,9%	15,6%
	% del total	7,4%	8,2%	15,6%
	Residuo corregido	-3,8	3,8	
Si	Recuento	158	47	205
	% dentro de Metástasis ósea	77,1%	22,9%	100,0%
	% dentro de Grupo	89,8%	70,1%	84,4%
	% del total	65,0%	19,3%	84,4%
	Residuo corregido	3,8	-3,8	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Metástasis ósea	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 62. Comparación de las metástasis óseas al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis	Grupo con mayor porcentaje
No	B
Si	A

-Porcentaje del metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metastasis ósea al diagnóstico de la metástasis	GA	GB
No	47,4%	52,6%
Si	77,1%	22,9%

Tabla 63. Porcentaje de metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

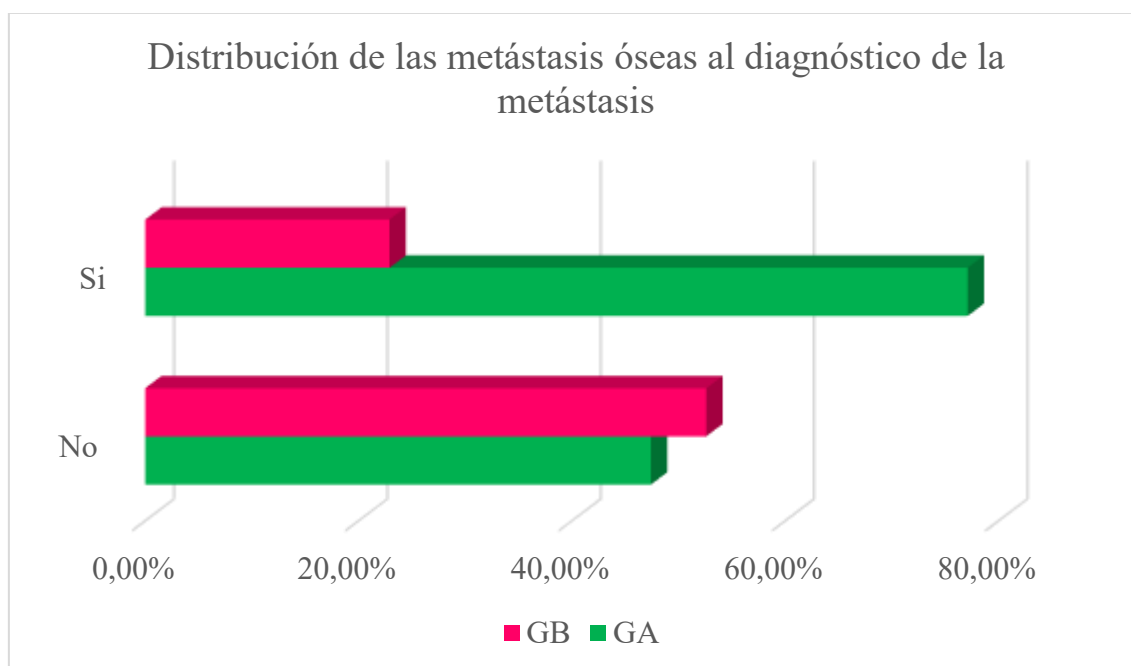


Figura 48. Distribución de metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

## 21. Tipos de metástasis al diagnóstico de la metástasis.

Al analizar que tipo de metástasis son más frecuentes al diagnóstico del estado metastásico en cada grupo, pudimos ver con significación estadística (Chi cuadrado: 15,158,  $p= 0,004$ ) como era más frecuente en el GA las metástasis ganglionares y óseas y en el GB la extensión locorregional y las metástasis viscerales.

Metástasis general	GA, n=176	GB, n=67	Total
Oligometastásico	64	45	109
Metástasis ganglionar	108	47	155
Metástasis locorreional	57	32	89
Metástasis visceral	16	13	29
Metástasis óseas	158	47	205
Total	403	184	587

Tabla 64. Distribución del tipo de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Metástasis general		GA, n=176	GB, n=67	Total
Oligometastásico	Recuento	64	45	109
	% dentro de Metástasis general	58,7%	41,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	15,9%	24,5%	18,6%
	% del total	10,9%	7,7%	18,6%
	Residuo corregido	-2,5	2,5	
Metástasis ganglionar	Recuento	108	47	155
	% dentro de Metástasis general	69,7%	30,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	26,8%	25,5%	26,4%
	% del total	18,4%	8,0%	26,4%
	Residuo corregido	,3	-,3	
Metástasis locorreional	Recuento	57	32	89
	% dentro de Metástasis general	64,0%	36,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	14,1%	17,4%	15,2%
	% del total	9,7%	5,5%	15,2%
	Residuo corregido	-1,0	1,0	

Metástasis visceral	Recuento	16	13	29
	% dentro de Metástasis general	55,2%	44,8%	100,0%
	% dentro de Grupo	4,0%	7,1%	4,9%
	% del total	2,7%	2,2%	4,9%
	Residuo corregido	-1,6	1,6	
Metástasis óseas	Recuento	158	47	205
	% dentro de Metástasis general	77,1%	22,9%	100,0%
	% dentro de Grupo	39,2%	25,5%	34,9%
	% del total	26,9%	8,0%	34,9%
	Residuo corregido	3,2	-3,2	
Total	Recuento	403	184	587
	% dentro de Metástasis general	68,7%	31,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	68,7%	31,3%	100,0%

Tabla 65. Comparación del tipo de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB

-Porcentaje de grupos:

Tipo de MT al diagnóstico de la metástasis	Grupo con mayor porcentaje
Oligometastásico	B
Metástasis ganglionar	A
Metástasis locorregional	B
Metástasis visceral	B
Metástasis óseas	A

-Porcentaje del tipo de MT al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tipo de MT al diagnóstico de la metástasis	GA	GB
Oligometastásico	58,7%	41,3%
Metástasis ganglionar	69,7%	30,3%
Metástasis locorregional	64,0%	36,0%
Metástasis visceral	55,2%	44,8%
Metástasis óseas	77,1%	22,9%

Tabla 66. Porcentaje del tipo de MT al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

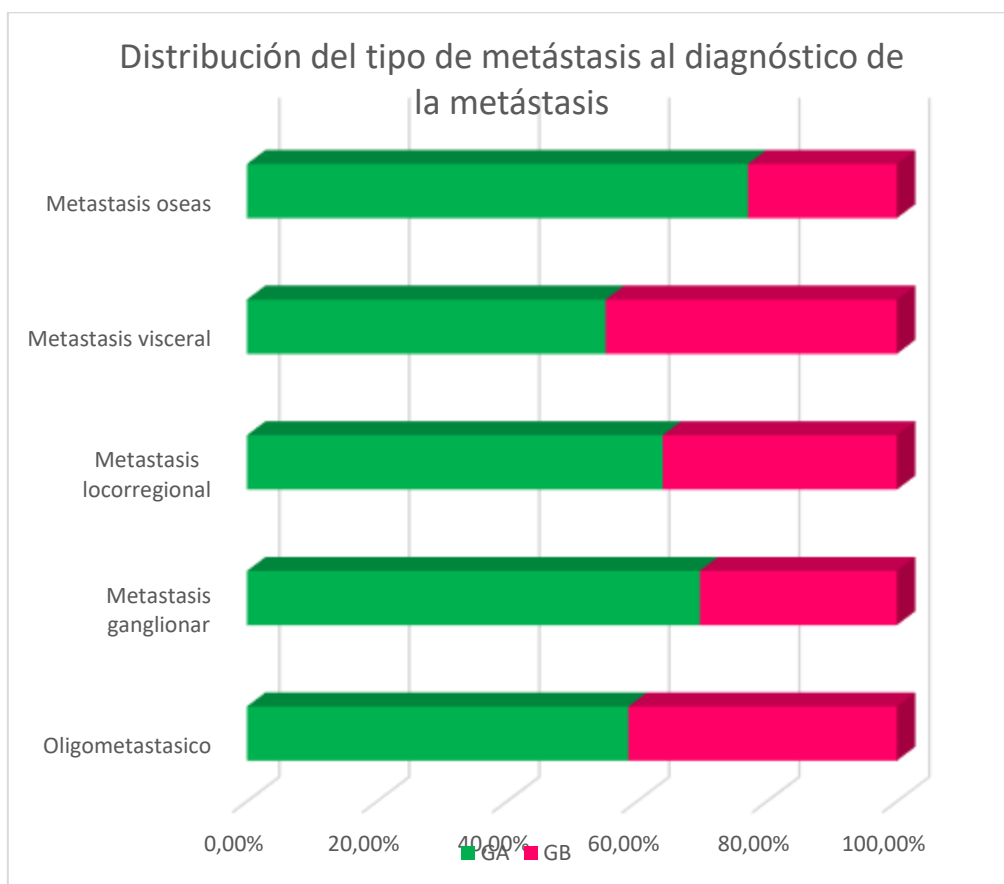


Figura 49. Distribución del tipo de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.



## 22. Número de metástasis óseas.

La media del número de metástasis óseas total de la muestra fue 6,11, SD 7,02, mediana 4,00, rango 0-28 (figura 50).

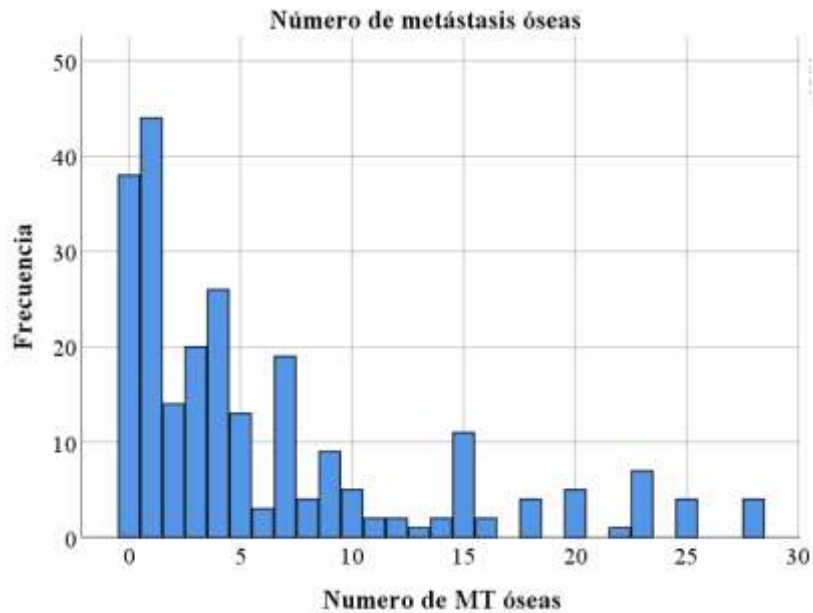


Figura 50. Número de metástasis óseas en la totalidad de los individuos.

Si nos centramos en analizar el número de metástasis óseas presentes en cada grupo, la tabla 67 y la figura 51 muestran el número de metástasis óseas en GA y GB. Fue inferior en GB ( $p=0,000005$ ).

Grupo	Número de metástasis óseas, media	SD	Mediana	Rango
GA	6,94	7,15	4,00	0-28
GB	3,81	6,12	1,00	0-28

Tabla 67. Número de metástasis óseas en GA y GB.

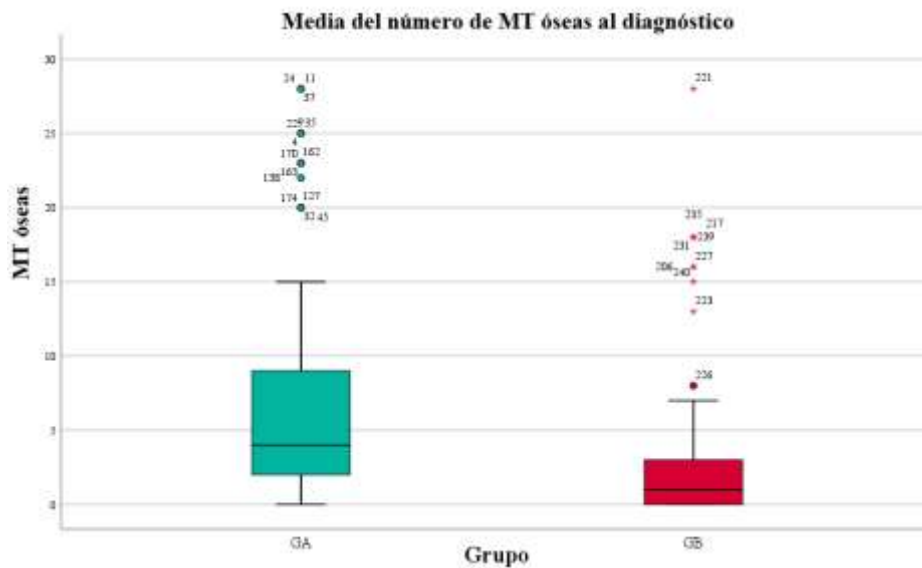


Figura 51. Media del número de metástasis óseas en GA y GB

### 23. Localización de la metástasis ósea.

En cuanto a la localización de las metástasis óseas, vemos que en el GA podemos hallarlas con mayor frecuencia en localización axial y apendicular, mientras que en el GB se encuentran de forma aislada en localización axial o apendicular (Chi cuadrado: 8,156,  $p=0,017$ ). Esto queda reflejado en las tablas 68, 69, 70 y en la figura 52.

Localización de la metástasis ósea	GA, n=176	GB, n=67	Total
Axial	67	38	105
Apendicular	10	5	15
Axial + Apendicular	99	24	123
Total	176	67	243

Tabla 68. Distribución de la localización de la MT ósea en GA y GB.

Localización de la metástasis ósea		GA, n=176	GB, n=67	Total
Axial	Recuento	67	38	105
	% dentro de Localización metástasis ósea	63,8%	36,2%	100,0%
	% dentro de Grupo	38,1%	56,7%	43,2%
	% del total	27,6%	15,6%	43,2%
	Residuo corregido	-2,6	2,6	
Apendicular	Recuento	10	5	15
	% dentro de Localización metástasis ósea	66,7%	33,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	5,7%	7,5%	6,2%
	% del total	4,1%	2,1%	6,2%
	Residuo corregido	-,5	,5	
Axial + Apendicular	Recuento	99	24	123
	% dentro de Localización metástasis ósea	80,5%	19,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	56,3%	35,8%	50,6%
	% del total	40,7%	9,9%	50,6%
	Residuo corregido	2,8	-2,8	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Localización metástasis ósea	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 69. Comparación de la localización de la MT ósea en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Localización de la metástasis ósea	Grupo con mayor porcentaje
Axial	B
Apendicular	B
Axial + Apendicular	A

-Porcentaje del localización de las metástasis óseas en GA y GB.

Localización de la metástasis ósea	GA	GB
Axial	63,8%	36,2%
Apendicular	66,7%	33,3%
Axial + Apendicular	80,5%	19,5%

Tabla 70. Porcentaje de la localización de la metástasis ósea en GA y GB.

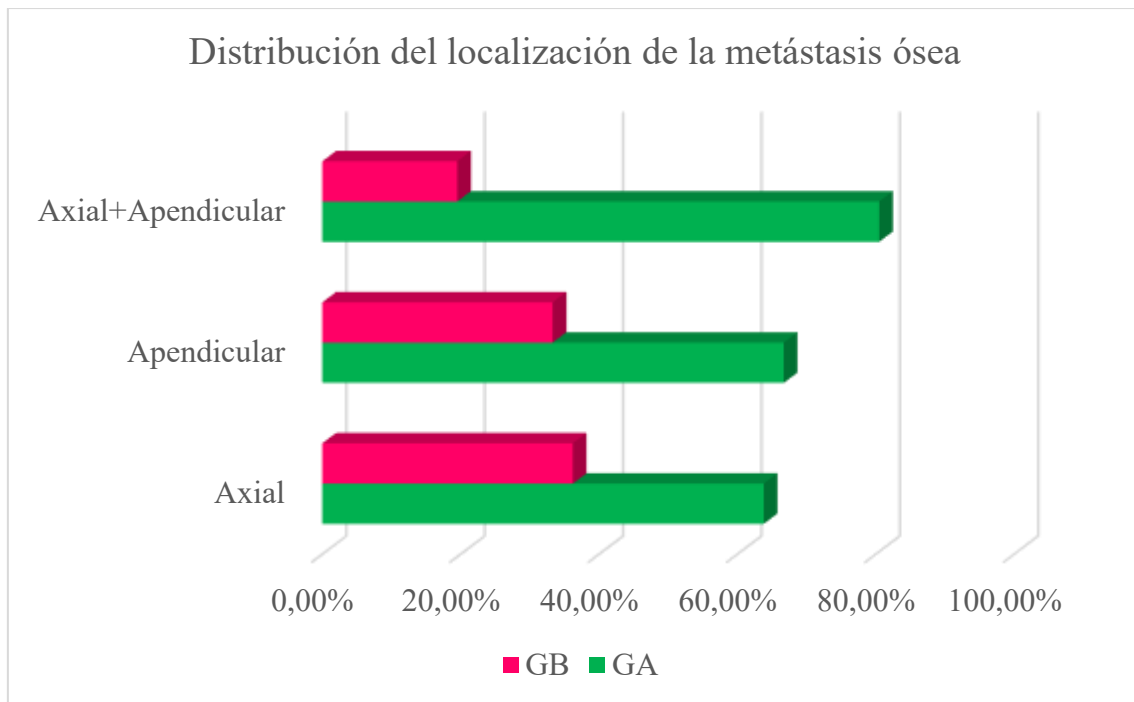


Figura 52. Distribución de la localización de la metástasis ósea en GA y GB.

## 24.Radioterapia en MT.

En nuestra muestra es más frecuente el uso de RT sobre al menos una metástasis óseas en el GB (46.3 vs 5.1%) con diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado: 59,770,  $p= 0,001$ ). Podemos verlo reflejado en las tablas 71, 72, 73 y figura 53.

Radioterapia en metástasis	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	167	36	203
Si	9	31	40
	176	67	243

Tabla 71.Distribución de la radioterapia en metástasis en GA y GB.

Radioterapia en metástasis		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	167	36	203
	% dentro de Radioterapia en metástasis	82,3%	17,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	94,9%	53,7%	83,5%
	% del total	68,7%	14,8%	83,5%
	Residuo corregido	7,7	-7,7	
Si	Recuento	9	31	40
	% dentro de Radioterapia en metástasis	22,5%	77,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	5,1%	46,3%	16,5%
	% del total	3,7%	12,8%	16,5%
	Residuo corregido	-7,7	7,7	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Radioterapia en metástasis	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 72. Comparación de la radioterapia en metástasis en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Radioterapia en metástasis ósea	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

-Porcentaje de radioterapia en metástasis en GA y GB.

Radioterapia en metástasis ósea	GA	GB
No	82,3%	17,7%
Si	22,5%	77,5%

Tabla 73. Porcentaje de radioterapia sobre metástasis en GA y GB.

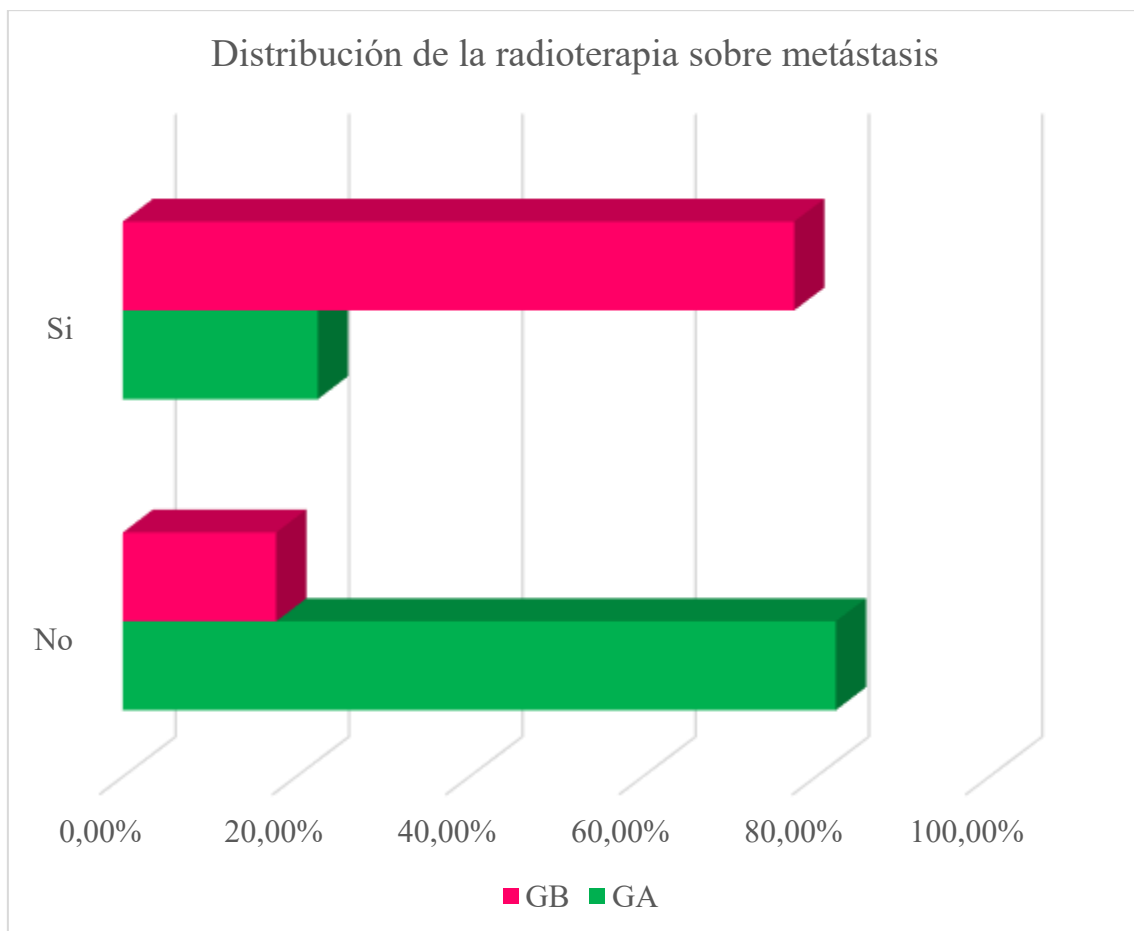


Figura 53. Distribución de la radioterapia sobre metástasis en GA y GB.

## 25.Síntomas asociados al cáncer de próstata metastásico.

Aunque parece que los individuos del GA eran más sintomáticos respecto al GB, no pudimos establecer diferencias significativas en cuanto a síntomas relacionados con las metástasis del CP entre ambos grupos como se ve en las tablas 74, 75, 76 y la figura 54 (Chi cuadrado: 6,216, p=0,13).

Sintomático en metástasis	GA, n=176	GB, n=67	Total
Asintomático	115	55	170
Sintomático	60	12	72
Total	175	67	242

Tabla 74.Distribución de los síntomas relacionados con metástasis en GA y GB.

Sintomático en metástasis		GA, n=176	GB, n=67	Total
Asintomático	Recuento	115	55	170
	% dentro de Sintomático en metástasis	67,6%	32,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	65,7%	82,1%	70,2%
	% del total	47,5%	22,7%	70,2%
	Residuo corregido	-2,5	2,5	
Sintomático	Recuento	60	12	72
	% dentro de Sintomático en metástasis	83,3%	16,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	34,3%	17,9%	29,8%
	% del total	24,8%	5,0%	29,8%
	Residuo corregido	2,5	-2,5	
Total	Recuento	175	67	242
	% dentro de Sintomático en metástasis	72,3%	27,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,3%	27,7%	100,0%

Tabla 75. Comparación de los síntomas relacionados con metástasis en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Síntomas con metástasis	Grupo con mayor porcentaje
Asintomático	B
Sintomático	A

-Porcentaje de los síntomas relacionados con metástasis en GA y GB.

Síntomas con metástasis	GA	GB
Asintomático	67,6%	32,4%
Sintomático	83,3%	16,7%

Tabla 76. Porcentaje de los síntomas con MT en GA y GB.

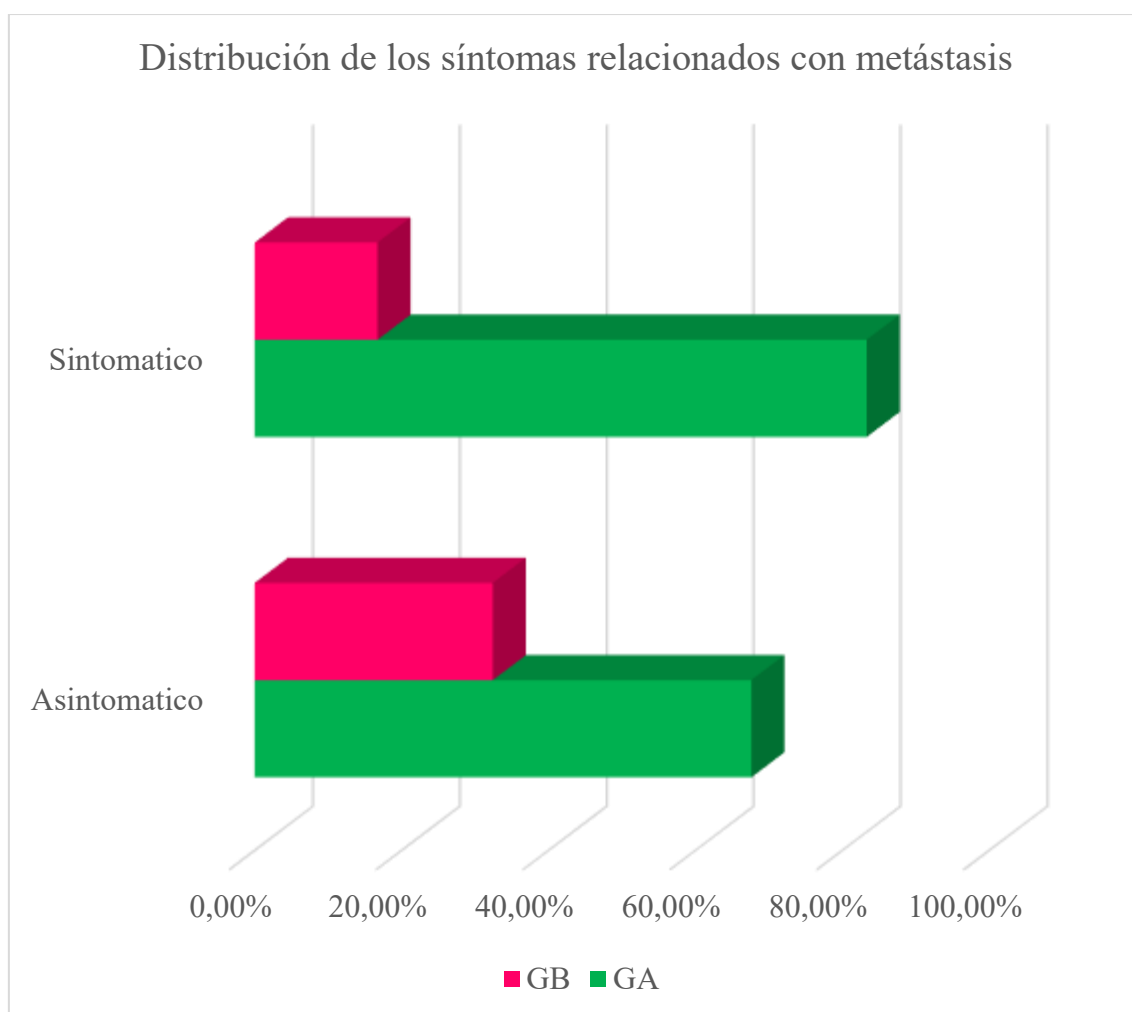


Figura 54. Distribución de los síntomas relacionados con metástasis en GA y GB.



**26. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta el inicio del tratamiento hormonal en meses.**

La media del tiempo en el total de la muestra fue de 18,11 meses, SD 36,90, mediana 1,00, rango 0-228,00 (figura 55).

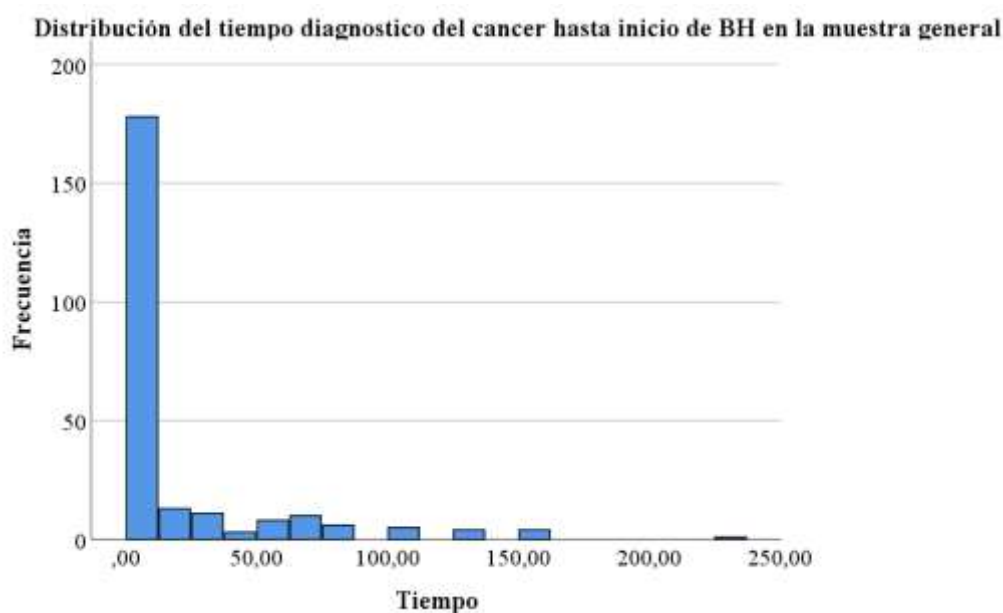


Figura 55. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta inicio de la hormonoterapia en la totalidad de los individuos.

La tabla 77 y la figura 56 muestran el tiempo en GA y GB. Pero no pudimos establecer diferencias entre ambos grupos ( $p=0,353$ ).

Grupo	Tiempo, media	Sd	Mediana	Rango
GA	20,43	39,67	0,50	0,00-228,00
GB	12,02	27,69	1,00	0,00-109,00

Tabla 77. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

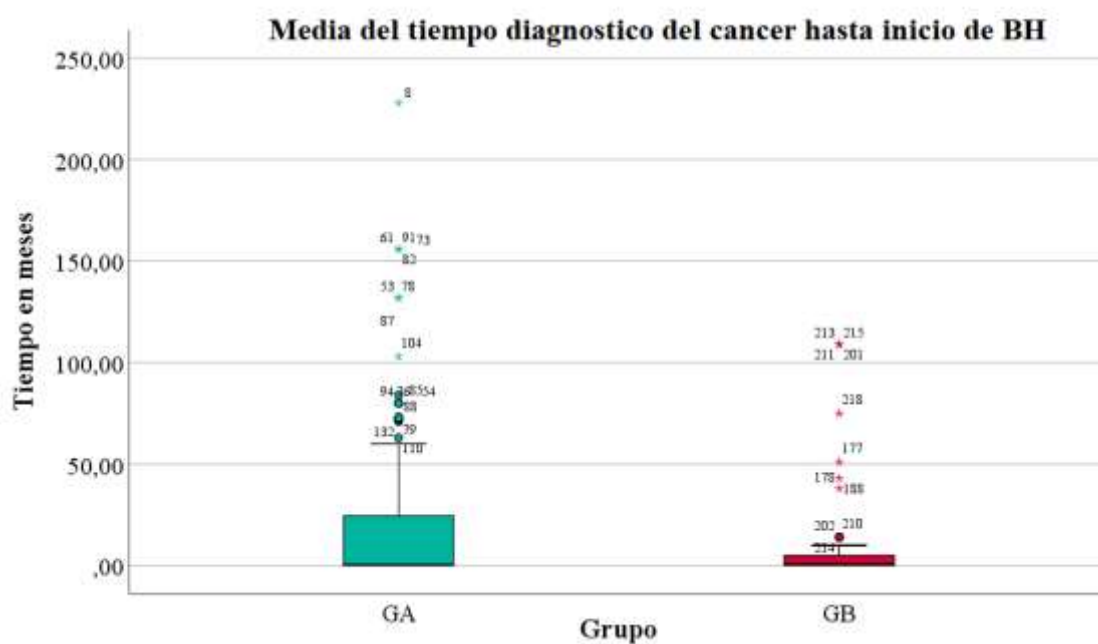


Figura 56. Media del tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

### 27. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta el diagnóstico de metástasis en meses.

La media del tiempo fue 18,68 meses, SD 38,86, mediana 1,00, rango 1,00-228,00 (figura 57). Esta comparación entre grupos muestra una diferencia estadísticamente significativa siendo este tiempo inferior en el grupo B ( $p=0,014$ ).

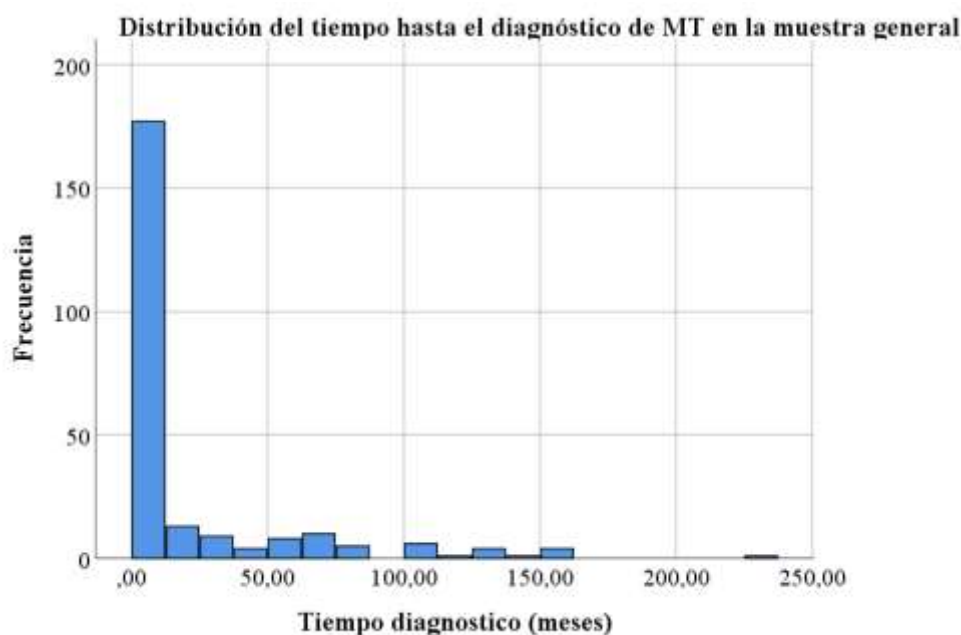


Figura 57. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta el diagnóstico de metástasis de los individuos.

La tabla 78 muestra el tiempo en GA y GB. Fue inferior en GB ( $p=0,014$ ).

Grupo	Tiempo, media	Sd	Mediana	Rango
GA	21,35	40,97	1,00	1,00-228,00
GB	11,65	31,87	1,00	1,00-147,00

Tabla 78. Tiempo diagnóstico del cancer hasta diagnóstico de metástasis en GA y GB.

### 28. Uso de bifosfonatos.

Fue más frecuente el uso de bifosfonatos en pacientes del GA (69.3% vs 28.4%), Chi cuadrado: 33,427,  $p= 0,007$ . Lo veremos en las tablas 79, 80, 81 y figura 58.

Bifosfonatos	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	54	48	102
Si	122	19	141
Total	176	67	243

Tabla 79. Distribución del uso de bifosfonatos en GA y GB.

Bifosfonatos		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	54	48	102
	% dentro de Bifosfonatos	52,9%	47,1%	100,0%
	% dentro de Grupo	30,7%	71,6%	42,0%
	% del total	22,2%	19,8%	42,0%
	Residuo corregido	-5,8	5,8	
Si	Recuento	122	19	141
	% dentro de Bifosfonatos	86,5%	13,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	69,3%	28,4%	58,0%
	% del total	50,2%	7,8%	58,0%
	Residuo corregido	5,8	-5,8	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Bifosfonatos	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 80. Comparación del uso de bifosfonatos en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Uso de bifosfonatos	Grupo con mayor porcentaje
No	B
Si	A

-Porcentaje del uso de bifosfonatos en GA y GB.

Uso de bifosfonatos	GA	GB
No	52,9%	47,1%
Si	86,5%	13,5%

Tabla 81. Porcentaje del uso de bifosfonatos en GA y GB.

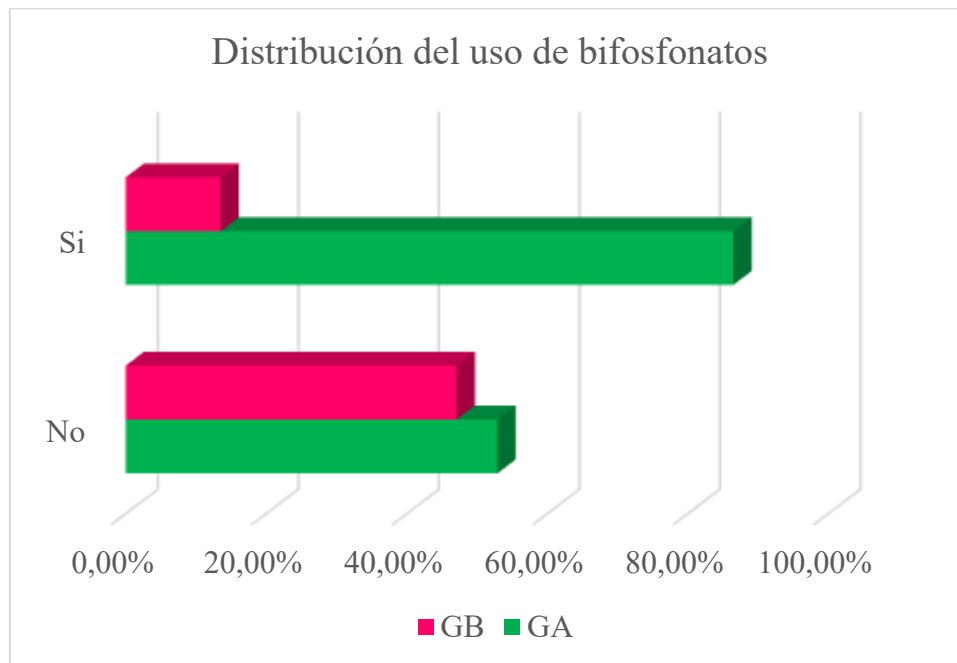


Figura 58. Distribución del uso de bifosfonatos en GA y GB.

### 29. Uso de mórficos.

El uso de mórficos en el inicio o evolución del estado metastásico fue menos frecuente en el GB (1.5 vs 18.2%) siendo este datos estadísticamente significativo (Chi cuadrado: 1,517, p= 0,001). Así lo podemos ver en las tablas 82, 83, 84 y figura 59.

Mórficos		GA, n=176	GB, n=67	Total
No		144	66	210
Si		32	1	33
Total		176	67	243

Tabla 82. Distribución del uso de mórficos en GA y GB.

Mórficos		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	144	66	210
	% dentro de mórficos	68,6%	31,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	81,8%	98,5%	86,4%
	% del total	59,3%	27,2%	86,4%
	Residuo corregido	-3,4	3,4	
Si	Recuento	32	1	33
	% dentro de mórficos	97,0%	3,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	18,2%	1,5%	13,6%
	% del total	13,2%	0,4%	13,6%
	Residuo corregido	3,4	-3,4	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de mórficos	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 83. Comparación del uso de mórficos en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Uso de mórficos	Grupo con mayor porcentaje
No	B
Si	A

-Porcentaje del uso de mórficos en GA y GB.

Uso de mórficos	GA	GB
No	68,6%	31,4%
Si	97,0%	3,0%

Tabla 84. Porcentaje del uso de mórficos en GA y GB.

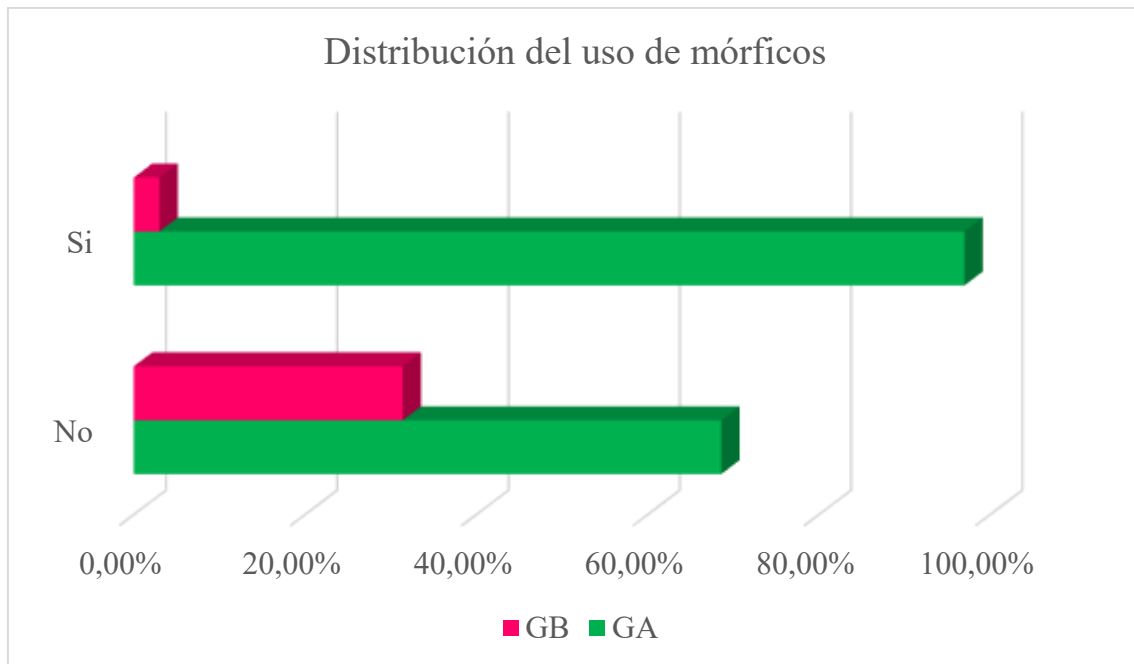


Figura 59. Distribución del uso de mórficos en GA y GB.

### 30. Uso de RT antiálgica.

A pesar de un mayor uso de mórficos en el GA como pudimos ver en el estudio de la variable anterior y registrar un posible mayor uso de RT antiálgica en este mismo, no pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Chi cuadrado: 0,800,  $p=0,371$ ) (tablas 85, 86, 87 y figura 60).

RT antiálgica	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	156	62	218
Si	20	5	25
Total	176	67	243

Tabla 85. Distribución del uso de RT antiálgica en GA y GB.

RT antiálgica		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	156	62	218
	% dentro de RT antiálgica fase hormonal	71,6%	28,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	88,6%	92,5%	89,7%
	% del total	64,2%	25,5%	89,7%
	Residuo corregido	-,9	,9	
Si	Recuento	20	5	25
	% dentro de RT antiálgica fase hormonal	80,0%	20,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	11,4%	7,5%	10,3%
	% del total	8,2%	2,1%	10,3%
	Residuo corregido	,9	-,9	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de RT antiálgica fase hormonal	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 86. Comparación del uso de RT antiálgica en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Uso de RT antiálgica	Grupo con mayor porcentaje
No	B
Si	A



-Porcentaje del uso de RT antiálgica en GA y GB.

Uso de RT antiálgica	GA	GB
No	71,6%	28,4%
Si	80,0%	20,0%

Tabla 87. Porcentaje del uso de RT antiálgica en GA y GB.

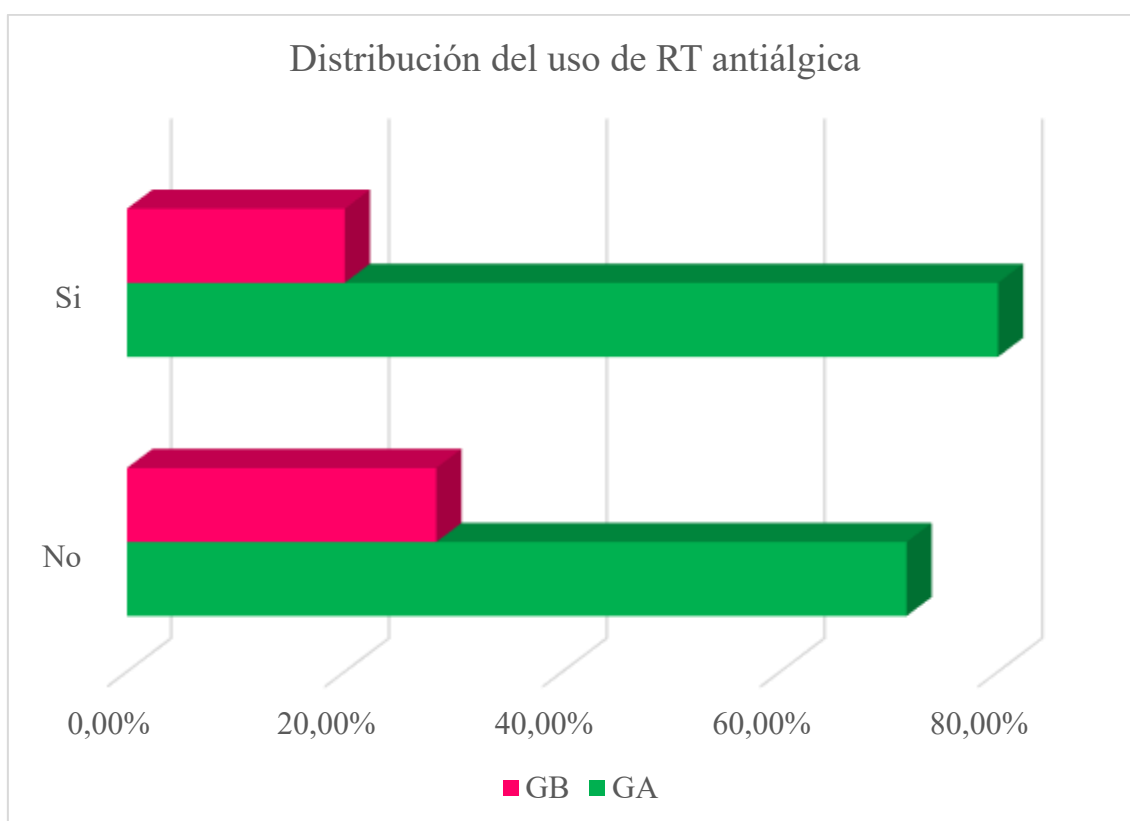


Figura 60. Distribución del uso de RT antiálgica en GA y GB.

### 31. Primera maniobra hormonal.

Tras analizar las líneas de tratamiento hormonal más empleadas en primer lugar entre los distintos grupos, pudimos observar una diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado: 23,793,  $p=0,000088$ ), de forma que en el GA fue más empleada la monoterapia con análogos de la LHRH (con uso de antiandrógenos solo los 30 primeros días) (71.6 vs 58.2%) y el análogo de la LHRH en combinación con docetaxel (6.8 vs 3%). El bloqueo hormonal completo (BAC) (19.4 vs 19.3%), análogos en combinación con apalutamida (ensayo TITAN) (10.4 vs 0.6%) y los análogos con acetato de abiraterona (9 vs 1.7%),

fueron más empleados en el GB. Tablas 88, 89, 90 y figura 61.

