

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA**

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

**VALOR PREDICTIVO DE LA RESPUESTA
POR PSA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA
SENSIBLE A LA CASTRACIÓN**

Autora:
Fanghui Wu Jin

Director/es:
Dr. Enrique González Billalabeitia
Dr. Jorge Esteban Villarrubia

Murcia, Mayo de 2025

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Valor predictivo de la respuesta por PSA en el cáncer
de próstata sensible a la castración

Autor/a:

Fanghui Wu Jin

Director/es:

Dr.

Dr. Enrique González Billalabeitia

Dr. Jorge Esteban Villarrubia

Murcia, Mayo de 2025



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

| DATOS DEL ALUMNO | |
|---|-----------------|
| Apellidos: Wu Jin | Nombre: Fanghui |
| DNI: 34335935V | Grado: Medicina |
| Facultad: Medicina | |
| Título del trabajo: <i>“VALOR PREDICTIVO DE LA RESPUESTA POR PSA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA SENSIBLE A LA CASTRACIÓN”</i> | |

El **Dr. Enrique González Billalabeitia** y **Jorge Esteban Villarrubia**, Tutores⁽¹⁾ del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgan la aprobación de su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 22 de Mayo de 2025.

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS

Quiero aprovechar este momento para agradecer a todas las personas que me han acompañado y apoyado durante la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado.

Primero, a mis tutores Enrique y Jorge, que además de vuestra profesionalidad, se nota que sois buenas personas por el gran compromiso y la pasión con la que desempeñáis como oncólogos. Gracias por la paciencia, la dedicación y el apoyo constante que me habéis brindado. Sin vuestra ayuda y guía, este trabajo no habría sido posible ni tendría el nivel que tiene ahora.

A mi madre, por estar siempre a mi lado, por el amor brindado y por animarme en cada momento, especialmente cuando las cosas se ponían difíciles. Gracias por ser mi mayor apoyo y por confiar en mí siempre.

También quiero agradecer a mis hermanos YanRu y Yanrong, por vuestra compañía, ánimo y cercanía que han sido fundamentales para mí durante todos estos años. Me han ayudado a seguir adelante en los momentos en los que más lo necesitaba.

A mi perro Keiko, que con su alegría y compañía me ha dado momentos de tranquilidad y felicidad que han sido muy importantes para mantener el equilibrio.

A mi abuelo, cuyo ejemplo de vida, sabiduría y esfuerzo han sido una inspiración constante para mí.

Y, por supuesto, a mis amigos Elena, Ana, Inma y Fer, con quienes he compartido no solo la carrera, sino también mi vida. Su apoyo, comprensión y risas han hecho que los momentos difíciles durante todos estos años sean mucho más llevaderos.

Gracias.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS

RESUMEN

ABSTRACT..... 17

INTRODUCCIÓN 19

JUSTIFICACIÓN..... 23

OBJETIVOS..... 25

 OBJETIVO GENERAL 25

 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 25

MATERIAL Y MÉTODOS 27

 DISEÑO DEL ESTUDIO Y MARCO METODOLÓGICO (PICO)..... 27

 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: 27

 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA 27

 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 28

 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 28

 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA 28

RESULTADOS..... 29

 ENSAYO SWOG 9346: PSA COMO UMBRAL PRONÓSTICO A LOS 7 MESES 29

 ENSAYO CHARTED: CONFIRMACIÓN DE LA IMPORTANCIA DEL PSA 30

 ENSAYO LATITUDE: PSA Y TERAPIAS HORMONALES DE NUEVA GENERACIÓN 30

 SWOG S1216: VALIDACIÓN DEL PSA A LOS 3 Y 7 MESES..... 30

 ENSAYO TITAN: PSA ULTRABAJO COMO NUEVO UMBRAL 31

 ESTUDIOS OBSERVACIONALES: REFUERZO DESDE EL MUNDO REAL..... 31

DISCUSIÓN 33

CONCLUSIÓN 37

ANEXOS 39

 ANEXO 1: BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA..... 39

 ANEXO 2: PREGUNTAS CASPE..... 43

BIBLIOGRAFIA 45

| | |
|---|-----------|
| TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS | 53 |
| FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO | 53 |
| TABLA 1. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES | 54 |
| TABLA 2. TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS | 63 |
| TABLA 3: PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN | 68 |