Primera maniobra hormonal	GA, n=176	GB, n=67	Total
BAC	34	13	47
Análogo	126	39	165
Análogo + Apalutamida	1	7	8
Análogo + Doxetacel	12	2	14
Análogo + Acetato de Abiraterona	3	6	9
Total	176	67	243

Tabla 88. Distribución de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

Primera maniobra hormonal		GA, n=176	GB, n=67	Total
BAC	Recuento	34	13	47
	% dentro de Maniobra hormonal primera	72,3%	27,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	19,3%	19,4%	19,3%
	% del total	14,0%	5,3%	19,3%
	Residuo corregido	,0	,0	
Análogo	Recuento	126	39	165
	% dentro de Maniobra hormonal primera	76,4%	23,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	71,6%	58,2%	67,9%
	% del total	51,9%	16,0%	67,9%
	Residuo corregido	2,0	-2,0	
Análogo + Apalutamida	Recuento	1	7	8
	% dentro de Maniobra hormonal primera	12,5%	87,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	0,6%	10,4%	3,3%
	% del total	0,4%	2,9%	3,3%
	Residuo corregido	-3,9	3,9	

Análogo + Doxetacel	Recuento	12	2	14
	% dentro de Maniobra hormonal primera	85,7%	14,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	6,8%	3,0%	5,8%
	% del total	4,9%	0,8%	5,8%
	Residuo corregido	1,1	-1,1	
Análogo + Acetato de Abiraterona	Recuento	3	6	9
	% dentro de Maniobra hormonal primera	33,3%	66,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	1,7%	9,0%	3,7%
	% del total	1,2%	2,5%	3,7%
	Residuo corregido	-2,7	2,7	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Maniobra hormonal primera	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 89. Comparación de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Primera maniobra hormonal	Grupo con mayor porcentaje
BAC	B
Análogo	A
Análogo + Apalutamida	B
Análogo + Doxetacel	A
Análogo + Acetato de Abiraterona	B

-Porcentaje de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

Primera maniobra hormonal	GA	GB
BAC	72,3%	27,7%
Análogo	76,4%	23,6%
Análogo + Apalutamida	12,5%	87,5%
Análogo + Doxetacel	85,7%	14,3%
Análogo + Acetato de Abiraterona	33,3%	66,7%

Tabla 90. Porcentaje de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

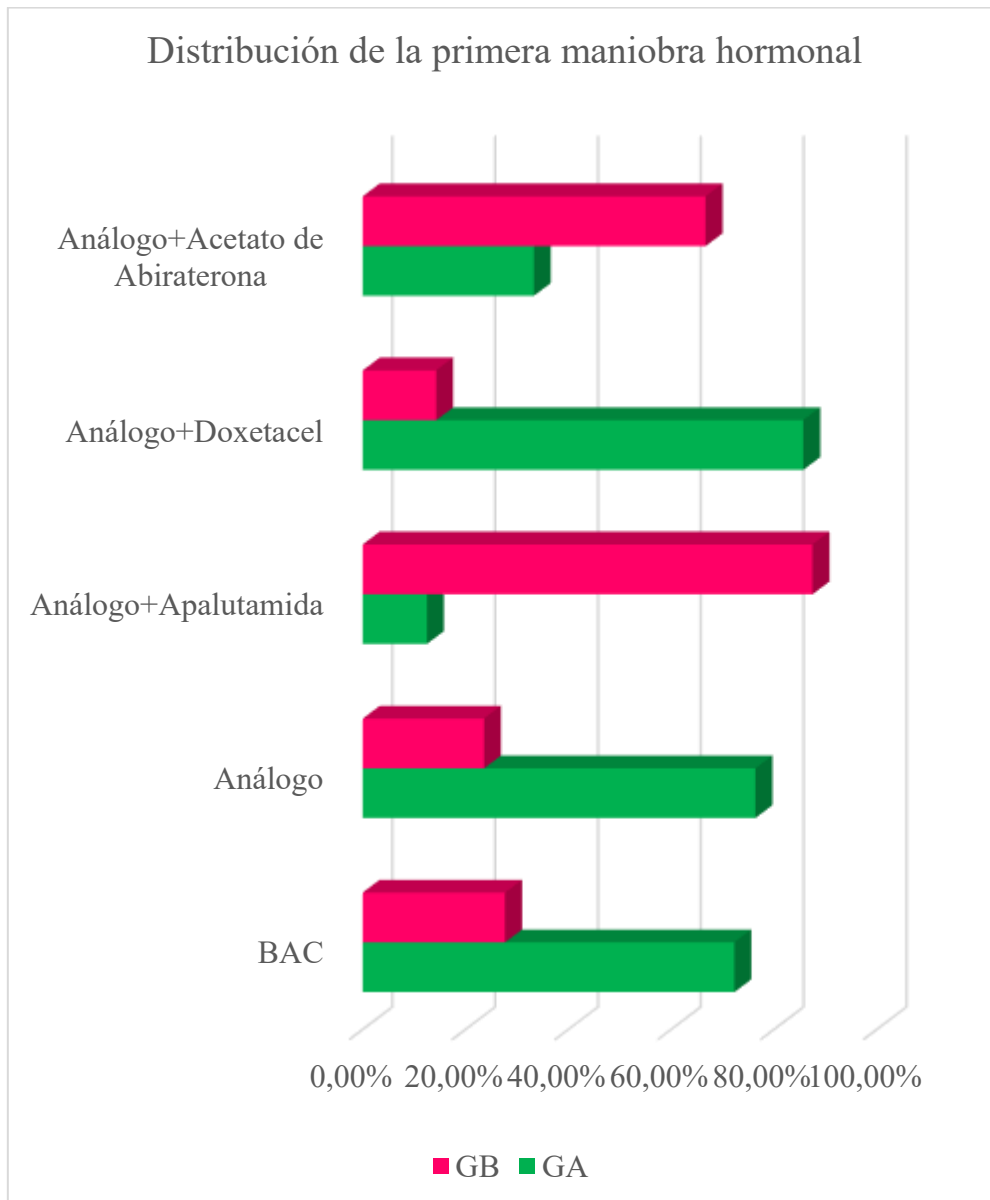


Figura 61. Distribución de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

**32. Tiempo transcurrido desde el inicio del primer tratamiento hormonal hasta cambio de maniobra hormonal (tiempo hormonal 1) en meses.**

La media del tiempo del total de la muestra desde el inicio de un primer tratamiento hormonal hasta el cambio a una segunda hormonoterapia fue 25,59 meses, SD 17,46, mediana 21,00, rango 2,00-100,00 (figura 62).

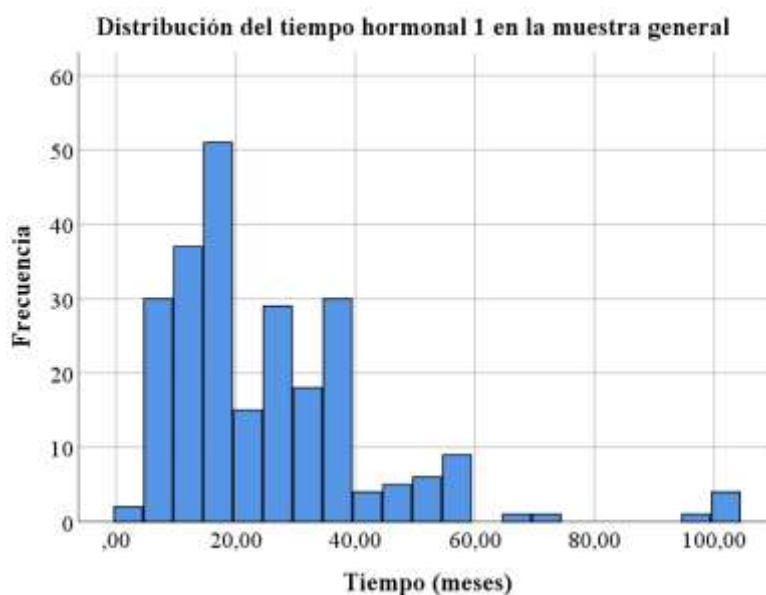


Figura 62. Tiempo hormonal 1 en la totalidad de los individuos.

El análisis de esta variable de forma continua no nos aportó diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,340$ ). La tabla 91 y la figura 63 muestran el tiempo en GA y GB.

Grupo	Tiempo, media	Sd	Mediana	Rango
GA	24,41	15,36	19,00	2,00-96,00
GB	28,68	21,88	21,00	7,00-100,00

Tabla 91. Tiempo hormonal 1 en GA y GB.

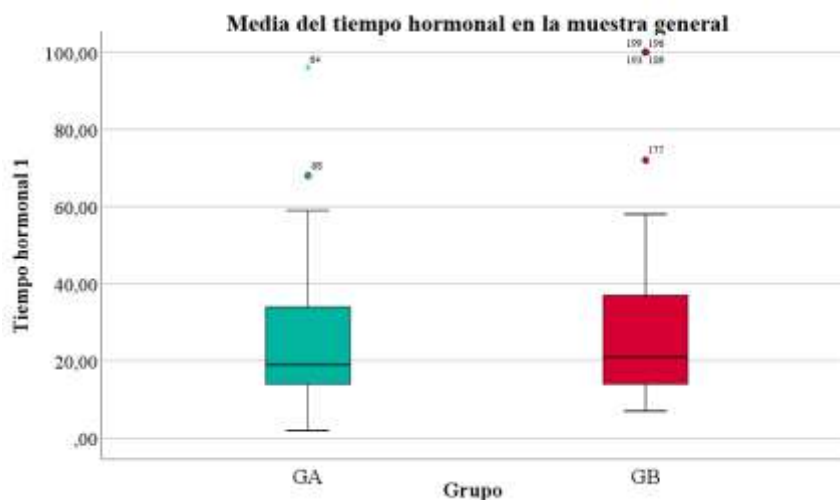


Figura 63. Media del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

### 33. Tiempo hormonal 1 por rangos en meses.

Si analizamos este mismo tiempo de la primera hormonoterapia hasta el cambio a una segunda maniobra y agrupamos los tiempos en menor, o mayor o igual de 12 meses, si que podemos encontrar una diferencia significativa. Existe con mayor frecuencia un tiempo hasta cambio de tratamiento menor de 12 meses en el GA (Chi cuadrado: 10,124,  $p=0,001$ ). Se observan estos resultados en las tablas 92, 93, 94 y figura 64.

Tiempo maniobra hormonal	GA, n=176	GB, n=67	Total
< 12 meses	42	4	46
> o = 12 meses	134	63	197
Total	176	67	243

Tabla 92. Distribución del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

Tiempo maniobra hormonal		GA, n=176	GB, n=67	Total
< 12 meses	Recuento	42	4	46
	% dentro de Tiempo maniobra hormonal	91,3%	8,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	23,9%	6,0%	18,9%
	% del total	17,3%	1,6%	18,9%
	Residuo corregido	3,2	-3,2	
> o = 12 meses	Recuento	134	63	197
	% dentro de Tiempo maniobra hormonal	68,0%	32,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	76,1%	94,0%	81,1%
	% del total	55,1%	25,9%	81,1%
	Residuo corregido	-3,2	3,2	
Total	Recuento	176	67	243

	% dentro de Tiempo maniobra hormonal	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 93. Comparación del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Tiempo de maniobra hormonal	Grupo con mayor porcentaje
< 12 meses	A
> o = 12 meses	B

-Porcentaje del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

Tiempo de maniobra hormonal	GA	GB
< 12 meses	91,3%	8,7%
> o = 12 meses	68,0%	32,0%

Tabla 94. Porcentaje del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

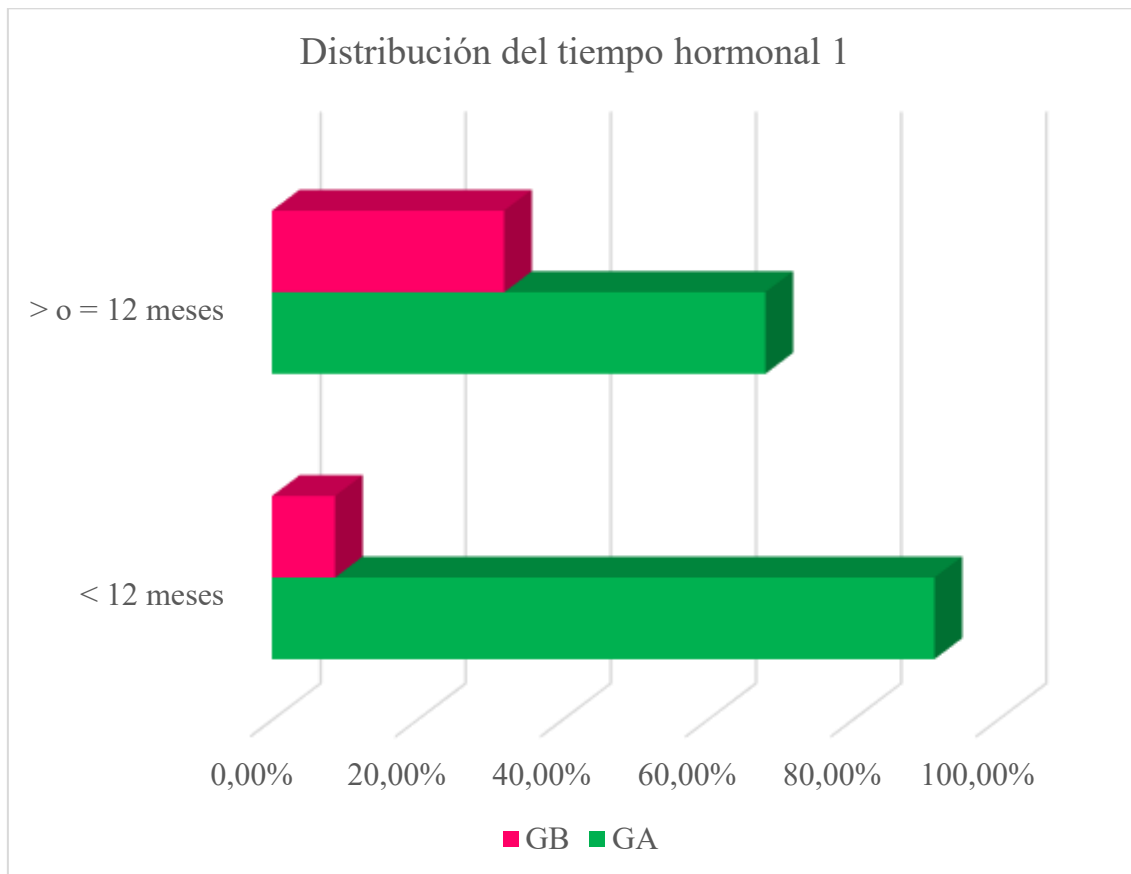


Figura 64. Distribución del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

### 34. Valoración de la calidad de vida al inicio y evolución del primer tratamiento hormonal con escala ECOG.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el estudio del ECOG como medidor de la calidad de vida en el momento del diagnóstico de la metástasis ni en la evolución de la enfermedad hasta la progresión entre los distintos grupos ( $p = 0,899$ ,  $p = 0.728$ ,  $p = 0.783$ ,  $p = 0.791$ ) (tablas 95, 96, 97 y figura 65).



ECOG			GA, n=176	GB, n=67	Total
ECOG basal	ECOG puntuación	0= Completamente activo	155	63	218
		1=Restringido en actividad física extrema	21	4	25
ECOG a los 6 meses	ECOG puntuación	0= Completamente activo	123	61	184
		1=Restringido en actividad física extrema	50	6	56
ECOG a los 12 meses	ECOG puntuación	0= Completamente activo	120	60	180
		1=Restringido en actividad física extrema	38	6	44
ECOG a los 24 meses	ECOG puntuación	0= Completamente activo	113	51	164
		1=Restringido en actividad física extrema	19	1	20
Total	ECOG puntuación	0= Completamente activo	511	235	746
		1=Restringido en actividad física extrema	128	17	145

Tabla 95. Distribución del ECOG en GA y GB.

ECOG			GA, n=176	GB, n=67	Total
ECOG basal	ECOG puntuación	0= Completamente activo	155	63	218
		%	63,79%	25,93%	89,71%
		1=Restringido en actividad física extrema	21	4	25
		%	8,64%	1,65%	10,29%
Total basal	ECOG puntuación	Recuento	176	67	243
		% Total	72,43%	27,57%	100,00%
ECOG a los 6 meses	ECOG puntuación	0= Completamente activo	123	61	184
		%	50,62%	25,10%	75,72%
		1=Restringido en actividad física extrema	50	6	56
		%	20,58%	2,47%	23,05%
Total ECOG a los 6 meses	ECOG puntuación	Recuento	173	67	240
		% Total	72,08%	27,92%	100,00%
ECOG a los 12 meses	ECOG puntuación	0= Completamente activo	120	60	180
		%	53,57%	26,79%	80,36%
		1=Restringido en actividad física extrema	38	6	44
		%	16,96%	2,68%	19,64%
Total	ECOG puntuación	Recuento	158	66	224
		% Total	70,54%	29,46%	100,00%
ECOG a los 24 meses	ECOG puntuación	0= Completamente activo	113	51	164
		%	61,41%	27,72%	89,13%
		1=Restringido en actividad física extrema	19	1	20
		%	10,33%	0,54%	10,87%
Total	ECOG puntuación	Recuento	132	52	184
		% Total	71,74%	28,26%	100,00%

Tabla 96. Comparación del ECOG en GA y GB.

Chi cuadrado y p-valor:

ECOG basal	Chi-cuadrado	0,016
	p-valor	0,899
ECOG a los 6 meses	Chi-cuadrado	0,121
	p-valor	0,728
ECOG a los 12 meses	Chi-cuadrado	0,076
	p-valor	0,783
ECOG a los 24 meses	Chi-cuadrado	0,070
	p-valor	0,791

-Porcentaje de grupos:

ECOG		Grupo con mayor porcentaje
ECOG basal	0= Completamente activo	A
	1=Restringido en actividad física extrema	A
ECOG a los 6 meses	0= Completamente activo	A
	1=Restringido en actividad física extrema	A
ECOG a los 12 meses	0= Completamente activo	A
	1=Restringido en actividad física extrema	A
ECOG a los 24 meses	0= Completamente activo	A
	1=Restringido en actividad física extrema	A

2.-Porcentaje del ECOG en GA y GB.

ECO		GA	GB
ECOG basal	0= Completamente activo	63,79%	25,93%
	1=Restringido en actividad fisica extrema	8,64%	1,65%
ECOG a los 6 meses	0= Completamente activo	50,62%	25,10%
	1=Restringido en actividad fisica extrema	20,58%	2,47%
ECOG a los 12 meses	0= Completamente activo	53,57%	26,79%
	1=Restringido en actividad fisica extrema	16,96%	2,68%
ECOG a los 24 meses	0= Completamente activo	61,41%	27,72%
	1=Restringido en actividad fisica extrema	10,33%	0,54%

Tabla 97. Porcentaje del ECOG en GA y GB.

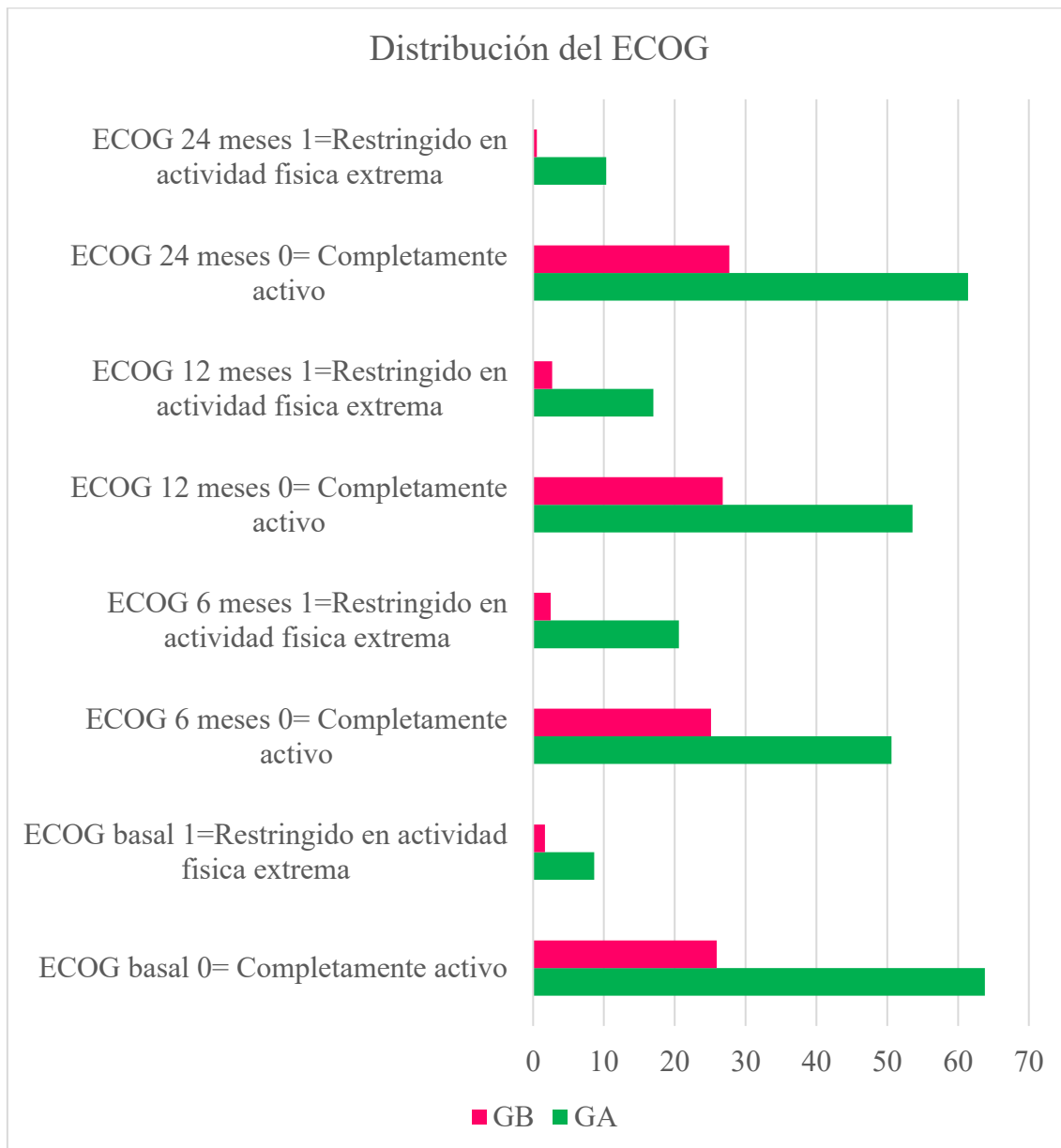


Figura 65. Distribución del ECOG en GA y GB.

**35. Valoración del dolor al inicio y evolución del primer tratamiento hormonal con escala visual análoga (EVA).**

Parece que la puntuación EVA, que valora el dolor, más frecuente desde el diagnóstico de la metástasis hasta la progresión a un segundo cambio hormonal es 0, es decir, la ausencia de dolor asociado al CP, pero no existieron diferencias estadísticamente significativas

entre ambos grupos respecto a esta variable ( $p=0.988$ ,  $p=0.975$ ,  $p=0.962$ ,  $p=0.98$ ) (tablas 98, 99, 100, 101 y figura 66).

EVA			GA, n=176	GB, n=67	Total
EVA basal	EVA puntuación	0	148	61	209
		1	2	5	7
		2	18	0	18
		3	2	0	2
		4	5	0	5
		5	1	1	2
		Total	176	67	243
EVA a los 6 meses	EVA puntuación	0	123	56	179
		1	1	5	6
		2	44	5	49
		3	5	1	6
		4	0	0	0
		5	0	0	0
		Total	173	67	240
EVA a los 12 meses	EVA puntuación	0	113	55	168
		1	0	5	5
		2	33	5	38
		3	11	0	11
		4	1	0	1
		5	0	1	1
		Total	159	66	225
EVA a los 24 meses	EVA puntuación	0	97	50	147
		1	7	1	8
		2	19	1	20
		3	9	0	9
		4	0	0	0
		5	0	0	0
		Total	132	52	184

Tabla 98. Distribución del EVA en GA y GB.

EVA			GA, n=176	% GA	GB, n=67	% GB	Total	% Total
EVA basal	EVA puntuación	0	148	60,91%	61	25,10%	209	86,01%
		1	2	0,82%	5	2,06%	7	2,88%
		2	18	7,41%	0	0,00%	18	7,41%
		3	2	0,82%	0	0,00%	2	0,82%
		4	5	2,06%	0	0,00%	5	2,06%
		5	1	0,41%	1	0,41%	2	0,82%
		Total	176	72,43%	67	27,57%	243	100%
EVA a los 6 meses	EVA puntuación	0	123	51,25%	56	23,33%	179	74,58%
		1	1	0,42%	5	2,08%	6	2,50%
		2	44	18,33%	5	2,08%	49	20,42%
		3	5	2,08%	1	0,42%	6	2,50%
		4	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		5	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Total	173	72,08%	67	27,92%	240	100,00%
EVA a los 12 meses	EVA puntuación	0	113	50,22%	55	24,44%	168	74,67%
		1	0	0,00%	5	2,22%	5	2,22%
		2	33	14,67%	5	2,22%	38	16,89%
		3	11	4,89%	0	0,00%	11	4,89%
		4	1	0,44%	0	0,00%	1	0,44%
		5	0	0,00%	1	0,44%	1	0,44%
		Total	159	70,67%	66	29,33%	225	100,00%
EVA a los 24 meses	EVA puntuación	0	97	52,72%	50	27,17%	147	79,89%
		1	7	3,80%	1	0,54%	8	4,35%
		2	19	10,33%	1	0,54%	20	10,87%
		3	9	4,89%	0	0,00%	9	4,89%
		4	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		5	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Total	132	71,74%	52	28,26%	184	100,00%

Tabla 99. Comparación del EVA en GA y GB.

EVA			GA, n=176	% GA	GB, n=67	% GB	Total	% Total
EVA basal	EVA puntuación	0	148	60,91%	61	25,10%	209	86,01%
		1	2	0,82%	5	2,06%	7	2,88%
		2	18	7,41%	0	0,00%	18	7,41%
		3	2	0,82%	0	0,00%	2	0,82%
		Total	176	72,43%	67	27,57%	243	100%
EVA a los 6 meses	EVA puntuación	0	123	51,25%	56	23,33%	179	74,58%
		1	1	0,42%	5	2,08%	6	2,50%
		2	44	18,33%	5	2,08%	49	20,42%
		3	5	2,08%	1	0,42%	6	2,50%
		Total	173	72,08%	67	27,92%	240	100,00%
EVA a los 12 meses	EVA puntuación	0	113	50,22%	55	24,44%	168	74,67%
		1	0	0,00%	5	2,22%	5	2,22%
		2	33	14,67%	5	2,22%	38	16,89%
		3	11	4,89%	0	0,00%	11	4,89%
		Total	159	70,67%	66	29,33%	225	100,00%
EVA a los 24 meses	EVA puntuación	0	97	52,72%	50	27,17%	147	79,89%
		1	7	3,80%	1	0,54%	8	4,35%
		2	19	10,33%	1	0,54%	20	10,87%
		3	9	4,89%	0	0,00%	9	4,89%
		Total	132	71,74%	52	28,26%	184	100,00%

Tabla 100. Comparación del EVA más frecuente en GA y GB.



Chi cuadrado y p-valor:

EVA basal	Chi-cuadrado	0,132
	p-valor	0,988
EVA a los 6 meses	Chi-cuadrado	0,215
	p-valor	0,975
EVA a los 12 meses	Chi-cuadrado	0,291
	p-valor	0,962
EVA a los 24 meses	Chi-cuadrado	0,182
	p-valor	0,980

-Porcentaje de grupos:

Primera maniobra hormonal	Grupo con mayor porcentaje
EVA basal	GA puntuación 0
EVA a los 6 meses	GA puntuación 0
EVA a los 12 meses	GA puntuación 0
EVA a los 24 meses	GA puntuación 0

-Porcentaje de la puntuación EVA más frecuente en GA y GB.

EVA	GA	GB
EVA basal 0	60,91%	25,10%
EVA basal 1	0,82%	2,06%
EVA basal 2	7,41%	0,00%
EVA basal 3	0,82%	0,00%
EVA a los 6 meses 0	51,25%	23,33%
EVA a los 6 meses 1	0,42%	2,08%
EVA a los 6 meses 2	18,33%	2,08%
EVA a los 6 meses 3	2,08%	0,42%
EVA a los 12 meses 0	50,22%	24,44%
EVA a los 12 meses 1	0,00%	2,22%
EVA a los 12 meses 2	14,67%	2,22%
EVA a los 12 meses 3	4,89%	0,00%
EVA a los 24 meses 0	52,72%	27,17%
EVA a los 24 meses 1	3,80%	0,54%
EVA a los 24 meses 2	10,33%	0,54%
EVA a los 24 meses 3	4,89%	0,00%

Tabla 101. Porcentaje de la puntuación EVA más frecuente en GA y GB.

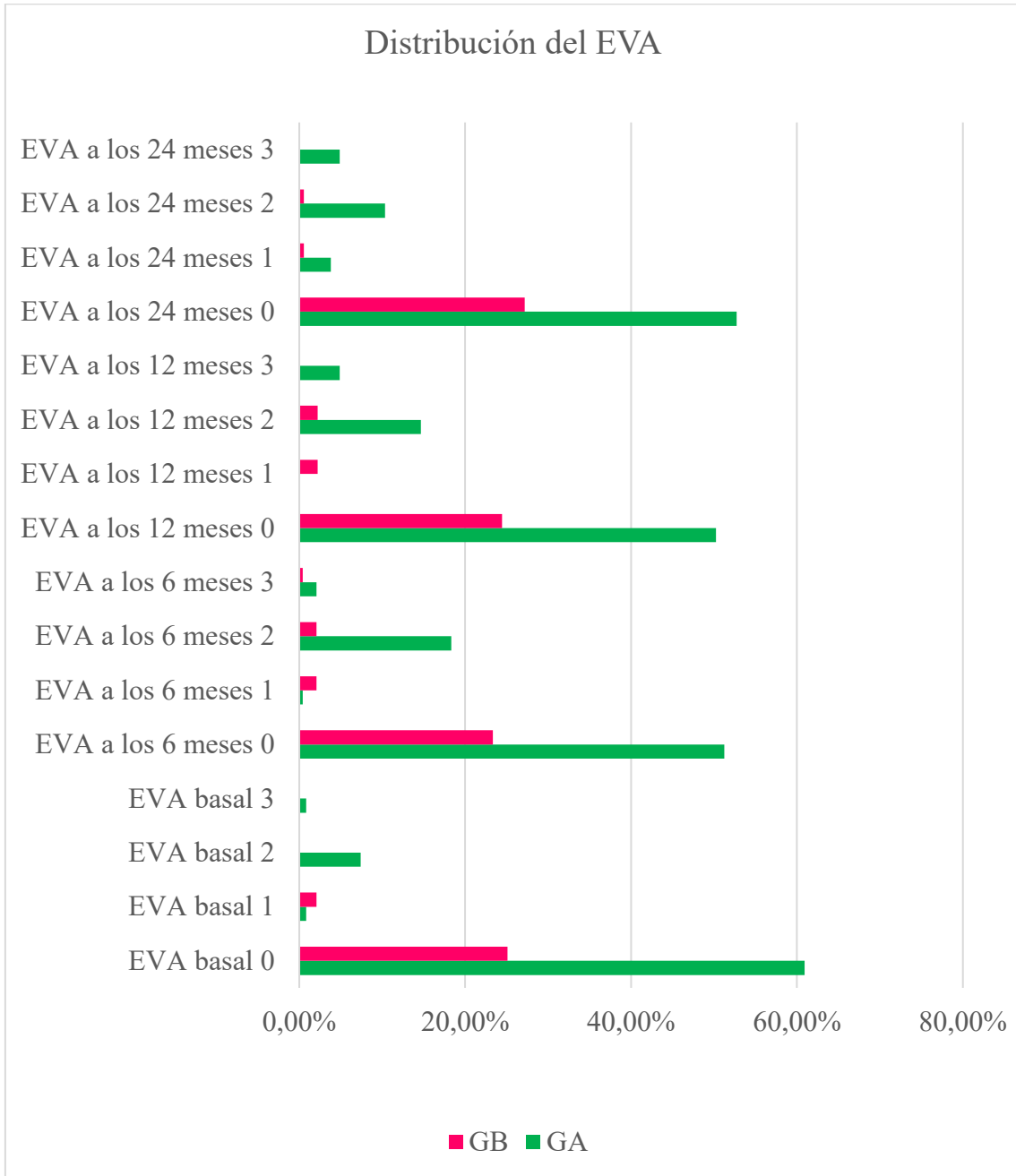


Figura 66. Distribución del EVA en GA y GB.

### 36.PSA del primer tratamiento hormonal.

#### 36.1.PSA basal al inicio del primer tratamiento hormonal.

La media del PSA fue 77,83 (ng/ml), SD 119,51, mediana 25,00, rango 0,26-948,20 (figura 67).

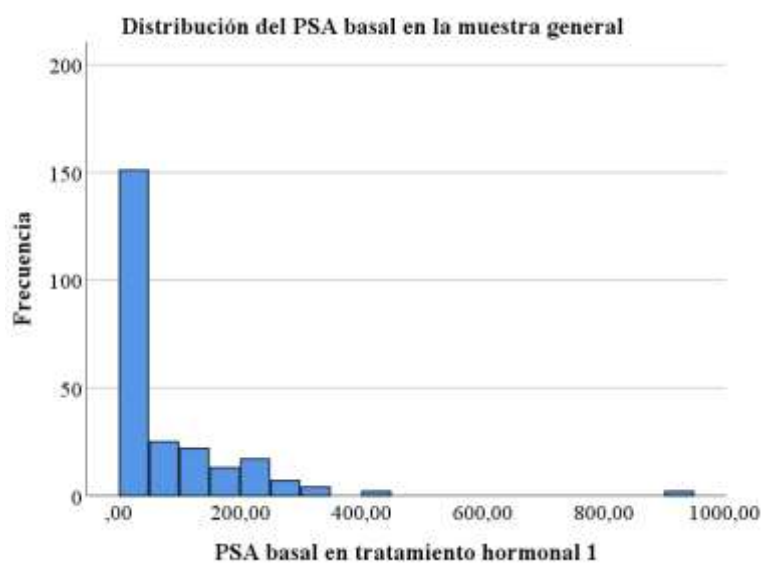


Figura 67. PSA basal en la totalidad de los individuos.

La tabla 102 y la figura 68 muestran el PSA basal en GA y GB. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos. ( $p=0,205$ ).

Grupo	PSA basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	79,51	111,63	25,00	0,51-926,10
GB	73,39	138,93	26,90	0,26-948,20

Tabla 102. PSA basal en GA y GB.

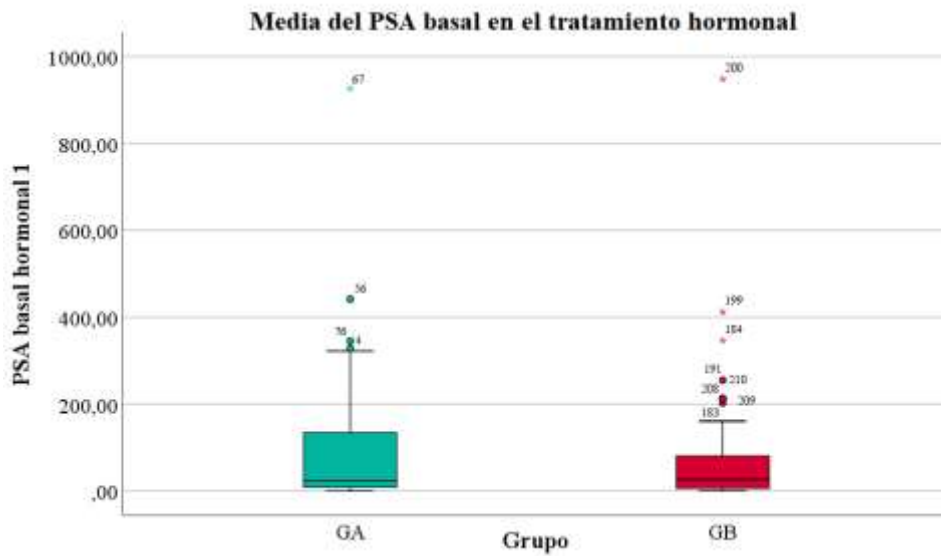


Figura 68. Media del PSA basal en GA y GB.

### 36.2.PSA a los 6 meses del inicio de la primera hormonoterapia.

La media del PSA a los 6 meses fue 22,54 (ng/ml), SD 77,26, mediana 2,34, rango 0,001-863,60 (figura 69).

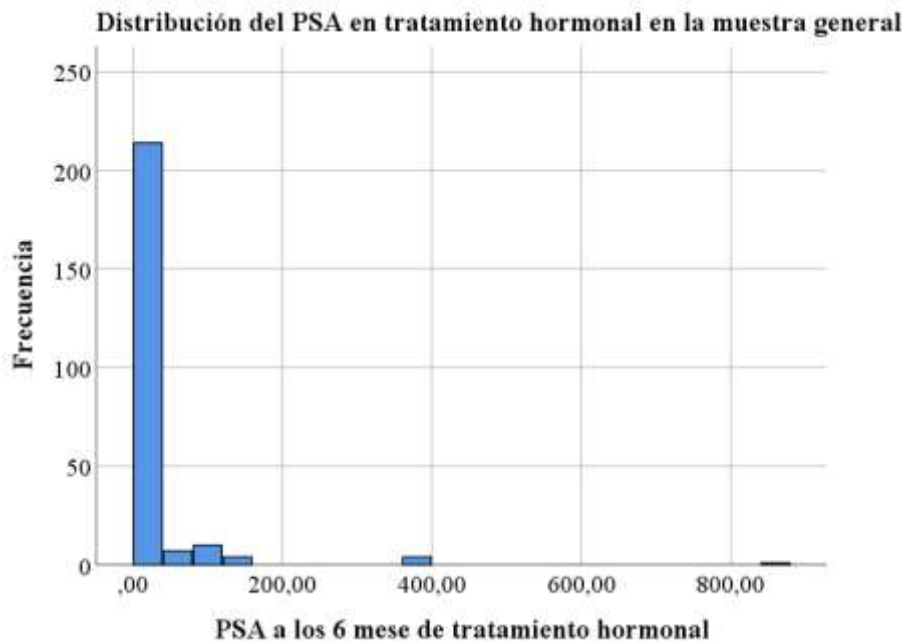


Figura 69. PSA a los 6 meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 103 muestra el PSA a los 6 meses en GA y GB, apreciando una diferencia estadísticamente significativa, siendo el PSA a los 6 meses del inicio del primer tratamiento hormonal inferior en GB ( $p=0,000042$ ).

Grupo	PSA a los 6 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	28,10	89,64	3,92	0,001-863,60
GB	8,20	19,65	0,40	0,001-89,00

Tabla 103. PSA a los 6 meses en GA y GB.

### 36.3. PSA a los 12 meses del inicio de la primera hormonoterapia

La media del PSA a los 12 meses del inicio de la primera hormonoterapia fue 19,60 (ng/ml), SD 89,43, mediana 0,90, rango 0,002-995,40 (figura 70).

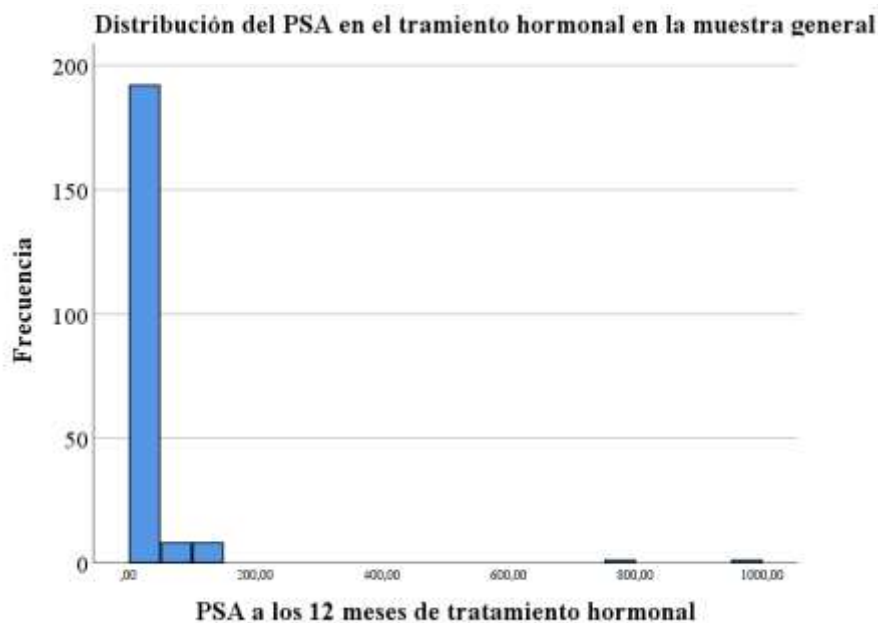


Figura 70. PSA a los 12 meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 104 muestra el PSA a los 12 meses en GA y GB, apreciando una diferencia estadísticamente significativa, siendo el PSA a los 12 meses del inicio del primer tratamiento hormonal inferior en GB ((p=0,0001).

Grupo	PSA a los 12 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	20,46	85,69	1,69	0,002-995,40
GB	17,54	98,50	0,12	0,001-769,99

Tabla 104. PSA a los 12 meses en GA y GB.

#### 36.4. PSA a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia.

La media del PSA a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia fue 19,67 (ng/ml), SD 37,87, mediana 0,85, rango 0,001-150,00 (figura 71).

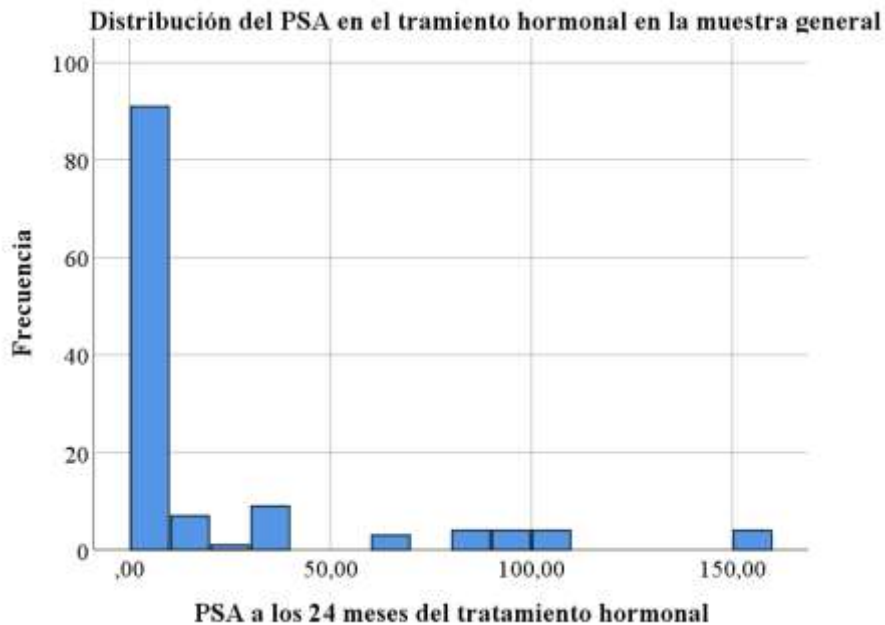


Figura 71. PSA a los 24 meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 105 muestra el PSA a los 24 meses en GA y GB. A pesar de encontrar una mediana menor de PSA en el GB, en este caso no pudimos encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,068$ ).

Grupo	PSA a los 24 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	21,27	40,47	1,92	0,001-150,00
GB	15,28	29,68	0,31	0,002-105,09

Tabla 105. PSA a los 24 meses en GA y GB.

### 36.5.PSA doubling time previo a progresión del primer tratamiento hormonal (PSA DT H1)

La media del PSA fue 11,22 (ng/ml), SD 54,00, mediana 2,90, rango 0,10-420,00 (figura 72).

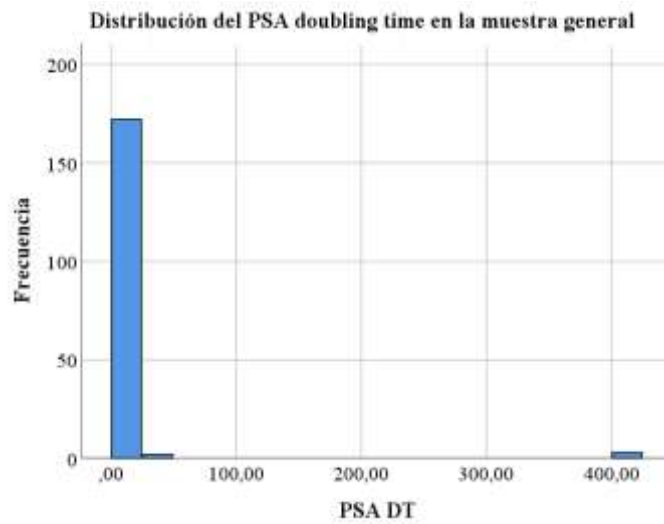


Figura 72. PSA DT H1 en la totalidad de los individuos.

La tabla 106 muestra el PSA DT H1 en GA y GB. No hubo diferencias entre ambos grupos ( $p=0,075$ ).



Grupo	PSA DT H1, media	Sd	Mediana	Rango
GA	11,37	55,09	2,90	0,10-420,00
GB	7,61	6,05	5,50	2,50-16,80

Tabla 106. PSA DT H1 en GA y GB.

### 37.Descenso del PSA de al menos un 50% al inicio de la hormonoterapia.

Analizamos la respuesta a tratamiento hormonal valorando como una adecuada respuesta un descenso de al menos un 50% del PSA a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 107, 108, 109 y figura 73), observando un menor PSA en el GB (94%) respecto al GA (79.5%), es decir, una respuesta más adecuada al tratamiento en los pacientes que no van a progresar (Chi cuadrado: 7,404,  $p= 0,007$ ).

Descenso PSA	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	36	4	40
Si	140	63	203
Total	176	67	243

Tabla 107.Distribución del número de individuos que presentaron un descenso del PSA de al menos un 50% al inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

Descenso PSA		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	36	4	40
	% dentro de Descenso PSA	90,0%	10,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	20,5%	6,0%	16,5%
	% del total	14,8%	1,6%	16,5%
	Residuo corregido	2,7	-2,7	
Si	Recuento	140	63	203
	% dentro de Descenso PSA	69,0%	31,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	79,5%	94,0%	83,5%
	% del total	57,6%	25,9%	83,5%
	Residuo corregido	-2,7	2,7	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Descenso PSA	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 108. Comparación del número de individuos que presentaron un descenso del PSA en un 50% al inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Descenso del PSA en un 50% al inicio de la hormonoterapia	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

-Porcentaje del número de individuos que presentaron un descenso del PSA en un 50% al inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

Descenso del PSA en un 50% al inicio de la hormonoterapia	GA	GB
No	90,0%	10,0%
Si	69,0%	31,0%

Tabla 109. Porcentaje del número de individuos que presentaron un descenso del PSA en un 50% al inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

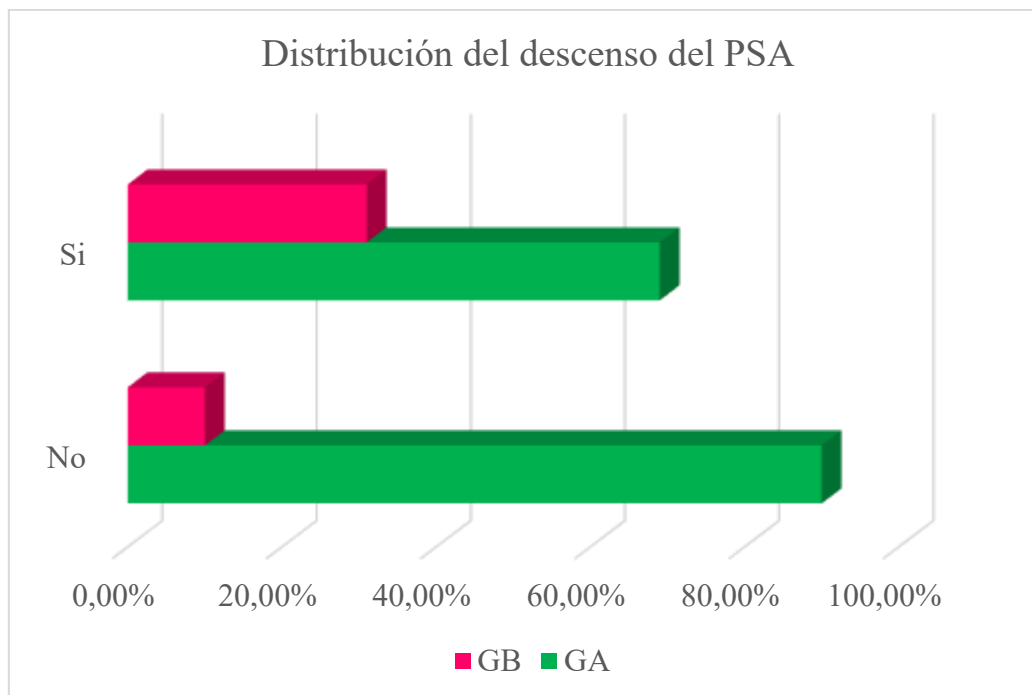


Figura 73. Distribución del número de individuos que presentaron un descenso del PSA en un 50% al inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

### 38. Lactato deshidrogenasa (LDH) en el primer tratamiento hormonal.

#### 38.1.LDH basal al inicio del primer tratamiento hormonal.

La media global del LDH al inicio del tratamiento fue 243,60 (UI/l), SD 165,26, mediana 180,00, rango 116,00-984,00 (figura 74).