ABREVIATURAS

PSA: Antígeno prostático específico

mHSPC: Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración

ADT: Terapia deprivadora de andrógenos

ARPI: Inhibidores de la vía del receptor de andrógenos

OS: Supervivencia global

PFS: Supervivencia libre de progresión

CRPC: Cáncer de próstata resistente a la castración

TTPP: Tiempo hasta la progresión del PSA

CRPCFS: Supervivencia libre de cáncer de próstata resistente a la castración

CSS: Supervivencia específica de cáncer

TTCRPC: Tiempo hasta cáncer de próstata resistente a la castración

TTN: Tiempo hasta nadir del PSA

PSADT: Tiempo de duplicación del PSA

PSA50: Reducción del PSA ≥ 50 % respecto al valor basal

PSA90: Reducción del PSA ≥ 90 % respecto al valor basal

PSA ultrabajo: PSA $< 0,02$ ng/mL

PSA-D: Densidad del PSA

CTC: Células tumorales circulantes

OR: Odds Ratio

HR: Hazard Ratio

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mHSPC) presenta un comportamiento clínico heterogéneo. El antígeno prostático específico (PSA) se ha identificado como un biomarcador pronóstico de gran utilidad, especialmente atendiendo a su valor mínimo (nadir) y al tiempo requerido para alcanzarlo tras iniciar la terapia deprivadora de andrógenos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que valoraran la respuesta bioquímica, definida como $\text{PSA} \leq 0,2 \text{ ng/mL}$ o reducción $\geq 90 \%$ respecto al valor basal, en pacientes con mHSPC tratados con deprivación androgénica (ADT), sola o combinada con quimioterapia o inhibidores del receptor de andrógenos. Los desenlaces primarios fueron la supervivencia global (OS), la supervivencia libre de progresión (PFS) y el tiempo hasta la resistencia a la castración (CRPC).

RESULTADOS

Los estudios analizados (SWOG 9346, CHAARTED, LATITUDE, TITAN, ARASENS, entre otros) coincidieron en que alcanzar un $\text{PSA} \leq 0,2 \text{ ng/mL}$ entre los 3 y 7 meses, o valores ultrabajos ($< 0,02 \text{ ng/mL}$), se asocia con un incremento significativo en OS y PFS. Por el contrario, un nadir elevado o un descenso lento se relacionan con menor supervivencia y mayor riesgo de progresión.

CONCLUSIONES

La dinámica del PSA tras el inicio de la ADT es un indicador fiable, accesible y de bajo coste para predecir el pronóstico en mHSPC. Una caída profunda y rápida del PSA permite anticipar la evolución de la enfermedad y adaptar de forma individualizada las estrategias terapéuticas.

PALABRAS CLAVE/DESCRIPTORES

Cáncer de Próstata, Antígeno Prostático Específico (PSA), Supervivencia sin Progresión, Pronóstico

ABSTRACT

BACKGROUND

Metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) exhibits heterogeneous clinical behavior. Prostate-specific antigen (PSA) has been identified as a valuable prognostic biomarker, particularly regarding its nadir value and the time required to reach it after the initiation of androgen deprivation therapy (ADT).

MATERIAL AND METHODS

Randomized clinical trials and observational studies assessing biochemical response—defined as $PSA \leq 0.2$ ng/mL or a $\geq 90\%$ reduction from baseline—were selected in patients with mHSPC treated with ADT, either alone or in combination with chemotherapy or androgen receptor inhibitors. The primary outcomes were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and time to castration resistance (CRPC).

RESULTS

The analyzed studies (SWOG 9346, CHAARTED, LATITUDE, TITAN, ARASENS, among others) consistently showed that achieving a $PSA \leq 0.2$ ng/mL between months 3 and 7 or reaching ultra-low levels (< 0.02 ng/mL), is significantly associated with improved OS and PFS. In contrast, a higher PSA nadir or a slower decline was linked to poorer survival and increased risk of progression.

CONCLUSIONS

PSA dynamics following the initiation of ADT serve as a reliable, accessible, and low-cost prognostic indicator in mHSPC. A rapid and deep decline in PSA allows for early prediction of disease trajectory and supports individualized therapeutic decision-making.

KEYWORDS/DESCRIPTORS

Prostate Cancer; Prostate-Specific Antigen (PSA); Progression-Free Survival; Prognosis

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el cáncer de próstata ha ido ganando relevancia tanto por el aumento en su detección como por su impacto en la salud masculina, lo que lo ha convertido en un tema prioritario en salud pública. En 2022, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer estimó cerca de 1,5 millones de nuevos diagnósticos y unas 397.000 muertes a nivel mundial, lo que lo posiciona como el segundo tipo de cáncer más frecuente y la quinta causa de fallecimiento por cáncer en hombres. No obstante, la incidencia y mortalidad varían mucho entre países. Por ejemplo, en lugares con programas de cribado bien establecidos, como Irlanda, se alcanzan tasas de hasta 110,7 casos por cada 100.000 hombres, mientras que en otros con menos acceso, como Bután, apenas se registran 0,9 por 100.000.

A nivel europeo, el cáncer de próstata representa el diagnóstico oncológico más común entre varones y la tercera causa de muerte por cáncer en este grupo. En 2022, se notificaron en la UE-27 unos 330.000 nuevos casos, con una incidencia ajustada de 48 por 100.000 y cerca de 78.800 muertes (tasa ajustada: 10 por 100.000). Esta tendencia parece estabilizarse gracias a los avances en diagnóstico por imagen, estrategias de cribado más focalizadas y tratamientos más eficaces.

En España, donde el cáncer de próstata lidera los registros oncológicos en hombres. Según la sociedad Española de Oncología médica (SEOM) se diagnosticaron en 2023 29.002 casos de cáncer de próstata, estimando entre 30 000 y 35 000 nuevos diagnósticos anuales y unas 7 000 defunciones. Las cifras de mortalidad han experimentado un descenso debido a programas de cribado dirigido y a la disponibilidad de terapias de última generación. Sin embargo, según las cifras de cáncer es España en 2025, realizado por esta misma sociedad junto a la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), estiman que alcance a más de 290.000 casos, con un aumento del 3.3% con respecto al año anterior.

Dentro de la heterogeneidad clínico-pronóstica de esta enfermedad, el subtipo metastásico hormonosensible (mHSPC) adquiere relevancia por su potencial de respuesta inicial a la terapia deprivadora de andrógenos (ADT). Este

grupo comprende aproximadamente el 5–10 % de los diagnósticos primarios y hasta un 30 % de las recaídas tras intervenciones locales en los cinco primeros años. Durante décadas, la ADT —mediante agonistas o antagonistas de LHRH— fue el único pilar terapéutico; sin embargo, ensayos clínicos importantes como CHAARTED demostraron que añadir seis ciclos de docetaxel al inicio de la ADT prolongaba la supervivencia global y reducía la mortalidad en un 28 % (HR 0,72; $p < 0,001$) frente a la ADT sola. Posteriormente, el estudio ARASENS confirmó que la incorporación de darolutamida al doblete ADT + docetaxel reducía un 46 % el riesgo de progresión radiográfica o muerte (HR 0,54; $p < 0,001$), consolidando el concepto de “tripleto” para pacientes con enfermedad de alto volumen.

Para personalizar el abordaje terapéutico y anticipar la evolución de la enfermedad, el antígeno prostático específico (PSA) se ha consolidado como un biomarcador dinámico de referencia. Producido por las células epiteliales prostáticas, el PSA se emplea tanto en el cribado inicial como en el seguimiento tras tratamiento. Distintas métricas relacionadas con su cinética postratamiento han demostrado valor pronóstico:

- PSA nadir: valor mínimo alcanzado, donde niveles $\leq 0,2$ ng/mL se asocian con mejores tasas de supervivencia global y libre de progresión.
- Semivida del PSA (half-time): tiempo que tarda la concentración en reducirse a la mitad; una semivida prolongada sugiere posible enfermedad residual o metastásica.
- PSA tiempo hasta nadir: periodo hasta alcanzar el nadir, vinculado a la agresividad tumoral.
- PSA doubling time (PSADT): tiempo requerido para duplicar el PSA tras el nadir; un PSADT corto (< 3 meses) predice un riesgo elevado de progresión a cáncer resistente a la castración.
- Criterios de respuesta: reducciones ≥ 50 % (PSA50), ≥ 90 % (PSA90) y valores ultrabajos ($< 0,02$ ng/mL) sirven para estratificar riesgo y guiar la intensificación terapéutica de manera oportuna.