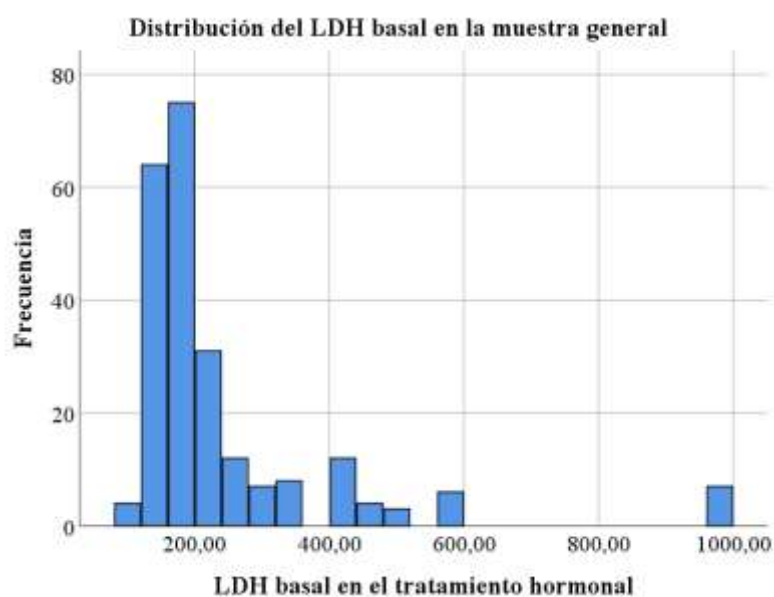


Figura 74. LDH basal en la totalidad de los individuos.

La tabla 110 y la figura 75 muestran el LDH basal en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,204$ ).

Grupo	LDH basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	252,50	187,93	177,50	116,00-984,00
GB	221,11	83,71	188,00	130,00-435,00

Tabla 110. LDH basal en GA y GB.

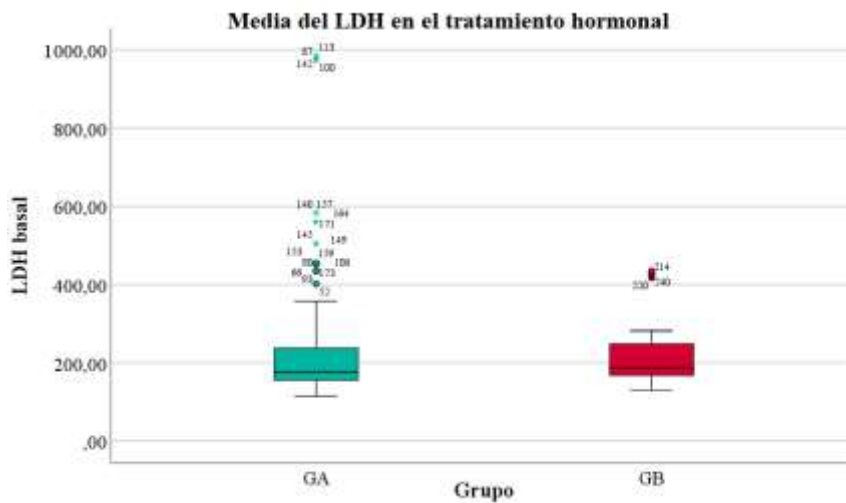


Figura 75. Media del LDH basal en GA y GB.

### 38.2.LDH a los 6 meses del inicio de la primera hormonoterapia.

La media del LDH fue 209,51 (UI/l), SD 91,88, mediana 183,00, rango 120,00-1084,00 (figura 76).

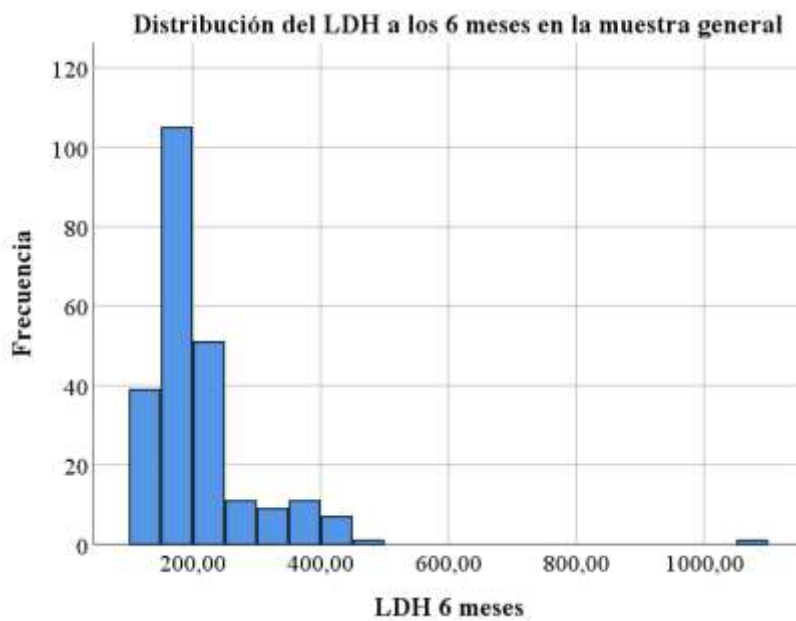


Figura 76. LDH a los 6 meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 111 y la figura 77 muestran el LDH a los 6 meses en GA y GB. Fue inferior en GA ( $p=0,025$ ).

Grupo	LDH a los 6 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	207,90	99,54	181,00	120,00-1084,00
GB	213,53	69,55	194,00	141,00-401,00

Tabla 111. LDH a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

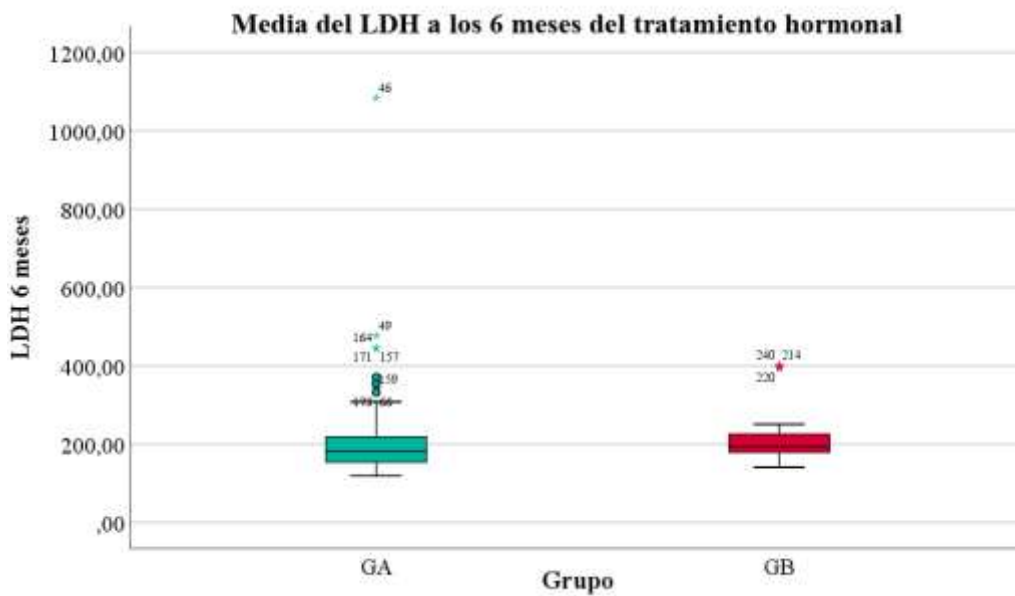


Figura 77. Media del LDH 6 meses en GA y GB.

### 38.3. LDH a los 12 meses del inicio de la primera hormonoterapia.

La media del LDH a los 12 meses del inicio de la hormonoterapia fue 190,46 (UI/l), SD 53,59, mediana 178,00, rango 88,00-428,00 (figura 78).

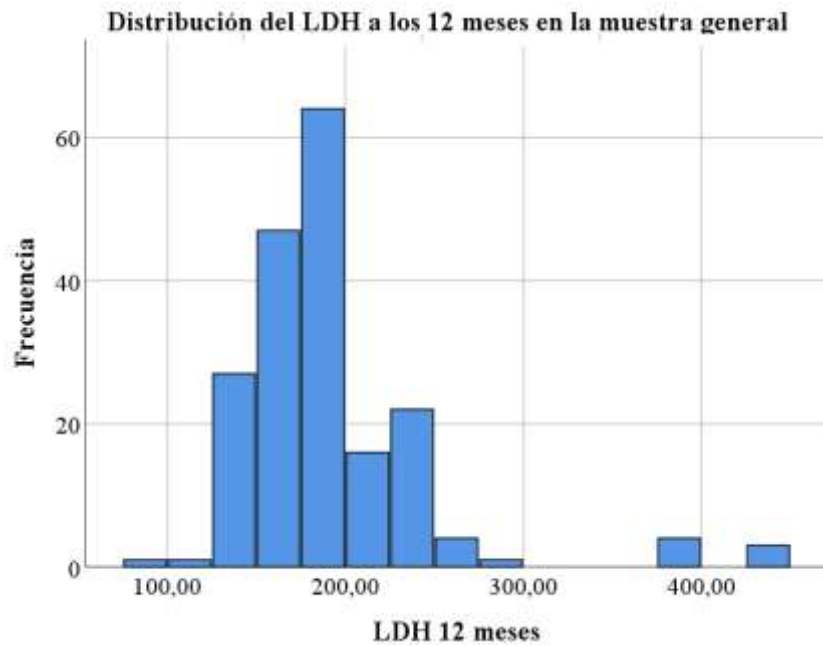


Figura 78. LDH a los 12 meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 112 y la figura 79 muestran el LDH a los 12 meses en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,647$ )

Grupo	LDH a los 12 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	186,85	47,72	178,00	88,00-428,00
GB	199,12	65,23	180,00	128,00-395,00

Tabla 112. LDH a los 12 meses en GA y GB.

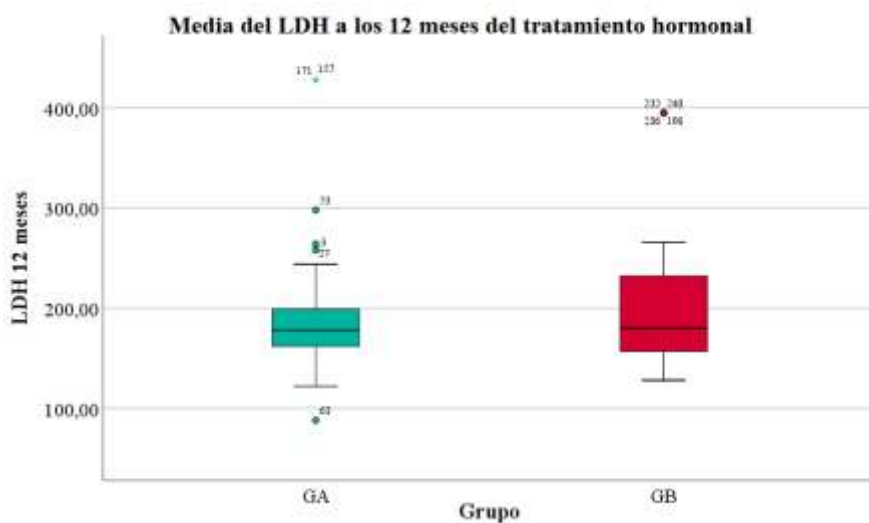


Figura 79. Media del LDH 12 meses en GA y GB.

### 38.4. LDH a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia.

La media del LDH a los 24 meses del inicio de la hormonoterapia fue 185,33 (UI/l), SD 62,69, mediana 172,00, rango 105,00-504,00 (figura 80).

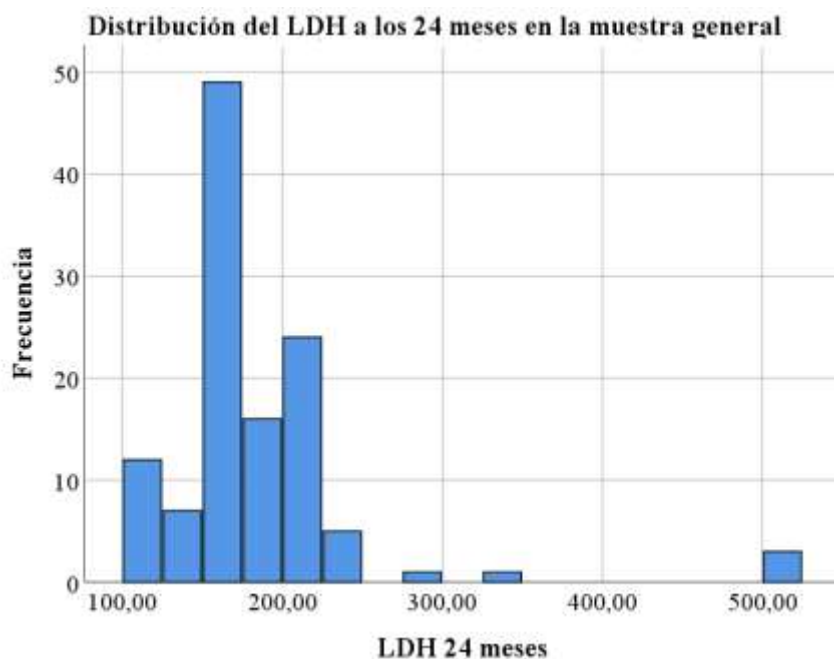


Figura 80. LDH a los 24 meses en la totalidad de los individuos.



La tabla 113 y la figura 81 muestran el LDH a los 24 meses en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,132$ ).

Grupo	LDH a los 24 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	183,30	69,37	172,00	105,00-504,00
GB	190,32	42,36	177,00	142,00-344,00

Tabla 113. LDH a los 24 meses en GA y GB.

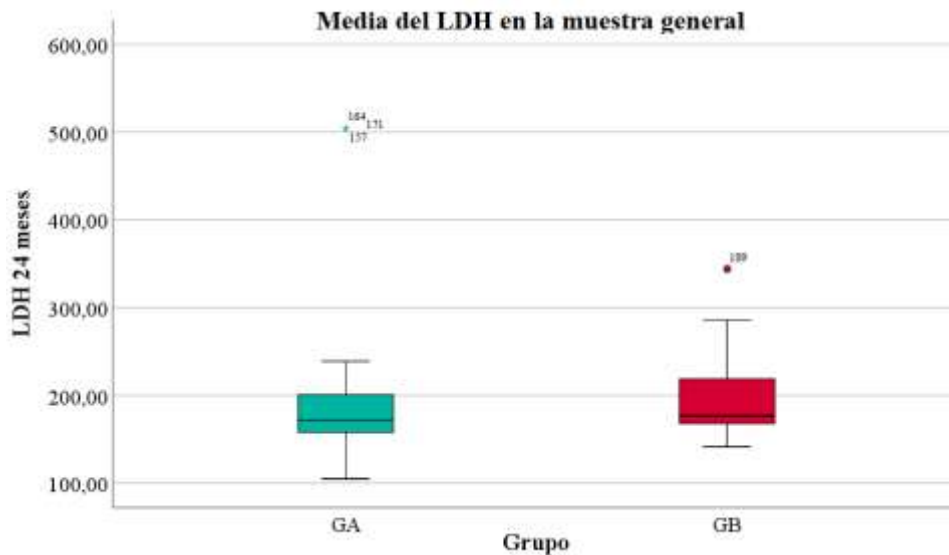


Figura 81. Media del LDH 24 meses en GA y GB.

### 39. Fosfatasa alcalina (FA) en el primer tratamiento hormonal.

#### 39.1. FA basal al inicio del primer tratamiento hormonal.

La media de la FA al inicio de la primera hormonoterapia fue 132,37 (UI/l), SD 139,15, mediana 86,00, rango 39,00-995,00 (figura 82).

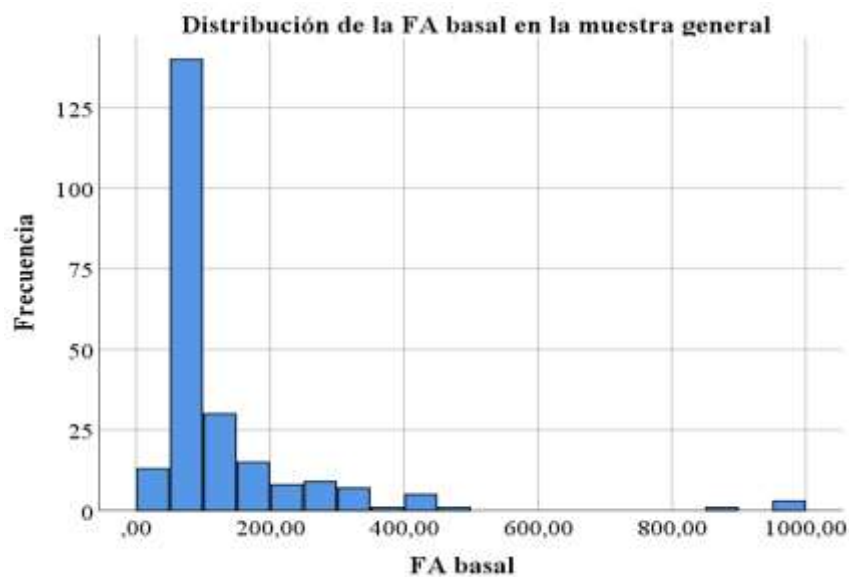


Figura 82. FA basal en la totalidad de los individuos.

La tabla 114 muestra la FA basal en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,444$ ).

Grupo	FA basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	125,21	100,11	89,00	42,00-864,00
GB	150,10	206,29	85,00	39,995

Tabla 114. FA basal al inicio de la primera hormonoterapia en GA y GB.

### 39.2.FA a los 6 meses del inicio de la primera hormonoterapia.

La media de la FA fue 98,42 (UI/l), SD 83,57, mediana 74,00, rango 12,00-518,00 (figura 83).

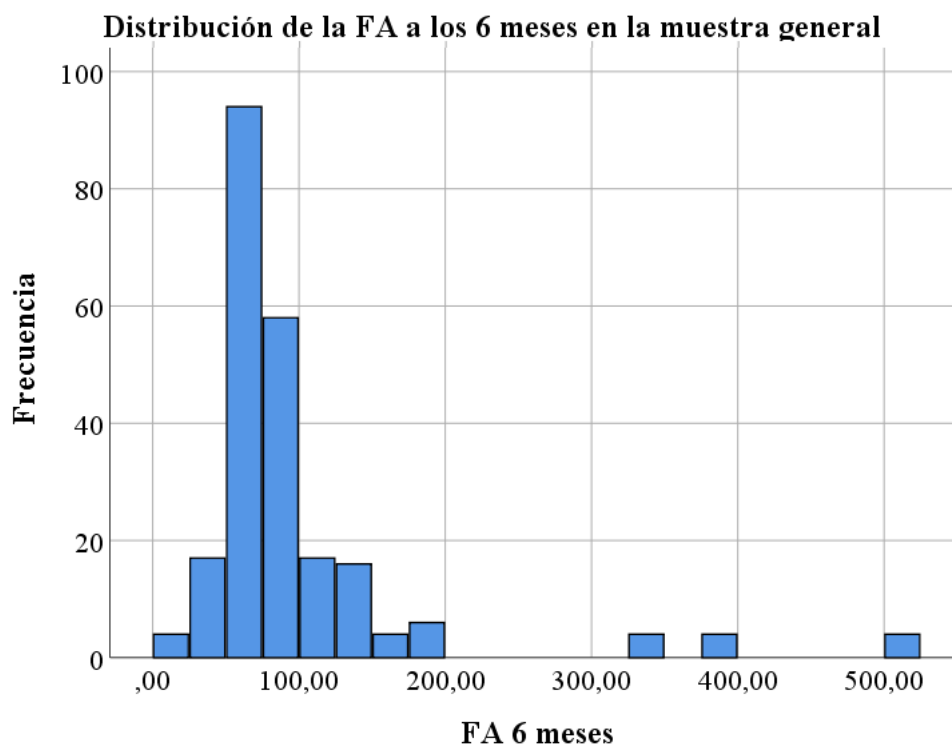


Figura 83. FA a los 6 meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 115 muestra la FA a los 6 meses en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,359$ ).

Grupo	FA a los 6 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	99,96	85,70	76,00	12,00-518,00
GB	94,46	78,36	70,00	41,00-386,00

Tabla 115. FA a los 6 meses en GA y GB.

### 39.3. FA a los 12 meses del inicio de la primera hormonoterapia.

La media de la FA fue 85,64 (UI/l), SD 43,40, mediana 73,00, rango 35,00-275,00 (figura 84).

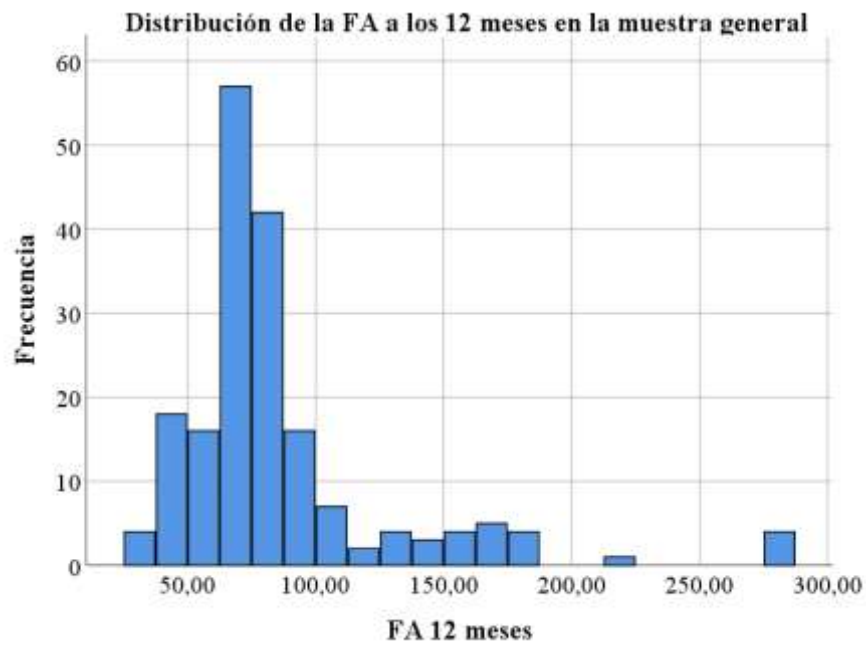


Figura 84. FA a los 12 meses en la totalidad de los individuos.

La tabla 116 y la figura 85 muestran la FA a los 12 meses del inicio de la hormonoterapia en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,323$ )

Grupo	FA a los 12 meses, media	SD	Mediana	Rango
GA	83,27	37,14	76,00	35,00-219,00
GB	91,17	55,35	73,00	42,00-275,00

Tabla 116. FA a los 12 meses del inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

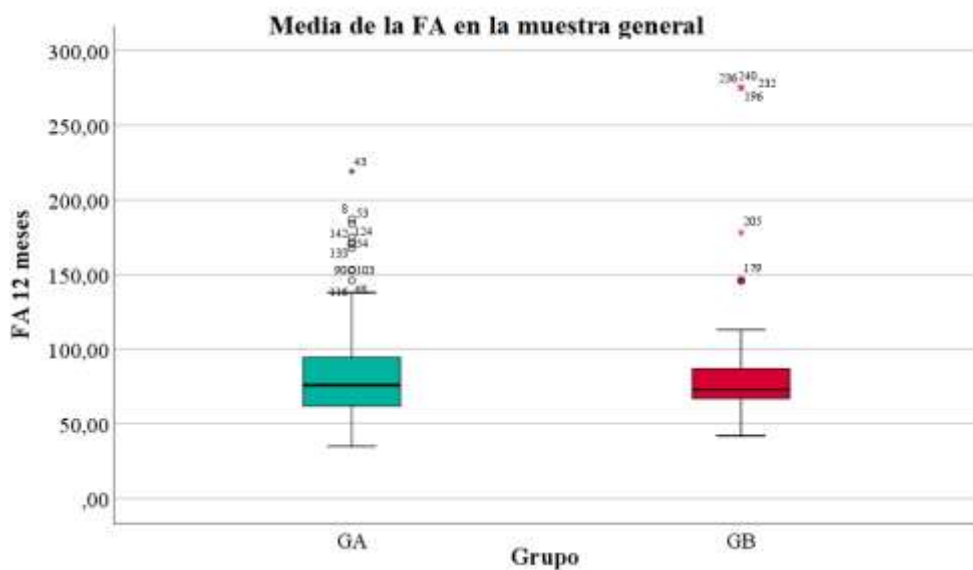


Figura 85. Media de la FA 12 meses en GA y GB.

### 39.4. FA a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia.

La media de la FA a los 24 meses del inicio de la hormonoterapia fue 81,00 (UI/l), SD 32,21, mediana 76,00, rango 35,00-202,00 (figura 86).

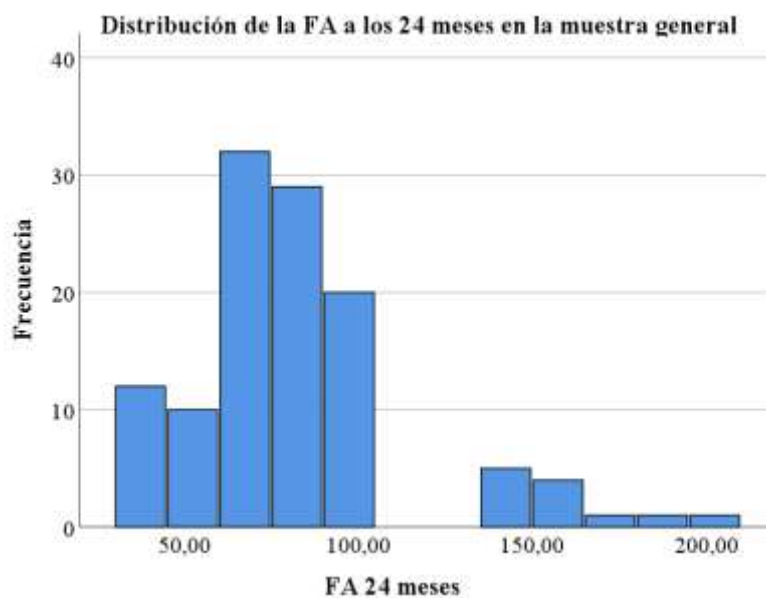


Figura 86. FA a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia en la totalidad de los individuos.

La tabla 117 y la figura 87 muestran la FA a los 24 meses del inicio de la hormonoterapia en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,473$ ).

Grupo	FA a los 24 meses, media	SD	Mediana	Rango
GA	79,51	32,09	75,00	35,00-165,00
GB	84,52	32,68	78,00	47,00-202,00

Tabla 117. FA a los 24 meses del inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

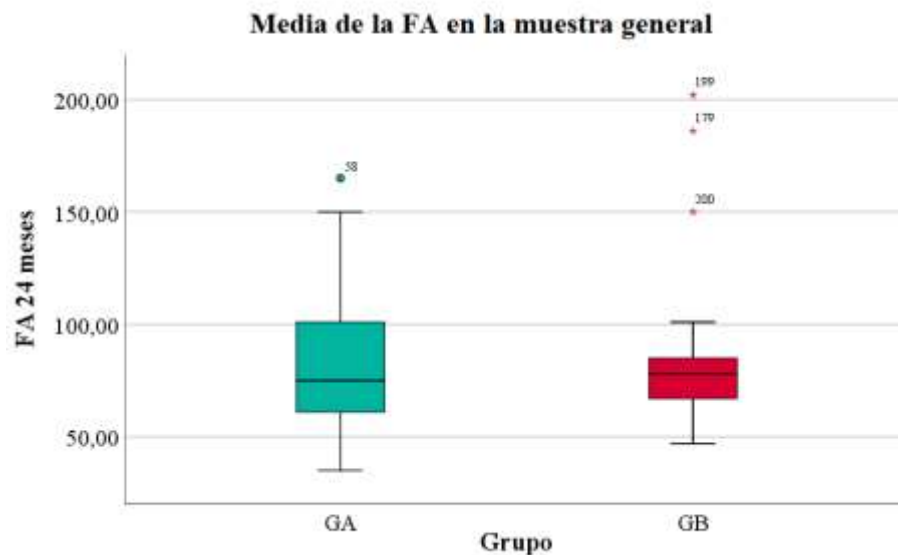


Figura 87. Media de la FA 24 meses en GA y GB.

#### 40. Hemoglobina (HB) durante el primer tratamiento hormonal.

##### 40.1. HB basal al inicio del primer tratamiento hormonal.

La media del HB fue 13,23 g/dl, SD 2,58, mediana 13,80, rango 4,80-16,80 (figura 88).

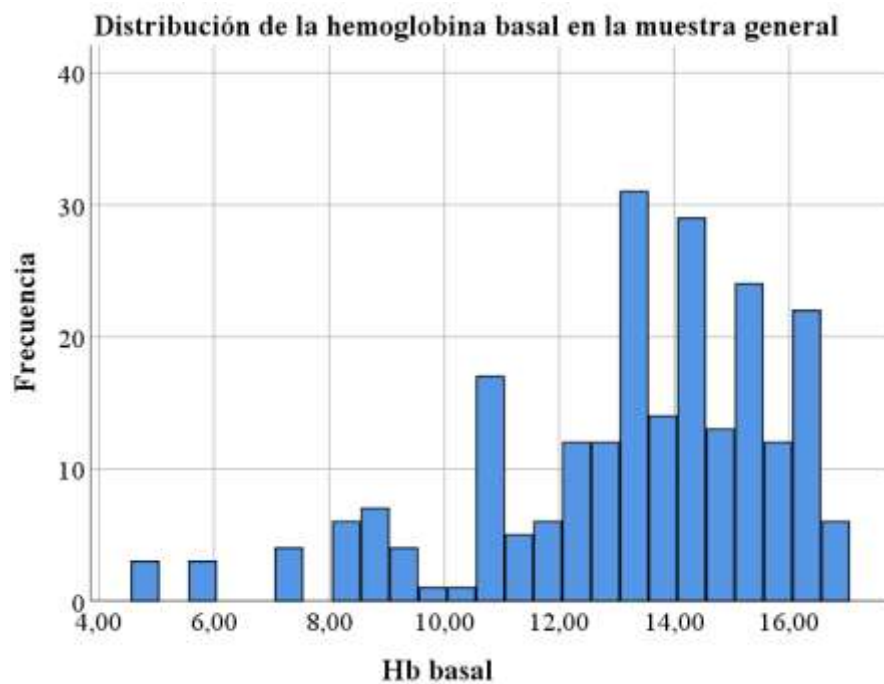


Figura 88. HB basal en la totalidad de los individuos.

La tabla 118 y la figura 89 muestran la HB basal al inicio del tratamiento en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,450$ ).

Grupo	HB basal, media	Sd	Mediana	Rango
GA	13,18	2,60	13,50	4,80-16.80
GB	13,35	2,55	14,10	8,20-16,80

Tabla 118. HB basal en GA y GB.

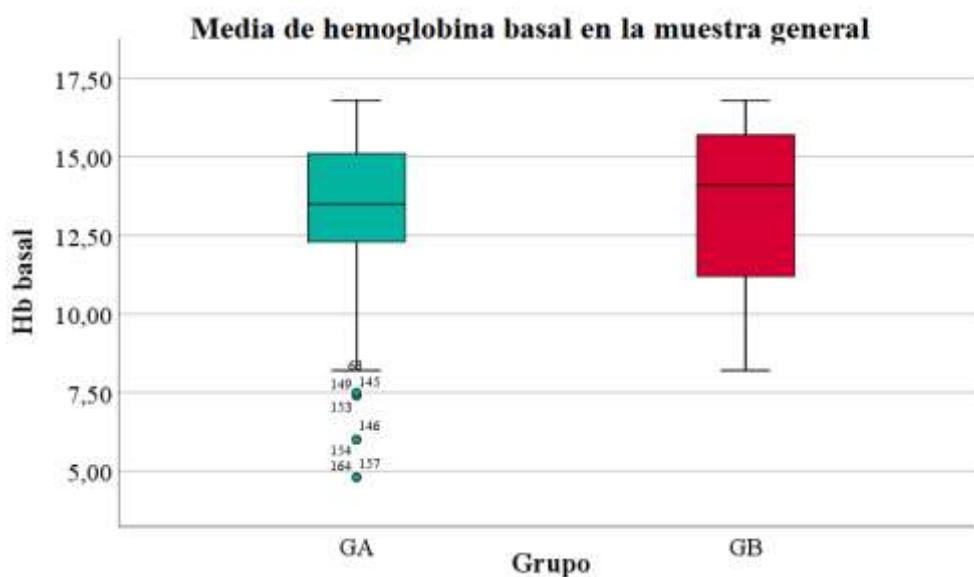


Figura 89. Media del HB basal en GA y GB.

#### 40.2. HB a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia.

La media de la HB a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia fue 12,90 g/dl, SD 1,86, mediana 13,30, rango 7,30-16,00 (figura 90).

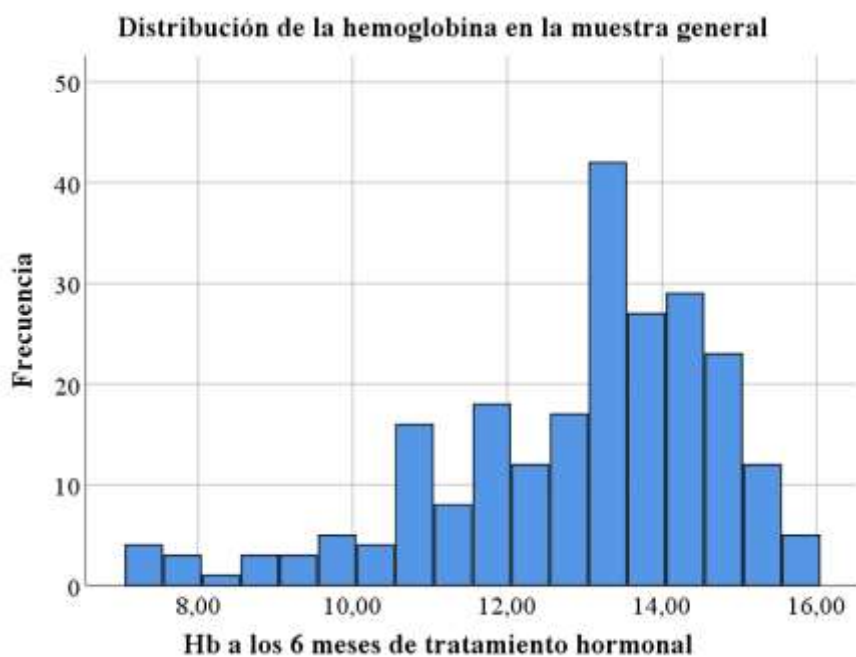


Figura 90. HB a los 6 meses en la totalidad de los individuos.



La tabla 119 y la figuras 91 muestran la HB a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia en GA y GB. No hubo diferencias ( $p=0,075$ ).

Grupo	HB a los 6 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	12,85	1,71	13,20	7,80-16,00
GB	13,05	2,23	13,70	7,30-15,50

Tabla 119. HB a los 6 meses en GA y GB.

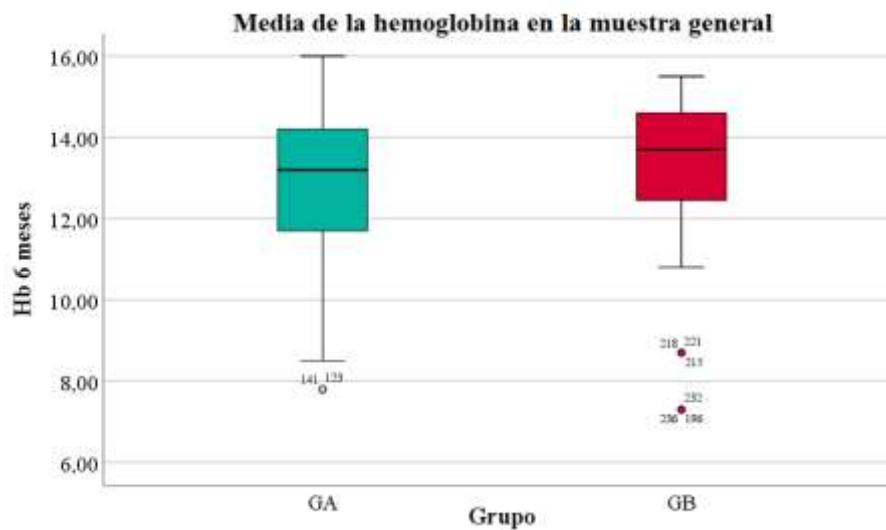


Figura 91. Media de la HB 6 meses en GA y GB.

#### 40.3. HB a los 12 meses del inicio de la hormonoterapia.

La media del HB fue 13,03 (g/dl), SD 1,79, mediana 13,30, rango 7,80-16,00 (figura 92).

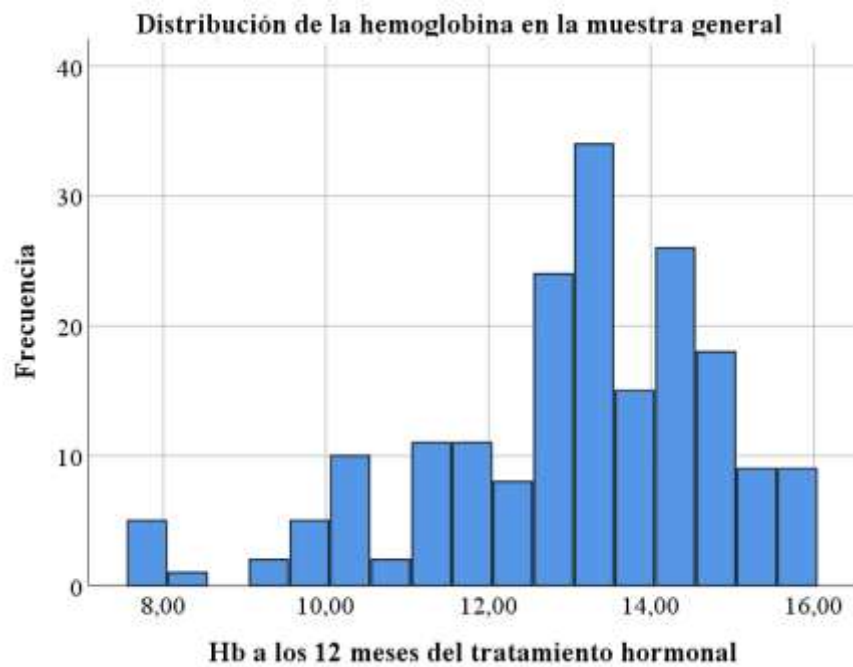


Figura 92. HB a los 12 meses en la totalidad de los individuos.

Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la valoración de la Hb a los 12 meses como vemos en la tabla 120 y la figura 93, siendo esta inferior en el GA ( $p=0,025$ ).

Grupo	HB a los 12 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	12,88	1,64	13,30	7,80-15,60
GB	13,39	2,09	13,70	7,80-16,00

Tabla 120. HB a los 12 meses en GA y GB.

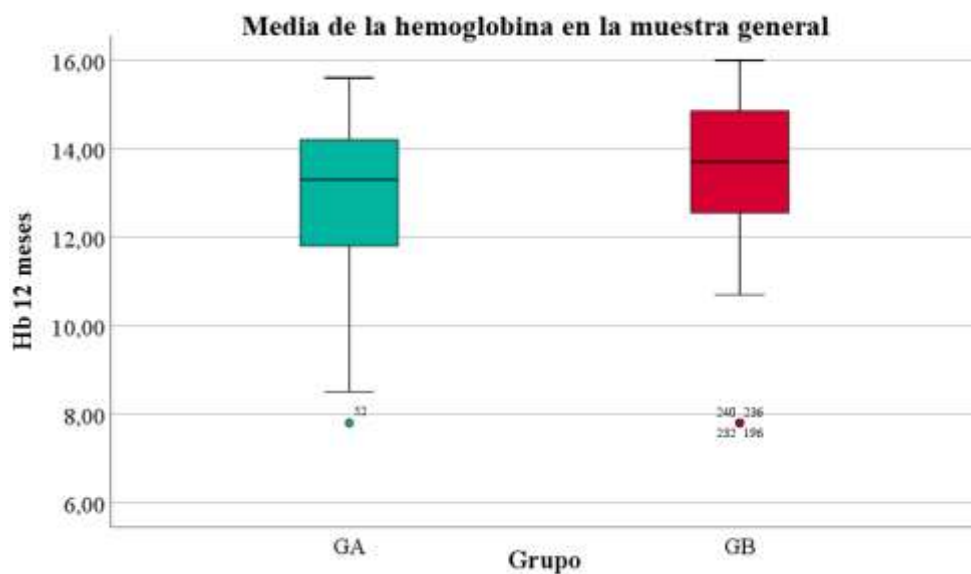


Figura 93. Media del HB 12 meses en GA y GB.

#### 40.4. HB a los 24 meses del inicio de la hormonoterapia.

La media de la HB fue 13,03 g/dl, SD 1,62, mediana 13,10, rango 9,10-16,20 (figura 94).

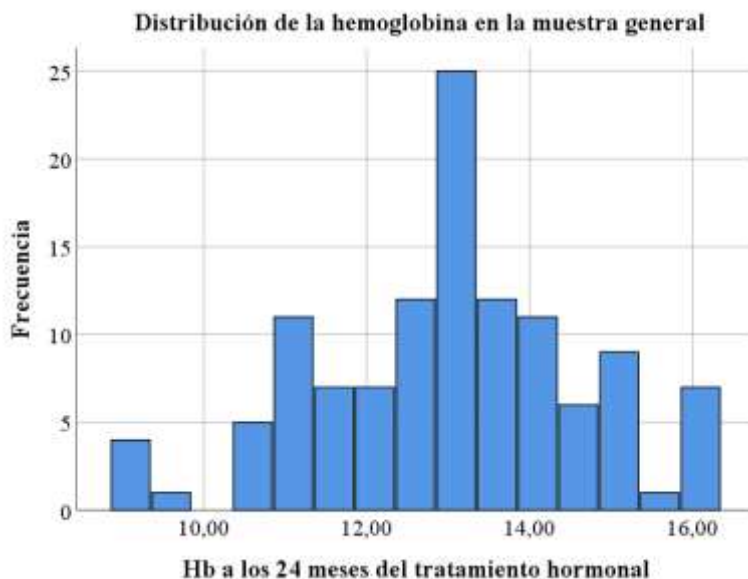


Figura 94. HB a los 24 meses en la totalidad de los individuos.

Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la valoración de la Hb a los 12 meses como vemos en la tabla 121 y la figura 95, siendo esta inferior en el GA ( $p=0,000016$ ).

Grupo	HB a los 24 meses, media	Sd	Mediana	Rango
GA	12,61	1,49	12,80	9,10-15,70
GB	14,08	1,45	14,10	10,70-16,20

Tabla 121. HB a los 24 meses en GA y GB.

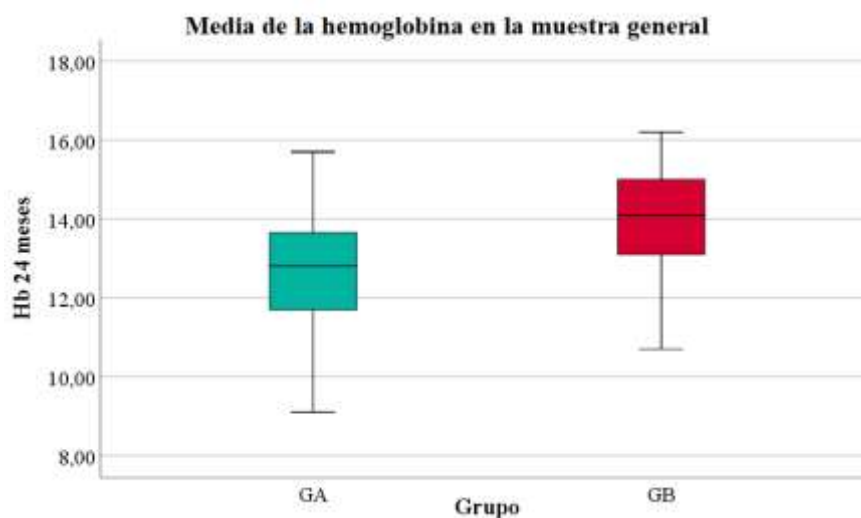


Figura 95. Media del HB 24 meses en GA y GB.

**41. Motivo de progresión después de la instauración de la primera línea de hormonoterapia a una segunda maniobra hormonal, es decir, causa del cambio del primer tratamiento hormonal.**

En el GB, lo más frecuente fue la ausencia de cambio de un primer tratamiento hormonal (89.6% vs 0.6%) (Chi cuadrado 206,15,  $p = 0,0009$ ). Existe un margen de 1.4% de los individuos de este grupo que van a hacer un cambio de tratamiento a una segunda maniobra hormonal previo a la progresión a CPRC. Si nos centramos en el GA, la causa más habitual de cambio de tratamiento fue la recidiva bioquímica - radiológica (42.6%), seguida de recidiva bioquímica de forma aislada (25%), recidiva bioquímica – clínica – radiológica (24.4%), recidiva bioquímica – clínica (6.3%) y por último recidiva radiológica aislada (0.6%) y exitus (0.6%). Así lo vemos reflejado en las tablas 122, 123, 124 y la figura 96.

Motivo progresión	GA, n=176	GB, n=67	Total
Bioquímica (BQ)	44	1	45
Radiológica (Rx)	1	0	1
Bq+ Rx	75	0	75
Bq + Rx + Clínica	43	5	48
No progresión	1	60	61
Bq + Clínica	11	1	12
Exitus	1	0	1
Total	176	67	243

Tabla 122.Distribución del motivo de progresión de la hormonoterapia en GA y GB.