En este escenario, el presente estudio tiene como objetivo determinar en qué medida la magnitud y la velocidad del descenso del PSA tras iniciar terapias sistémicas en mHSPC predicen la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la aparición de resistencia a la castración. Adicionalmente, se evaluará la utilidad de los umbrales PSA50, PSA90 y PSA ultrabajo como indicadores tempranos de desenlaces favorables. Para ello, se contrastarán datos de ensayos clínicos de referencia (CHAARTED, ARASENS, TITAN...) con cohortes observacionales, con el fin de generar recomendaciones que optimicen la estratificación de riesgo y guíen decisiones terapéuticas basadas en un biomarcador dinámico, de bajo coste y amplia disponibilidad.

JUSTIFICACIÓN

La evolución del cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas puede ser muy distinta entre pacientes. Mientras algunos responden bien a la terapia de supresión androgénica, otros avanzan rápidamente hacia formas resistentes. Por eso es clave contar con herramientas que ayuden a prever esta evolución y adaptar el tratamiento de forma individualizada. La rapidez y magnitud con la que desciende el PSA al iniciar el tratamiento se han relacionado con el pronóstico: alcanzar niveles muy bajos ($\leq 0,2$ ng/mL) se vincula a una mayor supervivencia y más tiempo sin progresión. En cambio, una duplicación rápida del PSA tras ese punto mínimo indica mayor riesgo de recaída. También se ha observado que reducciones del 50 % o 90 %, así como niveles extremadamente bajos ($< 0,02$ ng/mL), permiten identificar con antelación a los pacientes que pueden beneficiarse de sumar otros tratamientos como quimioterapia o nuevos antiandrógenos, mejorando los resultados y evitando toxicidades innecesarias.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Explorar de forma detallada el valor pronóstico del antígeno prostático específico (PSA) en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm), para establecer su utilidad en la predicción de la progresión tumoral y la supervivencia global.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Llevar a cabo un análisis exhaustivo de la literatura sobre los distintos marcadores derivados del PSA (valor basal, nadir y respuesta temprana) y su relación con parámetros clínicos esenciales, como el tiempo hasta desarrollar resistencia a la castración (CPRC) y la supervivencia global en CPHSm.
2. Evaluar la utilidad pronóstica de la respuesta del PSA tras el inicio de la terapia para categorizar el riesgo y anticipar la evolución clínica en estos pacientes.
3. Reflexionar sobre las implicaciones prácticas de estos resultados, proponiendo guías para integrar el PSA en la toma de decisiones terapéuticas y en el asesoramiento de pacientes con CPHSm.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y MARCO METODOLÓGICO (PICO)

Para dotar a esta revisión bibliográfica de un planteamiento sistemático y riguroso, se adoptó el esquema PICO, reconocido en investigación clínica para acotar la pregunta de estudio y precisar sus componentes esenciales:

- P (población): pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico.
- I (intervención): Tratamiento con ADT y/o inhibidores de la vía del receptor de andrógenos (ARPI) y/o quimioterapia.
- C (comparación): respuesta de PSA cuando desciende a ≤ 0.2 ng/mL o una disminución ≥ 90 % respecto al valor basal (PSA90);
- O (objetivos): Supervivencia global (OS), la supervivencia libre de progresión (PFS) y el tiempo hasta el desarrollo de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Qué valor pronóstico tiene la respuesta del PSA, definida como PSA ≤ 0.2 ng/mL o PSA90, en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico tratados con ADT, con o sin ARPI o Quimioterapia?

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda de estudios se realizó fundamentalmente en la base de datos biomédica PubMed. Para determinar las palabras clave sobre las que construir la revisión, se decidió incluirlas mediante el tesoro de Pubmed llamado Mesh (Medical Subject Heading) y DecS (Descriptor de ciencias de la salud) combinados con los operadores booleanos “AND” y “OR”. La búsqueda fue realizada en inglés, de la siguiente manera: (términos detallados en Anexo 1)

“metastatic prostate cancer AND (hormone-sensitive OR hormone sensitive OR castration-sensitive OR castration sensitive OR hormone-naïve OR hormone naïve) AND (prostate-specific antigen OR prostate specific antigen OR prostate-specific antigen response OR prostate specific antigen response) AND survival”.

(Proceso detallado en la Figura 1: diagrama de flujo)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

No se establecieron límites de fecha de publicación con el objetivo de recoger toda la evidencia disponible hasta la fecha. Los artículos debían cumplir con una serie de condiciones:

- Pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.
- Los estudios deben analizar la respuesta del PSA al tratamiento, particularmente donde los niveles del PSA sean $\text{PSA} \leq 0.2 \text{ ng/mL}$ o una reducción del 90% del PSA basal (PSA90).
- Pacientes tratados con ADT en monoterapia o en combinación con ARPI o quimioterapia.
- Artículos publicados en inglés
- Artículos que tuvieran un resumen disponible o acceso abierto completo
- Artículos de ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales (cohortes y casos y controles)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de próstata no metastásico y/o resistente a la castración.
- Pacientes en tratamiento con Radioterapia o terapias focales.
- Artículos que no midan la respuesta del PSA ($\text{PSA} \leq 0,2 \text{ ng/mL}$ o PSA90) como endpoint pronóstico.
- Artículos de revisiones sistemáticas, metaanálisis o revisiones narrativas
- Artículos duplicados o datos redundantes.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Para garantizar la validez de los estudios incluidos, se aplicaron los criterios metodológicos propuestos por la herramienta CASPe, adaptados según el tipo de diseño. En los ensayos clínicos se valoraron aspectos como la aleatorización, el enmascaramiento, el seguimiento y el análisis por intención de tratar. En los estudios observacionales se consideraron la adecuación de la muestra, el control de factores de confusión y la rigurosidad en la recogida y análisis de datos.

(Preguntas detalladas en el Anexo 2)

RESULTADOS

Este trabajo ha revisado tanto ensayos clínicos controlados como estudios observacionales retrospectivos con el objetivo de explorar el papel del PSA como marcador pronóstico en pacientes con mHSPC. En la mayoría de las investigaciones analizadas, el PSA se evaluó ya sea como variable continua o categórica, aplicando distintos puntos de corte (como 0,2 ng/mL, 0,02 ng/mL, o reducciones iguales o superiores al 90 % respecto al valor basal), así como parámetros dinámicos tales como el tiempo hasta alcanzar el nadir o la rapidez con la que este desciende. De forma consistente, tanto en estudios prospectivos como retrospectivos, se observó que la evolución del PSA tras el inicio del tratamiento hormonal guarda una relación significativa con desenlaces clínicamente relevantes, incluyendo la OS, PFS, TTPP tiempo hasta CRPC.

En la **Figura 1** se muestra el diagrama de flujo representativo de la revisión sistemática realizada y la selección de artículos más relevantes.

En la **Tabla 1** se muestran los resultados referentes a los estudios observacionales obtenidos tras la revisión sistemática.

En la **Tabla 2** se muestran los resultados referentes a los ensayos clínicos obtenidos tras la revisión sistemática.

A continuación, se describen los estudios más relevantes encontrados:

ENSAYO SWOG 9346: PSA COMO UMBRAL PRONÓSTICO A LOS 7 MESES

Uno de los primeros ensayos en establecer esta relación fue el estudio **SWOG 9346** que fue un ensayo fase III aleatorizado en el que 1 891 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recibieron 7 meses de (ADT) continua con goserelina y bicalutamida frente a terapia intermitente con los mismos fármacos. En el análisis de **Hussain (2006)** ^[36], se evidenció que los pacientes que lograban reducir el PSA a $\leq 0,2$ ng/mL al cabo de siete meses desde el comienzo del tratamiento con goserelina y bicalutamida presentaban una disminución considerable del riesgo de muerte (HR = 0,17; IC 95%: 0,13–0,21) en comparación con aquellos que mantenían valores superiores a 4 ng/mL. Incluso aquellos con niveles intermedios (0,2 a 4 ng/mL) mostraban una ventaja significativa (HR = 0,30; IC 95%: 0,24–0,38). Estos resultados, altamente

significativos desde el punto de vista estadístico ($p < 0,0001$), posicionaron al $PSA \leq 0,2$ ng/mL a los siete meses como un umbral pronóstico clave, ampliamente adoptado en investigaciones posteriores.