Motivo progresión		GA, n=176	GB, n=67	Total
BQ	Recuento	44	1	45
	% dentro de Motivo progresión	97,8%	2,2%	100,0%
	% dentro de Grupo	25,0%	1,5%	18,5%
	% del total	18,1%	0,4%	18,5%
	Residuo corregido	4,2	-4,2	
Rx	Recuento	1	0	1
	% dentro de Motivo progresión	100,0%	0,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	0,6%	0,0%	0,4%
	% del total	0,4%	0,0%	0,4%
	Residuo corregido	,6	-,6	
Bq + Rx	Recuento	75	0	75
	% dentro de Motivo progresión	100,0%	0,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	42,6%	0,0%	30,9%
	% del total	30,9%	0,0%	30,9%
	Residuo corregido	6,4	-6,4	
	Recuento	43	5	48

Bq + Rx + clínica	% dentro de Motivo progresión	89,6%	10,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	24,4%	7,5%	19,8%
	% del total	17,7%	2,1%	19,8%
	Residuo corregido	3,0	-3,0	
No progresión	Recuento	1	60	61
	% dentro de Motivo progresión	1,6%	98,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	0,6%	89,6%	25,1%
	% del total	0,4%	24,7%	25,1%
	Residuo corregido	-14,3	14,3	
Bq + clínica	Recuento	11	1	12
	% dentro de Motivo progresión	91,7%	8,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	6,3%	1,5%	4,9%
	% del total	4,5%	0,4%	4,9%
	Residuo corregido	1,5	-1,5	
Exitus	Recuento	1	0	1
	% dentro de Motivo progresión	100,0%	0,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	0,6%	0,0%	0,4%
	% del total	0,4%	0,0%	0,4%
	Residuo corregido	,6	-,6	
Total	Recuento	176	67	243
	% dentro de Motivo progresión	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 123. Comparación del motivo de progresión de la hormonoterapia en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Motivo de progresión de la hormonoterapia	Grupo con mayor porcentaje
BQ	A
Rx	A
Bq + Rx	A
Bq + Rx + clínica	A
No progresión	B
Bq + clínica	A
Exitus	A

-Porcentaje del motivo de progresión de la hormonoterapia en GA y GB.

Motivo de progresión de la hormonoterapia	GA	GB
BQ	97,8%	2,2%
Rx	100,0%	0,0%
Bq + Rx	100,0%	0,0%
Bq + Rx + clínica	89,6%	10,4%
No progresión	1,6%	98,4%
Bq + clínica	91,7%	8,3%
Exitus	100,0%	0,0%

Tabla 124. Porcentaje del motivo de progresión de la hormonoterapia en GA y GB.

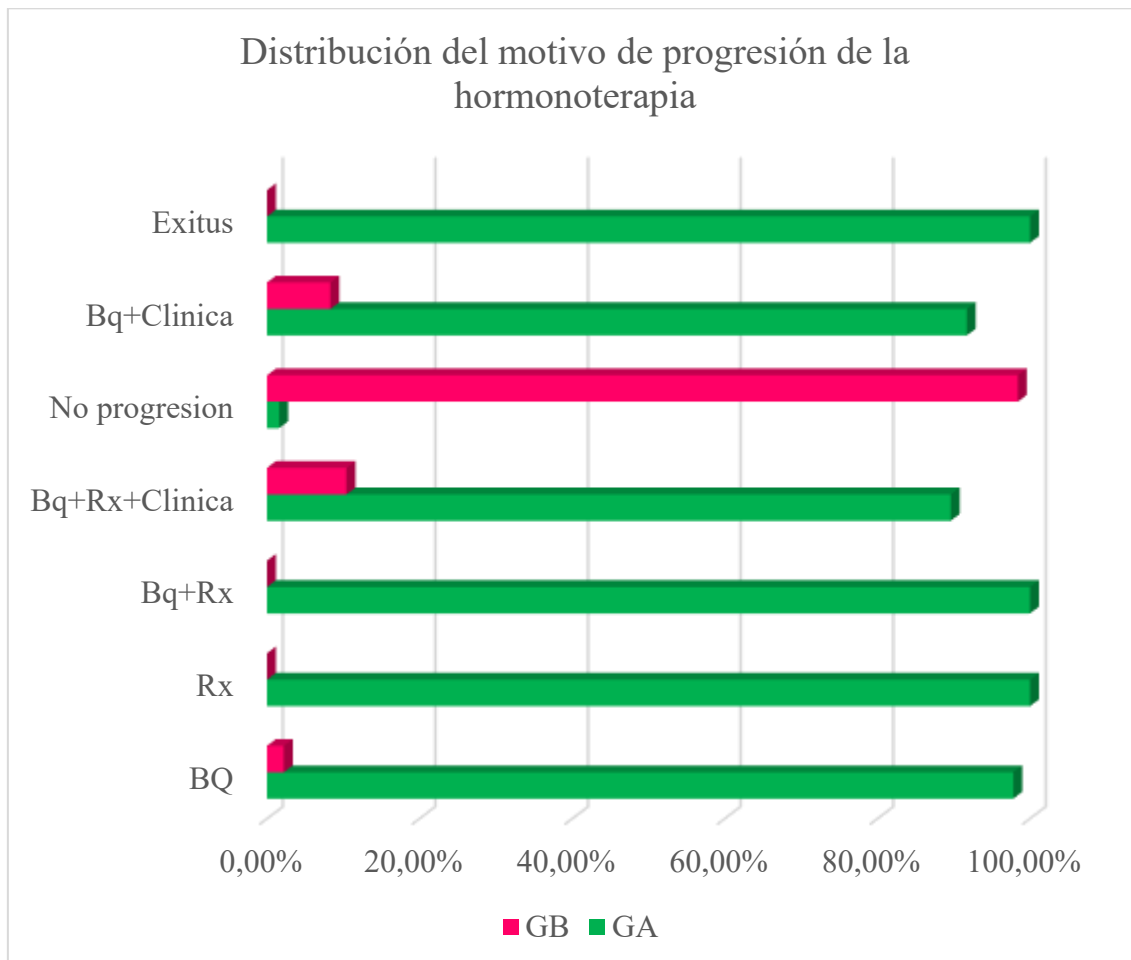


Figura 96. Distribución del motivo de progresión de la hormonoterapia en GA y GB.

#### 42. Intermitencia durante el primer tratamiento de hormonoterapia (H1).

En las tablas 125, 126, 127 y la figura 97, se demuestra como existe diferencias significativas en la frecuencia de intermitencia durante la primera hormonoterapia entre el GA y GB (Chi cuadrado 21,937,  $p= 0,000003$ ), siendo esta más frecuente en el GB.

Intermitencia	GA, n=176	GB, n=67	Total
H1			
No	174	51	225
Si	2	10	12
Total	176	61	237

Tabla 125. Distribución de la intermitencia durante el primer tiempo hormonal en GA y GB.



Intermitencia H1		GA, n=176	GB, n=67	Total
No	Recuento	174	51	225
	% dentro de Intermitencia H1	77,3%	22,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	98,9%	83,6%	94,9%
	% del total	73,4%	21,5%	94,9%
	Residuo corregido	4,7	-4,7	
Si	Recuento	2	10	12
	% dentro de Intermitencia H1	16,7%	83,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	1,1%	16,4%	5,1%
	% del total	0,8%	4,2%	5,1%
	Residuo corregido	-4,7	4,7	
Total	Recuento	176	61	237
	% dentro de Intermitencia H1	74,3%	25,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	74,3%	25,7%	100,0%

Tabla 126. Comparación de la intermitencia durante H1 en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Intermitencia	Grupo con mayor porcentaje
No	A
Si	B

-Porcentaje de la intermitencia durante el primer tiempo hormonal en GA y GB.

Intermitencia	GA	GB
No	77,3%	22,7%
Si	16,7%	83,3%

Tabla 127. Porcentaje de la intermitencia durante el primer tiempo hormonal en GA y GB.

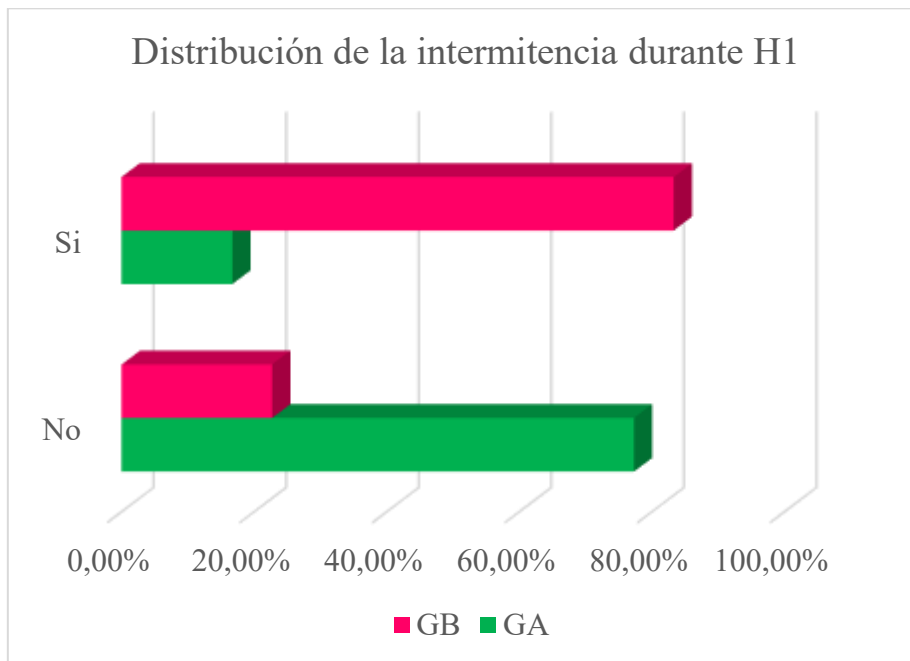


Figura 97. Distribución de la intermitencia durante el primer tiempo hormonal en GA y GB.

#### 43. Número de tratamientos hormonales.

La media del número de tratamientos fue 1,27, SD 0,50, mediana 1,00, rango 1,00-3,00 (figura 98).

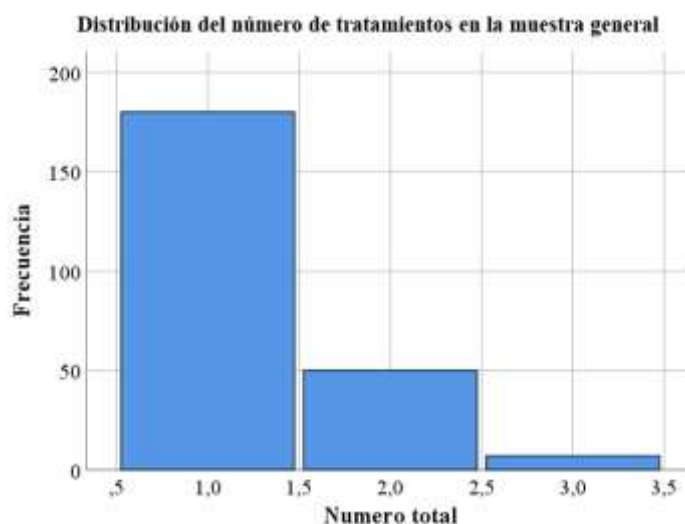


Figura 98. Número de tratamientos hormonales en la totalidad de los individuos.

La tabla 128 muestra el número de tratamientos hormonales en GA y GB, siendo este inferior en el GB ( $p=0,017$ ).

Grupo	Número de tratamientos, media	Sd	Mediana	Rango
GA	1,32	0,54	1,00	1,00-3,00
GB	1,13	0,34	1,00	1,00-2,00

Tabla 128. Número de tratamientos hormonales en GA y GB.

#### 44. Tipos de maniobras hormonales.

En las tablas 129, 130, 131 y figura 99, podemos ver una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al orden empleado de las distintas hormonoterapias entre grupos (Chi cuadrado 9,228,  $p=0,010$ ). En el GA lo más frecuente fue la ausencia de cambio de tratamiento hormonal (86.8%), seguido del empleo de análogos de la LHRH y posterior cambio a bloqueo completo hormonal (11.8%) y en tercer lugar bloqueo hormonal completo y análogos de forma aislada posterior (1.4%). En el GB, lo más frecuente fue la ausencia de cambio de tratamiento (88.3%), seguido del bloqueo completo y posterior análogo LHRH en monoterapia (8.3%) y en tercer lugar el uso de análogos de LHRH y posterior bloqueo completo (3.3%).

Secuencia de maniobras	GA, n=176	GB, n=67	Total
No existe	125	53	178
Análogo LHRH - BAC	17	2	19
BAC - Análogo LHRH	2	5	7
Total	144	60	204

Tabla 129. Distribución del tipo de maniobras hormonales en GA y GB.

Tipos de maniobras		GA, n=176	GB, n=67	Total
No existe	Recuento	125	53	178
	% dentro del tipo de maniobras hormonales	70,2%	29,8%	100,0%
	% dentro de Grupo	86,8%	88,3%	87,3%
	% del total	61,3%	26,0%	87,3%
	Residuo corregido	-,3	,3	
Análogo LHRH - BAC	Recuento	17	2	19
	% dentro del tipo de maniobras hormonales	89,5%	10,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	11,8%	3,3%	9,3%
	% del total	8,3%	1,0%	9,3%
	Residuo corregido	1,9	-1,9	
BAC - Análogo LHRH	Recuento	2	5	7
	% dentro del tipo de maniobras hormonales	28,6%	71,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	1,4%	8,3%	3,4%
	% del total	1,0%	2,5%	3,4%
	Residuo corregido	-2,5	2,5	
Total	Recuento	144	60	204
	% dentro del tipo de maniobras hormonales	70,6%	29,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	70,6%	29,4%	100,0%

Tabla 130. Comparación del tipo de maniobras hormonales en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Tipo de maniobras hormonales	Grupo con mayor porcentaje
No existe	B
Análogo LHRH - BAC	A
BAC + Análogo LHRH	B

-Porcentaje dentro del tipo de maniobras hormonales en GA y GB.

Tipo de maniobras hormonales	GA	GB
No existe	70,2%	29,8%
Análogo LHRH	89,5%	10,5%
BAC + Análogo LHRH	28,6%	71,4%

Tabla 131. Porcentaje dentro del tipo de maniobras hormonales en GA y GB.

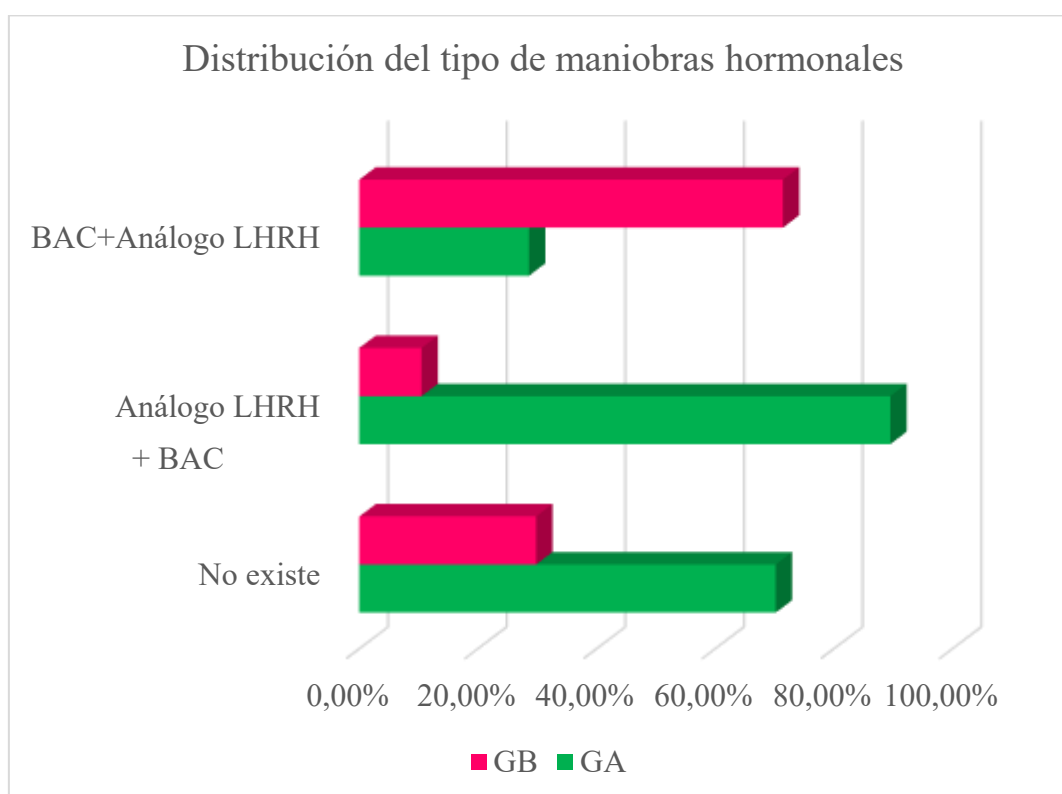


Figura 99. Distribución dentro del tipo de maniobras hormonales en GA y GB.

#### 45.Motivo de progresión a CPRC.

Si analizamos el motivo de progresión final a CPRC de los individuos del GA, podemos ver en la tabla 132 y la figura 100 que la causa más frecuente de progresión fue bioquímica – radiológica (51%), seguida de la progresión combinada radiológica – bioquímica – clínica (25%).

	Frecuencia	Porcentaje
Bioquímica (BQ)	31	17,6%
Radiológica (Rx)	2	1,1%
BQ + Rx	88	50,0%
BQ + Rx+ clínica	44	25,0%
BQ + clínica	8	4,5%
Total	173	98,3%
Valores perdidos	3	1,7%
Total	176	100,0%

Tabla 132. Distribución del motivo de progresión a CPRC en GA.

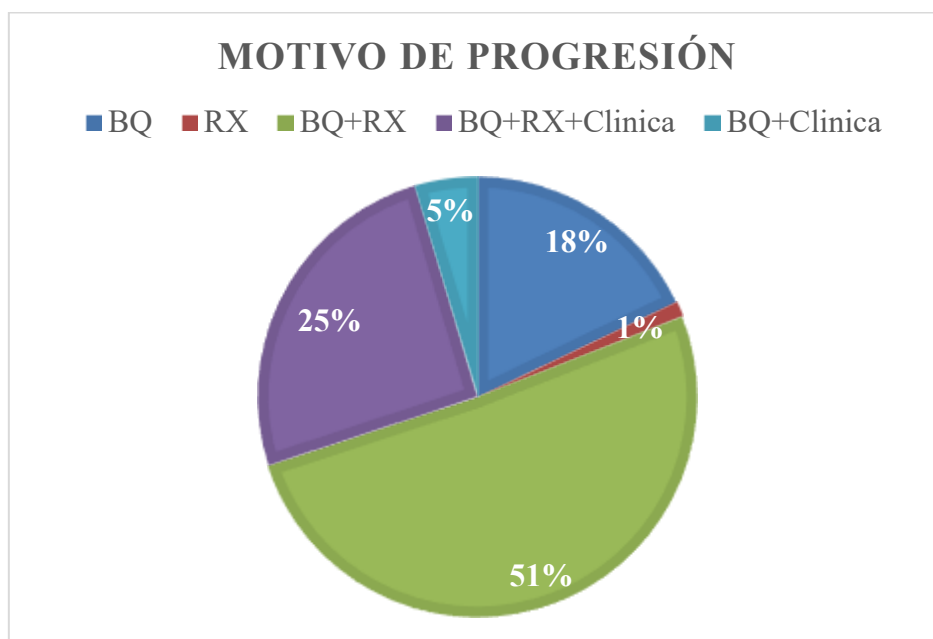


Figura 100. Distribución del motivo de progresión a CPRC en GA.

#### 46. Cambio de tratamiento tras progresión a CPRC.

El tratamiento más empleado en el GA tras su paso a la fase de resistencia a la castración fue el acetato de abiraterona (64%), seguido de la ausencia de tratamiento/cuidados paliativos (14%) y enzalutamida (13%).

	Cambio de tratamiento luego de progresión	Porcentaje
Ninguno	25	14,2%
Abiraterona	110	62,5%
Enzalutamida	22	12,5%
Quimioterapia	11	6,3%
Radium 223	5	2,8%
Total	173	98,3%
Valores perdidos	3	1,7%
Total	176	100,0%

Tabla 133. Distribución del del cambio de tratamiento luego de la progresión a CPRC en GA.

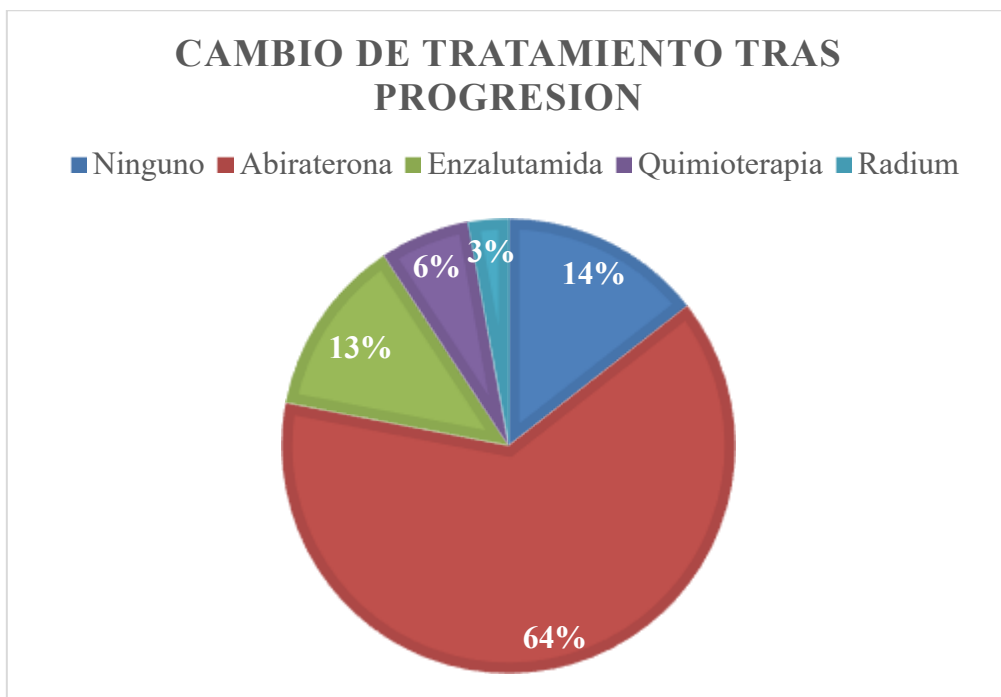


Figura 101. Distribución del cambio de tratamiento luego de la progresión a CPRC en GA.

**47. Tiempo de evolución total con hormonoterapia en meses** (desde el inicio de la primera hormonoterapia en la fase metastásica hormonossensible a CPRC, éxitus o fin de periodo de seguimiento).

La media global del tiempo fue 30,94 meses, SD 24,36, mediana 24,00, rango 3,00-105,00 (figura 102).

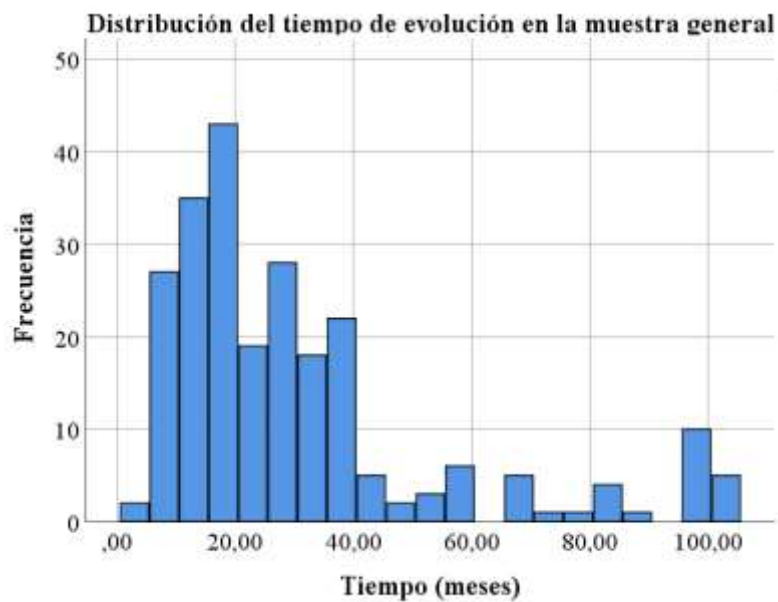


Figura 102. Tiempo de evolución en la totalidad de los individuos.

La tabla 134 y la figura 103 muestran el tiempo de evolución total de hormonoterapia administrada a los GA y GB, siendo este inferior de forma significativa en el GA ( $p=0,022$ ).

Grupo	Tiempo de evolución, media	SD	Mediana	Rango
GA	28,50	21,70	23,50	3,00-98,00
GB	37,96	29,88	29,00	13,00-105,00

Tabla 134. Tiempo de evolución de hormonoterapia en GA y GB.



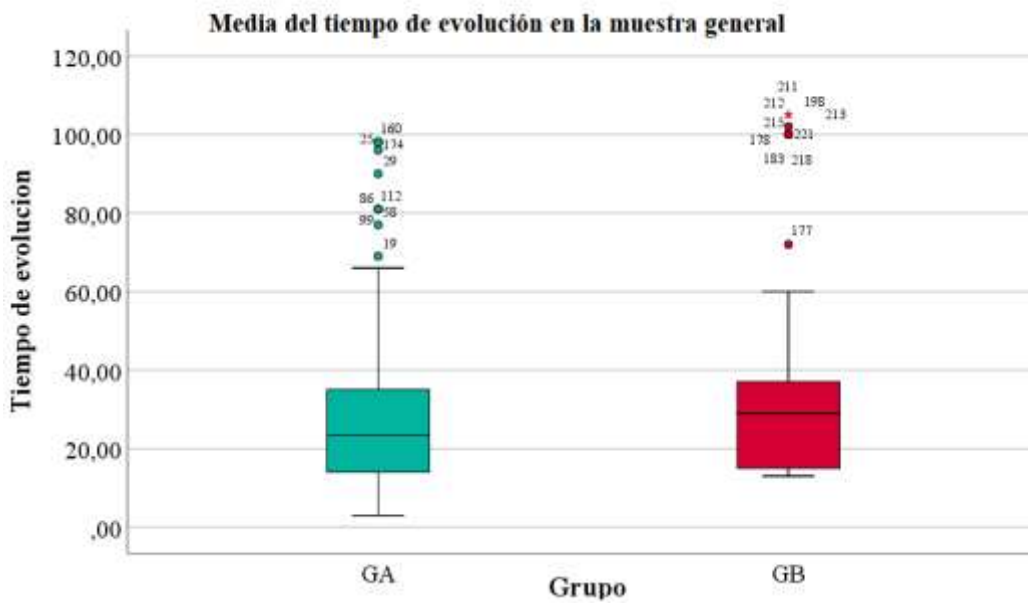


Figura 103. Media del tiempo de evolución en GA y GB.

#### 48. Tiempo de supervivencia cáncer específico.

La media del tiempo de supervivencia fue 63,54 meses, SD 46,97, mediana 46,00, rango 12,00-242,00 (figura 104).

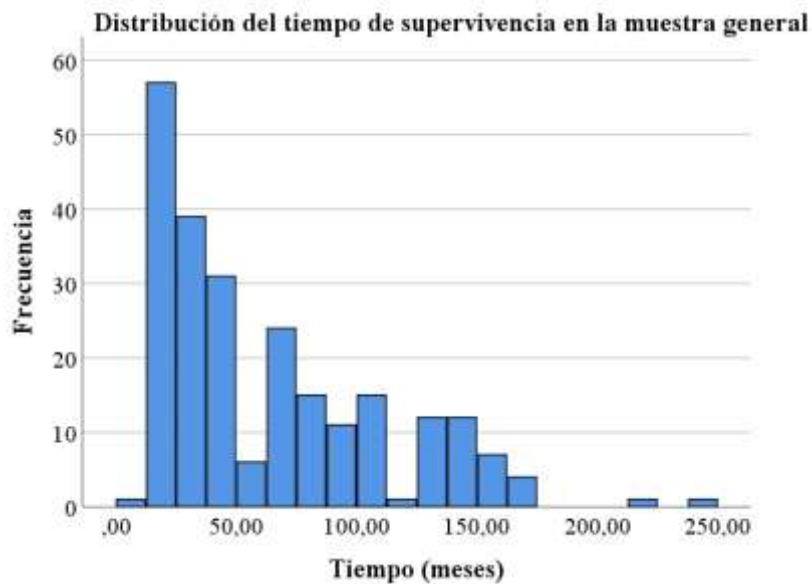


Figura 104. Tiempo de supervivencia en la totalidad de los individuos.

La tabla 135 y la figura 105 muestran el tiempo de supervivencia en GA y GB, siendo este menor en GB ( $p=0,040$ ).

Grupo	Tiempo de supervivencia, media	Sd	Mediana	Rango
GA	66,47	48,03	48,00	12,00-242,00
GB	55,11	43,03	36,00	14,00-161,00

Tabla 135. Tiempo de supervivencia en GA y GB.

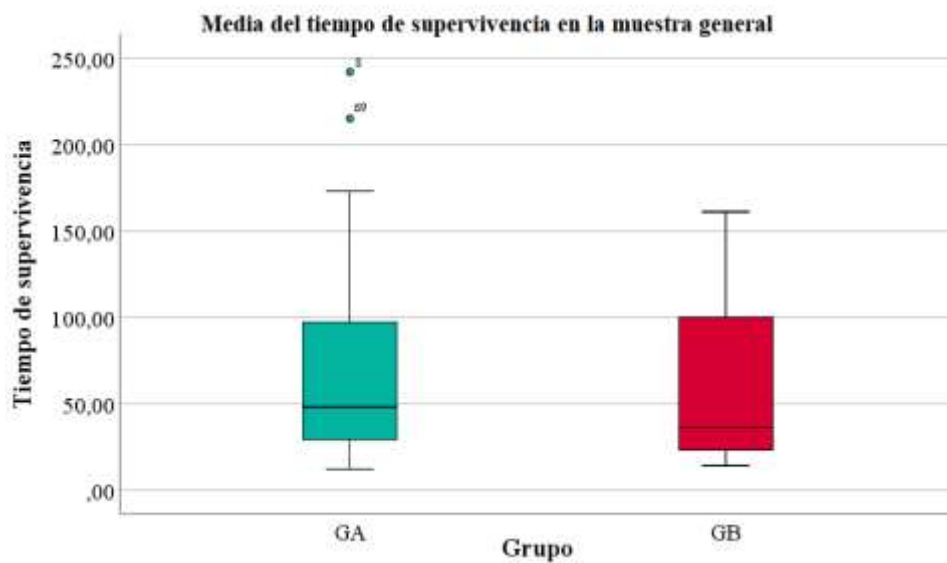


Figura 105. Media del tiempo de supervivencia en GA y GB.

#### 49. Tasa de mortalidad

Al final del periodo de seguimiento han fallecido más los pacientes del GA (65.3 vs 11.9%), Chi cuadrado 55,360,  $p=0,001$ . Tablas 136, 137, 138 y figura 106.

Exitus	GA, n=176	GB, n=67	Total
No	61	59	120
Si	115	8	123
Total	176	67	243

Tabla 136. Distribución de la tasa de mortalidad en GA y GB.

			GA, n=176	GB, n=67	Total
Exitus	No	Recuento	61	59	120
		% dentro de Exitus	50,8%	49,2%	100,0%
		% dentro de Grupo	34,7%	88,1%	49,4%
		% del total	25,1%	24,3%	49,4%
		Residuo corregido	-7,4	7,4	
	Si	Recuento	115	8	123
		% dentro de Exitus	93,5%	6,5%	100,0%
		% dentro de Grupo	65,3%	11,9%	50,6%
		% del total	47,3%	3,3%	50,6%
		Residuo corregido	7,4	-7,4	
Total		Recuento	176	67	243
		% dentro de Exitus	72,4%	27,6%	100,0%
		% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 137. Comparación de la tasa de mortalidad en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Exitus	Grupo con mayor porcentaje
No	B
Si	A

-Porcentaje de la supervivencia en GA y GB.

Exitus	GA	GB
No	50,8%	49,2%
Si	93,5%	6,5%

Tabla 138. Porcentaje de la tasa de mortalidad GA y GB.

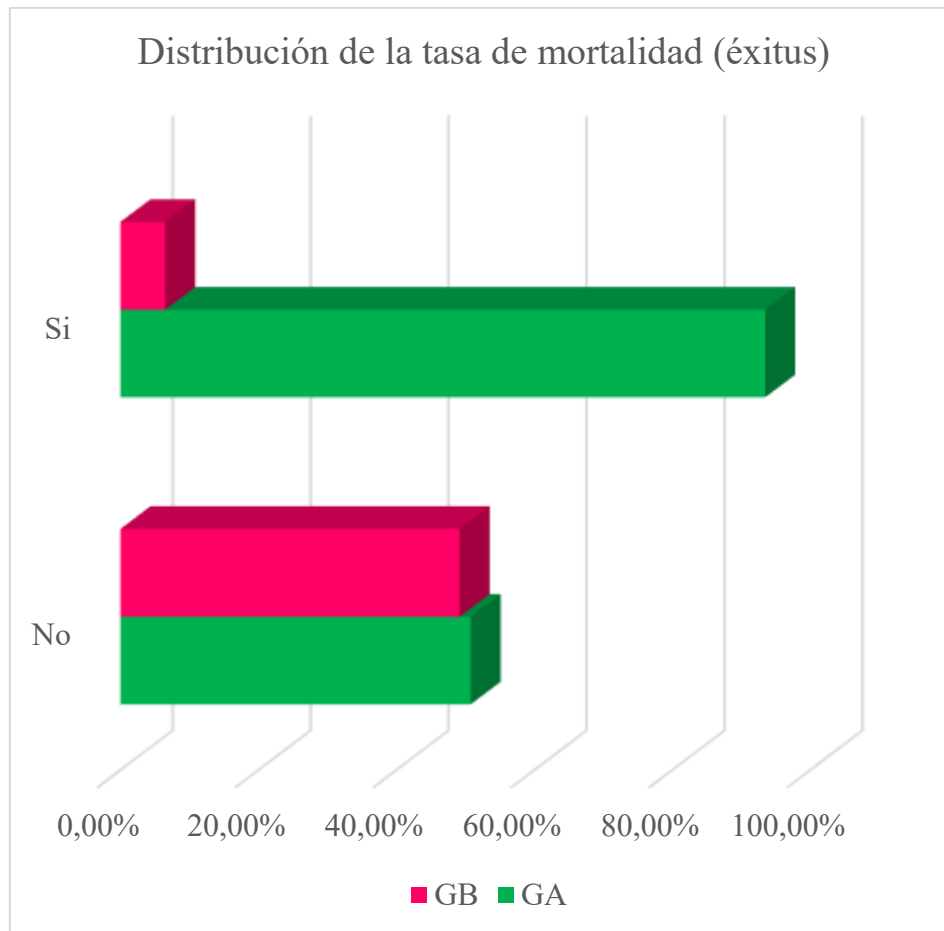


Figura 106. Distribución de la tasa de mortalidad en GA y GB.

### 50. Centros hospitalarios.

No existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de ambos centros (Salamanca - Cádiz), Chi cuadrado 0,125,  $p=0,724$ .

Centro	GA, n=176	GB, n=67	Total
NUHSA	77	31	108
CAUSA	99	36	135
Total	176	67	243

La tabla 139 muestra la distribución de los centros hospitalarios en GA y GB.

			GA, n=176	GB, n=67	Total
Centro	NUHSA	Recuento	77	31	108
		% dentro de Centro	71,3%	28,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	43,8%	46,3%	44,4%
		% del total	31,7%	12,8%	44,4%
		Residuo corregido	-,4	,4	
	CAUSA	Recuento	99	36	135
		% dentro de Centro	73,3%	26,7%	100,0%
		% dentro de Grupo	56,3%	53,7%	55,6%
		% del total	40,7%	14,8%	55,6%
		Residuo corregido	,4	-,4	
Total	Recuento		176	67	243
	% dentro de Centro		72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 140. Comparación de los centros hospitalarios en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Centros hospitalarios	Grupo con mayor porcentaje
<b>NUHSA</b>	A
<b>CAUSA</b>	A

-Porcentaje de los centros hospitalarios en GA y GB.

Centros hospitalarios	GA	GB
<b>NUHSA</b>	71,3%	28,7%
<b>CAUSA</b>	73,3%	26,7%

Tabla 141. Porcentaje de los centros hospitalarios en GA y GB.

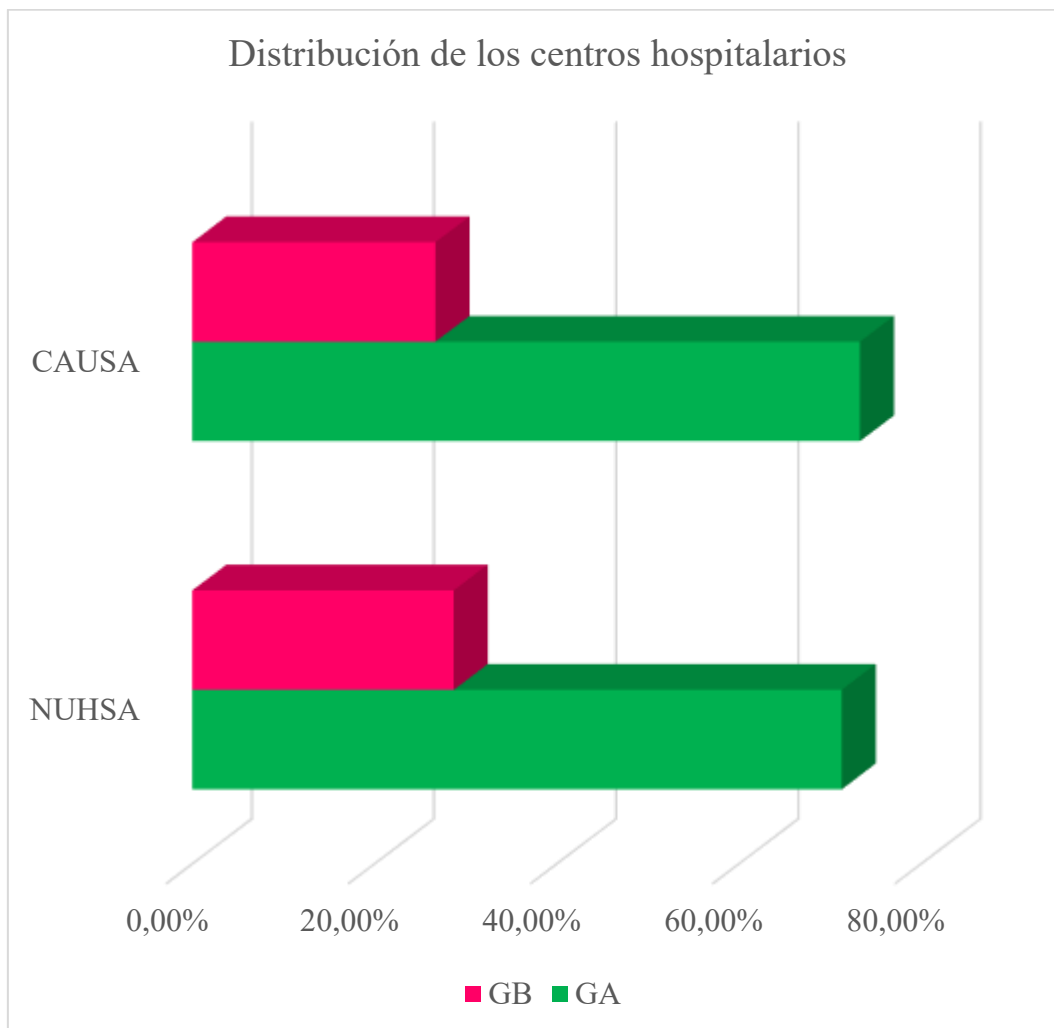


Figura 107. Distribución de los centros hospitalarios en GA y GB.

### 51. Diagnósticos secundarios (DDSS).

Dentro de los diagnósticos secundarios de los individuos de ambos grupos, existieron diferencias significativas (Chi cuadrado 31,451,  $p= 0,001$ ). En el grupo A podemos encontrar con más frecuencia HTA, IAM, alteraciones del ritmo cardíaco, alteraciones metabólicas, dislipemia, diabetes tipo II y trastornos neurológicos. En el caso del grupo B son más frecuentes los trastornos respiratorios, traumatológicos y del estado de ánimo (ansiedad - depresión) (tablas 142, 143, 144 y figura 108).

Diagnósticos secundarios	GA, n=176	GB, n=67	Total
HTA	83	20	103
IAM	26	6	32
Alteraciones del ritmo	37	11	48
Metabólico	55	8	63
Dislipemia	64	15	79
DM2	37	13	50
Respiratorio	21	8	29
Traumatológico	18	22	40
Neurológico	18	3	21
Ansiedad	27	12	39
Depresión	6	3	9
Otros	17	5	22
Total	409	126	535

Tabla 142. Distribución de los diagnósticos secundarios en GA y GB.

\*HTA: Hipertensión arterial

\*IAM: Infarto agudo miocardio

DDSS		GA, n=176	GB, n=67	Total
HTA	Recuento	83	20	103
	% dentro de DDSS	80,6%	19,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	20,3%	15,9%	19,3%
	% del total	15,5%	3,7%	19,3%
	Residuo corregido	1,1	-1,1	
IAM	Recuento	26	6	32
	% dentro de DDSS	81,3%	18,8%	100,0%
	% dentro de Grupo	6,4%	4,8%	6,0%
	% del total	4,9%	1,1%	6,0%
	Residuo corregido	,7	-,7	
Alteraciones del ritmo	Recuento	37	11	48
	% dentro de DDSS	77,1%	22,9%	100,0%
	% dentro de Grupo	9,0%	8,7%	9,0%
	% del total	6,9%	2,1%	9,0%
	Residuo corregido	,1	-,1	
Metabólico	Recuento	55	8	63
	% dentro de DDSS	87,3%	12,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	13,4%	6,3%	11,8%
	% del total	10,3%	1,5%	11,8%
	Residuo corregido	2,2	-2,2	
Dislipemia	Recuento	64	15	79
	% dentro de DDSS	81,0%	19,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	15,6%	11,9%	14,8%
	% del total	12,0%	2,8%	14,8%
	Residuo corregido	1,0	-1,0	
DM2	Recuento	37	13	50
	% dentro de DDSS	74,0%	26,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	9,0%	8,3%	9,3%
	% del total	6,9%	2,4%	9,3%



	Residuo corregido	-,4	,4	
Respiratorio	Recuento	21	8	29
	% dentro de DDSS	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	5,1%	6,3%	5,4%
	% del total	3,9%	1,5%	5,4%
	Residuo corregido	-,5	,5	
Traumatológico	Recuento	18	22	40
	% dentro de DDSS	45,0%	55,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	4,4%	17,5%	7,5%
	% del total	3,4%	4,1%	7,5%
	Residuo corregido	-4,9	4,9	
Neurológico	Recuento	18	3	21
	% dentro de DDSS	85,7%	14,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	4,4%	2,4%	3,9%
	% del total	3,4%	0,6%	3,9%
	Residuo corregido	1,0	-1,0	
Ansiedad	Recuento	27	12	39
	% dentro de DDSS	69,2%	30,8%	100,0%
	% dentro de Grupo	6,6%	9,5%	7,3%
	% del total	5,0%	2,2%	7,3%
	Residuo corregido	-1,1	1,1	
Depresión	Recuento	6	3	9
	% dentro de DDSS	66,7%	33,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	1,5%	2,4%	1,7%
	% del total	1,1%	0,6%	1,7%
	Residuo corregido	-,7	,7	
Otros	Recuento	17	5	22
	% dentro de DDSS	77,3%	22,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	4,2%	4,0%	4,1%
	% del total	3,2%	0,9%	4,1%

	Residuo corregido	,1	-,1	
Total	Recuento	409	126	535
	% dentro de DDSS	76,4%	23,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	76,4%	23,6%	100,0%

Tabla 143.Comparación de los diagnósticos secundarios en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Diagnósticos secundarios	Grupo con mayor porcentaje
HTA	A
IAM	A
Alteraciones del ritmo	A
Metabólico	A
Dislipemia	A
DM2	A
Respiratorio	B
Traumatológico	B
Neurológico	A
Ansiedad	B
Depresión	B
Otros	A

-Porcentaje de diagnósticos secundarios en GA y GB.

Diagnósticos secundarios	GA	GB
HTA	80,6%	19,4%
IAM	81,3%	18,8%
Alteraciones del ritmo	77,1%	22,9%
Metabólico	87,3%	12,7%
Dislipemia	81,0%	19,0%
DM2	74,0%	26,0%
Respiratorio	72,4%	27,6%

Traumatológico	45,0%	55,0%
Neurológico	85,7%	14,3%
Ansiedad	69,2%	30,8%
Depresión	66,7%	33,3%
Otros	77,3%	22,7%

Tabla 144. Porcentaje de distribución de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB.

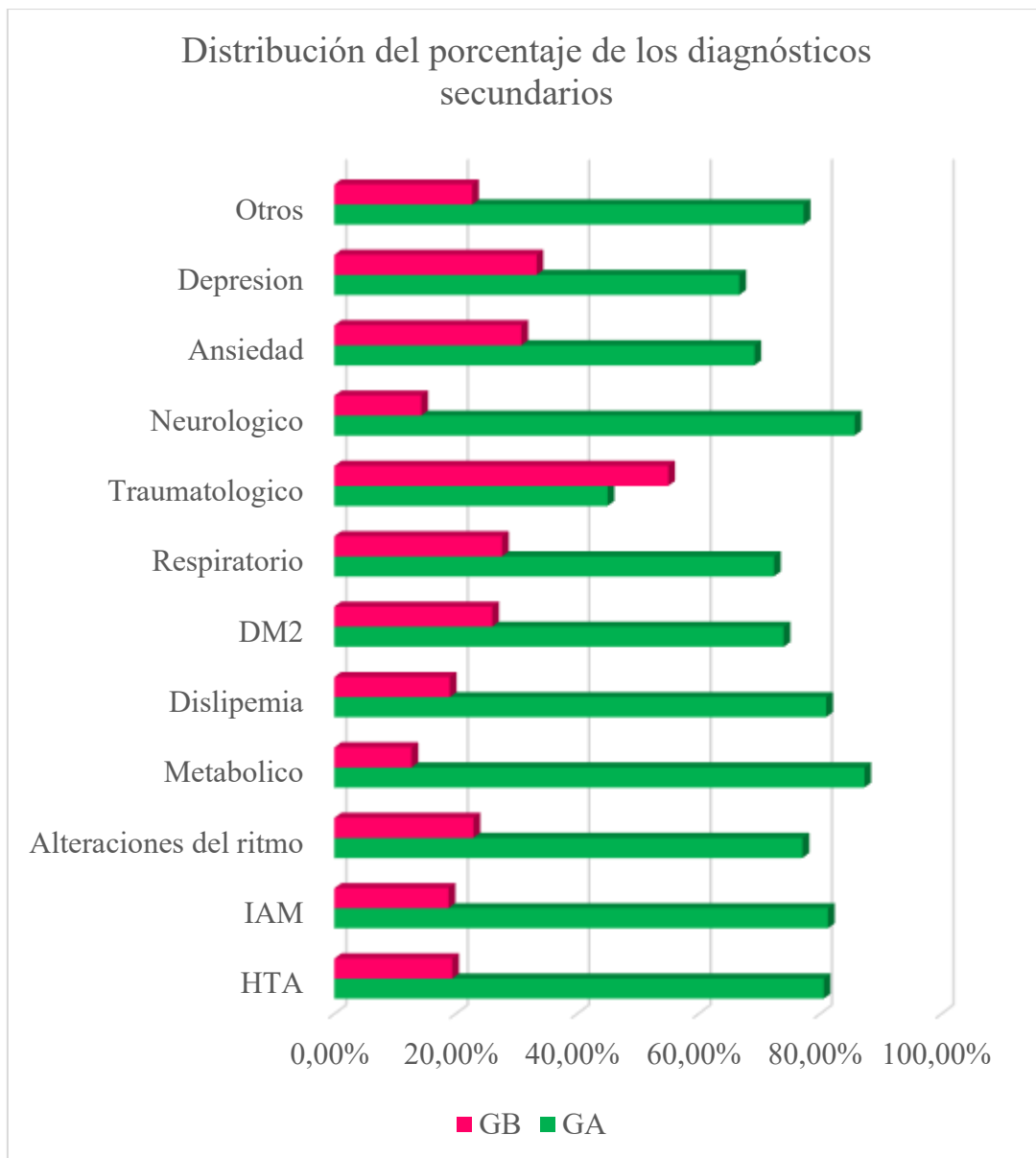


Figura 108. Distribución del porcentaje de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB.