ENSAYO CHAARTED: CONFIRMACIÓN DE LA IMPORTANCIA DEL PSA

De forma complementaria, en el estudio CHAARTED, un ensayo fase III en el que 790 hombres con mHSPC recibieron ADT sola o ADT más docetaxel (6 ciclos de 75 mg/m² cada 21 días), **Harshman (2018)** ^[38], ratificó que alcanzar un $PSA \leq 0,2$ ng/mL a los siete meses se asocia con una mejora sustancial en la supervivencia global (HR = 0,18; IC 95%: 0,12–0,28; $p < 0,001$). Este resultado refuerza la importancia clínica de una respuesta bioquímica profunda y sostenida, sin que el beneficio dependa exclusivamente del tipo de tratamiento complementario utilizado.

ENSAYO LATITUDE: PSA Y TERAPIAS HORMONALES DE NUEVA GENERACIÓN

Por otro lado, el ensayo LATITUDE, otro ensayo Fase III que incluyó a 1199 pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (de alto riesgo con al menos dos de los siguientes indicios: ≥ 3 lesiones óseas, metástasis viscerales o Gleason ≥ 8) y los aleatorizó a ADT más abiraterona–prednisona frente a ADT más placebo. **Matsubara (2020)** ^[39] concluyó que quienes alcanzaban un PSA inferior a 0,1 ng/mL en los primeros seis meses obtenían una reducción del 56 % en el riesgo de fallecimiento (HR = 0,44) y una disminución del 51 % en la progresión detectada por imagen (HR = 0,49). La robustez de estos datos confirma el valor pronóstico del PSA, incluso en el contexto de terapias hormonales de nueva generación.

SWOG S1216: VALIDACIÓN DEL PSA A LOS 3 Y 7 MESES

El estudio **SWOG S1216** estudio fase III que comparó ADT más orteronel (TAK-700) frente a ADT más bicalutamida en 1 296 pacientes con mHSPC aportó más evidencia sobre el momento óptimo para evaluar la respuesta del PSA. Tanto **Goldkorn (2021)** ^[40] como **Parikh (2024)** ^[41] vieron que los pacientes que lograban un $PSA \leq 0,2$ ng/mL a los tres meses ya presentaban una mejor supervivencia (HR = 0,34), y esta mejoría se acentuaba a los siete meses (HR = 0,20), ambos con alta significancia estadística ($p < 0,0001$). Además, se estudió el recuento de células tumorales circulantes (CTC) correlacionado con la

respuesta del PSA y la supervivencia libre de progresión, mostrando un Odds Ratio (OR) favorable, en donde los hombres con CTC basales indetectable obtuvieron un OR de 8.8 (IC 95%: 2.7–28.6) de alcanzar una respuesta completa de PSA (≤ 0.2 ng/ml) en comparación con aquellos con PSA > 4.0 ng/ml, comparado con hombres con CTCs basales detectables.