## 52. Antecedentes quirúrgicos.

No existen diferencias significativas en cuanto a antecedentes quirúrgicos entre ambos grupos (Chi cuadrado 3,771,  $p=0,052$ ). Tablas 145, 146, 147 y figura 109.

Quirúrgicos	GA, n=176	GB, n=67	Total
Abdominal	33	7	40
Pelviano	30	17	47
Total	63	24	87

Tabla 145. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB.

Quirúrgicos		GA, n=176	GB, n=67	Total
Abdominal	Recuento	33	7	40
	% dentro de Quirúrgicos	82,5%	17,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	52,4%	29,2%	46,0%
	% del total	37,9%	8,0%	46,0%
	Residuo corregido	1,9	-1,9	
Pelviano	Recuento	30	17	47
	% dentro de Quirúrgicos	63,8%	36,2%	100,0%
	% dentro de Grupo	47,6%	70,8%	54,0%
	% del total	34,5%	19,5%	54,0%
	Residuo corregido	-1,9	1,9	
Total	Recuento	63	24	87
	% dentro de Quirúrgicos	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	72,4%	27,6%	100,0%

Tabla 146. Comparación de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Quirúrgicos	Grupo con mayor porcentaje
Abdominal	A
Pelviano	B

-Porcentaje de antecedentes quirúrgicos en GA y GB.

Quirúrgicos	GA	GB
Abdominal	82,5%	17,5%
Pelviano	63,8%	36,2%

Tabla 147. Porcentaje de distribución de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición en GA y GB.

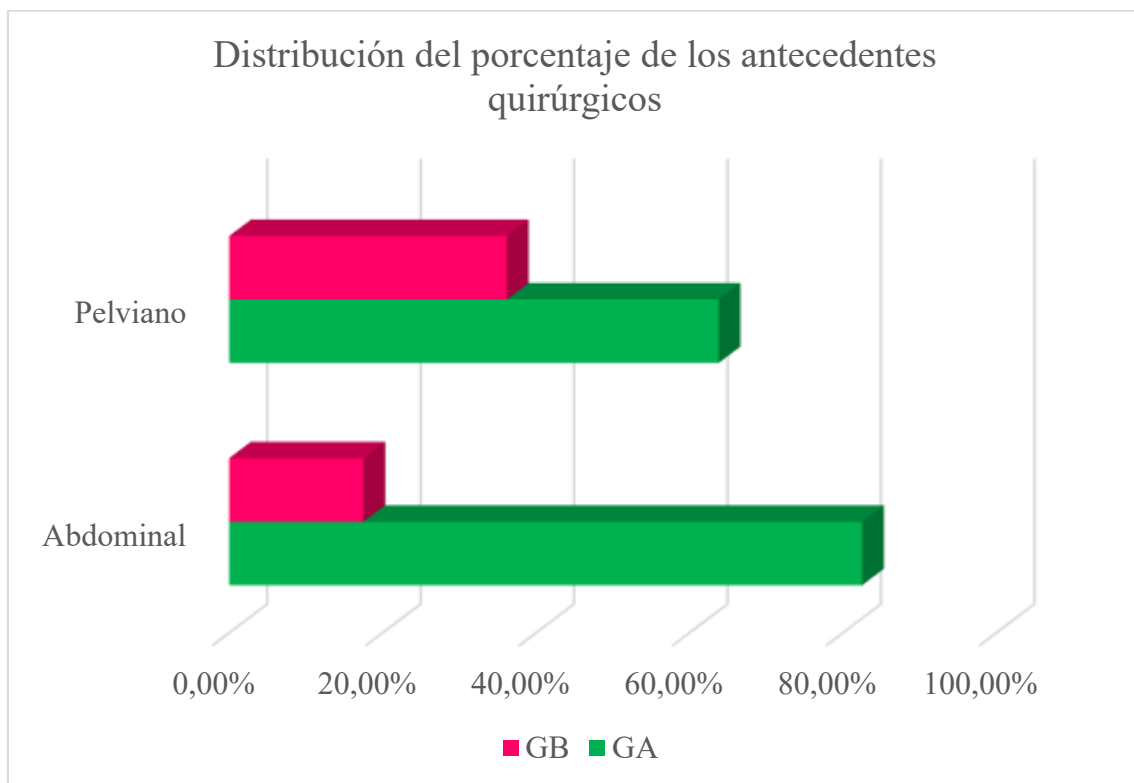


Figura 109. Distribución del porcentaje de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición en GA y GB.

### 53.Tratamientos concomitantes.

Encontramos diferencias significativas entre los fármacos concomitantes administrados en cada grupo de individuos (Chi cuadrado 37,975,  $p= 0,00015$ ). En el GA son más frecuentes: diuréticos, hipolipemiantes, otros antidiabéticos distintos a metformina, alfabloqueantes, antihistamínicos, benzodiazepinas y ácido acetilsalicílico. En el GB son más frecuentes: Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA2), metformina, inhibidores de bomba de protones, analgésicos de tipo I y tipo II.

Tratamientos concomitantes	GA, n=176	GB, n=67	Total
ARA 2	17	9	26
Diurético	33	11	44
IECA	29	10	39
Hipolipemiante	62	7	69
Metformina	21	10	31
Otros antidiabéticos	12	2	14
Alfa bloqueantes	31	10	41
AH2	4	1	5
IBP	100	38	138
BZD	43	8	51
Analgésico nivel 1	32	32	64
Analgésico nivel 2	31	11	42
AAS	26	3	29
Total	441	152	593

Tabla 148. Distribución de los tratamientos concomitantes en GA y GB.

\*AH2: Antihistamínicos

\*IBP: Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol.

\*AAS: Acido acetilsalicílico

Tratamientos concomitantes		GA, n=176	GB, n=67	Total
ARA 2	Recuento	17	9	26
	% dentro de Tratamientos concomitantes	65,4%	34,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	3,9%	5,9%	4,4%
	% del total	2,9%	1,5%	4,4%
	Residuo corregido	-1,1	1,1	
Diurético	Recuento	33	11	44
	% dentro de Tratamientos concomitantes	75,0%	25,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	7,5%	7,2%	7,4%
	% del total	5,6%	1,9%	7,4%
	Residuo corregido	,1	-,1	
IECA	Recuento	29	10	39
	% dentro de Tratamientos concomitantes	74,4%	25,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	6,6%	6,6%	6,6%
	% del total	4,9%	1,7%	6,6%
	Residuo corregido	,0	,0	
Hipolipemiente	Recuento	62	7	69
	% dentro de Tratamientos concomitantes	89,9%	10,1%	100,0%
	% dentro de Grupo	14,1%	4,6%	11,6%
	% del total	10,5%	1,2%	11,6%
	Residuo corregido	3,1	-3,1	
Metformina	Recuento	21	10	31
	% dentro de Tratamientos concomitantes	67,7%	32,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	4,8%	6,6%	5,2%
	% del total	3,5%	1,7%	5,2%
	Residuo corregido	-,9	,9	
Otros antidiabéticos	Recuento	12	2	14
	% dentro de Tratamientos concomitantes	85,7%	14,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	2,7%	1,3%	2,4%
	% del total	2,0%	0,3%	2,4%
	Residuo corregido	1,0	-1,0	
Alfa bloqueantes	Recuento	31	10	41
	% dentro de Tratamientos concomitantes	75,6%	24,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	7,0%	6,6%	6,9%
	% del total	5,2%	1,7%	6,9%
	Residuo corregido	,2	-,2	
AH2	Recuento	4	1	5
	% dentro de Tratamientos concomitantes	80,0%	20,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	0,9%	0,7%	0,8%

	% del total	0,7%	0,2%	0,8%
	Residuo corregido	,3	-,3	
IBP	Recuento	100	38	138
	% dentro de Tratamientos concomitantes	72,5%	27,5%	100,0%
	% dentro de Grupo	22,7%	25,0%	23,3%
	% del total	16,9%	6,4%	23,3%
	Residuo corregido	-,6	,6	
BZD	Recuento	43	8	51
	% dentro de Tratamientos concomitantes	84,3%	15,7%	100,0%
	% dentro de Grupo	9,8%	5,3%	8,6%
	% del total	7,3%	1,3%	8,6%
	Residuo corregido	1,7	-1,7	
Analgésico nivel 1	Recuento	32	32	64
	% dentro de Tratamientos concomitantes	50,0%	50,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	7,3%	21,1%	10,8%
	% del total	5,4%	5,4%	10,8%
	Residuo corregido	-4,7	4,7	
Analgésico nivel 2	Recuento	31	11	42
	% dentro de Tratamientos concomitantes	73,8%	26,2%	100,0%
	% dentro de Grupo	7,0%	7,2%	7,1%
	% del total	5,2%	1,9%	7,1%
	Residuo corregido	-,1	,1	
AAS	Recuento	26	3	29
	% dentro de Tratamientos concomitantes	89,7%	10,3%	100,0%
	% dentro de Grupo	5,9%	2,0%	4,9%
	% del total	4,4%	0,5%	4,9%
	Residuo corregido	1,9	-1,9	
Total	Recuento	441	152	593
	% dentro de Tratamientos concomitantes	74,4%	25,6%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	74,4%	25,6%	100,0%

Tabla 149. Comparación de los tratamientos concomitantes en GA y GB.



-Porcentaje de grupos:

Tratamientos concomitantes	Grupo con mayor porcentaje
ARA 2	B
Diurético	A
IECA	Igual
Hipolipemiente	A
Metformina	B
Otros antidiabéticos	A
Alfa bloqueantes	A
AH2	A
IBP	B
BZD	A
Analgésico nivel 1	B
Analgésico nivel 2	B
AAS	A

2.-Porcentaje de tratamientos concomitantes en GA y GB.

Tratamientos concomitantes	GA	GB
ARA 2	65,4%	34,6%
Diurético	75,0%	25,0%
IECA	74,4%	25,6%
Hipolipemiente	89,9%	10,1%
Metformina	67,7%	32,3%
Otros antidiabéticos	85,7%	14,3%
Alfa bloqueantes	75,6%	24,4%
AH2	80,0%	20,0%
IBP	72,5%	27,5%
BZD	84,3%	15,7%
Analgésico nivel 1	50,0%	50,0%
Analgésico nivel 2	73,8%	26,2%
AAS	89,7%	10,3%

Tabla 150. Porcentaje de distribución de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB.

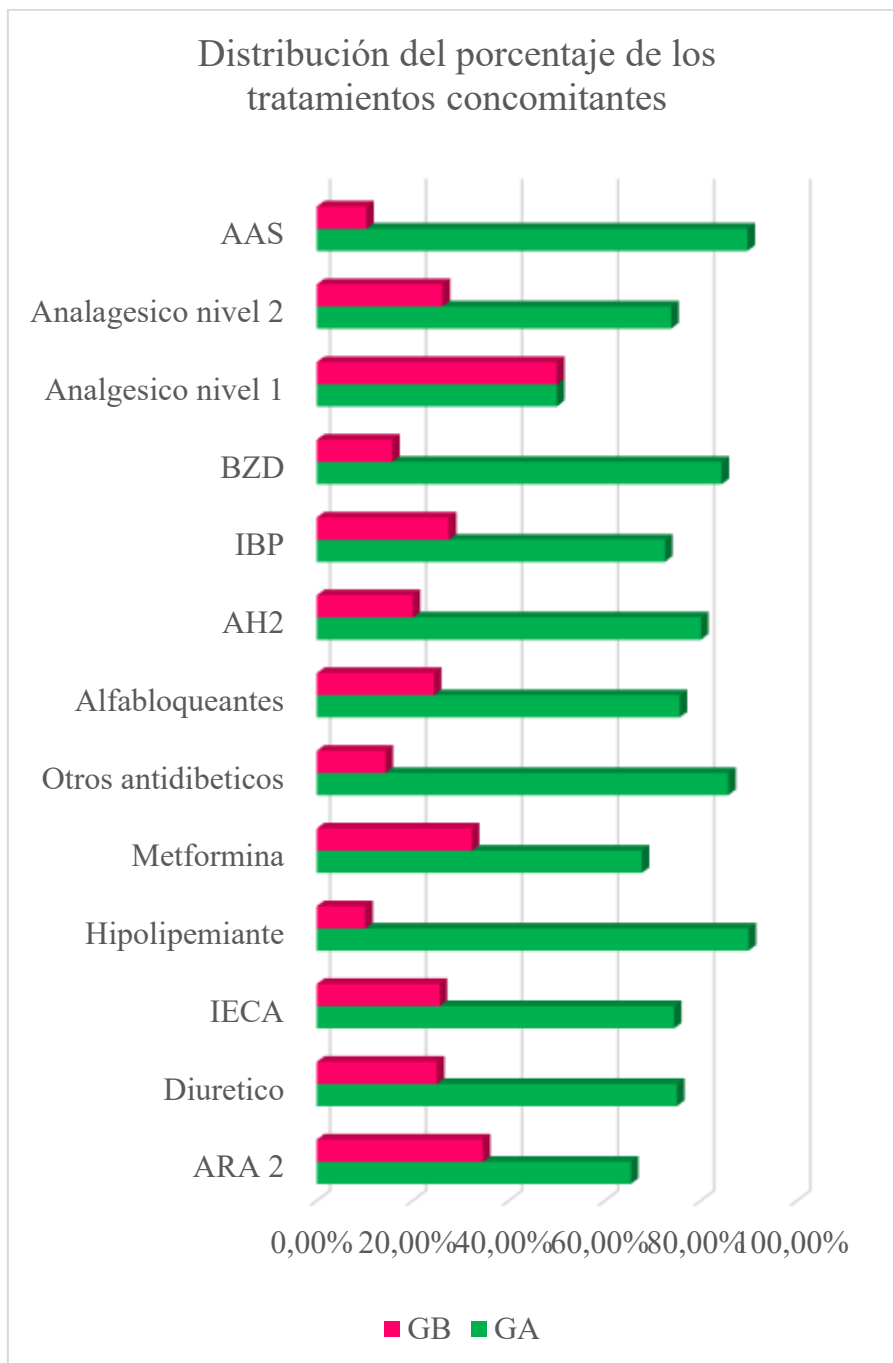


Figura 110. Distribución del porcentaje de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB.

#### 54.Hábitos tóxicos.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los hábitos tóxicos más frecuentes entre los distintos grupos (Chi cuadrado 8,024,  $p= 0,046$ ). En el GA, los individuos son más fumadores o lo han sido (exfumadores), mientras que en el GB es más frecuente la ausencia de hábitos tóxicos. Tablas 151, 152, 153 y figura 111.

Tóxicos	GA, n=176	GB, n=67	Total
Fumador	19	4	23
Exfumador	56	9	65
Bebedor	15	5	20
Ninguno	94	43	137
Total	184	61	245

Tabla 151. Distribución de los hábitos tóxicos en GA y GB.

Tóxicos		GA, n=176	GB, n=67	Total
Fumador	Recuento	19	4	23
	% dentro de Tóxicos	82,6%	17,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	10,3%	6,6%	9,4%
	% del total	7,8%	1,6%	9,4%
	Residuo corregido	,9	-,9	
Exfumador	Recuento	56	9	65
	% dentro de Tóxicos	86,2%	13,8%	100,0%
	% dentro de Grupo	30,4%	14,8%	26,5%
	% del total	22,9%	3,7%	26,5%
	Residuo corregido	2,4	-2,4	
Bebedor	Recuento	15	5	20
	% dentro de Tóxicos	75,0%	25,0%	100,0%
	% dentro de Grupo	8,2%	8,2%	8,2%
	% del total	6,1%	2,0%	8,2%
	Residuo corregido	,0	,0	
Ninguno	Recuento	94	43	137
	% dentro de Tóxicos	68,6%	31,4%	100,0%
	% dentro de Grupo	51,1%	70,5%	55,9%
	% del total	38,4%	17,6%	55,9%
	Residuo corregido	-2,6	2,6	
Total	Recuento	184	61	245
	% dentro de Tóxicos	75,1%	24,9%	100,0%
	% dentro de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	75,1%	24,9%	100,0%

Tabla 152.Comparación de los hábitos tóxicos en GA y GB.

-Porcentaje de grupos:

Tóxicos	Grupo con mayor porcentaje
Fumador	A
Exfumador	A
Bebedor	igual
Ninguno	B

-Porcentaje de hábitos tóxicos en GA y GB.

Tóxicos	GA	GB
Fumador	82,6%	17,4%
Exfumador	86,2%	13,8%
Bebedor	75,0%	25,0%
Ninguno	68,6%	31,4%

Tabla 153. Porcentaje de distribución de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB.

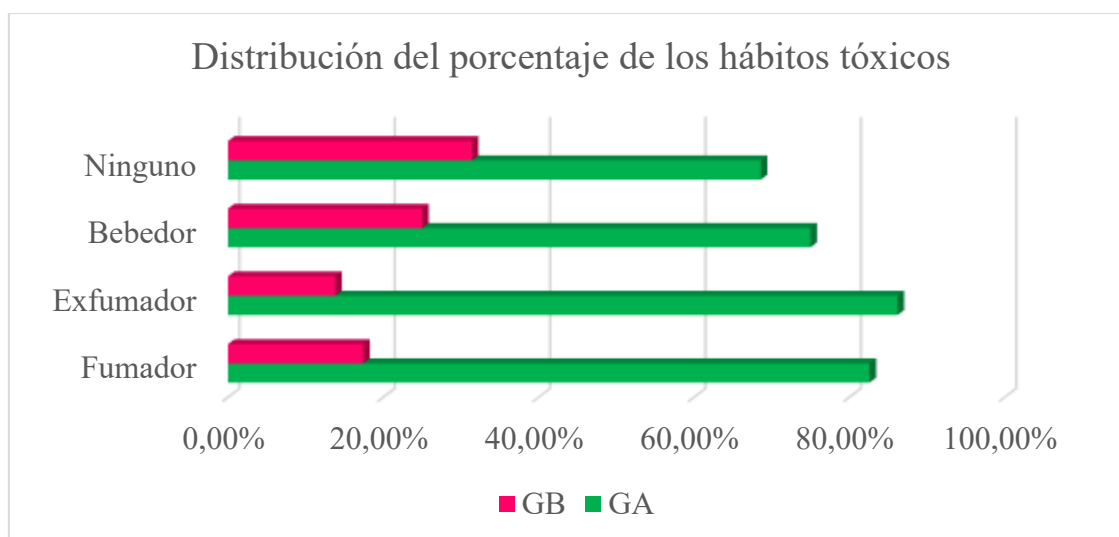


Figura 111. Distribución del porcentaje de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB.

## **55. Análisis multivariante.**

Los métodos Biplot son propuestos por Gabriel, K. R. (1971), definiéndolos como una representación gráfica de baja dimensión de una matriz de datos X (con I individuos y J variables), señalando así una matriz multivariante con técnicas factoriales, reducción de la dimensionalidad y la descomposición de valores y vectores para una representación conjunta (361).

El análisis multivariante se ha realizado usando la tecnología HJ-Biplot (362).

En las figuras 113 y 114 se observa las variables que identifican mejor cada uno de los grupos, los individuos del grupo de progresión (puntos verdes, para el GA) y los individuos del grupo de no progresión a CPRC (puntos rosados, para el GB).

Las variables que definen mejor a cada grupo y que se observaran en los ejes: El eje 1 del análisis de componentes principales explica 20,55% de la varianza, el eje 2 absorbe 32,39%, determinando el segundo eje, el mejor plano para la representación de máxima calidad de filas y columnas (individuos y variables).

Se puede identificar que las variables que mejor representan al grupo de progresión (GA) son: PSA al diagnóstico, PSA basal al inicio de la hormonoterapia, PSA a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, PSA al diagnóstico de la metástasis, hemoglobina basal y a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, fosfatasa alcalina a los 12 meses del inicio de la hormonoterapia, LDH basal y a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, tiempo total de evolución de hormonoterapia y tiempo de supervivencia cáncer específico (figura 112)

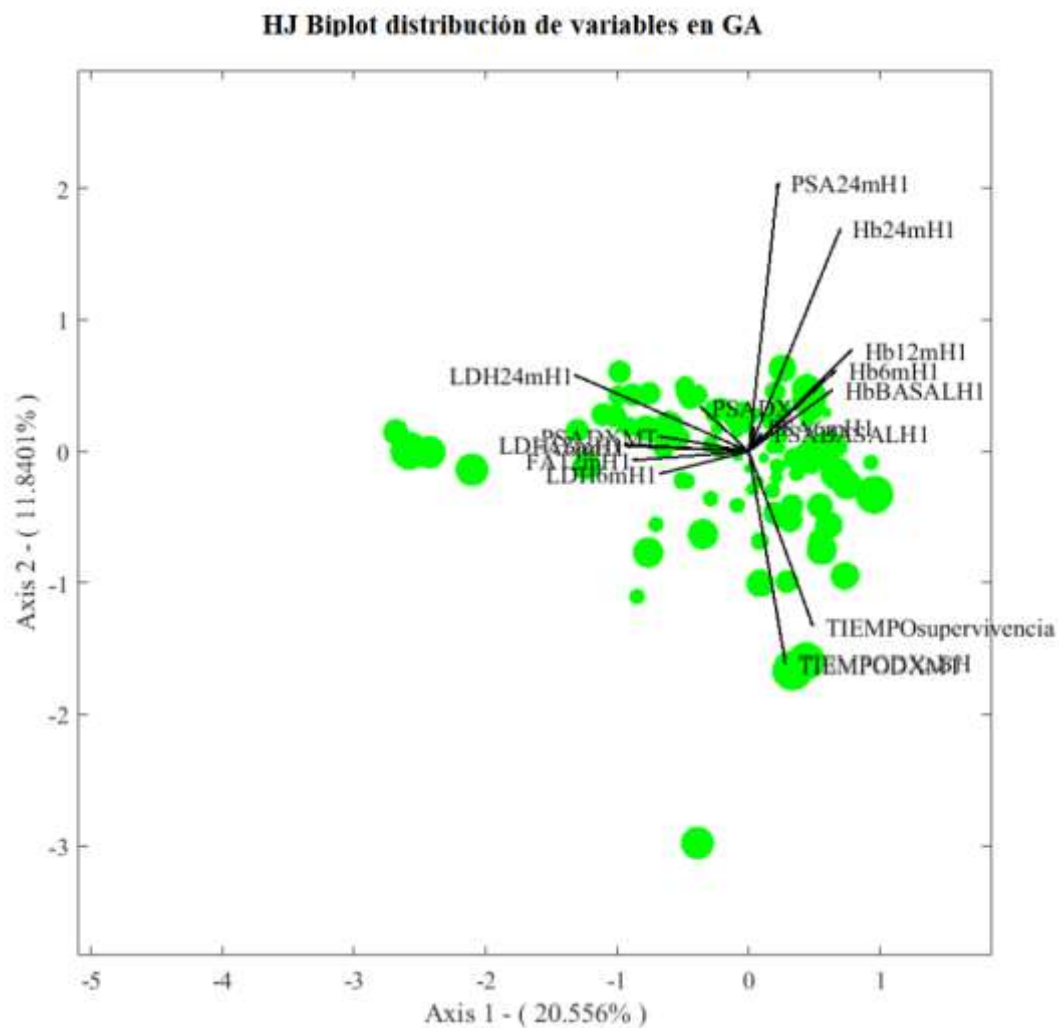


Figura 112.-HJ-Biplot distribución de variables en el grupo de progresión GA.

En la figura 113 se puede identificar que las variables PSA al diagnóstico, PSA basal al inicio de la hormonoterapia, PSA a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, hemoglobina basal y a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, LDH a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia representan mejor al grupo de no progresión a CPRC (GB)

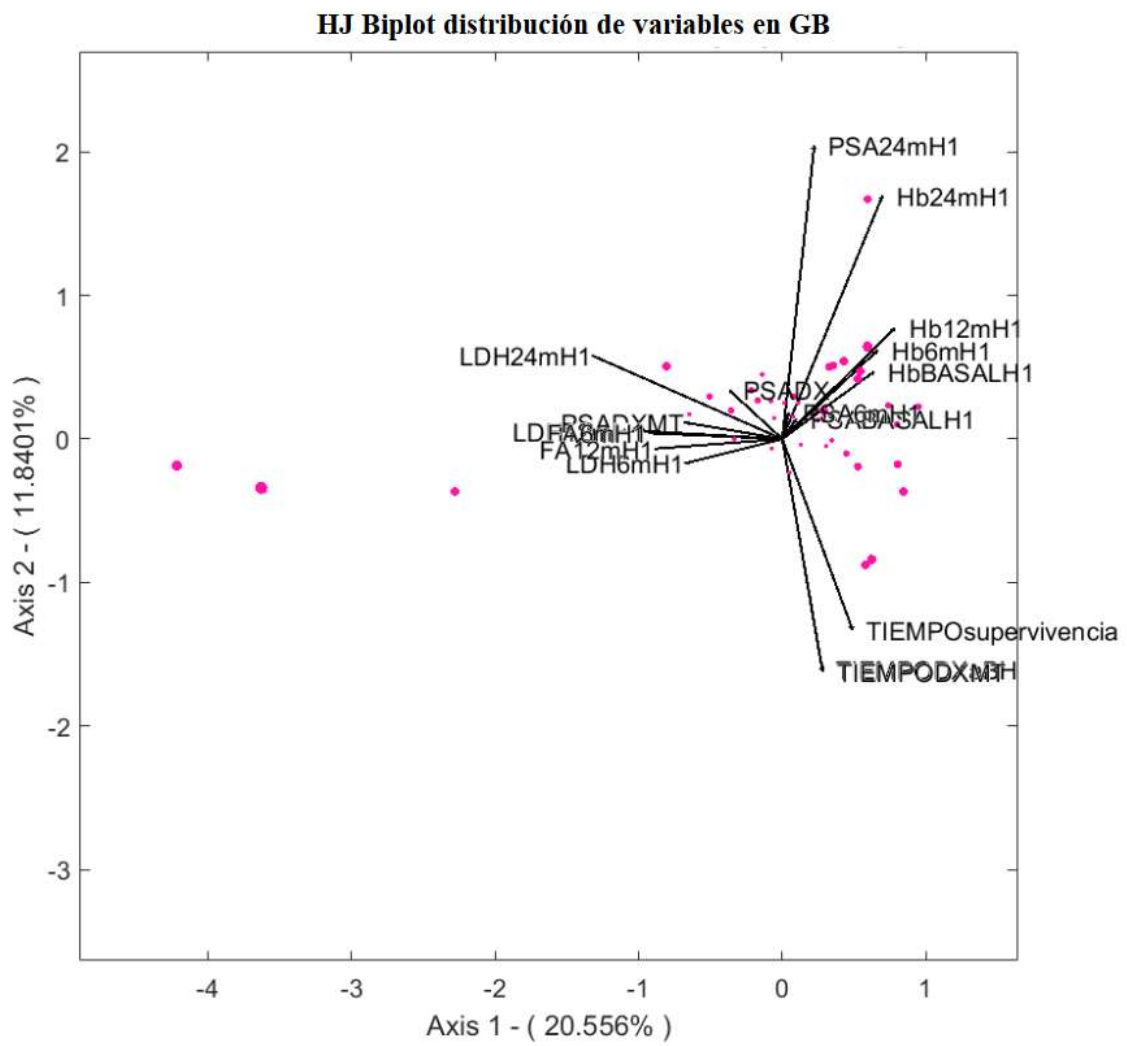


Figura 113.-HJ-Biplot distribución de variables en el grupo de progresión GB.





## **V.DISCUSIÓN**



El cáncer de próstata es una patología prevalente. Es el cáncer sólido más común en varones, de ahí la importancia de un adecuado diagnóstico y tratamiento. Los nuevos métodos diagnósticos-terapéuticos, así como las nuevas técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas logran una detección temprana del cáncer de próstata en nuestra población con un adecuado control de la enfermedad y buenos resultados oncológicos y funcionales, prolongando así la historia natural del cáncer. El empleo de nuevas técnicas diagnósticas, como el uso de imágenes más modernas, logra la detección del cáncer de próstata en su momento correcto intentando evitar errores de sobrediagnóstico y sobretratamiento. No obstante existe tanto cáncer de próstata indolente que se beneficiará de una vigilancia activa u observación, como otros estadios, donde el tratamiento activo con técnicas actualmente mejoradas, logran un aumento de supervivencia con una adecuada seguridad.

En el cáncer de próstata localizado, es conocido que existen variables al diagnóstico, que sirven para definir aquellos pacientes con posibilidad elevada de curación tras tratamiento radical. Del mismo modo, los hallazgos anatomopatológicos junto con otros descritos en la mayoría de estudios realizados, son predictores de recidiva bioquímica, de supervivencia y de la necesidad de un posible tratamiento de rescate posterior. Es por ello que estos pacientes son encuadrados en subgrupos en función de los factores de riesgo conocidos (PSA, Gleason y estadio tumoral entre otros), así como factores biológicos que definirían el pronóstico de la enfermedad. Esta misma información no es tan conocida en etapas de la enfermedad más avanzadas como es la fase metastásica hormonosensible o resistente a la castración, es decir, no existe una clasificación pronóstica universalmente aceptada para los pacientes con cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico (CPMHS) tratados con terapia de privación de andrógenos (TDA).

Como hemos observado, disponemos de una gran variedad de clasificaciones de grupos pronósticos disponibles con distintas variables empleadas. Por desgracia ninguna de ellas actualmente está validada por instituciones oficiales en etapas avanzadas del cáncer de próstata. No disponemos de ninguna clasificación que aúne todas las variables que conocemos y sabemos, son importantes para la evolución de nuestros pacientes. A su vez, los trabajos relacionados con los factores pronósticos en la fase metastásica

hormonosensible son escasos, por lo que nos vemos obligados a adaptar la información disponible de otras etapas a la fase que nos ocupa.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad en la profundidad y la duración de la respuesta hormonal y la historia natural del cáncer de próstata avanzado, los biomarcadores son claramente necesarios. No sólo para personalizar mejor la terapia, sino también para enfocar y acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos para los pacientes que no están destinados a responder bien a TDA estándar. Un biomarcador pronóstico es uno que se correlaciona con el resultado, independiente de los efectos del tratamiento; incluyendo el estado basal, estadio, la puntuación de Gleason y el PSA. Un biomarcador predictivo proporciona información acerca de la probabilidad de beneficio o toxicidad de un tratamiento específico (351). Los factores pronósticos se pueden utilizar para guiar las decisiones terapéuticas y mantener una especial vigilancia en los pacientes que preveemos que puedan tener una peor respuesta a tratamiento y por lo tanto un peor pronóstico. La identificación de un biomarcador pronóstico de bajo coste y fácil de emplear sería muy útil para definir subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo y para el desarrollo de directrices basadas en la estratificación del riesgo en el CPMHS.

Clásicamente estas etapas posteriores a la fase localizada, se habían homogeneizado, de forma que tan solo disponíamos de terapia de deprivación androgénica para su tratamiento. Esto disminuía la importancia de conocer más información dada la ausencia de práctica clínica de este conocimiento. No todos los cánceres de próstata metastásicos se comportan de igual modo. Aunque los pacientes se encuentren en esta misma fase, cada paciente tiene particularidades, tanto de la enfermedad como clínicas que lo hacen distinto a los demás. Actualmente estamos experimentando una revolución terapéutica con todas las opciones farmacológicas que se están investigando en los últimos años, y que tienen un gran impacto en nuestra práctica clínica habitual. No podemos hacer un correcto uso de ellas si no disponemos del conocimiento necesario para individualizar y elegir la mejor opción para cada paciente. He ahí el fundamental papel de los distintos factores pronósticos de estas etapas de la enfermedad y que nos ayudan a tomar la decisión más adecuada en cada caso. En este trabajo nos centraremos en la fase hormonosensible metastásica, ya que es la etapa más

desconocida hasta la fecha al ser la última que ha experimentado este desarrollo terapéutico.

La tasa de supervivencia para el cáncer de próstata localizado en Europa a los 5 años es del 83% (13). La supervivencia media de los pacientes con metástasis recién diagnosticadas es de aproximadamente 42 meses (363), sin embargo cuando se diagnostica desde su inicio como metastásico, esta tasa de supervivencia a los cinco años cae al 32% (364). La población metastásica es heterogénea, ya que puede proceder de un estadio localizado con tratamiento primario o debutar en estadio metastásico. En nuestra muestra recogida (n 247) se han agrupado ambos grupos según se evoluciona a la resistencia a la castración. Se estima que de nuestros pacientes con cáncer de próstata metastásico en tratamiento con hormonoterapia fallecerán a causa de su proceso oncológico hasta el 50.61% de los individuos durante nuestro periodo de seguimiento (mediana 24 meses, SD 24.01, R 12-105 meses).

Existen características individuales que son propias del paciente y otras clínicas que nos vendrán dadas durante el transcurso de la enfermedad. Comenzaremos analizando las características inherentes a los individuos para continuar con las variables que han sido recogidas durante la evolución del proceso oncológico.

## **1.Características de los pacientes**

### **-Edad**

El aumento del riesgo o probabilidad (%) de desarrollar un cáncer en función de la edad es conocido (figura 2) (5). El cáncer de próstata es un tumor muy arraigado a pacientes ancianos, observando un aumento de la incidencia de forma casi exponencial a partir de los 50 años en la raza caucásica (2). Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata están fuertemente relacionadas con la edad, por lo que la mayor incidencia se observa en hombres de edad avanzada (> 65 años) (6). Según GLOBOCAN 2019, la edad estandarizada de diagnóstico es 73.1 años y la tasa de mortalidad 7.4 años más tarde [The Lancet. GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer (365), (366).

En nuestros pacientes hemos observado que la edad media de diagnóstico es de 70.62 años, siendo esto lo esperable (figura 24) según la literatura (6). Al agrupar a nuestros pacientes en función de su edad al diagnóstico y colocar el límite en 65 años tal como hizo el grupo español y ver su posible influencia en la evolución del cáncer (208), no conseguimos encontrar dicha diferencia ( $p= 0.338$ ). Pero si colocamos este límite en 75 años como definición de paciente anciano, hemos podido comprobar la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, de forma que los pacientes menores de 75 años progresaban menos a la resistencia a la castración ( $p= 0.014$ ). De todas las muertes relacionadas con el CP, el 71% ocurre en hombres mayores de 75 años (367), probablemente debido a la mayor incidencia de enfermedad avanzada al diagnóstico y muerte por CP a pesar de las mayores tasas de muerte por otras causas (368), (369), (370). Esto también queda reflejado en el estudio llevado a cabo por Mazzone et al, donde estudian el efecto pronóstico adverso de la edad avanzada respecto a la mortalidad cáncer específica. En él desarrollan un análisis de riesgos multivariados donde observan que los pacientes de edad avanzada presentaban un estadio más agresivo o tenían un mayor riesgo de mortalidad por CP (HR 1,23,  $p <0,001$ ). Por el contrario, también observamos un efecto adverso en la categoría más joven de los pacientes, aunque sin alcanzar el estado de predictor independiente. En consecuencia, parece que ambos extremos de la edad, es decir, el más joven y el mayor, pueden exhibir fenotipos de enfermedad más agresivos (334).

La edad media de fallecimiento por cáncer de próstata en España es de 75 años (2), lo que podría indicar que el grupo A con mayor proporción de pacientes añosos, estuviera más próximo a la progresión en el momento del diagnóstico.

### **-Índice de masa corporal (IMC)**

El sobrepeso y la obesidad son problemas importantes de salud pública tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo (371). Varios estudios que investigan la asociación entre el IMC y el cáncer sugieren que un IMC más alto puede aumentar la incidencia y progresión del cáncer una vez instaurado (372). Pero también hemos de irnos al otro extremo, es decir, existen otros artículos donde aseguran que un

IMC <25 kg / m<sup>2</sup> se asocia con una supervivencia reducida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que recibirán quimioterapia (docetaxel) (HR: 0.349, IC: 0.156-0.782, p = 0.010) (373).

La mediana del IMC total de nuestra muestra fue 28,37 (figura 28), por lo que al menos el 50% de los individuos de la muestra no eran obesos al diagnóstico, siendo este un factor favorable para la supervivencia. El IMC de nuestra muestra fue menor en el grupo que progresó a la resistencia a la castración (Mediana 28.02, Rango 19.23 – 38,43). El rango de este grupo en su límite inferior parece tener valores más alejados del IMC 25, respecto al grupo que no progresa, lo que podría estar de acuerdo con el grupo liderado por el Dr. Cushen.

#### **-Diagnósticos secundarios y tratamientos concomitantes**

Las comorbilidades durante el proceso oncológico pueden condicionar la evolución del paciente, ya sea por una relación directa con la toma de decisión terapéutica del paciente o del facultativo o por su influencia sobre la carcinogénesis del tumor. Por todos es conocido que pacientes que a priori parecen frágiles por su edad, finalmente no lo son al compararlos con pacientes más jóvenes con mayor número de comorbilidades.

Dentro de los diagnósticos secundarios de los individuos de ambos grupos, existieron diferencias significativas (p= 0,001). En el grupo de pacientes que progresan a la resistencia a la castración podemos encontrar con mayor frecuencia HTA, IAM, alteraciones del ritmo cardiaco, alteraciones metabólicas (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia...), diabetes tipo II y trastornos neurológicos (accidentes cerebrovasculares, demencia...). En el caso del grupo B son más frecuentes los trastornos respiratorios (asma, síndrome de apnea del sueño, EPOC...), traumatológicos y del estado de ánimo (ansiedad - depresión) (tablas 143, 144, 145 y figura 108). Por lo que podemos concluir que los pacientes que van a progresar de forma más precoz suelen tener antecedentes personales de patologías cardiacas o relacionadas con el aparato circulatorio, trastornos neurológicos y alteraciones metabólicas que se asocian con las

anteriores patologías y en el caso de los individuos que no progresan encontraremos patologías de menor gravedad.

Disponemos de numerosos estudios que asocian algunas de estas patologías con la carcinogénesis del cáncer de próstata. Di Francesco et al. observa en uno de sus estudios una inflamación sistémica producida por el estrés oxidativo asociado con alteraciones metabólicas y enfermedades cardiovasculares (coronarias y carotídeas) que contribuyen a la progresión del cáncer de próstata y al aumento de la agresividad tumoral (374).

Una de las patologías más estudiadas en este aspecto ha sido la diabetes. Estudios clínicos y genéticos han relacionado el ambiente hiperglucémico con procesos cancerígenos como la apoptosis, estrés oxidativo, daño del ADN e inflamación crónica, que pueden impulsar la agresividad y progresión del cáncer (6). Otros artículos demostraron que los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tenían niveles más altos de insulina (375). El alto nivel de insulina circulante disminuye la producción de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), aumenta el nivel de IGF-1 y aumenta la producción de productos finales de glicación avanzada, que promueven la carcinogénesis (376). En un estudio realizado en población japonesa, evalúan la asociación de la DM con la evolución del pacientes con CP y su asociación con la supervivencia global (213). En ella descubren que niveles altos de glucosa en suero al inicio del estudio (HR 2.12, CI 95% 1.16-3.76; P = 0.015), y el consiguiente diagnóstico de DM (HR 2.07, IC 95% 1.06-3.94; P = 0.034) fueron significativamente asociada con una peor supervivencia después del ajuste por edad, niveles de PSA al diagnóstico, puntuación de Gleason y estadio clínico. Por lo que podemos concluir que pacientes con patologías asociadas al sistema circulatorio juegan con condiciones desfavorables durante el desarrollo del proceso oncológico.

En un estudio llevado a cabo en modelo animal, desarrollan la hipótesis de que el entrenamiento con ejercicios mitiga la atrofia de los músculos cardíacos y esqueléticos inducida por el cáncer de próstata y mejorará la función del ventrículo izquierdo en comparación con sus homólogos sedentarios con tumor, reduciendo así la morbilidad cardiovascular. Los investigadores demuestran que el cáncer de próstata, independientemente del tratamiento contra el cáncer administrado, reduce



significativamente la masa cardíaca y la masa del ventrículo izquierdo, así como las masas del músculo locomotor. Sin embargo, el entrenamiento con ejercicios de intensidad moderada puede mitigar la atrofia del músculo cardíaco y esquelético en pacientes afectos de cáncer de próstata y preservar el fenotipo cardíaco respecto al grupo de pacientes sedentarios (377). De todo ello debemos concluir la gran importancia de mantener activo a pacientes con patologías previas cardiovasculares, como es en nuestra muestra el GA, ya que de ello puede depender reducir el número de eventos cardiovasculares y con ello la supervivencia de nuestros pacientes.

Es conocido que los pacientes oncológicos en comparación con la población general, tienen una mayor prevalencia de depresión y ansiedad (378). En un metanálisis publicado en 2009, ya se evidencia que la depresión predice la mortalidad, pero no progresión del proceso oncológico (379). La atención del cáncer de próstata no debe reducirse a centrarse en el órgano de forma aislada: los efectos secundarios o los efectos adversos tardíos del tratamiento pueden manifestarse sistémicamente y tener una gran influencia en la calidad de vida del paciente. Tener en cuenta la calidad de vida se basa en comprender los valores y las preferencias del paciente para poder formular y discutir propuestas de tratamiento óptimas.

En cuanto a nuestra muestra, encontramos una mayor prevalencia de trastornos del ánimo (ansiedad y depresión) en el grupo de pacientes que no progresaron a la resistencia a la castración. Hinz et al, asegura que una edad más temprana al diagnóstico y recibir radio y/o quimioterapia fueron predictivos de un mayor malestar psicológico, condiciones que se replican en nuestro grupo sin progresión precoz (380).

Si analizamos los fármacos asociados a las anteriores patologías, podemos ver en nuestra muestra como en el GA son más frecuentes: diuréticos, hipolipemiantes, otros antidiabéticos distintos a metformina, alfabloqueantes, antihistamínicos benzodiazepinas y ácido acetilsalicílico. En el GB son más frecuentes: antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA2), metformina, inhibidores de bomba de protones, analgésicos de tipo I y tipo II.

Existen estudios que asocian a metformina, más frecuente en nuestro grupo que no progresa de forma precoz (tablas 150, 151 y figura 110), un posible efecto antineoplásico en el cáncer de próstata. Esto es debido a la reducción de la carcinogénesis asociada a la hiperinsulinemia o mediante efectos directos sobre las células cancerosas al inhibir la infiltración de macrófagos en estas, especialmente los inducidos por la terapia de privación androgénica (TDA) y al inhibir del eje COX2 / PGE2. Este efecto no fue observado con otros antiabéticos orales (381). Estos nos dice que una combinación de TDA con metformina podría ser una estrategia terapéutica más eficaz para el tratamiento del cáncer de próstata (382), (383).

Otros fármacos también estudiados por su alta administración de forma habitual en los pacientes oncológicos, son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Existe una evidencia cada vez mayor del impacto de los AINE sobre el cáncer (6). A nivel celular, los AINE se dirigen a la ciclooxigenasa (COX), en particular a la isoforma 2 (COX-2) que se expresa en células inflamatorias de la próstata y en un precursor del cáncer de próstata. Un metaanálisis reciente que incluyó 20 estudios de observación con un total de 25.768 personas evaluó la eficacia de los AINE para reducir el riesgo de cáncer de próstata (384). Los datos clínicos indicaron que hubo un efecto protector estadísticamente significativo según lo revelado con una reducción del 8%. En nuestro análisis de nuestra población, es más frecuente encontrar estos fármacos en el grupo de individuos que no van a presentar progresión a la resistencia a la castración (analgésico tipo I: 7.3% - GA vs 21.1% - GB; analgésico tipo II: 7.0% - Ga vs 7.2% - GB),  $p=0,00015$ .

En cuanto a los antecedentes quirúrgicos, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0,052$ ), aunque hubo una tendencia a existir un mayor porcentaje de cirugías abdominales en el GA (52.4 vs 29.2) y una mayor proporción de cirugía pélvica en el GB (47.6% vs 70.8%). Tablas 146, 147, 148 y figura 109.

### **-Hábitos tóxicos**

El tabaco está asociado con el desarrollo de características tumorales agresivas y peor pronóstico relacionado con el cáncer (14), (385). Este dato es corroborado en nuestro estudio, ya que la mayoría de los pacientes fumadores (10.3 vs 6.6%) o exfumadores (30.4 vs 14.8%) se encuentran en el grupo de pacientes que progresan a la resistencia a la castración de forma más precoz, mientras que entre los pacientes que no progresaron encontramos el porcentaje más alto de pacientes sin hábitos tóxicos (70.5 vs 51.1%) (tabla 153 y figura 111). Como este impacto negativo parece mantenerse durante al menos 10 años después de dejar de fumar, debemos aconsejar a los hombres que dejen de fumar lo antes posible en el diagnóstico de CP para poder mejorar su pronóstico (17).

### **-Tratamiento primario recibido**

En el grupo de paciente que van a progresar a la resistencia a la castración, la opción más frecuentemente aceptada por los pacientes ha sido la ausencia de tratamiento activo (51%), esto viene dado por una mayor frecuencia de pacientes con edad mayor de 75 años al diagnóstico (40.9 vs 23,9%) y un mayor número de comorbilidades relevantes asociadas (cardiopatía y trastornos circulatorios, HTA, dislipemia y trastornos neurológicos entre otros). En las guías europeas podemos encontrar la gran relevancia de la esperanza de vida a la hora de ofertar tratamiento activo. En la enfermedad localizada, la esperanza de vida superior a 10 años se considera obligatoria para cualquier beneficio del tratamiento local y una mejora en la supervivencia cáncer específica, ya que puede tardar más en hacerse evidente en estos pacientes añosos (17). Todo ello va a repercutir sobre una progresión a la resistencia a la castración más precoz.

La siguiente opción más empleada fue la prostatectomía radical con o sin linfadenectomía en función del riesgo calculado de proliferación nodal (386). A los pacientes les eran ofertados tanto la cirugía como la radioterapia como tratamientos primarios radicales, ya que ambas han demostrado similares tasas de efectividad (17),

pero a menudo era aceptada la cirugía en este grupo con posterior progresión a la resistencia a la castración (23.9% vs 10.4%), mientras que los pacientes que no habían progresado habían recibido un mayor porcentaje de RT (22.4% vs 12.5%) o cirugía y RT - el orden depende la opción empleada previamente - (26.9 vs 12.5%) (tabla 23). El origen de esta decisión puede ser la mayor presencia de extensión locorregional en el grupo B (pacientes con ausencia de progresión). Esta extensión nos obliga a informar a los pacientes de la necesidad de realizar una cirugía más agresiva (sin preservación de haces neurovasculares y linfadenectomía) y con mayor tasa de posibles complicaciones respecto al estadio localizado del cáncer de próstata (387), pudiendo necesitar igualmente TDA o RT complementaria posterior en caso de persistencia de elevación de PSA, N1 o márgenes afectos (R1) tras la cirugía.

Otra razón pueden ser los resultados funcionales esperados de ambas opciones, ya que la disfunción eréctil (aunque prevalente) tiene un impacto mucho menor en la calidad de vida de los pacientes de mayor edad que en los más jóvenes (370), al igual que la incontinencia urinaria. Ambas complicaciones más prevalentes en la opción quirúrgica frente a la radioterapia (91).

## **2.Cáncer de próstata al diagnóstico**

### **-Gleason**

Independientemente de la extensión de la enfermedad, disponemos de unos factores de riesgo que nos determina la probabilidad de recurrencia tras el tratamiento primario en el estadio localizado o localmente avanzado. Su utilidad es poder trazar un plan de seguimiento o tratamiento complementario como puede ser la terapia de deprivación androgénica (TDA) tras el tratamiento radical. Para ello emplearemos el antígeno prostático específico (PSA), grado de Gleason (GS) y TNM. Las células cancerosas se pueden clasificar de Gleason grado 1 (bien diferenciado y de menor riesgo) a Gleason grado 5 (poco diferenciado y de mayor riesgo) (33). La puntuación de Gleason es la suma de los grados de los dos tipos de células más comunes.

Si analizamos el Gleason Score en cada grupo, podemos observar en la tabla 25 y en la figura 33 como este fue ligeramente menor en el GA frente al GB (7.49 vs 7.88 puntos) ( $p=0,018$ ), es decir, encontramos un Gleason menor en los pacientes que si progresan a la resistencia a la castración. A pesar de ser un resultado estadísticamente significativo, no es clínicamente relevante. Esto es debido a que al ser una suma de patrones, es más correcto analizarlo por rangos. El Gleason estratificado nos dice que hay una mayor proporción de pacientes con Gleason score  $\leq 6$  (19.3% - GA vs 4.1% - GB) y 7 (27.8% - GA vs 20.9% - GB) en el GA, frente a 8 (15.3% - GA vs 22.4% - GB), 9 (28.4% - GA vs 35.8% - GB) y 10 (1.7% - Ga vs 6.0% - GB) en el GB, no siendo este análisis significativo ( $p=0,058$ ), por lo que no lo podemos considerar un factor pronóstico adecuado de hormonoresistencia según nuestros resultados.

#### **-PSA al diagnóstico**

La media de PSA al diagnóstico en nuestra muestra total fue 144,67 ng/ml, SD 341,36 (figura 35). Existe cierta controversia sobre la influencia del PSA inicial en la evolución de la enfermedad. En el trabajo realizado por el grupo español (208), se analizan los factores de riesgo para una resistencia a la castración precoz en pacientes afectos de CPMHS. Tras el análisis de 155 pacientes, el PSA al diagnóstico fue mayor en los pacientes con resistencia precoz, con una media de PSA inicial ( $290 \pm 905,1$  ng/ml vs  $519,1 \pm 1437,2$  ng/ml,  $p < 0,001$ ), el PSA nadir tras tratamiento primario ( $15,5 \pm 57,3$  ng/ml vs  $15,9 \pm 23,7$  ng/m,  $p < 0,001$ ), el Gleason (en  $\geq 8$ , HR: 2,11; IC 95%: 1,22-3,65,  $p = 0,006$ ) y estadio T (en T3-T4, HR:2,85; IC 95%: 1,57-5,19,  $p < 0,001$ ).

Según nuestros datos, los pacientes que progresan de forma precoz a CPRC tienen un PSA, analizado como variable cuantitativa, inferior que los pacientes que progresan de forma más tardía (120.39 ng/ml en los pacientes con resistencia precoz vs 208.45 ng/ml en pacientes sin resistencia a la castración) ( $p=0,011$ ), esto puede ser debido a una mayor presencia de debut metastásico en este último grupo de pacientes. Según nuestro análisis, existe una gran desviación típica y rango en estos datos, lo que nos hace tomar con cautela

esta diferencia observada en valores absolutos. La media de PSA en el grupo A fue de 120.39 ng/ml, mientras que en el grupo B fue de 208.45 ng/ml. A pesar de esta diferencia estadísticamente significativa, esta diferencia no es clínicamente relevante, es decir, nuestra actitud ante valores de 120.39 ng/ml y 208.45 ng/ml no va a diferir en la práctica clínica.

Al analizar estos valores de PSA estratificados con un límite de 65ng/ml, vemos que parece existir con mayor frecuencia un PSA inferior a 65ng/ml en el GB (32,8%) y un valor por encima de 65 ng/ml en el GA (73,9%), pero estos datos no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,299$ ), por lo que no podemos considerar el PSA al diagnóstico como un adecuado factor pronóstico en nuestra población.

#### **-TNM, extensión locorregional y grupos de riesgo**

Al estudiar la clasificación TNM al diagnóstico por grupos, podemos ver que en ambos grupos el orden más frecuente de presencia es T2, T3, T1 y por último T4. Pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias de los distintos estadios entre los grupos. Si consideramos extensión locorregional como presencia de T3, T4 o N+ (17), si que observamos una predominancia de extensión locorregional en el GB (32.9% - GA vs 50,0% - GB). Esta será la causa de que los pacientes en este grupo presenten mayor frecuencia de un doble tratamiento primario (cirugía y RT, el orden depende de la primera opción empleada).

Si intentamos reproducir los grupos de riesgo establecidos en el cáncer de próstata localizado para predecir la recidiva tras el tratamiento primario agrupando variables al diagnóstico, tampoco encontramos diferencias significativas ( $p=0.076$ ) al establecer grupos de riesgo de recidiva. Estos grupos aúnan características anteriormente valoradas de forma individual (T y Gleason), de forma que obtengamos bajo riesgo: T1,T2 con Gleason  $\leq 6$  (21.6% - GA vs 14.9% - GB), riesgo intermedio: T1,T2 con Gleason 7, o T3 con Gleason  $< 7$  (29.0% - GA vs 19.4% - GB) y alto riesgo: T1,T2,T3 con Gleason 8-10 o T4 con cualquier Gleason (49.4% - GA vs 65.7% - GB) (17).

## **-Debut metastásico**

El cáncer de próstata metastásico puede presentarse desde el momento del diagnóstico o derivar de un tumor organoconfinado en progresión. Mientras que los hombres que presentan enfermedad metastásica de novo son menos comunes (<10% de los hombres con cáncer de próstata), los pacientes con enfermedad metastásica de novo constituyeron la mayor parte de los pacientes inscritos en los ensayos clínicos sobre cáncer de próstata metastásico hormonosensible (388). De hecho, LATITUDE restringió la inscripción sólo a hombres con enfermedad metastásica recién diagnosticada, los hombres inscritos en STAMPEDE con enfermedad metastásica fueron también en su mayoría de novo: 59% de novo, 3% recurrente en el docetaxel brazo; y 48% de novo, 4% recurrente en el brazo de abiraterona; el resto de los pacientes tenía enfermedad localizada. Solo el 25% de los pacientes en GETUG-AFU15, CHAARTED y ENZAMET eran pacientes con enfermedad metastásica recurrente en quienes la primaria había sido tratada previamente. Aún no se ha determinado si la enfermedad de novo metastásica y metastásica recurrentes son dos entidades distintas, y no se han realizado ensayos clínicos dirigidos a responder si la eficacia de un fármaco en particular es diferente entre estos 2 grupos (230).

Esta diferencia de presencia o no de metástasis al inicio parece tener una importante influencia en la evolución de la enfermedad aunque no existen ensayos publicados con este fin. A través de análisis de subgrupos de ensayos importantes antes enumerados, se ha podido observar que pacientes sin metástasis al diagnóstico tienen 4 años más de supervivencia global frente a los pacientes de debut metastásico (106 meses vs 62 meses). El tiempo de evolución a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) es 4.4 años en pacientes sin metástasis al diagnóstico frente a 1 año si las presentara (214). En el caso del grupo español, disponemos de un estudio de 703 pacientes donde valoraron la respuesta a TDA según grupos de riesgo: 1) tumores clínicamente localizados de riesgo bajo/intermedio; 2) tumores de alto riesgo y localmente avanzados (T3-4); 3) tumores metastásicos (217). Hubo diferencias significativas en el tiempo de resistencia a la castración, que fue menor en el grupo de tumores metastásicos al diagnóstico. 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) (Figura 9).

En nuestra muestra, en los pacientes sin progresión a la resistencia a la castración (grupo B) es más frecuente encontrar un debut metastásico de la enfermedad frente a los pacientes con progresión (80.6 vs 66.5%,  $p=0,031$ ), donde era más frecuente encontrar una progresión desde un tumor organoconfinado. Esta es la causa de un PSA más elevado al diagnóstico del cáncer ( $p=0.011$ ) y un mayor PSA al diagnóstico de la metástasis en el GB frente al grupo de resistencia a la castración, aunque este último dato sin significación estadística (mediana 34.7 ng/ml en GA frente a 31.75 ng/ml en el GB),  $p=0.992$ .

Para describir el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del CP hasta el diagnóstico de las metástasis, nos basamos en un ensayo retrospectivo multicéntrico que recluta pacientes en fase metastásica hormonosensible que habían recibido previamente tratamiento radical primario y observan su tiempo de evolución hasta la fase metastásica (349). Sus resultados son una mejora de la supervivencia global en los pacientes con mayor tiempo de evolución (por año: RR 0,87, IC 95% 0,74-0,99,  $p=0,0025$ ) en pacientes con CPMHS, además de ser un predictor independiente del tiempo hasta CPRCm (por año: RR 0,91 IC 95% 0,84 a 0,99,  $p=0,020$ ). Los hombres con  $\geq 5$  años entre el tratamiento radical y el inicio de TDA en fase metastásica pueden ser candidatos a tratamientos iniciales menos intensos del CPMHS. Este factor actúa de biomarcador clínico, siendo atractivo al no requerir datos adicionales o pruebas costosas. A favor de este mismo factor nos habla el análisis secundario del ensayo SWOG 8894, donde 148 hombres con diagnóstico reciente de CPMHS habían recibido previamente prostatectomía radical como tratamiento primario para la enfermedad localizada. Esos mismos hombres habían mejorado la supervivencia global en comparación con los hombres que no tenían cirugía previa (HR 0,68; IC 95%: 0,53 a 0,89,  $P=0,004$ ) (350).

La media global de los pacientes metastásicos en cuanto al tiempo desde el diagnóstico del cáncer de próstata al diagnóstico de metástasis de nuestra media fue de 18.68 meses. Acorde a los datos hallados en cuanto a una mayor prevalencia de debut metastásico en el GB, encontramos una diferencia con significación estadística en cuanto a este tiempo entre grupos, siendo inferior en el grupo B (21.35 meses – GA vs 11.65 meses - GB), ( $p=0,014$ ). Como es lógico pensar, también hallamos un tiempo menor



desde el diagnóstico del cáncer de próstata al inicio de hormonoterapia en el grupo B (20.43 meses – GA frente a 12.02 meses - GB), aunque sin significación estadística ( $p=0.353$ ).

### **3.Características de las metástasis**

#### **-Volumen metastásico / Oligometástasis**

El volumen de la enfermedad metastásica podría considerarse una de las características de la enfermedad más estudiada, siendo una de las más relevantes a la hora de la elección de tratamiento. El volumen de enfermedad como un predictor potencial fue introducido por CHAARTED y se ha demostrado que es predictivo en un análisis de subgrupos potenciado para el beneficio de la adición de TDA y radioterapia en el cáncer de próstata (17). Esto queda representado además en los últimos grandes ensayos, donde los hombres con enfermedad de gran volumen pueden beneficiarse de cualquiera de las terapias sistémicas, mientras que los hombres con enfermedad de bajo volumen estuvieron más representados en los ensayos que investigaron la enzalutamida y la abiraterona (230). En particular, el ensayo CHAARTED mostró un claro beneficio para los pacientes con una alta carga de enfermedad. Los pacientes con bajo volumen metastásico, según criterios Chaarted (<4 lesiones metastásicas) tenían una media de supervivencia global 25,6 meses (IC del 95%: 21 - 35,7) frente a los pacientes de alto volumen (12,2 meses (95% CI: 9,8 - 14,8)) según el estudio llevado a cabo por Francini et al. (333).

El cáncer oligometastásico define un estado de enfermedad metastásica de bajo volumen (<4 lesiones metastásicas) que parece ser pronósticamente diferente y potencialmente susceptible a diferentes opciones de tratamiento que pueden alterar la trayectoria de la enfermedad en comparación con el cáncer más extendido. Un ejemplo de ello es la terapia local para lesiones metastásicas que puede dar como resultado una supervivencia satisfactoria comparable a la enfermedad no metastásica (273). De esta necesidad de estratificación nace el concepto de oligometástasis. Este estado se diagnostica cada vez más, posiblemente debido a una monitorización más estrecha del

paciente en el marco de ensayos clínicos, una mejor detección de estados de enfermedad cada vez menos limitados por pruebas de imágenes más avanzadas y terapias emergentes que prolongan la supervivencia de los pacientes oncológicos (283). Comparando pacientes que tenían enfermedad localizada, el riesgo de morir fue 2.5 veces mayor para los pacientes que tenían compromiso de los ganglios linfáticos regionales frente a pacientes con enfermedad localizada y 10.1 veces mayor para pacientes que tenían enfermedad a distancia diseminada (272).

Algunos estudios sugieren que la progresión oligometastásica puede estar regulada al menos en parte por alteraciones epigenéticas y potencialmente por microARN (279). MicroARN es un ARN compuesto de 19-22 nucleótidos que regula la expresión génica. Un estudio de muestras tumorales de pacientes oligometastásicos sometidos a radioterapia encontró que aquellos individuos que no desarrollaron polimetástasis ( $\geq$  lesiones metastásicas) exhibían un perfil de microARN diferente, incluida la familia microARN-200. Al mismo tiempo, los datos genómicos emergentes han sugerido diferencias biológicas distintas entre las lesiones metastásicas limitadas y la enfermedad ampliamente diseminada para múltiples cánceres primarios, incluido el de próstata (280), (281), (282). Dichos hallazgos preliminares respaldan la posibilidad de una verdadera biología oligometastásica, distinta de aquella en la que las lesiones clínicamente aparentes son simplemente manifestaciones iniciales de un proceso más extendido.

Los métodos de imagen modernos que usan PET-TC con radiotrazadores específicos de tumor (colina o ligando de antígeno de membrana específico de próstata), y la resonancia magnética de todo el cuerpo con imágenes ponderadas por difusión, permiten una identificación más temprana y precisa de las metástasis. Las terapias dirigidas a metástasis requieren pruebas de imágenes que reconozcan definitivamente la enfermedad oligometastásica para validar su eficacia y monitorizar de manera fiable la respuesta de estas terapias, en particular para que se pueda evitar la morbilidad asociada con el tratamiento inadecuado de la enfermedad posteriormente reconocida como polimetastásica. Si la enfermedad es polimetastásica, la radioterapia estereotáctica y la cirugía de rescate pueden causar toxicidad específica, retrasar el tratamiento sistémico y, en pacientes que progresan rápidamente, incluso podrían ser contraproducentes al dejar sin tratar enfermedad agresiva no detectada. Los métodos de imagen estándar recomendados (gammagrafía ósea y el TC) por las guías tienen una baja precisión

diagnóstica y una baja sensibilidad para el diagnóstico confiable de la enfermedad oligometastásica (42), (285), (286).

Al estudiar la variable cuantitativa del número de metástasis presentes en el momento del diagnóstico de nuestra muestra, podemos ver que existe una mediana total de la muestra de 4 lesiones, siendo este menor en el GB (mediana 1) frente al GA (mediana 4), existiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,000005$ ). Estas metástasis fueron detectadas por pruebas de imágenes clásicas (gammagrafía ósea y TC en su mayoría). La tabla 67 y figura 50 muestran el número de metástasis óseas en GA y GB. Al agrupar estas según la definición de bajo/alto volumen según criterios Chartered ( $\geq 4$  con al menos una de ellas fuera del esqueleto axial), en el grupo de individuos que progresaron a CPRC existieron una mayor proporción de pacientes con alto volumen metastásico (64.2 vs 28.4%) y en el GB una mayor proporción de bajo volumen (71.6 vs 35.8%), resultados que parecen influir directamente con el pronóstico de la enfermedad ( $p=0.0005$ ). Estos datos son contenidos en las tablas 46, 47 y figura 43. Un reflejo de este resultado está en la proporción de pacientes oligometastásicos ( $<4$  lesiones metastásicas) hallados en cada grupo. Ya que obtenemos en el GA un menor número de pacientes oligometastásicos (36.4%) frente al GB (67.2%),  $p= 0,00016$  (tablas 49, 50, 51 y figura 44). Todo ello nos habla de un mejor pronóstico en pacientes con bajo volumen metastásico u oligometastásico.

### **-Localización de las metástasis**

La ubicación de las metástasis también tendrá un importante papel en la supervivencia. Los mecanismos de propagación metastásica cada vez son mejor conocidos dado el desarrollo novedoso de tratamientos que están haciendo conocer mejor la biología de la enfermedad y el descubrimiento de nuevas fases de su curso natural (221), (222). Así mismo, el CP es una de las enfermedades principales que causan metástasis ósea más frecuentemente (223).

El programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER), publica un análisis con unos 3.857 pacientes, donde encontraron que la mediana de supervivencia global fue

de 43 meses para los pacientes afectos solo de ganglios linfáticos, 24 meses para los pacientes con metástasis solo óseas, 16 meses para pacientes con metástasis visceral únicamente y 14 meses para pacientes con afectación de hueso y metástasis visceral (218). En un metaanálisis de 8.820 pacientes incluidos en nueve ensayos de fase III de CPRCm, el 72.8% de los pacientes tenían afectación ósea con o sin metástasis ganglionares, el 20.8% tenía metástasis viscerales y 6.4% tenían metástasis nodales solamente. Los pacientes con metástasis hepáticas experimentaron la peor mediana de supervivencia (13.5 meses; IC 95%, 12.7–14.4 meses) seguidos por aquellos con metástasis pulmonares (mediana de SG, 19.4 meses; IC 95%, 17.8–20.7 meses), metástasis óseas (mediana OS, 21.3 meses; IC 95%, 20.8–21.9 meses) y metástasis nodales (mediana de SG, 31,6 meses; IC 95%, 27,9–35,5 meses) (219). Con todo ello queremos poner en evidencia la importancia de no aunar a los individuos en un mismo grupo de pacientes metastásicos, ya que el pronóstico de los pacientes diferirá en función de la forma de presentación de las metástasis (sincrónica o metacrónica), del volumen y de la localización entre otros factores, por lo que siempre debemos tener presente la estratificación de este colectivo.

Según un estudio internacional con 18.404 pacientes con CPM cuyo objetivo era comparar la localización de las metástasis con la tasa de mortalidad cáncer específico, las tasas de mortalidad fueron del 44,5%, 57,9%, 67,1%, 62,7%, 66% y 76,3% para exclusivamente ganglios linfáticos, exclusivamente hueso, hueso más ganglios linfáticos, exclusivamente visceral, visceral más ganglios, y enfermedad visceral más ganglios y ósea, respectivamente. En modelos multivariantes de riesgos competitivos, la tasa de mortalidad específica de CP fue 1,58, 1,79, 1,91, 2,10 y 2,47 veces mayor en pacientes con exclusivamente hueso, hueso más ganglios, exclusivamente visceral, visceral más ganglios y visceral más afectación ósea y ganglionar en comparación con aquellos con metástasis exclusivamente de ganglionar (todos  $p < 0,001$ ). Por el contrario, los hombres con afectación visceral, ósea y ganglionar concomitante mostraron la mayor tasa de mortalidad cáncer específica. Estos resultados validan la importancia pronóstica de localizaciones metastásicas específicas en la historia natural del CPM tratado. Concluyen que los pacientes con metástasis visceral, ósea y ganglionar concomitantes tienen el peor pronóstico. De manera similar, cuando las metástasis óseas o viscerales coexisten con metástasis ganglionares concomitantes, las tasas de mortalidad cáncer específica son más altas que cuando no hay metástasis ganglionares concomitantes (334).

En nuestra muestra, aunque parecía existir una mayor prevalencia de afectación nodal metastásica en el GB, no pudimos encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (70.1 % – GB vs 61.4% - GA,  $p=0,203$ ).

Las metástasis óseas, localización metastásica más común para el cáncer de próstata tras la afectación nodal, suelen afectar principalmente a localizaciones como la columna lumbar, las vértebras y la pelvis (220). En nuestro análisis, pudimos encontrar una mayor frecuencia de ellas en el GA (89.9%) frente al GB (29.9%), siendo esta diferencia significativa ( $p=0,00167$ ) como se observa en las tablas 61, 62, 63 y figura 51. Dentro de las metástasis óseas, es importante reseñar la localización. Este concepto de localización metastásica ya fue reflejado en el estudio Chaarted (182), ya que para definir a un paciente como alto volumen, al menos una de las metástasis debía ubicarse fuera del esqueleto axial (localización más frecuente de metástasis óseas).

En nuestros pacientes encontramos con mayor asiduidad, de forma estadísticamente significativa ( $p=0.017$ ), la presencia de una o varias metástasis solo en localización axial en el GB (56.7% vs 38.1%), mientras que en el GA era más frecuente encontrar metástasis axiales combinadas con apendiculares (56.3% vs 35.8%), independientemente del número de lesiones (tablas 68, 69, 70 y figura 52). Este dato se muestra de acuerdo con la teoría de un peor pronóstico en los pacientes con metástasis axiales combinadas con apendiculares, ya que nos habla de una mayor extensión de la enfermedad.

Por el contrario en cuanto a las metástasis viscerales, fue más prevalente la ausencia de metástasis viscerales en el GA (90.9%) frente al GB (80.6%),  $p=0.027$ . Estos datos pueden ser valorados en las tablas 58, 59, 60 y figura 47. Al igual que también fue importante dentro de las metástasis óseas hacer una distinción entre las distintas ubicaciones de estas, también hay estudios que demuestran esta misma relevancia en las metástasis viscerales ya que condicionan variables tan importantes como la supervivencia. Este concepto queda representado en un estudio desarrollado por Budnik et al con 12.180 pacientes. En él desarrollaron un análisis de regresión multivariable de Cox, donde los pacientes con metástasis pulmonares, con o sin metástasis óseas, no difirieron significativamente de los pacientes del grupo óseo respecto a la supervivencia

global ni supervivencia cáncer específica (índice de riesgo, 0,82; intervalo de confianza del 95%, 0,63-1,06;  $p = 0,13$  y razón de riesgo, 1,12; intervalo de confianza del 95%, 0,98-1,28;  $p = 0,10$ , respectivamente). Este estudio concluye que los pacientes con CPM confinado al hueso y / o pulmón pueden tener una mejor supervivencia en relación con aquellos con CPM que afecta a otros sitios viscerales como el hígado (328). Estos resultados serán importantes para predecir la progresión de la enfermedad en los pacientes que presenten este tipo de lesiones metastásicas.

En un estudio nacional, fueron analizamos una serie de 162 pacientes. En él, observaron una supervivencia global en pacientes con solo metástasis en los ganglios linfáticos de 7 años (IC 95% 4,1-9,7), 3,9 (IC 95% 2,3-5,5) en pacientes con metástasis óseas únicamente, 2,5 años (IC 95% 2-2,3) en ganglios linfáticos y metástasis óseas, y 2,2 años (IC 95% 1,4-3) en pacientes con metástasis viscerales ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado, la ubicación de la metástasis se asoció significativamente con la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión. Concluyen que el sitio de las metástasis tiene un claro impacto tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de progresión (389).

Como conclusión, en nuestro análisis, podemos observar una diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al tipo de metástasis más prevalente al diagnóstico de estas. En el grupo B podemos hallar una mayor proporción de extensión locorregional (17.4% vs 14.1%) y metástasis viscerales (7.1% vs 4%), mientras que en el grupo A serán más frecuentes las metástasis ganglionares (18.4% vs 8%) y óseas (39.2% vs 25.5%) ( $p=0.004$ ). Tablas 64, 65, 66 y figura 49.

#### **-Tratamiento recibido sobre las metástasis: Radioterapia.**

En pacientes que recaen después de un tratamiento local, se ha propuesto una terapia dirigida a las metástasis (TDM) con el objetivo de retrasar el tratamiento sistémico (17), y sus posibles efectos adversos. Sobre ello nos habla el estudio fase II COMET (274), en el encontramos pacientes oligometastásicos hormonossensibles, entendiendo como tal pacientes con menos de 5 lesiones metastásicas. En ellos vemos un beneficio en

el uso de radioterapia en cuanto a la supervivencia global y en el retraso de nuevas líneas de tratamiento. Otro ensayo en esta misma línea sería el ensayo POPSTAR. Se trata de un estudio clínico prospectivo de un solo brazo. En el se evaluaron la seguridad y la viabilidad de SBRT (20 Gy, fracción única por localización) sobre todas las localizaciones metastásicas en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico (3 o menos sitios de ganglios patológicos o metástasis óseas detectadas por la PET - NaF) (309). El 48% de los pacientes con CPMHS consiguieron una mediana de 24 meses libres de tratamiento sistémico con TDA. Estos datos sugieren que la aplicación de SBRT sobre metástasis nodales y óseas distantes es factible, bien tolerado y potencialmente efectivo en retrasar el inicio de terapia sistémica.

Otro interesante ensayo en esta misma línea fue el de Muacevic et al donde irradiaron a pacientes con cáncer de próstata con una o dos lesiones óseas metastásicas (85% asintomáticos). La irradiación tenía como foco la próstata y las lesiones óseas. Tras la aplicación del tratamiento, comprobaron su supervivencia global tras dos años de seguimiento. Los autores observaron el control local (definido como la falta de crecimiento documentado del tumor en la RMN y la falta de una mayor captación del marcador en la PET-TC con colina en comparación con las imágenes de pretratamiento) en el 95.5% de los hombres a los 2 años del tratamiento, incluidos el 68% de los pacientes, a los cuales se les había añadido TDA durante el período de seguimiento (311). Un ensayo con objetivos similares fue el llevado a cabo por Schick et al. (301) . Estos emplearon SBRT para tratar ganglios linfáticos distantes y / o regionales (66%), hueso (30%), pulmón (2%) o ambos, huesos y pulmón, en un hombre (2%). Después de una mediana de seguimiento de 31 meses, informaron de una supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 3 años del 54,5%, supervivencia libre de fracaso clínico (desarrollo de nuevas metástasis) del 58,6% y supervivencia general del 92%.

Hay un ensayo aleatorizado de fase II que prueba la terapia dirigida a metástasis (TDM) frente a la vigilancia en hombres con CP oligorrecurrente. La oligorrecurrencia se definió en este ensayo como <3 lesiones en pet-TAC únicamente. El tamaño de la muestra fue pequeño con 62 pacientes y solo aproximadamente la mitad de ellos tenían enfermedad ganglionar. La supervivencia libre de terapia de privación de andrógenos fue el criterio de valoración principal, que fue más prolongado con el tratamiento con TDM que con la vigilancia (390).

Aunque aún en controversia, existe la opción de aplicar tratamiento con fines curativos sobre metástasis en pacientes muy seleccionados. Este concepto es habitualmente empleado como hemos visto, dentro del grupo de los denominados pacientes oligometastásicos (< 4 lesiones metastásicas). De tal forma, el 16.4% de nuestra muestra total ha recibido este tipo de tratamiento en algún momento durante la fase metastásica hormonosensible de su proceso oncológico, siendo más frecuente su aplicación en el GB de forma significativa (46.3% – GB vs 5.1% GA, p=0.001), grupo de nuestra muestra con este perfil de baja carga metastásica u oligometastásico. Así queda representado en las tablas 71, 72, 73 y figura 53. Hemos de aclarar que todos estos pacientes recibieron hormonoterapia independientemente del uso de radioterapia sobre alguna de las metástasis.

#### **-Síntomas asociados al cáncer de próstata metastásico. Tratamientos empleados.**

El cáncer de próstata habitualmente es asintomático en la etapa inicial y a menudo tiene un curso indolente, por lo que es difícil sospecharlo clínicamente. Sin embargo, la queja más frecuente es la dificultad para orinar, el aumento de la frecuencia y la nocturia. La etapa más avanzada de la enfermedad puede presentarse con retención urinaria y dolor óseo principalmente en el eje central del esqueleto, ya que es el sitio más común de enfermedad metastásica ósea. El dolor tras la aparición de las metástasis es un evento común, pero no por ello debemos pasarlo por alto. La exploración ósea a través de pruebas de imágenes siempre debe realizarse en pacientes sintomáticos, independientemente del nivel de PSA, grado ISUP o estadio clínico (63). No solo por la disminución de la calidad de vida que ocasiona en los pacientes, sino por la información que podemos obtener de ello. Dada su importancia, este dato es recogido con frecuencia como endpoint secundario de muchos de los grandes ensayos desarrollados en los últimos años (tabla 8).

Uno de los síntomas más referidos por los pacientes y con mayor influencia en la calidad de vida de los pacientes es el dolor, habitualmente óseo. El dolor puede ser medido a través de escalas directas de 0 a 100 o la escala EVA (escala visual analógica) de 0 a 10 entre otras. Otra forma de medirlo sería el uso de fármacos analgésicos como opiáceos o mórficos. El estudio llevado a cabo por Gravis (317), es uno de los pocos realizados a



pacientes en la fase metastásica hormonosensible. En él se identifica la intensidad del dolor al inicio como una importante variable pronóstico (índice C 0.61, IC 95% 0.57-0.68). Incluso establece un algoritmo pronóstico con las siguientes variables: intensidad del dolor al inicio del debut metastásico, Gleason y FA.

En el estudio TAX 327 (231), donde comparaban la respuesta al uso de docetaxel frente a mitoxantrona en pacientes CPRCm, ya hacían un guiño a este concepto. Indican como la supervivencia cae en los pacientes sintomáticos frente a los oligo/asintomáticos (dolor controlado sin uso de opioides) (HR,0.59;95%CI,0.45-0.78;  $p < 0.001$ ). En un estudio realizado en CPRCm (341), observan que el 38% de los pacientes empleaban opioides al inicio del estudio. Finalmente se detectó una asociación estadísticamente significativa entre las puntuaciones del dolor y el riesgo de muerte. Los tiempos de supervivencia promedio fueron 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 ( $\geq 17/100$ ) puntuaciones de dolor, respectivamente. El dolor se asoció inversamente con la probabilidad de disminución del PSA, la respuesta objetiva y el tiempo hasta progresión ósea. De ahí la importancia indagar sobre los síntomas relacionados con el CP durante el diagnóstico y seguimiento oncológico, ya que esta información nos puede ayudar a conocer la evolución de la enfermedad e incluso alertarnos de la necesidad de un cambio de tratamiento o fase de la enfermedad.

En este apartado no hemos querido incluir síntomas secundarios a tratamientos admisnitrados como puede ser la TDA, sino hacer incapié en los síntomas exclusivamente asociados al proceso oncológico locorregional (síntomas del tracto urinario inferior asociados a la extensión locorregional, hematuria, uropatía obstructiva de la vía urinaria superior) o metastásico, principalmente eventos relacionados con el hueso. Aunque parece que los individuos del GA eran más sintomáticos respecto al GB, no pudimos establecer diferencias significativas en cuanto a síntomas relacionados con el CP entre ambos grupos de nuestra muestra como se observa en las tablas 74, 75, 76 y la figura 54 ( $p=0,13$ ). Al valorar de forma exclusiva el dolor a través de la escala EVA en el momento del diagnóstico metastásico tampoco conseguimos encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.988$ ) (tablas 98, 99, 100, 101 y figura 66), ya que la mayoría de los pacientes debutaban sin dolor o con dolor leve sin necesidad de uso de opioides.

Otra forma de localizar a pacientes con dolor es a través del uso de mórficos. En este caso, si que observamos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al empleo de estos fármacos ( $p= 0,001$ ). El uso de mórficos en el inicio o evolución del estado metastásico fue menor en el grupo B, es decir, en los pacientes que no habían progresado a CPRC (81.8% - GA vs 98.5% - GB). Así lo podemos ver en las tablas 82, 83, 84 y figura 59.

El uso de radioterapia con fines antiálgicos, es otro de los posibles tratamientos disponibles con el objetivo de paliar el dolor (391). Este tratamiento es empleado cuando el paciente no es respondedor al tratamiento médico habitual ni al uso de opiodes. Este dolor óseo debe ser localizado, ya que centraremos el tratamiento en una única localización. La radioterapia de haz externo es muy eficaz, incluso con una sola fracción (17), incluso para el dolor derivado de complicaciones comunes en estos pacientes como la compresión de la médula espinal. En nuestra serie a pesar de un mayor uso de mórficos en el GA como pudimos ver anteriormente y registrar un posible mayor uso de RT antiálgica en este mismo, no pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la radiación recibida con este fin ( $p= 0,371$ ) (tablas 85, 86, 87 y figura 60).

Todos estos resultados relacionados con el dolor más frecuente en el GA, grupo con mayor volumen de metástasis y con predominio de metástasis óseas, nos hace pensar que la presencia de síntomas y mayor número de metástasis es más frecuente en los pacientes que progresarán posteriormente a la resistencia a la castración de una forma más precoz, convirtiéndose en un factor de mal pronóstico.

Otra variable recogida en relación con la aparición de síntomas o dolor es el uso de bifosfonatos. Los bisfosfonatos u otras moléculas como el denosumab (anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe el ligando RANK (RANKL)), se han utilizado a lo largo de los años con éxito para prevenir las morbilidades esqueléticas en el cáncer metastásico. En la actualidad, el bisfosfonato y el denosumab están aprobados para la prevención de las morbilidades esqueléticas debidas al cáncer de próstata metastásico. En comparación con el placebo, se ha demostrado que el ácido zoledrónico, al igual que el denosumab, reduce el número y la tasa de morbilidades relacionadas con

el esqueleto y aumenta el tiempo hasta la primera morbilidad relacionada con el esqueleto de los pacientes. Un análisis reciente de datos con duración de 24 meses, demostró tener mejores respuestas al dolor de forma significativa hacia el final del estudio para los pacientes que recibieron ácido zoledrónico que para los que recibieron placebo (44 frente a 33%,  $p = 0,021$ ) y en particular menos fracturas patológicas (13,1 vs 22,1%,  $p = 0,015$ ). Sin embargo, no se detectaron diferencias consistentes entre los grupos de tratamiento durante los primeros 15 meses del ensayo, lo que pone en duda la eficacia a corto plazo del ácido zoledrónico para aliviar el dolor. Concluyen que el ácido zoledrónico puede ayudar a evitar el dolor que experimentan los pacientes con enfermedad metastásica progresiva secundaria al cáncer de próstata. (392). No se ha observado ningún beneficio de supervivencia en ningún ensayo prospectivo con bifosfonatos (17).

En nuestra muestra fue más prevalente el uso de bifosfonatos en el grupo A, es decir, en los pacientes con mayor volumen de metástasis y con mayor predominio de metástasis óseas al diagnóstico (69,3% - GA vs 28,4% - GB),  $p = 0,007$ .

#### **4. Primera hormonoterapia**

##### **-Estrategia empleada**

Es bien conocido que el crecimiento celular del cáncer de próstata es dependiente de andrógeno, y la evidencia muestra que el bloqueo androgénico puede impedir su progresión (110). Esto puede lograrse con la castración quirúrgica o médica mediante el uso de terapia de deprivación androgénica (TDA). El tratamiento quirúrgico, a pesar de ser la opción más rápida en conseguir niveles bajos de testosterona (<12 horas), debido a su irreversibilidad y al impacto psicológico ocasionado a los pacientes, ha sido sustituida a lo largo del tiempo por las distintas opciones farmacológicas disponibles. Aunque no debemos olvidar esta opción, que sigue siendo el gold estándar.

La privación de andrógenos se puede lograr suprimiendo la secreción de andrógenos testiculares o inhibiendo la acción de los andrógenos circulantes a nivel de su receptor. Estos dos métodos se pueden combinar para lograr lo que se conoce como

bloqueo androgénico completo (o máximo o total) (BAC). Para conseguir este bloqueo, disponemos de distintas opciones terapéuticas (17).

- Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Son actualmente las principales formas de TDA. Estos análogos sintéticos de LHRH, son administrados intravenosos con duración distinta según el formato elegido (mensual, trimestral, semestral). La primera dosis induce un transitorio aumento de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) que conduce al fenómeno de "flare-up", que comienza dos o tres días después de la administración y dura aproximadamente una semana. Esto puede dar lugar a efectos clínicos perjudiciales como aumento del dolor óseo, retención aguda de orina, insuficiencia renal obstructiva, compresión de la médula espinal y muerte cardiovascular debido a un estado de hipercoagulación (121). Los pacientes en riesgo suelen ser aquellos con enfermedad ósea sintomática de gran volumen. La terapia concomitante con un antiandrógeno disminuye la incidencia de exacerbación clínica pero no elimina el riesgo. La terapia antiandrogénica generalmente se continúa durante 4 semanas. La exposición crónica a agonistas de LHRH da como resultado la regulación a la baja de los receptores de LHRH, suprimiendo la secreción de LH y FSH y por tanto producción de testosterona.
- Antagonistas de la LHRH: este fármaco se une inmediatamente a los receptores de LHRH, lo que lleva a una rápida disminución de los niveles de LH, FSH y testosterona sin ningún brote. No es habitualmente empleado por la ausencia de compuestos de acción prolongada.
- Antiandrógenos: Estos compuestos orales se clasifican según su estructura química en esteroides (acetato de ciproterona (CPA)) y no esteroideo o puro (bicalutamida). Ambas clases compiten con los andrógenos a nivel de receptor. Habitualmente es más empleado los antiandrógenos no esteroideos por su mayor soporte científico en los ensayos.
- Nuevos tratamientos recientes: actualmente existe una gran multitud de ensayos que se afanan en ampliar el uso de nuevos fármacos aprobados en otras fases avanzadas de la enfermedad, en esta etapa del cáncer de próstata metastásico no hormonoresistente. Pero el único aprobado por la FDA hasta el momento es el acetato de abiraterona. Este es un inhibidor de CYP17 (una combinación de inhibición de  $17\alpha$ -hidrolasa y  $17,20$ -liasa). Debido a este bloqueo,

el acetato de abiraterona disminuye significativamente el nivel de testosterona intracelular al suprimir su síntesis a nivel suprarrenal y dentro de las células cancerosas (mecanismo intracrino). Este compuesto debe ser utilizado junto con prednisona / prednisolona para prevenir el hiperaldosteronismo inducido por fármacos.

En nuestra muestra de pacientes, fue más frecuente emplear en el grupo A la monoterapia con análogos de LHRH (con uso de antiandrógenos solo los 30 primeros días) (71.6% - GA vs 58.2% -GB) o en combinación con docetaxel (6.8% - GA vs 3% - GB). El empleo de la quimioterapia en este grupo es debido a una mayor proporción de pacientes de alto volumen metastásico frente al grupo contrario, donde eran más frecuentes los pacientes oligometastásicos. Sin embargo en el grupo B fue más común el empleo de BAC (19.3% - GA vs 19.4% - GB), análogo de LHRH junto a apalutamida (dentro del marco del ensayo TITAN) (0.6% – GA vs 10.4 –GB) o análogos de la LHRH junto a acetato de abiraterona (1.7% - GA vs 9% - GB). Esta diferencia terapéutica fue significativa ( $p= 0,000088$ ), correspondiendo a los volúmenes metastásicos en cada uno de los grupos. Tablas 88, 89, 90 y figura 61.

Al analizar el tiempo que cada uno de estos grupos han recibido dichos tratamientos previo a cambio a una segunda hormonoterapia o ser categorizado como resistente a la castración, no apreciamos diferencias significativas en cuanto al tiempo medido como variable cuantitativa (mediana de 19 meses – GA y 21 meses – GB),  $p=0.340$ . El tiempo medio de la primera hormonoterapia en el total de la muestra fue de 25.59 meses (figura 62). Si estratificamos esta medida y colocamos un límite a los 12 meses, si que podemos ver la existencia de una diferencia significativa ( $p=0.001$ ) en cuanto a este primer tiempo de hormonoterapia, independientemente de los fármacos empleados. El grupo con mayor porcentaje de pacientes con menos de 12 meses de respuesta fue el GA (23.9 – GA vs 6% - GB), es decir, los pacientes que progresaban a la resistencia a la castración, encontrando un mayor porcentaje de pacientes con tiempo mayor o igual a 12 meses en el grupo B (76.1 – GA vs 94% - GB). Estos resultados son representados en las tablas 92, 93, 94 y figura 64.

Esta diferencia con límite en los 12 meses es importante, ya que este dato nos orienta hacia el comportamiento de la enfermedad ante el tratamiento hormonal, sobre todo si la primera maniobra hormonal se trata de una hormonaterapia de última generación como abiraterona. En general, la secuenciación entre hormonas como abiraterona / prednisolona y enzalutamida no se recomienda especialmente si el tiempo de respuesta a la TDA y/o la primera hormonoterapia de última generación fue corto (<12 meses) y además están presentes características de alto riesgo de progresión rápida como alto volumen metastásico. En estos casos para los hombres que progresan rápidamente con la terapia dirigida a los receptores androgénicos (<12 meses), la quimioterapia debe ser planteada como la siguiente opción (17). Esto es debido a la existencia de resistencia cruzada entre enzalutamida y abiraterona (183). Estos datos nos permiten la individualización del tratamiento en cada paciente.

Acorde con estos datos, encontramos una diferencia significativa ( $p=0.017$ ) en cuanto al número de tratamientos hormonales recibidos previo al cambio de etapa de la enfermedad (resistencia a la castración), siendo este inferior en el grupo B (1.32 – GA frente a 1.13 - GB), grupo donde el tiempo de la primera hormonoterapia es mayor y sin progresión a la resistencia a la castración hasta la fecha (figura 98).

Existe también una diferencia importante en cuanto al orden empleado de hormonoterapias en el caso de existir más de una previa a la progresión a la resistencia a la castración. En las tablas 130, 131, 132 y figura 99, podemos ver una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al orden empleado de las distintas hormonoterapias entre grupos ( $p= 0,010$ ). En el GA lo más frecuente fue la ausencia de cambio de tratamiento hormonal (86.8%), seguido del empleo de análogos de la LHRH y posterior cambio a bloqueo completo hormonal (11.8%) y en tercer lugar bloqueo hormonal completo y análogos LHRH de forma aislada posterior (1.4%). En el GB, lo más frecuente fue la ausencia de cambio de tratamiento (88.3%), seguido del bloqueo completo y posterior análogo LHRH en monoterapia (8.3%) y en tercer lugar el uso de análogos de LHRH y posterior bloqueo completo (3.3%). Es decir, lo más frecuente en ambos grupos fue la realización de una única maniobra hormonal, ya sea por progresión a la resistencia a la castración en el grupo A o por ausencia de ella en el grupo B.

## **-Intermitencia**

Desde el descubrimiento de la dependencia del CP al andrógeno en la década de 1940, la TDA ha sido el pilar del tratamiento de la enfermedad avanzada con un beneficio comprobado en supervivencia, disminución de la progresión de la enfermedad y reducción de las complicaciones de la enfermedad metastásica. Debido a que es la columna vertebral de la terapia sistémica para el CP, es fundamental reconocer tanto los beneficios como las posibles complicaciones y los efectos negativos sobre la calidad de vida del paciente asociados al tratamiento. Las complicaciones médicas asociadas con el aumento de la morbilidad y la mortalidad deben ser informadas a pacientes que inicien la terapia (7).

Los síntomas más frecuentes incluyen la disfunción sexual, fatiga, anemia, descenso en masa muscular y ósea, depresión, el metabolismo lipídico anormal con hiperlipidemia, disfunción cognitiva, desarrollo o empeoramiento del síndrome metabólico (148), (149), y aumento del riesgo cardiovascular (150), (151). También puede conducir a la reducción en la densidad mineral ósea (DMO), lo que aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas (152). En tratamientos prolongados más de 1 año aumenta la tasa de pérdida de DMO por 5-10 veces y, en consecuencia, el riesgo de fracturas aumenta (153).

La eficacia del BA intermitente comparada con BA continuo mostró resultados similares en supervivencia cáncer específica y supervivencia global (154), (155). El BA intermitente reduce la frecuencia de los sofocos y la disfunción eréctil, pero carecía en dicho estudio de los datos sobre el impacto en la densidad mineral ósea y la prevención de fracturas (156). Estudios recientes muestran que la DMO disminuye durante la supresión androgénica y aumenta durante la pausa en el tratamiento. Esto demuestra el beneficio del bloqueo hormonal intermitente en la prevención de la osteoporosis, fracturas óseas patológicas y, posiblemente, las metástasis óseas (393).

Es importante señalar que la modalidad de TDA intermitente ofrece un beneficio económico con la reducción de los costes farmacéuticos (164). Niraula et al., estima que

la mediana de los ahorros de costes con este tipo de terapia serían del 48%. Hering et al. (165), demostró que el costo del tratamiento en el brazo de intermitencia fue de aproximadamente un 50% menor que en el brazo de tratamiento continuo en tratamientos superiores a 48 meses. Así, el impacto negativo de de la TDA continua en la calidad de vida, secundario a los efectos adversos de la deprivación hormonal sostenida, además de los costes de esta terapia, motivó el uso de tratamiento intermitente.

Existen ensayos donde comparan el beneficio de la intermitencia según la estrategia de TDA empleada. Las revisiones sistemáticas han demostrado que el tratamiento continuo que utiliza un análogo de LHRH no esteroideo parece proporcionar una pequeña ventaja de supervivencia (<5%) versus monoterapia (castración quirúrgica o agonistas de la LHRH) después de los 5 años de supervivencia (110). pero esta ventaja mínima en un pequeño subconjunto de pacientes debe equilibrarse con el aumento de los efectos secundarios asociados con el uso a largo plazo del tratamiento hormonal (17).

En el análisis de nuestra experiencia, pudimos observar una diferencia significativa en la frecuencia de intermitencia durante la primera hormonoterapia entre el GA y GB ( $p= 0,000003$ ), siendo esta más frecuente en el GB (1.1 % - GA vs 16.4% - GB). Esto es debido a que en los tumores localmente avanzados y / o metastásicos, los mejores candidatos para la TDA intermitente son pacientes que alcanzan valores de PSA <4 ng / ml después de tiempo de inducción, además de pacientes con una menor carga de la enfermedad y sin comorbilidades. Todos estos requisitos son más frecuentes en el grupo B de nuestra muestra, por lo que motivó el uso más frecuente de esta modalidad de tratamiento (394).

## **-ECOG**

El estado físico y calidad de vida de los pacientes son factores importantes en la práctica clínica para la toma de decisión terapéutica. Los hombres jóvenes y sanos pueden optar por un enfoque más agresivo, especialmente si tienen una enfermedad de alto volumen o de alto riesgo, mientras que los hombres de edad avanzada con una esperanza de vida limitada pueden optar por TDA únicamente o la mejor atención de apoyo (230).



En la mayoría de los grandes ensayos clínicos, anteriormente comentados (LATITUDE, CHARTED, STAMPEDE...) los pacientes con ECOG  $\geq 2$  habitualmente eran excluidos o subrepresentados. Esto es debido según un análisis realizado en pacientes con CPRCm a que los pacientes con ECOG-PS 0-1 tenían significativamente más probabilidades que los pacientes con PS  $\geq 2$  de lograr una disminución del PSA  $\geq 50\%$  desde el inicio (45% frente al 32%;  $p = 0,003$ , prueba exacta de Fisher) y tenían una mediana de tiempo significativamente más larga hasta la progresión del PSA (5,2 meses frente a 4,1 meses;  $p = 0,023$ ), mediana de duración del tratamiento (7,4 meses frente a 4,5 meses;  $p < 0,001$ ) y mediana de SG (20,0 meses frente a 9,1 meses;  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado, ECOG PS fue un factor significativo para la SG ( $p < 0,001$ ), el tiempo hasta la progresión del PSA ( $p = 0,043$ ) y la disminución del PSA ( $p = 0,002$ ) (395). Siendo así, generalmente los hombres con un ECOG de 0-1 toleran mejor los tratamientos y aquellos con un ECOG  $\geq 2$  tienen menos probabilidades de beneficiarse (248).

En nuestro análisis no existieron diferencias estadísticamente significativas en el estudio del ECOG como medidor de la calidad de vida en el momento del diagnóstico de la metástasis (basal) ni durante la evolución de la enfermedad hasta la progresión entre los distintos grupos ( $p = 0,899$  (basal),  $p = 0,728$  (6 meses),  $p = 0,783$  (12 meses),  $p = 0,791$  (24 meses)) (tablas 95, 96, 97 y figura 65), ya que la mayoría de los pacientes de ambos grupos presentaban ECOG 0 – 1.

#### **-EVA**

Como ya pudimos valorar, en nuestro análisis no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a síntomas o dolor al diagnóstico de la metástasis (basal) entre el GA y GB. Tras la valoración del dolor a través de la escala EVA durante el transcurso de la primera hormonoterapia, tampoco hubo diferencias entre los distintos grupos;  $p = 0,988$  (basal),  $p = 0,975$  (6 meses),  $p = 0,962$  (12 meses),  $p = 0,98$  (24 meses) (tablas 98, 99, 100, 101 y figura 66). Esto es debido a que la mayoría de los pacientes de ambos grupos presentaron una escala EVA de 0 a 2 durante todo el transcurso de la enfermedad: basal 96.3%, 6 meses 97.5%, 12 meses 93.78% y 24 meses 95.11%.