ENSAYO TITAN: PSA ULTRABAJO COMO NUEVO UMBRAL

Entre los estudios más analizados se encuentra **TITAN**, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo fue evaluar si la apalutamida añadida a la terapia de deprivación androgénica (ADT) mejoraba o no la supervivencia y retrasaba la progresión en estos pacientes. Un análisis inicial liderado por **Chowdhury (2024)** ^[44], identificó que alcanzar una reducción del PSA igual o superior al 90 %, o bien un nivel $\leq 0,2$ ng/mL a los tres meses, se asociaba con mejoras claras en la supervivencia global (HR = 0,35), supervivencia libre de progresión radiográfica (HR = 0,44), progresión bioquímica (HR = 0,31) y tiempo hasta resistencia a la castración (HR = 0,38), todo ello con una significación estadística marcada ($p < 0,0001$). Posteriormente, **Merseburger (2024)** ^[45] propuso un enfoque más estricto al introducir el concepto de PSA "ultrabajo", definido como $\leq 0,02$ ng/mL, y demostró que este subgrupo de pacientes presentaba una evolución aún más favorable (HR para OS = 0,24; HR para rPFS = 0,28). Esta diferenciación sugiere que incluso entre los buenos respondedores puede haber una estratificación adicional del riesgo. **Roy (2024)** ^[46] indicó que el beneficio terapéutico de añadir apalutamida solo se apreciaba en aquellos que lograban esta respuesta bioquímica a los seis meses (HR = 0,66), mientras que en los no respondedores (PSA $> 0,2$ ng/mL), dicho efecto desaparecía (HR = 1,14). Este hallazgo resalta el papel del PSA no solo como reflejo de respuesta, sino también como indicador del beneficio terapéutico potencial. **Ding-Wei Ye (2025)** ^[48] analizó datos en pacientes asiáticos y corroboró que tanto un PSA $\leq 0,2$ ng/mL como una caída ≥ 90 % se asociaban con una evolución clínica claramente más favorable.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES: REFUERZO DESDE EL MUNDO REAL

Los estudios observacionales, por su parte, confirmaron y ampliaron estos hallazgos. En el estudio de **Choueiri (2009)** ^[5], se observó que un PSA nadir $\geq 0,2$ ng/mL se relacionaba con un riesgo de fallecimiento significativamente mayor

(HR = 3,85; $p < 0,0001$), y que alcanzarlo antes de los seis meses también conllevaba peor pronóstico (HR = 2,08; $p = 0,005$). Tanto **Hong (2012)** ^[7] como **Tomioaka (2014)** ^[8] identificaron que niveles de PSA superiores a 0,2 ng/mL, incluso valores ≥ 4 ng/mL, estaban asociados con un riesgo mucho más elevado de progresión y mortalidad (HR de hasta 5,22 en los grupos con peor respuesta).

Iacovelli (2022) ^[14] aportó datos relevantes al observar que los pacientes que no alcanzaban una reducción del 50 % del PSA en los primeros cuatro meses tenían un riesgo de fallecer aproximadamente tres veces mayor (HR = 3,33). Además, una mayor velocidad en la reducción del PSA se vinculó con un mejor pronóstico (HR = 0,998 por cada ng/mL/mes). En este contexto, **López-Abad (2024)** ^[23] hace referencia a un valor de PSA ultrabajo ($< 0,02$ ng/mL), asociada con una disminución significativa en el riesgo de muerte (HR = 0,164; $p = 0,0027$) y una probabilidad mucho menor de progresión radiográfica (HR = 0,089; $p < 0,001$). **Roman (2024)** ^[24], por su parte, estableció una clasificación por niveles de respuesta (completa, parcial e incompleta) en función del PSA, confirmando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de supervivencia libre de progresión ($p < 0,0001$).

El estudio de **Wang (2024)** ^[29] introdujo puntos de corte adicionales, evaluando $PSA \leq 0,2$ ng/mL y $PSA -D \leq 0,08$ ng/mL a los tres meses. Se encontró que los pacientes por debajo del umbral más bajo reducían el riesgo de muerte en un 94 % (HR = 0,06; $p = 0,01$), lo que refuerza la utilidad clínica de identificar respuestas bioquímicas especialmente profundas.

En conjunto, los estudios analizados respaldan el valor del PSA como marcador pronóstico en el mHSPC. La magnitud y velocidad de su descenso se asocian consistentemente con la evolución clínica, lo que refuerza su utilidad para guiar decisiones terapéuticas y mejorar la estratificación del riesgo.

DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica destaca la importancia del PSA como biomarcador pronóstico en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. Aunque las opciones terapéuticas han evolucionado (desde ADT en monoterapia hasta combinaciones con docetaxel o ARPI), el PSA continúa siendo una herramienta clave para evaluar la respuesta al tratamiento y estimar el pronóstico clínico de manera fiable.