## -PSA

Otra variable de gran relevancia durante el transcurso de la primera hormonoterapia es la medición de PSA. Se sabe que la TDA proporciona una disminución del PSA en aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer de próstata sin tratamiento hormonal previo, es por ello que el nivel al que disminuye nos puede ser de ayuda para valorar la respuesta a la terapia (217). Las diferentes características de la variación del PSA tras el inicio de TDA, al igual que el PSA previo al tratamiento, el nadir, el tiempo a nadir y el tiempo de duplicación, tienen significación clínica como factores pronósticos para predecir CPRC. Nos aporta información de una posible respuesta al tratamiento pautado, lo que nos ayuda a individualizar el tratamiento o seguimiento en los casos donde no encontremos una respuesta adecuada.

La media de PSA de toda la muestra al inicio de la primera hormonoterapia (basal) fue de 77.83 ng/ml (figura 67). Si analizamos a cada grupo, vemos que tenemos una media basal en el GA de 79.51ng/ml frente a 73.39ng/ml del GB, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.205$ ). Si que encontraremos una diferencia significativa y de gran relevancia como veremos más adelante en los valores observados de PSA a los 6 meses y 12 meses desde el inicio de la hormonoterapia entre los distintos grupos de individuos. En el caso del PSA a los 6 meses, veremos una media global de 22.54ng/ml (figura 69), una media en el GA de 28.10ng/ml y 8.20ng/ml en el GB ( $p=0.000042$ ). En el caso del PSA a los 12 meses, obtuvimos una media global de 19.60 ng/ml (figura 70), con una media por grupos de 20.46 ng/ml en GA frente a 17.54 ng/ml en el GB, siendo esta diferencia significativa ( $p= 0.0001$ ). No existía esta diferencia a los 24 meses, donde hallamos una media de PSA de 19.67 ng/ml (figura 71), con una media por grupos de 21.27 ng/ml y 15.28 en los GA y GB ( $p=0.068$ ). Es decir, encontramos unos valores de PSA inferiores a los 6 y 12 meses del inicio de la primera hormonoterapia en el grupo sin progresión a la resistencia a la castración, siendo este un patrón de buena respuesta terapéutica.

Basado en una gran cohorte SWOG 9346, el nivel de PSA después de 7 meses de TDA se utilizó para crear 3 grupos de pronóstico (158). Se ha confirmado como

pronóstico un PSA <0,2 ng / ml a los 7 meses para hombres que reciben TDA para enfermedad metastásica en el estudio CHAARTED, independientemente de la adición de docetaxel (346).

Table 6.4.2: Prognostic factors based on the SWOG 9346 study [919]

PSA after 7 months of ADT	Median survival
< 0.2 ng/mL	75 months
0.2 ≤ 4 ng/mL	44 month
> 4 ng/mL	13 months

Tabla 154. Grupos pronósticos según descenso de PSA a los 7 meses del inicio de tratamiento hormonal según SWONG 9346 (158).

La disminución del PSA en un 50% desde el inicio hasta las 12 semanas de tratamiento se usa actualmente para predecir la respuesta y el resultado clínico de pacientes con CPRCm. En un estudio llevado a cabo por Angelergues et al. (344), sobre la respuesta de PSA al uso de Cabacitaxel en CPRCm pudo llegar a la conclusión de que pacientes que tenían un descenso de PSA tras la administración del tratamiento  $\geq 50\%$  o  $\geq 30\%$  del valor basal, tenían una mayor supervivencia global ( $p = 0.006$  y  $0.015$ , respectivamente). Este concepto es apoyado por Conteduca et al. (345), donde añaden el incremento de PSA  $\geq 20\%$  a las 4 semanas como posible predictor de ausencia de eficacia del tratamiento, acortando la supervivencia libre de progresión (HR 6.50 (IC 95% 2.63-16.07;  $p < 0.0001$ ) y supervivencia global (HR 10.54 (IC 95% 4.02-27.64;  $p < 0.0001$ )). En cambio si se produce un descenso del PSA  $\geq 30\%$  o  $\geq 50\%$  a las 4 semanas presentan un aumento en la supervivencia libre de progresión (HR 0.37 (IC 95% 0.21-0.67;  $p = 0.0009$ ) y HR 0.34 (IC 95% 0.19-0.60;  $p = 0.0003$ ), respectivamente). Otro estudio similar fue llevado a cabo con 286 pacientes tratados con quimioterapia. La reducción del antígeno prostático específico (PSA)  $> 30\%$  se correlacionó con una mejor supervivencia independientemente del tratamiento. Más allá de otros posibles factores predictores como PSA basal  $> 30$  ng / dl, hemoglobina por debajo de 10 mg / dl, pérdida de peso, estado funcional deficiente, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina elevadas, y el tiempo hasta el CRPC menor o igual a dos años, la reducción de PSA menor de 30% se asoció con una supervivencia general deficiente y una supervivencia libre de progresión más corta según el análisis univariado (396).

Analizamos la respuesta a tratamiento hormonal en nuestra muestra valorando como una respuesta favorable un descenso de al menos un 50% del PSA a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 107, 108, 109 y figura 73), observando un mayor porcentaje de descenso de PSA  $\geq 50\%$  en el GB (94%) respecto al GA (79.5%), es decir, una respuesta más favorable al tratamiento en los pacientes que no van a progresar ( $p= 0,007$ ).

Por último, otro valor aportado por el PSA, que debemos tener muy presente, es el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT). Este dato nos ayuda a monitorizar al paciente durante la evolución de la enfermedad, por lo que nos alerta de los pacientes con mayor tendencia a la progresión al acortarse este tiempo de duplicación. Un ejemplo de ello lo encontramos en un estudio con pacientes con CPRC no metastásico, donde hallan que un PSA-DT  $< 3$  meses se asoció con un riesgo de metástasis aproximadamente 9 veces mayor (HR: 8,63, IC del 95%: 5,07-14,7) [Howard, L.E., *et al.* Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer. *BJU Int*, 2017. 120: E80.]. Otro ejemplo es el ensayo llevado por Van den Broeck *et al.* donde analizan los posibles factores pronósticos para la recidiva bioquímica tras tratamiento primario (PR/RT). En él observan que la recidiva se asoció lógicamente con peores tasas de supervivencia, principalmente en pacientes con PSA-DT cortos y una alta puntuación final de Gleason tras PR o un corto intervalo de tiempo desde la RT y una puntuación de Gleason alta en la biopsia previa, funcionando ambos como factores pronósticos del posible curso de la enfermedad (96). En algunos estudios realizados en pacientes con CPRCm es analizado como variable independiente pronóstica, obteniendo una relación directa con la supervivencia global (347).

En nuestro caso, no pudimos evidenciar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p=0,075$ ) para poder identificar esta variable como factor pronóstico en los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, siendo la mediana global del PSA-DT de nuestra muestra de 2.9 meses.

### **-Lactato deshidrogenasa (LDH)**

La LDH es conocida como un marcador de lesión tisular, inflamación, hemólisis e infarto de miocardio. Sus valores normales pueden oscilar entre 140 unidades por litro (U/L) a 280 U/L. En muchos cánceres se han hallado niveles elevados de LDH, y esto ha demostrado ser un valor pronóstico en diversas neoplasias malignas sólidas y hematológicas. En el CP se ha informado que LDH está significativamente asociada con los resultados oncológicos, lo que sugiere un posible papel para la LDH sérica como biomarcador pronóstico clínicamente útil. Los niveles séricos elevados de LDH se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad y progresión en pacientes con CP metastásico (397), (398). La demostración de ello es el siguiente metaanálisis, donde tras revisar 59 estudios con un total de 14.851 pacientes, pudieron observar que la LDH alta se asoció con una peor supervivencia global (HR 2,07; IC 95% 1.75-2.44) y una peor supervivencia libre de progresión (HR 1.08; IC 95% 1.01-1.16). El análisis por subgrupos de pacientes con CPRC y aquellos con cáncer de próstata sensible a hormonas, la LDH elevada se asoció igualmente con una supervivencia global peor en ambos (HR 2.02; IC 95%, 1.69-2.42 y HR 2.25; IC 95% 1.78-2.84, respectivamente) (336). La LDH en suero es una prueba simple y de bajo costo que podría servir como un parámetro pronóstico objetivo para mejorar la práctica clínica oncológica diaria, planificar el seguimiento y asesorar sobre la respuesta terapéutica obtenida.

En nuestro estudio la media de LDH de toda la muestra al inicio de la primera hormonoterapia (basal) fue de 243.60 (figura 74). Si analizamos a cada grupo, vemos que tenemos una media basal en el GA de 252.50 U/l frente a 221.11 U/l del GB, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.204$ ). Si que encontraremos una diferencia estadísticamente significativa en los valores observados de LDH a los 6 meses desde el inicio de la hormonoterapia entre los distintos grupos de individuos. En el caso de la LDH a los 6 meses, veremos una media global de 209.51 U/l (figura 76), una media en el GA de 207.9 U/l y 213.53 U/l en el GB ( $p=0.025$ ). A los 12 meses, obtuvimos una media global de 190.46 U/l (figura 79), con una media por grupos de 186.85U/l en GA frente a 199.12 U/l en el GB, no siendo esta diferencia significativa ( $p= 0.647$ ). No existía tampoco esta diferencia a los 24 meses, donde hallamos una media de LDH de 185.33 U/l

(figura 80), con una media por grupos de 183.30 U/l y 190.32 U/l en los GA y GB ( $p=0.132$ ). Es decir, encontramos unos valores de LDH inferiores a los 6 meses del inicio de la primera hormonoterapia en el grupo con progresión a la resistencia a la castración, pero a pesar de ser una diferencia estadísticamente significativa, no es clínicamente relevante, ya que tanto la media del GA como la del GB (207.9 U/l – 213.53 U/l) se encuentran dentro del rango de normalidad de esta variable, por lo que no cambiará nuestra actitud en la práctica clínica.

### **-Fosfatasa alcalina (FA)**

Existen modelos interesantes de ensayos clínicos donde se emplea la FA como factor pronóstico. Un ejemplo de ello es un subanálisis posterior del ensayo GETUG-15 (233), donde los autores son capaces de dividir a los pacientes en 3 grupos pronósticos según una serie de factores clínicos y analíticos. Para los 385 pacientes incluidos en el reciente estudio, aquellos con pronóstico bueno (49%), intermedio (29%) y pobre (22%) tuvieron una mediana de supervivencia global de 69.0, 46.5 y 36.6 meses ( $p = 0.001$ ) y estimaciones de supervivencia a 5 años de 60.7%, 39.4% y 32.1%, independientemente del tratamiento administrado ( $p = 0.001$ ). Las variables más discriminatorias en el análisis univariado fueron FA, intensidad del dolor, Hb, LDH y metástasis óseas. En este modelo, la FA fue el factor pronóstico más fuerte que discriminó a pacientes con buen o mal pronóstico. La mediana de supervivencia global fue de 75,0 meses (IC 95%: 62,5-NR) en pacientes con FA normal (buen pronóstico) y de 33,5 meses (IC del 95%: 22,9 a 54,2 meses) en pacientes con FA alterada (mal pronóstico), con las estimaciones de supervivencia a los 5 años de 67,3% (IC del 95%: 56,8 a 80,8%) y 20,9% (IC del 95%: 9,4 a 46,3%), respectivamente. Los valores normales pueden oscilar ligeramente entre laboratorios, pero consideraremos como rango de normalidad: 44 a 147 UI/L.

Un análisis realizado sobre pacientes con CPRCm de perfil óseo en tratamiento con abiraterona nos corrobora los resultados obtenidos en estudios anteriores. En este estudio encuentran un repunte de los niveles de FA independientemente del valor inicial de FA durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento con abiraterona, con una disminución posterior igualmente marcada a los niveles previos al tratamiento o mejor

dentro de las 8 semanas de tratamiento, antes de una disminución potencialmente retardada del PSA. El aumento de la FA a las 12 semanas, la ausencia de reducción de  $PSA \geq 50\%$  y la ausencia de repunte de FA fueron los predictores más fuertes de una baja supervivencia global (todos  $p < 0,001$ ). Concluyen por tanto que los cambios dinámicos de FA, LDH y PSA durante la terapia con abiraterona se asocian con el mejor beneficio clínico y se asocia a una mejor supervivencia global en CPRCm óseo (399). Por todo ello, podemos asegurar que niveles de FA elevados se asocian con una menor supervivencia en muchos estudios y se han identificado como un factor pronóstico en CPRCm al igual que en la fase hormonosensible (337), (338), (339), (396).

A pesar de toda la información disponible a favor de la FA como factor pronóstico, en nuestra muestra no existió dicha diferencia, aunque sí que encontramos una constante tendencia a la disminución de la media durante el seguimiento de ambos grupos. Al inicio del tratamiento hormonal (basal), encontramos una media de 132.37 U/l (figura 82), con una media de 125.21 en el GA y 150.10 en el GB ( $p=0.444$ ). A los 6 meses de hormonoterapia obtuvimos una media de 98.42 U/l (figura 83) con un media en el GA y GB de 99.96 U/l y 94.46 U/l ( $p=0.359$ ). A los 12 meses la media global de la muestra fue de 85.64 U/l (figura 84) con medias de 83.27 U/l y 91.17 en el GA y GB ( $p=0.323$ ). Por último a los 24 meses hallamos una media general de 81 U/l (figura 86) con medias de 79.51 U/l en el Ga y 84.52 U/l en el GB ( $p=0.473$ ).

### **-Hemoglobina (Hb)**

Otro de los datos analíticos más estudiados en el cáncer de próstata como factor pronóstico, ha sido la Hb. La anemia es común en pacientes con neoplasia maligna. Consideramos valores normales de 13,5 a 17,5g/dl, aunque dicho valor oscila levemente entre los distintos laboratorios. Un bajo nivel de hemoglobina se ha demostrado que tiene un pronóstico pobre para diversas neoplasias malignas, incluido el CP. Además, varios estudios han demostrado que la participación de la médula ósea, pérdida de sangre asociada a tumores, trastornos mediados por citocinas y hierro o las deficiencias de ácido fólico juegan papeles vitales en la aparición y mantenimiento de la anemia relacionada con el cáncer (335). Además, la determinación de Hb sérica es simple y económica, lo

que puede facilitar su uso como factor pronóstico objetivo que pueda ayudar a la práctica oncológica, planificar intervalos de seguimiento y predecir los resultados.

En una muestra de hombres con cáncer de próstata metastásico recién diagnosticados analizados por Beer et al., el nivel medio de Hb disminuyó 0,54 g / dL (desviación estándar [DE], 1,68 g / dL) tras 3 meses de iniciar la TDA independientemente del nivel basal de inicio, de tal forma que una disminución en el nivel de Hb después de 3 meses de TDA se asoció con una supervivencia más corta y una supervivencia libre de progresión después de ajustar el estado de la enfermedad y otras covariables iniciales (400). Disponemos además de una revisión que analiza 25 estudios con un total de 6614 pacientes. En los resultados obtenidos, se observa como los niveles bajos de Hb se asociaron con una peor supervivencia global (HR 1.21; IC 95% 1.15-1.29,  $p = 0.058$ ), una peor supervivencia cáncer específica (HR 1.46; IC 95% 1.24-1.72), una peor supervivencia libre de progresión (HR 1.21; IC 95%, 1.14-1.28) y una disminución de tiempo hasta CPRC (HR 1.37; IC 95% 1.18-1.57). Los análisis de subgrupos revelaron que los niveles bajos de Hb también se asociaron con una supervivencia global deficiente en los pacientes con CPMHS tanto de alto volumen (criterios Chaarted) (HR 1.49; IC 95% 1.29-1.72) como de bajo volumen (HR 1.40; IC 95% 1.13-1.73) (336).

Tanto la Hb como la LDH, demostraron ser importantes factores pronósticos en otros estudios, con índice C 0.59 (IC 95% 0.55-0.62) e índice C 0.57 (IC del 95%: 0,54 a 0,61) respectivamente (317). Por lo tanto, podría ser útil incorporar la determinación de Hb como herramienta de pronóstico para ayudar con la estratificación adecuada del riesgo de pacientes con CPMHS.

Tras analizar la Hb de nuestros pacientes, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al inicio de la hormonoterapia, pero si que existió una importante diferencia a los 12 y 24 meses como veremos a continuación. La media de Hb de la muestra total al inicio de estudio (basal) fue de 13.23 g/dl (figura 88), con una media de 13.18 g/dl y 13.35 g/dl en el GA y GB ( $p=0.450$ ). A los 6 meses encontramos una media de 12.90 g/dl en total con medias de 12.85 g/dl en el GA y 13.05 g/dl en el GB ( $p=0.075$ ). Finalmente encontramos significación estadística en los valores hallados a los 12 y 24 meses con media total de 13.03 g/dl a los 12 meses (figura 92),



12.88 g/dl en el GA y 13.39 g/dl en el GB ( $p=0.025$ ) y media total a los 24 meses de 13.03 (figura 94), media del GA 12.61 g/dl y GB 14.08 g/dl ( $p=0.000016$ ).

### **-Motivo de cambio de la primera hormonoterapia**

La atención de seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata avanzado se guiará por el tipo de tratamiento proporcionado. En general, disponemos de tres tipos de progresión que deberemos tener en cuenta: clínica, radiológica o bioquímica (elevación de PSA). El seguimiento clínico se considera obligatorio de forma periódica y no puede ser sustituido ni por pruebas de laboratorio ni por ninguna modalidad de imagen. La evaluación del PSA se incluye en el seguimiento, aunque la progresión clínica puede ocurrir sin progresión del PSA y se recomiendan imágenes regulares (gammagrafía ósea y tomografía computarizada cada 6 meses, en la progresión del PSA o el desarrollo de síntomas).

El PSA es un marcador clave para seguir el curso del CP sensible a los andrógenos. La respuesta al tratamiento puede evaluarse utilizando la cinética del nivel de PSA sérico como criterio de valoración en pacientes con CP metastásico recién diagnosticado que reciben TDA (158) o TDA combinado con docetaxel (346). Un aumento en el nivel de PSA por lo general precede al inicio de los síntomas clínicos por varios meses, aunque se ha informado de progresión clínica sin aumento del PSA hasta en un 25% de los pacientes (353).

Los síntomas también nos alertarán de una posible progresión, por lo que debemos estar atentos durante la entrevista clínica. Los pacientes asintomáticos con un nivel de PSA estable no deben someterse a estudios de imagen (401). Las nuevas lesiones óseas sintomáticas requieren una gammagrafía ósea, así como una progresión del PSA que sugiera el estado de CPRC si se considera una modificación del tratamiento. El prostate cancer working group (PCWG) ha aclarado la definición de progresión de la gammagrafía ósea como la aparición de al menos dos nuevas lesiones (166). La sospecha de progresión de la enfermedad a veces nos indica la necesidad de técnicas de imagen adicionales, la

mayoría de las veces inicialmente una tomografía computarizada, pero las imágenes adicionales se guiarán por los síntomas o posibles tratamientos posteriores.

La respuesta al tratamiento en las metástasis de tejidos blandos se puede evaluar mediante métodos de imágenes morfológicas utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), sin excluir la información clínica y analítica (PSA). Sin embargo, estos criterios no pueden utilizarse en huesos donde la evaluación de la respuesta es difícil (402).

La estimación cuantitativa de la captación del marcador en la gammagrafía ósea se puede obtener mediante métodos automatizados como el índice de gammagrafía ósea. No obstante, la gammagrafía ósea está limitada por el fenómeno denominado "brote", que se define por el desarrollo de nuevas imágenes inducidas por el tratamiento en una primera exploración de seguimiento que, después de una observación más prolongada, en realidad representan una respuesta favorable. El brote se observa dentro de las 8 a 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento y puede conducir a un diagnóstico falso positivo de progresión de la enfermedad. Como resultado, el PCWG sugirió que todos los pacientes con al menos dos lesiones nuevas en la primera gammagrafía ósea de seguimiento requieren una gammagrafía ósea confirmatoria al menos 6 semanas después mientras se continúa el tratamiento (166). Esto significa que un cambio de manejo por la resistencia a la terapia primaria no puede ocurrir hasta después de al menos 14 semanas de tratamiento. En la práctica, las imágenes para evaluar la progresión que conduce al cambio de tratamiento deben limitarse a una progresión clara: criterios RECIST para lesiones no óseas y progresión gammagráfica para las lesiones óseas (aparición de dos nuevos puntos calientes, confirmados posteriormente) (17).

En caso de que haya una respuesta al tratamiento favorable, es decir, respuesta de PSA ( $<4$  ng / mL), mejoría sintomática, buen afrontamiento psicológico y buen cumplimiento del tratamiento, se pueden programar visitas de seguimiento cada 3 a 6 meses.

Tras lo explicado sobre los distintos tipos de progresión, debemos valorar qué tipo de progresión fueron las más frecuentes en nuestro estudio. En el GB, lo más prevalente

fue la ausencia de cambio de un primer tratamiento hormonal (89.6% vs 0.6%) ( $p=0,0009$ ). Existe un margen de 1.4% de los individuos de este grupo que van a hacer un cambio de tratamiento a una segunda maniobra hormonal previo a la progresión a CPRC. Si nos centramos en el GA, la causa más habitual de cambio de tratamiento fue la recidiva bioquímica - radiológica (42.6%), seguida de recidiva bioquímica de forma aislada (25%), recidiva bioquímica – clínica – radiológica (24.4%), recidiva bioquímica – clínica (6.3%) y por último recidiva radiológica aislada (0.6%) y exitus (0.6%). Así lo vemos reflejado en las tablas 123, 124, 125 y la figura 96. Es decir, lo habitual, al igual que lo demostrado en la literatura, es que exista una progresión bioquímica (elevación de PSA) como antesala de una evolución radiológica, clínica o de ambas previo al cambio de tratamiento hormonal. Esto nos hace valorar la importancia de un exhaustivo control analítico como parte del seguimiento en nuestra práctica clínica.

## **5. Progresión a cáncer de próstata resistente a la castración**

### **-Motivo de progresión a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Tratamiento posterior.**

Se define como CPRC, la progresión bioquímica (PSA) y/o clínica en un paciente correctamente castrado. Por tanto la definición de CPRC incluye dos condiciones imprescindibles:

- Una adecuada castración y
- Una progresión (clínica, bioquímica o radiológica)

El nivel de castración de testosterona considerado en las guías de la EAU es de 50 ng/dl o 1.7 nmol/ml. Para diagnosticar una progresión bioquímica se requieren 3 elevaciones consecutivas de PSA, separadas por al menos una semana, con el resultado de dos incrementos superiores al 50% sobre el nadir de PSA. El PSA resultante debe situarse por encima de 2ng/mL.

Tras descartar a los pacientes que no habían presentado aún resistencia a la castración, vemos que el motivo de progresión final a CPRC de los individuos del GA (tabla 133 y figura 100) fue la progresión bioquímica – radiológica (51%), seguida de la progresión combinada radiológica – bioquímica – clínica (25%). En tercer lugar encontramos la progresión solo bioquímica (criterios bioquímicos de CPRC) (17.6%) y en último lugar, solo progresión radiológica con 1.1% de la muestra. Esto quiere decir que el principal valor que nos alarma sobre una posible progresión a la resistencia a la castración será el PSA, condición que se da en el 92.6% de las progresiones.

Una vez asegurado el cambio de fase de la enfermedad en la que nos encontramos, es decir, nuestro paciente ya no es sensible al tratamiento hormonal, debemos hacer un cambio terapéutico. Ahí es donde entran en juego los factores pronósticos, el tratamiento empleado anteriormente y las características individuales de los pacientes. En nuestra experiencia analizada observamos que el tratamiento más empleado en el GA tras su paso a la fase de resistencia a la castración fue el acetato de abiraterona (64%), seguido de la ausencia de tratamiento/cuidados paliativos (14%) y enzalutamida (13%). Finalmente los tratamientos menos empleados fueron quimioterapia (6%) y radium 223 (3%). Este mayor uso de hormonoterapia es debido a una adecuada disponibilidad farmacéutica intrahospitalaria y al intento de evitar al máximo los efectos secundarios propios de la quimioterapia. Recordemos que en el GA encontrábamos una mayor proporción de pacientes con edad superior a los 75 años y con comorbilidades más severas (cardiológicas, neurológicas, HTA, dislipemias...), donde emplearemos el tratamiento con menor toxicidad disponible. Se deben utilizar herramientas geriátricas para detectar con mayor precisión a los pacientes ancianos con CPRC que no son aptos para la quimioterapia (403, 404).

#### **-Tiempo de evolución total con hormonoterapia.**

En este periodo vamos a estudiar el tiempo transcurrido en meses desde el inicio de la primera hormonoterapia en la fase metastásica hormonosensible a CPRC, éxitus o fin de periodo de seguimiento (diciembre 2018). La media global del tiempo de hormonoterapia (independientemente del número de hormonoterapias administradas) fue 30,94 meses (figura 102). Si comparamos el tiempo de evolución de ambos grupos,

obtenemos una media de 28.50 meses en el GA y 37.96 meses en el GB, siendo esta diferencia significativa ( $p=0.022$ ). Este tiempo inferior de hormonoterapia total en el grupo que progresa a la resistencia a la castración, al igual que comprobamos la existencia de una mayor prevalencia de sujetos con un tiempo menor de 12 meses en la primera hormonoterapia también con predominio en este mismo grupo, nos habla de un posible factor pronóstico desfavorable en cuanto a progresión a la resistencia a la castración. No debemos olvidar que este grupo de pacientes presentaban una diferencia significativa respecto al GB en cuanto al porcentaje de pacientes con un mayor número de metástasis al diagnóstico, así como una mayor dispersión (localización axial y apendicular) ( $p<0.02$  en ambas).

## **6.Supervivencia**

### **-Tiempo de supervivencia cáncer específico**

Todo ensayo clínico establece un objetivo principal y una serie de objetivos secundarios, que son descritos en el protocolo que acompaña al estudio. En este punto analizaremos uno de los endpoints más estudiados en los grandes ensayos (tabla 8). Se trata del tiempo de supervivencia cáncer específico, definido como periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta el fin del seguimiento (diciembre de 2018 o éxitus), incluyendo a los pacientes vivos con cáncer de próstata metastásicos resistente a la castración. Este dato nos informa sobre la respuesta final del paciente a una serie de decisiones terapéuticas y de variables que pueden condicionar este desenlace.

En nuestro estudio encontramos una media de supervivencia total de 63.54 meses, desviación estándar 46,97 y rango 12,00-242,00 (figura 104). Al analizar estos datos por grupos se mide un tiempo medio de supervivencia cáncer específica en el GA de 66.47 meses y de 55.11 meses en el GB ( $p=0.040$ ). Esta diferencia de supervivencia no esperada a favor del GA puede ser debido a la presencia de un mayor porcentaje de pacientes de debut metastásico en el GB, lo que hace que el GA añada un tiempo de

supervivencia cáncer específico previo a la aparición de metástasis que no encontramos en el otro grupo.

### **-Tasa de mortalidad**

Otro de los endpoints más analizados en la literatura es la tasa de mortalidad, que definimos como porcentaje de pacientes fallecidos al final del periodo de seguimiento (diciembre 2018). Incluye muertes por causas ajenas al cáncer de próstata.

En la población general el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio aunque en los hombres es, desde el año 2000, la primera causa de muerte (405).

Al final del periodo de seguimiento se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de personas fallecidas entre ambos grupos estudiados, hallando una mayor cantidad de existus en el GA (65.3% vs 11.9%) frente al GB,  $p=0,001$ . Tablas 137, 138, 139 y figura 106. Esto es explicado por varios de los factores mencionados anteriormente. En el GA es más frecuente encontrar personas con más de 75 años, más proporción de fumadores y la presencia de comorbilidades más severas (IAM, arritmias, HTA, trastornos neurológicos, dislipemias...). En cuanto al cáncer de próstata, encontramos con mayor frecuencia en esta población variables como un mayor número de metástasis, mayor extensión metastásica (localización axial y apendicular) y valores analíticos desfavorables durante el seguimiento oncológico.

## **7.Valoración intercentros**

Nuestra muestra de varones afectos de cáncer de próstata metastásico no resistentes a la castración analizada es la unión de los pacientes que se encuentran en esta etapa intermedia de la enfermedad de los centros Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz) y el Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca). Al existir la unión de dos centros, es de relevancia comprar ambas muestras de individuos con la finalidad de no

aportar errores de muestreo que condicionen nuestros resultados. En nuestro caso no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos centros ( $p= 0,724$ ). El GA era compuesto por un 43.8% de pacientes gaditanos y 56.3% de salmantinos, mientras que el GB estaba compuesto por un 46.3% y un 53.7% de gaditanos y salmantinos respectivamente. Esta comparación es representada en las tablas 140, 141 y 142.

## **8.Análisis multivariante. Variables de mayor relevancia predictora.**

Muchos son los posibles factores pronósticos para la supervivencia, incluido el número y ubicación de metástasis óseas, presencia de metástasis viscerales, grado ISUP, ECOG, PSA inicial, distintas variables analíticas..., pero sólo unos pocos han sido validados y principalmente en otras etapas del cáncer de próstata (fase localizada de la enfermedad o etapas más avanzadas como el CPRC). Existe un vacío en la fase intermedia, donde los pacientes son metastásicos, pero aún son susceptibles al tratamiento hormonal. Es importante conocer qué variables van a influir en la progresión a CPRC y con ello predecir la posible supervivencia de nuestros pacientes, con el objetivo de individualizar nuestras decisiones terapéuticas y adaptarnos a las distintas características de los pacientes y de la enfermedad que presentan en cada momento.

En el trabajo realizado por Gravis et al. sobre pacientes con cáncer de próstata metastásico no resistente a la castración, fue analizada la importancia pronóstica de cada variable como predictores univariantes significativos de la supervivencia global ( $p \leq 0,05$ ). En él encontramos: la presencia de metástasis viscerales, el número de metástasis óseas, el performance status o ECOG (0 vs 1-2), la hemoglobina (Hb), la fosfatasa alcalina (FA), el lactato deshidrogenasa (LDH), el PSA ( $\leq 65$  vs  $> 65$  ng / ml), las metástasis al momento del diagnóstico vs inicio tras fracaso del tratamiento local y la intensidad del dolor. Gleason fue de menor significación ( $p \leq 0,15$ ), mientras que la edad y el IMC no fueron significativas. Según un análisis de regresión de Cox, las variables con mayor poder discriminatorio fueron FA, la intensidad del dolor, Hb, LDH y el número de metástasis óseas (406).

En otro trabajo, en este caso realizado por un grupo español, encontraron otras variables que podrían condicionar la progresión a la resistencia a la castración (RC) en una población de pacientes con cáncer de próstata metastásico de debut. En primer lugar realizaron un análisis univariante, donde encontraron significación estadística en la media de PSA al diagnóstico ( $290 \pm 905,1$  ng/mL en no RC vs  $519,1 \pm 1437,2$  ng/mL en RC,  $<0,001$ ), media de edad ( $73,3 \pm 8,3$  años en no RC vs  $69,1 \pm 9,3$  en RC,  $p = 0,01$ ), media de nadir de PSA ( $15,5 \pm 57,3$  ng/mL en no RC vs  $15,9 \pm 23,7$  ng/mL en RC,  $<0,001$ ), Gleason (en  $\geq 8$ , HR:2,11. IC 95%: 1,22-3,65,  $p = 0,006$ ), y estadio T (en T3-T4, HR:2,85. IC 95%: 1,57-5,19,  $<0,001$ ). Tras ello, decidieron analizar cual de ellas son variables independientes relacionadas con la RC, para lo que desarrollaron un análisis multivariante. Entre ellas encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad (HR:0,96. IC95%:0,94-0,99,  $p = 0,01$ ), nadir de PSA (HR:1,65. IC95%:1,43-1,91,  $p < 0,001$ ), y estadio T3-T4 (HR:2,11. IC95%:1,10-4,04,  $p = 0,02$ ).

Como vemos existe en la literatura todo un conjunto de publicaciones que hablan de posibles factores pronósticos en las distintas etapas evolutivas del CP, pero en cuanto a la fase de la enfermedad que nos ocupa (CPMHS), no existen grandes estudios que avalen qué factores condicionan la progresión a la resistencia a la castración y que nos ayuden a establecer grupos de riesgo hacia una progresión más precoz a la resistencia a la castración.

En nuestro trabajo, hemos realizado un estudio multivariante (HJ-biplot) con el objetivo de verificar que factores de los observados en nuestro anterior análisis univariante, son realmente variables independientes relacionadas con la resistencia a la castración y así determinar las características más relevantes para predecir la progresión a CPRC.

En el GA de nuestra muestra, se puede identificar que las variables que mejor representan al grupo de progresión a la resistencia a la castración son: el PSA basal al inicio de la hormonoterapia, PSA a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, PSA al diagnóstico de las metástasis, hemoglobina a los 12 y 24 meses del inicio de la hormonoterapia, fosfatasa alcalina a los 12 meses del inicio de la hormonoterapia, LDH basal y a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, tiempo total de evolución de



hormonoterapia y tiempo de supervivencia cáncer específico (figura 112). Dados estos resultados, parece que las variables analíticas ganan importancia en la evaluación de estos factores pronósticos frente a las variables clínicas, siendo la más relevante el PSA de inicio y durante el transcurso de los primeros seis meses. Estos datos nos aportan una gran información de respuesta al tratamiento, lo que nos pronosticará la evolución del proceso oncológico.

En cuanto al tiempo de evolución de hormonoterapia, este va a ser un gran condicionante a la hora de elegir la siguiente opción terapéutica. Un tiempo de respuesta a hormonoterapia corto nos hace plantear un cambio de estrategia en el siguiente escalón de tratamiento, decantándonos por otras opciones como puede ser la quimioterapia.

En el caso del GB, se puede identificar que las variables PSA basal al inicio de la hormonoterapia, PSA a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, hemoglobina basal y a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia y LDH a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia representan mejor al grupo de no progresión a CPRC (figura 113). En este grupo no existió relevancia en cuanto a datos clínicos. El GB parece coincidir con la distribución del grupo anteriormente analizado, por lo que las variables analíticas como PSA han sido las más representativas. Estas nos informan sobre la respuesta al tratamiento y nos aportan más información acerca del pronóstico de nuestros pacientes con cáncer de próstata metastásico no resistente a la castración, siempre teniendo en cuenta la valoración clínica.



## **VI.-CONCLUSIONES**



1.-La mortalidad general cáncer específica de los pacientes con cáncer de próstata metastásico que reciben hormonoterapia es del 50,61%.

2.-En pacientes con cáncer de próstata tratado con hormonoterapia, progresan a la resistencia a la castración con más frecuencia si la edad al diagnóstico del CP es igual o mayor a 75 años, presentando un índice de masa corporal más bajo respecto a los que no progresan.

3.-Los varones con cáncer de próstata tratados con hormonoterapia que progresan a la resistencia a la castración, con más frecuencia no reciben tratamiento primario (51,1%), seguido de prostatectomía radical, con o sin linfadenectomía (23,9%).

4.-Los cánceres de próstata con hormonoterapia no progresan a la resistencia a la castración con más frecuencia si el paciente recibe radioterapia.

5.-Los factores que mejor predicen la respuesta al tratamiento del cáncer de próstata con hormonoterapia respecto a la evolución a la resistencia a la castración son: el PSA basal al inicio de la hormonoterapia, el PSA a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia, y el PSA al diagnóstico de las metástasis. Los siguientes factores predictores son sucesivamente, el tiempo de supervivencia cáncer específica y por último la tasa de mortalidad.

6.-Los factores predictivos más importantes de la respuesta al tratamiento del cáncer de próstata con hormonoterapia en los pacientes que no han progresado a la resistente a la castración son: el PSA basal al inicio de la hormonoterapia y el PSA a los 6 meses de la hormonoterapia. Los siguientes factores predictivos son la hemoglobina basal al inicio de la primera hormonoterapia y la hemoglobina a los 6 meses. Le sigue en importancia el nivel de lactato deshidrogenasa a los 6 meses del inicio de la hormonoterapia. No influye en la no evolución a la resistencia de la castración las variables clínicas como el tiempo de evolución de hormonoterapia.



## VII.BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

1. Grozescu T, Popa F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *J Med Life*. 2017;10(1):5-12.
2. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Cited 28 Sep 2013. Lung cancer incidence and mortality. 2012.
3. Kamat A, Grivas P, Pal SMK, Landman J, Morgans A, George D, et al. A Look at the Prostate Cancer Foundation Its History and Contributions to Medical Progress: Interview with Stuart Holden.
4. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2019 [
5. Red-Española-de-Registros-de-Cáncer. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. 2019.
6. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World journal of oncology*. 2019;10(2):63-89.
7. Weiner AB, Nettey OS, Morgans AK. Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): an Evolving Treatment Paradigm. *Current treatment options in oncology*. 2019;20(9):69.
8. Juan Ribelles A, Berlanga P, Schreier G, Nitzlnader M, Brunmair B, Castel V, et al. Survey on paediatric tumour boards in Europe: current situation and results from the ExPo-r-Net project. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2018;20(8):1046-52.
9. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30(2):143-8.
10. Alva A, Hussain M. Optimal pharmacotherapeutic management of hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Drugs*. 2013;73(14):1517-24.
11. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(4):765-81.
12. CancerStats. Prostate Cancer Incidence Statistics. 2012 [
13. European-Commission. Epidemiology of prostate cancer in Europe. 2015 [
14. Islami F, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Ward EM, Jemal A. Disparities in liver cancer occurrence in the United States by race/ethnicity and state. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(4):273-89.
15. Goldberg H. The Rapidly Evolving Management Strategy Of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. In: Upstate-Medical-University, editor. *Uro-ToDay*. Nueva York 2020.
16. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2016;19(4):395-7.
17. Mottet M, EAU, EANM, ESTRO, ESUR, SIOG. Guidelines on prostate cancer.: *Asociacion Europea de Urologia*; 2020.
18. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1320-8.
19. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):981-90.



20. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(8):725-32.
21. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijssen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(12):868-78.
22. 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.
23. 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.
24. Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *European urology*. 2007;51(3):659-64.
25. Barni B. [Reports of evaluative studies of fatal cases of the association of "pulmonary silicosis and neoplastic disease"]. *La Medicina del lavoro*. 1969;60(10):572-81.
26. Etzioni R, Gulati R, Falcon S, Penson DF. Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the United States: a surveillance modeling approach. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2008;28(3):323-31.
27. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(12):878-87.
28. Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, Vickers AJ, van Leenders GJ, Steyerberg EW, et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *European urology*. 2014;66(6):1109-15.
29. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *European urology*. 2014;65(3):534-42.
30. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged  $\leq 65$  years. *BJU international*. 2016;117(1):72-9.
31. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(7).
32. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.

33. National-Institute-for-Health-and-Care-Excellence. Prostate Cancer: Diagnosis and Management. Clinical Guideline 175. London 2014.
34. 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.
35. Drost FH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *European urology.* 2020;77(1):78-94.
36. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet (London, England).* 2017;389(10071):815-22.
37. Álvarez-Maestro M, Gómez Rivas J, Quesada Olarte J, Carrión Monsalve D, Trelles Guzman C, Ballesteros C, et al. Magnetic resonance as imaging diagnostic tool in prostate cancer: New evidences-The EAU Section of Uro-Technology position. *Actas Urol Esp.* 2020;44(3):148-55.
38. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1997;44(3):213-21.
39. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol.* 2010;20(5):1254-66.
40. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2010;22(1):46-55.
41. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology.* 2003;61(3):607-11.
42. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, Ost P, Bidaut L, Collette L, et al. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *The Lancet Oncology.* 2018;19(10):e534-e45.
43. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between (99m)Tc-Bone-Scintigraphy and [(68)Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland).* 2017;10(3).
44. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology.* 2002;224(1):203-10.
45. Raskolnikov D, George AK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Siddiqui MM, Shakir NA, et al. The Role of Magnetic Resonance Image Guided Prostate Biopsy in Stratifying Men for Risk of Extracapsular Extension at Radical Prostatectomy. *The Journal of urology.* 2015;194(1):105-11.
46. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology.* 2004;232(1):133-9.

47. Triviño-Ibáñez EM, Puche-Sanz I, Gómez-Río M, Cózar Olmo JM, Llamas-Elvira JM, Rodríguez-Fernández A. Usefulness of 18F-fluorocoline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: Influence of PSA kinetics and hormone therapy. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(2):56-62.
48. Evangelista L, Zattoni F, Karnes RJ, Novara G, Lowe V. Radiolabeled choline PET/CT before salvage lymphadenectomy dissection: a systematic review and meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2016;37(12):1223-31.
49. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):55-69.
50. Larbi A, Dallaudière B, Pasoglou V, Padhani A, Michoux N, Vande Berg BC, et al. Whole body MRI (WB-MRI) assessment of metastatic spread in prostate cancer: Therapeutic perspectives on targeted management of oligometastatic disease. *The Prostate*. 2016;76(11):1024-33.
51. Ost P, Jerezek-Fossa BA, Van As N, Zilli T, Tree A, Henderson D, et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2016;28(9):e115-20.
52. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Guidalotti PL, Gavaruzzi G, Montini GC, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol*. 2012;81(8):e893-6.
53. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nature reviews Urology*. 2017;14(1):15-25.
54. 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.
55. Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(9):1424-9.
56. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):941-9.
57. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU international*. 2016;117(5):732-9.
58. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59(1):82-8.
59. Tulsyan S, Das CJ, Tripathi M, Seth A, Kumar R, Bal C. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer 68Ga-

PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nuclear medicine communications*. 2017;38(12):1094-102.

60. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(8):1185-90.

61. Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, Nzenza T, Herschtal A, Lourenco RA, et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU international*. 2018;122(5):783-93.

62. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10231):1208-16.

63. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.

64. Hicks RJ, Murphy DG, Williams SG. Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(12):1969-71.

65. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediktsdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2006;40(4):265-71.

66. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*. 2009;302(11):1202-9.

67. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nature reviews Urology*. 2017;14(5):312-22.

68. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *European urology*. 2015;67(4):619-26.

69. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2182-90.

70. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(5-6):171-8.

71. Lam TBL, MacLennan S, Willemse 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.
72. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU international*. 2008;102(1):10-4.
  73. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*. 2012;43(4):228-30.
  74. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *European urology*. 2007;52(4):1028-35.
  75. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama*. 2005;293(17):2095-101.
  76. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(3):203-13.
  77. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2017;72(1):84-109.
  78. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*. 2012;61(3):480-7.
  79. Parekh A, Chen MH, Hoffman KE, Choueiri TK, Hu JC, Bennett CL, et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. *Urology*. 2013;81(1):130-4.
  80. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(5):436-45.
  81. Msezane LP, Reynolds WS, Gofrit ON, Shalhav AL, Zagaja GP, Zorn KC. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. *Journal of endourology*. 2008;22(1):97-104.
  82. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1066-73.
  83. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(5):1285-90.
  84. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):585-91.
  85. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama*. 2008;299(3):289-95.

86. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000;57(3):315-21.
87. Galalae RM, Kovács G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2002;52(1):81-90.
88. 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.
89. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *European urology.* 2012;61(1):112-27.
90. 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. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(15):1415-24.
91. Garcia-Baquero R, Fernandez-Avila CM, Alvarez-Ossorio JL. Functional results in the treatment of localized prostate cancer. An updated literature review. *Rev Int Androl.* 2019;17(4):143-54.
92. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. *Archives of andrology.* 2003;49(5):397-407.
93. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *Journal of endourology.* 2003;17(8):667-72.
94. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *The Journal of urology.* 2001;165(4):1146-51.
95. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2006;65(4):965-74.
96. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology.* 2019;75(6):967-87.
97. Kneebone A, Fraser-Browne C, Delprado W, Duchesne G, Fisher R, Frydenberg M, et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "RAVES" Trial. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics.* 2019;105(1):S37-S8.
98. Parker C, Clarke NW, Cook A, Kynaston H, Meidahl Petersen P, Cross W, et al. LBA49\_PR Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): First results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT)[NCT00541047]. *Annals of Oncology.* 2019;30(Supplement\_5):mdz394. 042.
99. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, Showalter TN. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2012;48(6):837-44.
100. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical

prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(4):1009-16.

101. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*. 2008;299(23):2760-9.

102. Pisansky TM, Agrawal S, Hamstra DA, Koontz BF, Liauw SL, Efstathiou JA, et al. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;96(5):1046-53.

103. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2012;61(5):961-71.

104. Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2010;184(1):136-42.

105. National-Cancer-Institute. Prostate Cancer Treatment (PDQ®). 2013 [

106. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6):Cd009266.

107. 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.

108. Sharifi N, Auchus RJ. Steroid biosynthesis and prostate cancer. *Steroids*. 2012;77(7):719-26.

109. Agarwal N, Hussain M. Management of hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(6):1221-41, viii.

110. Akaza H. Combined androgen blockade for prostate cancer: review of efficacy, safety and cost-effectiveness. *Cancer science*. 2011;102(1):51-6.

111. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *European urology*. 2014;65(1):124-37.

112. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer]. *Actas Urol Esp*. 2011;35(10):565-79.

113. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6):1021-4.

114. Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU international*. 2009;103(3):332-5; discussion 5.

115. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol*. 2013;13:58.

116. Nyman CR, Andersen JT, Lodding P, Sandin T, Varenhorst E. The patient's choice of androgen-deprivation therapy in locally advanced prostate cancer:

- bicalutamide, a gonadotrophin-releasing hormone analogue or orchidectomy. *BJU international*. 2005;96(7):1014-8.
117. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI monographs : a publication of the National Cancer Institute*. 1988(7):165-70.
118. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2000;132(7):566-77.
119. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(12):1596-605.
120. Scardino PT, Linehan M, Zelefsky M, Vogelzang N, Rini BI, Bochner BH, et al. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins*; 2011.
121. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001;58(2 Suppl 1):5-9.
122. Zinner NR, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology*. 2004;64(6):1177-81.
123. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *European urology*. 2006;49(1):54-8; discussion 8.
124. Armstrong AJ, Halabi S, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. The relationship of body mass index and serum testosterone with disease outcomes in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2009;12(1):88-93.
125. Lawrentschuk N, Fernandes K, Bell D, Barkin J, Fleshner N. Efficacy of a second line luteinizing hormone-releasing hormone agonist after advanced prostate cancer biochemical recurrence. *The Journal of urology*. 2011;185(3):848-54.
126. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*. 2002;60(3 Suppl 1):64-71.
127. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU international*. 2010;105(5):648-51.
128. Huhtaniemi I, White R, McArdele CA, Persson BE. Will GnRH antagonists improve prostate cancer treatment? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2009;20(1):43-50.
129. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU international*. 2008;102(11):1531-8.
130. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e3845.



131. 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.
132. Thomas C. [Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer]. *Urologe A*. 2019;58(12):1496-7.
133. Fizazi K, Smith MR, Tombal B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(5):332-40.
134. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9214):1491-8.
135. 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.
136. Li Z, Bishop AC, Alyamani M, Garcia JA, Dreicer R, Bunch D, et al. Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer. *Nature*. 2015;523(7560):347-51.
137. Gomella LG. Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? *Rev Urol*. 2009;11(2):52-60.
138. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *European urology*. 1998;33(2):144-51.
139. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *The Journal of urology*. 1997;158(1):160-3.
140. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1998;339(15):1036-42.
141. Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JM, Robertson PL, Greenberg HS, Rehemtulla A, et al. Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(24):2029-36.
142. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology*. 2001;57(4):727-32.
143. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):Cd001526.
144. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95(2):361-76.
145. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU international*. 2004;93(9):1177-82.
146. Tay MH, Kaufman DS, Regan MM, Leibowitz SB, George DJ, Febbo PG, et al. Finasteride and bicalutamide as primary hormonal therapy in patients with advanced

adenocarcinoma of the prostate. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2004;15(6):974-8.

147. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *British journal of urology*. 1997;79(2):235-46.

148. Choong K, Basaria S. Emerging cardiometabolic complications of androgen deprivation therapy. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2010;13(1):1-9.

149. Harle LK, Maggio M, Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Endocrine complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2006;4(9):687-96.

150. Haseen F, Murray LJ, Cardwell CR, O'Sullivan JM, Cantwell MM. The effect of androgen deprivation therapy on body composition in men with prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2010;4(2):128-39.

151. Schwandt A, Garcia JA. Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2009;19(3):322-6.

152. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;352(2):154-64.

153. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6410-7.

154. Crook J, O'Callaghan C, Ding K, Duncan G, Dearnaley D, Higano C, et al. A phase III randomized trial of intermittent versus continuous androgen suppression for PSA progression after radical therapy (NCIC CTG PR. 7/SWOG JPR. 7/CTSU JPR. 7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013). *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15\_suppl):4514-.

155. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer*. 2002;1(3):163-71.

156. Chernichenko OA, Sakalo VS, Yakovlev PG, Sakalo AV, Zhylchuk YV, Zsolt A. Effect of androgen suppression on bone mineral density in patients with prostate cancer. *Experimental oncology*. 2014;36(4):276-8.

157. Trump DL. Commentary on "Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer." Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr., University of Michigan, Division of Hematology/Oncology, 1500 E Medical Center Dr., 7314 CC, Ann Arbor, MI. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25. *Urologic oncology*. 2013;31(8):1847.

158. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schellhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3984-90.

159. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2010;57(1):49-59.
160. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU international*. 2007;99(5):1056-65.
161. Verhagen P, Wissenburg L, Wildhagen M, Bolle W, Verkerk A, Schröder F, et al. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by cyproterone acetate (CPA) for metastatic prostate cancer. *European Urology Supplements*. 2008;7(3):206.
162. Botrel TEA, Clark O, Dos Reis RB, Pompeo ACL, Ferreira U, Sadi MV, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC urology*. 2014;14(1):9.
163. Langenhuijsen J, Schasfoort E, Heathcote P, Lock M, Zerbib M, Dijkema H, et al. Intermittent androgen suppression in patients with advanced prostate cancer: an update of the TULP survival data. *European Urology Supplements*. 2008;7(3):205.
164. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(16):2029-36.
165. Hering FL, Lipay MV, Lipay MA, Rodrigues PR, Nesralah LJ, Srougi M. Comparison of positivity frequency of bcl-2 expression in prostate adenocarcinoma with low and high Gleason score. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2001;119(4):138-41.
166. 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.
167. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2006;106(3):581-8.
168. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(1):39-46.
169. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(27):4448-56.
170. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):599-603.
171. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3979-83.

172. Yunfeng G, Weiyang H, Xueyang H, Yilong H, Xin G. Exercise overcome adverse effects among prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: An update meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7368.
173. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2000;163(1):181-6.
174. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2012;15(1):36-44.
175. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(11):1143-50.
176. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S1.
177. Raber J, Bongers G, LeFevour A, Buttini M, Mucke L. Androgens protect against apolipoprotein E4-induced cognitive deficits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(12):5204-9.
178. Ramsden M, Nyborg AC, Murphy MP, Chang L, Stanczyk FZ, Golde TE, et al. Androgens modulate beta-amyloid levels in male rat brain. *Journal of neurochemistry*. 2003;87(4):1052-5.
179. Gunlusoy B, Ceylan Y, Koskderelioglu A, Gedizlioglu M, Degirmenci T, Ortan P, et al. Cognitive Effects of Androgen Deprivation Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer. *Urology*. 2017;103:167-72.
180. Alibhai SM, Timilshina N, Duff-Canning S, Breunis H, Tannock IF, Naglie G, et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer*. 2017;123(2):237-44.
181. Ahmed M, Li LC. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013;20(4):362-71.
182. 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 CHAARTED Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1080-7.
183. Schweizer MT, Antonarakis ES. Chemotherapy and its evolving role in the management of advanced prostate cancer. *Asian journal of andrology*. 2014;16(3):334-40.
184. 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.
185. 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.

186. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):983-92.
187. Trump DL. Commentary on "Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy." Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators, Genitourinary Medical Oncology Program, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48 [Epub 2012 Dec 10]; *N Engl J Med* 2013;368(6):584. *Urologic oncology*. 2013;31(8):1846.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *European urology*. 2018;73(6):847-55.
193. Bernard B, Muralidhar V, Chen YH, Sridhar SS, Mitchell EP, Pettaway CA, et al. Impact of ethnicity on the outcome of men with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1536-44.
194. 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.
195. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1088-95.
196. Voskoboynik M, Staffurth J, Malik Z, Sweeney C, Chowdhury S. 'Charting a new course for prostate cancer' - currying favor for docetaxel in hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2014;14(11):1253-6.
197. Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, de Bono JS, et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *European urology*. 2019;76(6):719-28.

198. 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.
199. 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.
200. Scardino PT. The Gordon Wilson Lecture. Natural history and treatment of early stage prostate cancer. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2000;111:201-41.
201. Nelson PS. Molecular states underlying androgen receptor activation: a framework for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(6):644-6.
202. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1994;330(4):242-8.
203. 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.
204. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *Jama*. 2004;291(22):2713-9.
205. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009;73(5 Suppl):S4-10.
206. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *The Journal of urology*. 2002;168(1):9-12.
207. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1989;321(7):419-24.
208. 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.
209. Yamaoka M, Hara T, Kusaka M. Overcoming persistent dependency on androgen signaling after progression to castration-resistant prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(17):4319-24.
210. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(14):2673-8.
211. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *The Lancet Oncology*. 2009;10(10):981-91.

212. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(5):443-53.
213. 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.
214. Finianos A, Gupta K, Clark B, Simmens SJ, Aragon-Ching JB. Characterization of Differences Between Prostate Cancer Patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. *Clinical genitourinary cancer*. 2017.
215. Shukla ME, Yu C, Reddy CA, Stephans KL, Klein EA, Abdel-Wahab M, et al. Evaluation of the current prostate cancer staging system based on cancer-specific mortality in the surveillance, epidemiology, and end results database. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(1):17-21.
216. Roy S, Morgan SC. Who Dies From Prostate Cancer? An Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2019;31(9):630-6.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human pathology*. 2000;31(5):578-83.
221. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*. 2010;116(6):1406-18.
222. Tantivejkul K, Kalikin LM, Pienta KJ. Dynamic process of prostate cancer metastasis to bone. *Journal of cellular biochemistry*. 2004;91(4):706-17.
223. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *The oncologist*. 2004;9 Suppl 4:14-27.
224. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *The Journal of urology*. 2002;168(3):1005-7.
225. Nørgaard M, Jensen A, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology*. 2010;184(1):162-7.
226. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2011;14(2):177-83.

227. Nozawa M, Hara I, Matsuyama H, Iki M, Nagao K, Nishioka T, et al. Significance of baseline bone markers on disease progression and survival in hormone-sensitive prostate cancer with bone metastasis. *World journal of urology*. 2015;33(9):1263-8.
228. Doctor SM, Tsao CK, Godbold JH, Galsky MD, Oh WK. Is prostate cancer changing?: evolving patterns of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(6):833-9.
229. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European urology*. 2017;71(4):630-42.
230. Tsao PA, Caram MEV. Factors to Guide Treatment Selection for Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer. *Cancer J*. 2020;26(1):76-82.
231. 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.
232. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, Brown MA, Moomey B, Do KA, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(36):5936-42.
233. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):149-58.
234. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *The Journal of urology*. 2003;169(1):164-9.
235. Scott E. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Department of Medicine; Department of Biostatistics and Computational Biology; Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Harvard Medical School, Boston; Johns Hopkins University, Baltimore; University of Wisconsin Carbone Cancer Center; School of Medicine and Public Health; Madison; Fox Chase Cancer Center, Temple University Health System, Philadelphia; Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis; Mayo Clinic, Rochester, MN; University Hospitals Case Medical Center, Seidman Cancer Center; Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute; Both in Cleveland; University of Virginia Cancer Center, Charlottesville; Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas; Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine, St. Louis; NorthShore University Health System, Evanston, IL; University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor; Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46. [Epub 2015 Aug 5]. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. *Urologic oncology*. 2017;35(3):123.
236. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, Gomez Veiga F, Delaere K, Miller K, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *European urology*. 2015;67(3):482-91.



237. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;10(10):Cd012816.
238. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(5):686-700.
239. 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.
240. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *European urology*. 2020.
241. Barata P, Swami U, Agarwal N. The addition of apalutamide to ADT in the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer: safety and efficacy. *Expert review of anticancer therapy*. 2020;20(3):147-50.
242. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*. 2005;438(7069):820-7.
243. McAllister SS, Gifford AM, Greiner AL, Kelleher SP, Saelzler MP, Ince TA, et al. Systemic endocrine instigation of indolent tumor growth requires osteopontin. *Cell*. 2008;133(6):994-1005.
244. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *The New England journal of medicine*. 2001;345(23):1655-9.
245. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9286):966-70.
246. Lin D. Commentary on "The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer." Gudem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JM, Papaemmanuil E, Brewer DS, Kallio HM, Högnäs G, Annala M, Kivinummi K, Goody V, Latimer C, O'Meara S, Dawson KJ, Isaacs W, Emmert-Buck MR, Nykter M, Foster C, Kote-Jarai Z, Easton D, Whitaker HC, ICGC Prostate UK Group, Neal DE, Cooper CS, Eeles RA, Visakorpi T, Campbell PJ, McDermott U, Wedge DC, Bova GS, University of Washington-Urology, Seattle, WA. *Nature* 2015; 520(7547):353-7. *Urologic oncology*. 2016;34(11):520-1.
247. Patrikidou A, Brureau L, Casenave J, Albiges L, Di Palma M, Patard JJ, et al. Locoregional symptoms in patients with de novo metastatic prostate cancer: Morbidity, management, and disease outcome. *Urologic oncology*. 2015;33(5):202.e9-17.
248. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *European urology*. 2018;73(2):178-211.

249. Locke JA, Dal Pra A, Supiot S, Warde P, Bristow RG. Synergistic action of image-guided radiotherapy and androgen deprivation therapy. *Nature reviews Urology*. 2015;12(4):193-204.
250. Hwang ME, Mayeda M, Liz M, Goode-Marshall B, Gonzalez L, Elliston CD, et al. Stereotactic body radiotherapy with periprostatic hydrogel spacer for localized prostate cancer: toxicity profile and early oncologic outcomes. *Radiation oncology (London, England)*. 2019;14(1):136.
251. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9809):2104-11.
252. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9660):301-8.
253. Boevé LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPI, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *European urology*. 2019;75(3):410-8.
254. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10162):2353-66.
255. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2019;76(1):115-24.
256. Palacios-Eito A, Béjar-Luque A, Rodríguez-Liñán M, García-Cabezas S. Oligometastases in prostate cancer: Ablative treatment. *World journal of clinical oncology*. 2019;10(2):38-51.
257. Jaber Y, Reichard CA, Chapin BF. Emerging role of cytoreductive prostatectomy in patients with metastatic disease. *Translational andrology and urology*. 2018;7(Suppl 4):S505-s13.
258. Antwi S, Everson TM. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis. *Cancer epidemiology*. 2014;38(4):435-41.
259. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *The Journal of urology*. 2015;193(3):832-8.
260. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *European urology*. 2014;65(6):1058-66.
261. Steuber T, Berg KD, Røder MA, Brasso K, Iversen P, Huland H, et al. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. *European urology focus*. 2017;3(6):646-9.
262. Wang Y, Qin Z, Wang Y, Chen C, Wang Y, Meng X, et al. The role of radical prostatectomy for the treatment of metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*. 2018;38(1).

263. Trials-gov. Best systemic therapy or best systemic therapy (BST) plus definitive treatment (Radiation or Surgery). 2013 [
264. Trials-gov. Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic prostate cancer: US National Library of Medicine Clinical Trials.gov. 2018 [
265. Trials-gov. Therapeutic effect of cytoreductive radical prostatectomy in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer: US National Library of Medicine Clinical Trials.gov. 2018 [
266. ISRCTN. Registry I. ISRCTN58401737 local cytoreductive treatments for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer in addition to standard of care treatment: ISRCTN Registry. 2018 [
267. ISRCTN. Registry IC. ISRCTN15704862 Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone, 2016 2019 [
268. Trials-gov. Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with prostate cancer with limited bone metastases (g-RAMPP): US National Library of Medicine Clinical Trials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454543>. Accessed January 2020 2015 [
269. Trials-gov. Cytoreductive prostatectomy versus cytoreductive prostate irradiation as a local treatment option for metastatic prostate cancer: a multicentric feasibility Trial (LoMP II): US National Library of Medicine Clinical Trials.gov. 2018 [
270. Trials-gov. Androgen deprivation therapy or androgen deprivation therapy plus definitive treatment (Radiation or Surgery): US National Library of Medicine Clinical Trials.gov. 2016 [
271. Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, Copsy B, Montorsi F, Hammerer P, et al. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *European urology*. 2016;69(5):788-94.
272. Taylor SH, Merriman KW, Spiess PE, Pisters L. Inadequacies of the current American Joint Committee on cancer staging system for prostate cancer. *Cancer*. 2006;106(3):559-65.
273. Huang F, Wu G, Yang K. Oligometastasis and oligo-recurrence: more than a mirage. *Radiation oncology (London, England)*. 2014;9:230.
274. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10185):2051-8.
275. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(6):378-82.
276. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):8-10.
277. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(2):107-11.
278. Niibe Y, Chang JY. Novel insights of oligometastases and oligo-recurrence and review of the literature. *Pulmonary medicine*. 2012;2012:261096.
279. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, Hellman S, Khodarev NN, Weichselbaum RR. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. *Clinical & experimental metastasis*. 2014;31(6):735-48.
280. Tamoto E, Tada M, Murakawa K, Takada M, Shindo G, Teramoto K, et al. Gene-expression profile changes correlated with tumor progression and lymph node metastasis

in esophageal cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(11):3629-38.

281. Wuttig D, Baier B, Fuessel S, Meinhardt M, Herr A, Hoefling C, et al. Gene signatures of pulmonary metastases of renal cell carcinoma reflect the disease-free interval and the number of metastases per patient. *International journal of cancer*. 2009;125(2):474-82.

282. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One*. 2011;6(12):e28650.

283. Khoo V. Is There Another Bite of the Cherry? The Case for Radical Local Therapy for Oligometastatic Disease in Prostate Cancer. *European urology*. 2016;69(1):13-4.

284. Won AC, Gurney H, Marx G, De Souza P, Patel MI. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2013;112(4):E250-5.

285. Chao S. American Society for Radiation Oncology 2016 Annual Meeting: Central Nervous System Abstracts. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2017;37:171-4.

286. 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.

287. 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.

288. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):879-92.

289. Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, Mogensen MK, Bertelsen H, Josephsen N, et al. Prospective multicenter study of bone scintigraphy in consecutive patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2014;39(1):26-31.

290. Zacho HD, Manresa JA, Mortensen JC, Bertelsen H, Petersen LJ. Observer agreement and accuracy in the evaluation of bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Nuclear medicine communications*. 2015;36(5):445-51.

291. Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(11):4918-22.

292. Satkunavivam R, Kim AE, Desai M, Nguyen MM, Quinn DI, Ballas L, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *The Journal of urology*. 2015;194(2):378-85.

293. Löppenber B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, Meyer CP, et al. The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. *European urology*. 2017;72(1):14-9.

294. Jang WS, Kim MS, Jeong WS, Chang KD, Cho KS, Ham WS, et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU international*. 2018;121(2):225-31.

295. Pompe RS, Tilki D, Preisser F, Leyh-Bannurah SR, Bandini M, Marchioni M, et al. Survival benefit of local versus no local treatment for metastatic prostate cancer-Impact of baseline PSA and metastatic subtypes. *The Prostate*. 2018;78(10):753-7.
296. APCCC. Synthesis -- How Best to Treat cN1 Prostate Cancer 2019 [
297. Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, Jindal T, Sood A, Nocera L, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *European urology*. 2018;73(3):452-61.
298. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *European urology*. 2020;77(5):614-27.
299. Conde-Moreno AJ, Lopez-Guerra JL, Macias VA, Vázquez de la Torre ML, Samper Ots P, San José-Maderuelo S, et al. Spanish Society of Radiation Oncology clinical guidelines for stereotactic body radiation therapy in lymph node oligometastases. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2016;18(4):342-51.
300. Casamassima F, Masi L, Menichelli C, Bonucci I, Casamassima E, Lazzeri M, et al. Efficacy of eradication radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori*. 2011;97(1):49-55.
301. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiation oncology (London, England)*. 2014;9:135.
302. Picchio M, Berardi G, Fodor A, Busnardo E, Crivellaro C, Giovacchini G, et al. (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(7):1270-9.
303. Gupta M, Patel HD, Schwen ZR, Tran PT, Partin AW. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU international*. 2019;123(2):252-60.
304. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *The Journal of urology*. 1999;161(4):1223-7; discussion 7-8.
305. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(35):3939-47.
306. Gandaglia G, Soligo M, Battaglia A, Muilwijk T, Robesti D, Mazzone E, et al. Which Patients with Clinically Node-positive Prostate Cancer Should Be Considered for Radical Prostatectomy as Part of Multimodal Treatment? The Impact of Nodal Burden on Long-term Outcomes. *European urology*. 2019;75(5):817-25.
307. Taplin ME, Montgomery B, Logothetis CJ, Bublely GJ, Richie JP, Dalkin BL, et al. Intense androgen-deprivation therapy with abiraterone acetate plus leuprolide acetate in patients with localized high-risk prostate cancer: results of a randomized phase II neoadjuvant study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(33):3705-15.
308. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *European urology*. 2015;68(2):325-34.

309. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *European urology*. 2018;74(4):455-62.
310. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(5):446-53.
311. Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urologic oncology*. 2013;31(4):455-60.
312. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(12):1672-82.
313. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, de Visschere P, Heidegger I, Kretschmer A, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2019;76(4):493-504.
314. Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, Bravi CA, Soligo M, Karnes RJ, et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *European urology*. 2019;75(1):176-83.
315. Zattoni F, Nehra A, Murphy CR, Rangel L, Mynderse L, Lowe V, et al. Mid-term Outcomes Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer Nodal Recurrence Status Post-radical Prostatectomy. *European urology focus*. 2016;2(5):522-31.
316. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *European urology*. 2015;67(6):1028-38.
317. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *European urology*. 2015;68(2):196-204.
318. Campi R, Brookman-May SD, Subiela Henríquez JD, Akdoğan B, Brausi M, Klatte 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.
319. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, Klatte 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.
320. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol*. 2000;26(3):276-82.

321. 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.
322. Armstrong AJ, Lin P, Higano CS, Sternberg CN, Sonpavde G, Tombal B, et al. Development and validation of a prognostic model for overall survival in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(11):2200-7.
323. Gravis G, Audenet F, Irani J, Timsit MO, Barthelemy P, Beuzeboc P, et al. Chemotherapy in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: Evidences and uncertainties from the literature. *Cancer treatment reviews*. 2017;55:211-7.
324. Akamatsu S, Kubota M, Uozumi R, Narita S, Takahashi M, Mitsuzuka K, et al. Development and Validation of a Novel Prognostic Model for Predicting Overall Survival in Treatment-naïve Castration-sensitive Metastatic Prostate Cancer. *European urology oncology*. 2019;2(3):320-8.
325. Mandel PC, Huland H, Tiebel A, Haese A, Salomon G, Budäus L, et al. Enumeration and Changes in Circulating Tumor Cells and Their Prognostic Value in Patients Undergoing Cytoreductive Radical Prostatectomy for Oligometastatic Prostate Cancer-Translational Research Results from the Prospective ProMPT trial. *European urology focus*. 2019.
326. Cieślakowski WA, Budna-Tukan J, Świerczewska M, Ida A, Hrab M, Jankowiak A, et al. Circulating Tumor Cells as a Marker of Disseminated Disease in Patients with Newly Diagnosed High-Risk Prostate Cancer. *Cancers*. 2020;12(1).
327. Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P, et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology*. 2016;70(4):675-83.
328. Budnik J, Suri J, Bates JE, Bylund KC, Milano MT. Prognostic Significance of Sites of Visceral Metastatic Disease in Prostate Cancer: A Population-based Study of 12,180 Patients. *Clinical genitourinary cancer*. 2019;17(4):260-7.
329. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Yang T, Shaukat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(11):2881-6.
330. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*. 1988;61(1):195-202.
331. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2014.
332. Tait C, Moore D, Hodgson C, Brown M, Morris T, Growcott J, et al. Quantification of skeletal metastases in castrate-resistant prostate cancer predicts progression-free and overall survival. *BJU international*. 2014;114(6b):E70-e3.
333. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *The Prostate*. 2018;78(12):889-95.
334. Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, Tian Z, Bandini M, Gandaglia G, et al. Location of Metastases in Contemporary Prostate Cancer Patients Affects Cancer-Specific Mortality. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(5):376-84.e1.

335. Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clinical and laboratory haematology*. 2005;27(1):1-13.
336. Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Lysenko I, Karakiewicz PI, Enikeev DV, et al. Prognostic Value of Hemoglobin in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical genitourinary cancer*. 2019.
337. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(7):1232-7.
338. 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.
339. 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.
340. Helgstrand JT, Røder MA, Klemann N, Toft BG, Brasso K, Vainer B, et al. Diagnostic characteristics of lethal prostate cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;84:18-26.
341. 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.
342. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *European urology*. 2018;74(1):17-23.
343. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*. 1994;43(5):649-59.
344. Angelergues A, Maillet D, Fléchon A, Ozgüroglu M, Mercier F, Guillot A, et al. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(9):1602-9.
345. Conteduca V, Crabb SJ, Scarpi E, Hanna C, Maines F, Joyce H, et al. Association Between Early PSA Increase and Clinical Outcome in Patients Treated with Enzalutamide for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Molecular diagnosis & therapy*. 2016;20(3):255-63.
346. Harshman LC, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard D, Dreicer R, et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(4):376-82.
347. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic



- prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(21):6396-403.
348. Matsubara N, Chi KN, Özgüroğlu M, Rodriguez-Antolin A, Feyerabend S, Fein L, et al. Correlation of Prostate-specific Antigen Kinetics with Overall Survival and Radiological Progression-free Survival in Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate plus Prednisone or Placebos Added to Androgen Deprivation Therapy: Post Hoc Analysis of Phase 3 LATITUDE Study. *European urology*. 2020;77(4):494-500.
349. Hahn AW, Stenhjem 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.
350. Thompson IM, Tangen C, Basler J, Crawford ED. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *The Journal of urology*. 2002;168(3):1008-12.
351. Grivas PD, Robins DM, Hussain M. Predicting response to hormonal therapy and survival in men with hormone sensitive metastatic prostate cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;85(1):82-93.
352. Kwon DH, Friedlander T. A TITAN step forward: apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Annals of translational medicine*. 2019;7(Suppl 8):S364.
353. Bryce AH, Alumkal JJ, Armstrong A, Higano CS, Iversen P, Sternberg CN, et al. Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2017;20(2):221-7.
354. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *The Journal of urology*. 1989;141(5):1070-5.
355. ©Consellería-de-Sanidade-e-o-Servizo-Galego-de-Saúde-RSS. CÁLCULO DE LA MUESTRA CON EPIDAT 3.1. SOFTWARE EPIDEMIOLÓGICO. 2016(©Xunta-de-Galicia. ).
356. Mottet N, Cornford P, van-den-Bergh RCN, Briers E, De-Santis M, Fanti S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology Guidelines*. 2020;Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
357. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
358. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain*. 1983;16(1):87-101.
359. 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.
360. 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.

361. Galindo-Villardón M-P. Una alternativa de representacion simultanea: HJ-Biplot. *Qüestiió: quaderns d'estadística i investigació operativa//Statistics and Operation Research Transations* 1986;10(1):13-23.
362. A.-Díaz-Faes A, González-Albo B, Galindo M-P, Bordons M. HJ-Biplot como herramienta de inspección de matrices de datos bibliométricos. *Revista Española de Documentación Científica CSIC*. 2013;36(1):eISSN:1988-4621.
363. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(8):1051-60.
364. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-96.
365. Department of Error. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10154):1196.
366. The L. GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10152):985.
367. Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al.(eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*, National Cancer Institute. Bethesda, Md. 2008.
368. 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.
369. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, Kattan MW, Eastham JA, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy in men aged  $\geq 70$  years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU international*. 2008;101(5):541-6.
370. Everaerts W, Van Rij S, Reeves F, Costello A. Radical treatment of localised prostate cancer in the elderly. *BJU international*. 2015;116(6):847-52.
371. Taghizadeh N, Boezen HM, Schouten JP, Schröder CP, Elisabeth de Vries EG, Vonk JM. BMI and lifetime changes in BMI and cancer mortality risk. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125261.
372. Bonn SE, Wiklund F, Sjölander A, Szulkin R, Stattin P, Holmberg E, et al. Body mass index and weight change in men with prostate cancer: progression and mortality. *Cancer causes & control : CCC*. 2014;25(8):933-43.
373. Cushen SJ, Power DG, Murphy KP, McDermott R, Griffin BT, Lim M, et al. Impact of body composition parameters on clinical outcomes in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with docetaxel. *Clinical nutrition ESPEN*. 2016;13:e39-e45.
374. Di Francesco S, Robuffo I, Caruso M, Giambuzzi G, Ferri D, Militello A, et al. Metabolic Alterations, Aggressive Hormone-Naïve Prostate Cancer and Cardiovascular Disease: A Complex Relationship. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019;55(3).
375. Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Stock RG. Serum insulin level, disease stage, prostate specific antigen (PSA) and Gleason score in prostate cancer. *British journal of cancer*. 2002;87(7):726-8.
376. Abe R, Yamagishi S. AGE-RAGE system and carcinogenesis. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(10):940-5.
377. Baumfalk DR, Opoku-Acheampong AB, Caldwell JT, Ade CJ, Copp SW, Musch TI, et al. Effects of prostate cancer and exercise training on left ventricular function and cardiac and skeletal muscle mass. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2019;126(3):668-80.

378. Niedzwiedz CL, Knifton L, Robb KA, Katikireddi SV, Smith DJ. Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority. *BMC cancer*. 2019;19(1):943.
379. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer*. 2009;115(22):5349-61.
380. Hinz A, Krauss O, Stolzenburg JU, Schwalenberg T, Michalski D, Schwarz R. Anxiety and depression in patients with prostate cancer and other urogenital cancer: a longitudinal study. *Urologic oncology*. 2009;27(4):367-72.
381. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *European urology*. 2014;66(6):1012-20.
382. Liu Q, Tong D, Liu G, Gao J, Wang LA, Xu J, et al. Metformin Inhibits Prostate Cancer Progression by Targeting Tumor-Associated Inflammatory Infiltration. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2018;24(22):5622-34.
383. Damodaran S, Lang JM, Jarrard DF. Targeting Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Chemohormonal Therapy and New Combinatorial Approaches. *The Journal of urology*. 2019;201(5):876-85.
384. Jafari S, Etminan M, Afshar K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2009;3(4):323-30.
385. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*. 2014;120(2):197-204.
386. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *European urology*. 2020;78(2):138-42.
387. Mandel P, Tilki D, Graefen M. [Radical prostatectomy in locally advanced prostate cancer]. *Urologe A*. 2017;56(11):1394-401.
388. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European urology*. 2015;68(5):885-90.
389. Guijarro A, Hernández V, de la Morena JM, Jiménez-Valladolid I, Pérez-Fernández E, de la Peña E, et al. Influence of the location and number of metastases in the survival of metastatic prostatic cancer patients. *Actas Urol Esp*. 2017;41(4):226-33.
390. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2015;67(5):852-63.
391. Hindson B, Turner S, Do V. Palliative radiation therapy for localized prostate symptoms in hormone refractory prostate cancer. *Australasian radiology*. 2007;51(6):584-8.
392. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Saad F. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(6):986-9.

393. Verhagen PC, Wildhagen MF, Verkerk AM, Vjaters E, Pagi H, Kukk L, et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World journal of urology*. 2014;32(5):1287-94.
394. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2015;1(9):1261-9.
395. Azad AA, Eigl BJ, Leibowitz-Amit R, Lester R, Kollmannsberger C, Murray N, et al. Outcomes with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients who have poor performance status. *European urology*. 2015;67(3):441-7.
396. Bournakis E, Efsthathiou E, Varkaris A, Wen S, Chrisofos M, Deliveliotis C, et al. Time to castration resistance is an independent predictor of castration-resistant prostate cancer survival. *Anticancer research*. 2011;31(4):1475-82.
397. Naruse K, Yamada Y, Aoki S, Taki T, Nakamura K, Tobiume M, et al. Lactate dehydrogenase is a prognostic indicator for prostate cancer patients with bone metastasis. *Hinyokika kyo Acta urologica Japonica*. 2007;53(5):287-92.
398. Yamada Y, Naruse K, Nakamura K, Taki T, Tobiume M, Zennami K, et al. Investigation of risk factors for prostate cancer patients with bone metastasis based on clinical data. *Exp Ther Med*. 2010;1(4):635-9.
399. 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.
400. 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.
401. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *British journal of urology*. 1992;70(3):295-8.
402. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(15):2519-31.
403. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzeboc P, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2009;55(6):1368-75.
404. Genestreti G, Di Battista M, Cavallo G, Brandes AA. New drugs in the treatment of elderly patients with metastatic castration-resistance prostate cancer. *Tumori*. 2016;102(4):361-6.
405. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2018;20(2):201-11.
406. Trump DL. Commentary on "Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial." Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B,

Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M, Medical Oncology and Biostatistics, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58 [Epub 2013 Jan 8]. *Urologic oncology*. 2013;31(8):1845.



## **VIII. ANEXOS**





## **ANEXO 1.-Abreviaturas utilizadas en el texto**

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADNcf: ADN libre circulante

ADNtc: ADN tumoral circulante

APCCC: conferencia de consenso de cáncer de próstata avanzado.

ARA-2: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BAC: bloqueo andrológico completo o máximo

BPT: biopsia prostática transrectal.

BT: braquiterapia.

CAD: deprivación de andrógenos continua

CP: cáncer de próstata.

CPA: acetato de ciproterona

CPH: cáncer de próstata hereditario.

CPM: cáncer de próstata metastásico

CPMHS: cáncer de próstata metastásico hormonosensible

CPOC: cáncer de próstata órganoconfinado.

CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración

CPRCm: cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.

CSS: supervivencia cáncer específica

CTC: células tumorales circulantes

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

DDSS: diagnósticos secundarios

DES: dietilestilbestrol

DHEA: dehydroepiandrosterona

DHT: dihidrotestosterona.

DM: diabetes mellitus

DM: diabetes miellitus

DMO: densidad mineral ósea

EAU: Asociación Europea de Urología

EBRT: radioterapia externa

EORTC: Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer

ERSPC: Estudio Aleatorio Europeo de Detección del Cáncer de Próstata  
ETR: ecografía transrectal.  
FA: fosfatasa alcalina.  
FACT: evaluación funcional de la terapia del cáncer.  
FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos  
FDG: fluordesoxiglucosa  
FSH: hormona estimulante del folículo  
GA: grupo A  
GB: grupo B  
GGO-BS (bone scan): gammagrafía ósea.  
GI: gastrointestinales.  
GnRH: hormona liberadora de gonadotropina  
GS: Gleason  
GU: genitourinarios.  
Hb: hemoglobina  
HBP: hipertrofia benigna de próstata.  
HIFU: ultrasonido enfocado de alta intensidad  
HR: hazard ratio  
HTA: hipertension arterial  
IAD: deprivación de andrógenos intermitente  
IAM: infarto agudo de miocardio  
IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer  
IGF-I: Insuline-like Growth Factor I  
IMC: índice de masa corporal.  
IMRT: radioterapia de haz externo de intensidad modulada  
ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica  
ITU: infección del tracto urinario.  
IU: incontinencia urinaria.  
LDH: lactato deshidrogenada  
LHRH: liberadora de hormona luteinizante  
LUTS: síntomas del tracto urinario inferior  
MDT: terapia dirigida a metástasis  
mpMRI: resonancia magnética nuclear multiparamétrica.

NNT: número necesario a tratar.  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PCWG: Prostate Cancer Working Group  
PET: Tomografía por emisión de positrones  
PHI: Prostate Health Index  
PIN: neoplasia intraepitelial prostática.  
PR: prostatectomía radical.  
PRAR: prostatectomía radical asistida por robot.  
PRC: prostatectomía radical citorreductora  
PRL: prostatectomía radical laparoscópica.  
PROM: medidas de resultado informadas por el paciente.  
PS: performance status  
PSA DT: tiempo de duplicación de PSA  
PSA l/t: cociente de antígeno prostático específico libre/total.  
PSA: antígeno prostático específico.  
PSAD: densidad de PSA.  
PSMA: antígeno de membrana específico  
RA: receptores de andrógenos  
RADAR: evaluaciones radiográficas para la detección de recurrencia avanzada  
RAO: retención aguda de orina.  
RC: resistencia a la castración  
RM: resonancia magnética.  
RR: riesgo relativo.  
RT: radioterapia  
RTC-3D: radioterapia conformacional tridimensional  
RTGI: radioterapia guiada por imagen.  
RTMI: radioterapia modulada por la intensidad  
RTU: resección transuretral.  
SABR: radioterapia ablativa estereotáctica  
SBRT: radioterapia corporal estereotáctica  
SEER: programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales  
SEOR: Sociedad Española de Oncología Radioterápica  
SG: supervivencia global

SLPr: supervivencia libre de progresión radiológica  
SRE: eventos relacionados con el esqueleto  
STUI: síntomas tracto urinario inferior.  
T: estadio local.  
TC: tomografía computarizada.  
TDA: terapia de deprivación androgénica  
TD-PSA: tiempo de duplicación del PSA  
TMI: terapia mínimamente invasiva  
TNM: sistema de estadificación Tumor, Nódulos, Metástasis.  
TR: tacto rectal.  
TTO: tratamiento.  
VA: vigilancia activa  
VH: vejiga hiperactiva.  
VMAT: arcoterapia volumétrica de intensidad modulada  
VPP: valor predictivo positivo.  
V-PSA: velocidad de PSA.  
WW: espera vigilante

## **ANEXO 2.-Leyenda de figuras**

Figura 1. Tumores más frecuentes diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos.

Figura. 2. Probabilidad de desarrollar un cáncer por sexos en España en el año 2019.

Figura 3. Incidencia del cáncer de próstata y mortalidad en España en los últimos 10 años.

Figura 4. Eje endocrino suprarrenal e hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Figura 5. Eje hipotalámico – pituitario-adrenal- gonadal y lugares de acciones de los distintos fármacos.

Figura 6. Vía de la síntesis de esteroides, lugar de acción de los inhibidores de CYP 17.

Figura 7. Gráfica clásica de la evolución natural del cáncer de próstata.

Figura 8. Supervivencia del CP estratificada por grupos de riesgo.

Figura 9. Supervivencia según estadio del CP del grupo español.

Figura 10. Evolución del tratamiento del CPMHS.

Figura 11. Historia natural del CP oligometastásico.

Figura 12. Curva de Kaplan Meier que muestra el beneficio de la radioterapia en el cáncer de próstata con ganglios positivos.

Figura 13. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia libre de recurrencia en pacientes que reciben atención estándar en comparación con aquellos que reciben atención estándar y abiraterona.

Figura 14. Curva de Kaplan Meier que demuestra la supervivencia general en baja carga metastásica.

Figura 15. Supervivencia global en función de los grupos de pronóstico establecidos por Glass.

Figura 16. Supervivencia global en pacientes con CPRCm en tratamiento con enzalutamida y presencia de metástasis viscerales.

Figura 17. Localizaciones más frecuentes de recurrencia del CPM.

Figura 18. Supervivencia global en función de la fosfatasa alcalina sérica.

Figura 19. Supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata metastásico de novo frente a progresión primaria.

Figura 20. Supervivencia según algunos factores pronóstico.

Figura 21. Supervivencia global en pacientes con CPRCm en función del PSA-DT.

Figura 22. Probabilidad de desarrollo de resistencia a la castración según el Gleason

Figura 23. Supervivencia global en pacientes con CPMHS según la disminución de PSA en pacientes tratados con abiraterona.

Figura 24. Edad en la totalidad de los individuos.

Figura 25. Media de la edad en GA y GB.

Figura 26. Distribución de la edad por rangos en GA y GB.

Figura 28. IMC en la totalidad de los individuos.

Figura 29. Media del IMC en GA y GB.

Figura 30. Distribución del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

Figura 31. Gleason en la totalidad de los individuos

Figura 32. Media del Gleason en GA y GB

Figura 33. Distribución del Gleason en GA y GB.

Figura 34. Distribución del riesgo del Gleason en GA y GB.

Figura 35. PSA al diagnóstico en la totalidad de los individuos.

Figura 36. Media del PSA al diagnóstico en GA y GB.

Figura 37. Distribución del estatus del PSA en GA y GB.

Figura 38. Distribución del TNM en GA y GB.

Figura 39. Distribución del estadio M0 en GA y GB.

Figura 40. Distribución del debut metastásico en GA y GB.

Figura 41. PSA al diagnóstico de la metástasis en la totalidad de los individuos.

Figura 42. Media del PSA al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Figura 43. Distribución del volumen metastásico en GA y GB.

Figura 44. Distribución del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Figura 45. Distribución de metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Figura 46. Distribución de extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Figura 47. Distribución de metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Figura 48. Distribución de metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Figura 49. Distribución del tipo de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Figura 50. Número de metástasis óseas en la totalidad de los individuos.

Figura 51. Media del número de metástasis óseas en GA y GB

Figura 52. Distribución de la localización de la metástasis ósea en GA y GB.

Figura 53. Distribución de la radioterapia sobre metástasis en GA y GB.

Figura 54. Distribución de los síntomas relacionados con metástasis en GA y GB.

Figura 55. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta inicio de la hormonoterapia en la totalidad de los individuos.

Figura 56. Media del tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

Figura 57. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta el diagnóstico de metástasis de los individuos.

Figura 58. Distribución del uso de bifosfonatos en GA y GB.

Figura 59. Distribución del uso de morfínicos en GA y GB.

Figura 60. Distribución del uso de RT antiálgica en GA y GB.

Figura 61. Distribución de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

Figura 62. Tiempo hormonal 1 en la totalidad de los individuos.

Figura 63. Media del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

Figura 64. Distribución del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

Figura 65. Distribución del ECOG en GA y GB.

Figura 66. Distribución del EVA en GA y GB.

Figura 67. PSA basal en la totalidad de los individuos.

Figura 68. Media del PSA basal en GA y GB.

Figura 69. PSA a los 6 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 70. PSA a los 12 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 71. PSA a los 24 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 72. PSA DT H1 en la totalidad de los individuos

Figura 73. Distribución del número de individuos que presentaron un descenso del PSA en un 50% al inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

Figura 74. LDH basal en la totalidad de los individuos.

Figura 75. Media del LDH basal en GA y GB

Figura 76. LDH a los 6 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 77. Media del LDH 6 meses en GA y GB.

Figura 78. LDH a los 12 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 79. Media del LDH 12 meses en GA y GB.

Figura 80. LDH a los 24 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 81. Media del LDH 24 meses en GA y GB.

Figura 82. FA basal en la totalidad de los individuos.

Figura 83. FA a los 6 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 84. FA a los 12 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 85. Media de la FA 12 meses en GA y GB.

Figura 86. FA a los 24 meses del inicio de la primera hormonoterapia en la totalidad de los individuos.

Figura 87. Media de la FA 24 meses en GA y GB.

Figura 88. HB basal en la totalidad de los individuos.

Figura 89. Media del HB basal en GA y GB.

Figura 90. HB a los 6 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 91. Media de la HB 6 meses en GA y GB.

Figura 92. HB a los 12 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 93. Media del HB 12 meses en GA y GB.

Figura 94. HB a los 24 meses en la totalidad de los individuos.

Figura 95. Media del HB 24 meses en GA y GB.

Figura 96. Distribución del motivo de progresión de la hormonoterapia en GA y GB.

Figura 97. Distribución de la intermitencia durante el primer tiempo hormonal en GA y GB.

Figura 98. Número de tratamientos hormonales en la totalidad de los individuos.

Figura 99. Distribución dentro del tipo de maniobras hormonales en GA y GB.

Figura 100. Distribución del motivo de progresión a CPRC en GA.

Figura 101. Distribución del cambio de tratamiento luego de la progresión a CPRC en GA.

Figura 102. Tiempo de evolución en la totalidad de los individuos.

Figura 103. Media del tiempo de evolución en GA y GB.

Figura 104. Tiempo de supervivencia en la totalidad de los individuos.

Figura 105. Media del tiempo de supervivencia en GA y GB.

Figura 106. Distribución de la tasa de mortalidad en GA y GB.

Figura 107. Distribución de los centros hospitalarios en GA y GB.

Figura 108. Distribución del porcentaje de los diagnósticos secundarios dentro de la condición en GA y GB.

Figura 109. Distribución del porcentaje de los antecedentes quirúrgicos dentro de la condición en GA y GB.



Figura 110. Distribución del porcentaje de los tratamientos concomitantes dentro de la condición en GA y GB.

Figura 111. Distribución del porcentaje de los hábitos tóxicos dentro de la condición en GA y GB.

Figura 112.-HJ-Biplot distribución de variables en el grupo de progresión GA.

Figura 113.-HJ-Biplot distribución de variables en el grupo de progresión GB.



### **ANEXO 3.-Listado de tablas**

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata.

Tabla 2. Comparativa anatomopatológica Gleason/ ISUP.

Tabla 3. Grupos de riesgo del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado.

Tabla 4. Comparación actual de los protocolos de estudio de extensión de las distintas guías.

Tabla 5. Tabla comparativa de las nuevas técnicas de imagen PET-TC según los radiotrazadores.

Tabla 6. Algoritmo diagnóstico para los nuevos diagnósticos de cáncer de próstata.

Tabla 7. Terapias endocrinas disponibles para cáncer de próstata avanzado

Tabla 8. Comparación entre los distintos estudios de CPMHS más actuales.

Tabla 9. Toxicidades Grado 3-4 experimentadas en los tratamientos de los principales ensayos clínicos fase III en CPMHS.

Tabla 10. Comparativa de los ensayos más relevantes de radioterapia local en cáncer de próstata metastásico.

Tabla 11. Resumen de los distintos ensayos en marcha más relevantes sobre prostatectomía radical citorreductora en cáncer de próstata metastásico.

Tabla 12. Supervivencia global en función de la carga tumoral y forma de presentación .

Tabla 13. Grupos pronósticos según Glass.

Tabla 14. Edad en GA y GB.

Tabla 15. Distribución de la edad por rangos en GA y GB.

Tabla 16. Comparación de la edad por rangos en GA y GB.

Tabla 17. Porcentaje de la edad por rangos en GA y GB

Tabla 18. Distribución del estatus de la edad en GA y GB.

Tabla 19. Comparación del estatus de la edad en GA y GB.

Tabla 20. Porcentaje del estatus de la edad en GA y GB.

Tabla 21. IMC en GA y GB.

Tabla 22. Distribución del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

Tabla 23. Comparación del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

Tabla 24. Porcentaje del tratamiento del tumor primario en GA y GB.

Tabla 25. Gleason en GA y GB.

Tabla 26. Distribución del Gleason en GA y GB.

Tabla 27. Comparación del Gleason en GA y GB.

Tabla 28. Porcentaje de Gleason en GA y GB.

Tabla 29. Distribución del riesgo según el Gleason en GA y GB.

Tabla 30. Comparación del riesgo del Gleason en GA y GB.

Tabla 31. Porcentaje del riesgo del Gleason en GA y GB.

Tabla 32. PSA al diagnóstico en GA y GB.

Tabla 33. Distribución del estatus del PSA en GA y GB.

Tabla 34. Comparación del estatus del PSA en GA y GB.

Tabla 35. Porcentaje del estatus del PSA en GA y GB.

Tabla 36. Distribución del TNM en GA y GB.

Tabla 37. Comparación del TNM en GA y GB.

Tabla 38. Porcentaje del TNM en GA y GB.

Tabla 39. Distribución del estadio M0 en GA y GB.

Tabla 40. Comparación del estadio M0 en GA y GB.

Tabla 41. Porcentaje del estadio M0 en GA y GB.

Tabla 42. Distribución del debut metastásico en GA y GB.

Tabla 43. Comparación del debut metastásico en GA y GB.

Tabla 44. Porcentaje del debut metastásico en GA y GB.

Tabla 45. PSA al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 46. Distribución del volumen metastásico en GA y GB.

Tabla 47. Comparación del volumen metastásico en GA y GB

Tabla 48. Porcentaje del volumen metastásico en GA y GB.

Tabla 49. Distribución del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 50. Comparación del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 51. Porcentaje del oligometastásico al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 52. Distribución de metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 53. Comparación de metaastasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 54. Porcentaje de metástasis ganglionar al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 55. Distribución de la extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 56. Comparación de la extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 57. Porcentaje de extensión locorregional al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 58. Distribución de metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 59. Comparación de metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 60. Porcentaje de metástasis visceral al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 61. Distribución de las metástasis óseas al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 62. Comparación de las metástasis óseas al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 63. Porcentaje de metástasis ósea al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 64. Distribución del tipo de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 65. Comparación del tipo de metástasis al diagnóstico de la metástasis en GA y GB

Tabla 66. Porcentaje del tipo de MT al diagnóstico de la metástasis en GA y GB.

Tabla 67. Número de metástasis óseas en GA y GB.

Tabla 68. Distribución de la localización de la MT ósea en GA y GB.

Tabla 69. Comparación de la localización de la MT ósea en GA y GB.

Tabla 70. Porcentaje de la localización de la metástasis ósea en GA y GB.

Tabla 71. Distribución de la radioterapia en metástasis en GA y GB.

Tabla 72. Comparación de la radioterapia en metástasis en GA y GB.

Tabla 73. Porcentaje de radioterapia sobre metástasis en GA y GB.

Tabla 74. Distribución de los síntomas relacionados con metástasis en GA y GB.

Tabla 75. Comparación de los síntomas relacionados con metástasis en GA y GB.

Tabla 76. Porcentaje de los síntomas con MT en GA y GB.

Tabla 77. Tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta inicio de la hormonoterapia en GA y GB.

Tabla 78. Tiempo diagnóstico del cancer hasta diagnóstico de metástasis en GA y GB.

Tabla 79. Distribución del uso de bifosfonatos en GA y GB.

Tabla 80. Comparación del uso de bifosfonatos en GA y GB.

Tabla 81. Porcentaje del uso de bifosfonatos en GA y GB.

Tabla 82. Distribución del uso de mórficos en GA y GB.

Tabla 83. Comparación del uso de mórficos en GA y GB.

Tabla 84. Porcentaje del uso de mórficos en GA y GB.

Tabla 85. Distribución del uso de RT antiálgica en GA y GB.

Tabla 86. Comparación del uso de RT antiálgica en GA y GB.

Tabla 87. Porcentaje del uso de RT antiálgica en GA y GB.

Tabla 88. Distribución de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

Tabla 89. Comparación de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

Tabla 90. Porcentaje de la primera maniobra hormonal en GA y GB.

Tabla 91. Tiempo hormonal 1 en GA y GB.

Tabla 92. Distribución del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

Tabla 93. Comparación del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

Tabla 94. Porcentaje del tiempo hormonal 1 en GA y GB.

Tabla 95. Distribución del ECOG en GA y GB.

Tabla 96. Comparación del ECOG en GA y GB.

Tabla 97. Porcentaje del ECOG en GA y GB.

Tabla 98. Distribución del EVA en GA y GB.

Tabla 99. Comparación del EVA en GA y GB.

Tabla 100. Comparación del EVA más frecuente en GA y GB.

Tabla 101. Porcentaje de la puntuación EVA más frecuente en GA y GB.

Tabla 102. PSA basal en GA y GB.

Tabla 103. PSA a los 6 meses en GA y GB.

Tabla 104. PSA a los 12 meses en GA y GB.

Tabla 105. PSA a los 24 meses en GA y GB.

Tabla 106. PSA DT H1 en GA y GB.

Tabla 107. Distribución del número de individuos que presentaron un descenso del PSA de al menos un 50% al inicio de la hormonoterapia en GA y GB.