Uno de los hallazgos más consistentes de los estudios analizados es que lograr una disminución temprana y significativa del PSA, generalmente definida como una concentración igual o inferior a 0.2 ng/mL dentro de los primeros 3 a 7 meses de tratamiento, se asocia con mejores resultados clínicos. Así, en el estudio **SWOG 9346**, los pacientes que alcanzaron este umbral a los 7 meses presentaron una supervivencia global media de 75 meses, frente a 44 meses en aquellos con PSA entre 0.2 y 4.0 ng/mL, y 13 meses en los que no lograron reducirlo por debajo de 4.0 ng/mL.

Estos datos han sido confirmados en contextos terapéuticos más recientes. Por ejemplo, el ensayo **CHAARTED** evidenció que quienes alcanzaban niveles de PSA ≤ 0.2 ng/mL a los 7 meses, tras recibir deprivación androgénica combinada con docetaxel, presentaban una reducción significativa del riesgo de muerte (HR = 0.18) en comparación con aquellos con niveles superiores a 4.0 ng/mL. En el estudio **LATITUDE**, el uso de abiraterona más prednisona permitió a una proporción considerable de pacientes alcanzar niveles de PSA ≤ 0.1 ng/mL, lo que se tradujo en mejoras tanto en la supervivencia global (HR = 0.44) como en el tiempo hasta la progresión radiográfica (HR = 0.49).

Los tratamientos hormonales de nueva generación también han confirmado la utilidad pronóstica de este biomarcador. En el ensayo **TITAN**, los pacientes tratados con apalutamida que lograron una reducción del PSA de al menos un 90 % o niveles ≤ 0.2 ng/mL a los 3 meses presentaron beneficios claros en términos de supervivencia global (HR = 0.35), progresión radiográfica (HR = 0.44) y retraso en la aparición de resistencia a la castración (HR = 0.38). Resultados similares se observaron en los estudios **CHART y ARASENS**, donde alcanzar niveles bajos de PSA a las 24 semanas se asoció con una evolución clínica más favorable.

El ensayo **ARANOTE** ^[49], de fase III, multicéntrico y de doble ciego, asignó aleatoriamente con un esquema 2:1 a 669 pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas para recibir darolutamida (600 mg dos veces al día) más terapia deprivación androgénica o placebo más ADT. El estudio demostró que la incorporación de darolutamida redujo en un 46 % el riesgo de progresión radiográfica o muerte (HR 0,54; IC 95 % 0,41–0,71; $p < 0,0001$) en comparación con el brazo placebo.

A las 24 semanas, se observó que el 62,6 % de los pacientes que recibieron darolutamida redujo su PSA por debajo de 0,2 ng/mL, en contraste con el 18,5 % en el grupo que recibió placebo. Además, un 42,6 % de los tratados con darolutamida logró niveles indetectables ($< 0,02$ ng/mL), frente al 7,8 % del brazo control. Estos marcadores bioquímicos tan profundos se tradujeron en un retraso significativo en el paso a resistencia a la castración (HR 0,40; IC 95 % 0,32–0,51) y en una demora notable en la aparición del dolor (HR 0,72; IC 95 % 0,54–0,96).

La aparición casi simultánea de los datos de **ARANOTE** a mediados de 2024 lo convierte en uno de los estudios más novedosos sobre el valor pronóstico del PSA en el mHSPC. Al prescindir de la quimioterapia y centrarse únicamente en la combinación de darolutamida con ADT, este ensayo permite evaluar de forma más pura la influencia de una respuesta bioquímica temprana en la evolución clínica, sin la variable extra del docetaxel. La diferencia tan marcada en las tasas de PSA $< 0,2$ ng/mL y de PSA indetectable demuestra que alcanzar niveles muy bajos de PSA es un firme indicador de respuesta favorable y ayuda a prever con alta certeza la progresión de la enfermedad. De este modo, ARANOTE no solo valida los resultados de estudios anteriores (SWOG 9346, CHAARTED, LATITUDE, TITAN), sino que amplía el uso del PSA como marcador pronóstico en el mHSPC, mostrando que incluso sin quimioterapia, las **respuestas bioquímicas profundas** siguen siendo un elemento clave para guiar tanto la intensificación del tratamiento como el diseño de seguimientos personalizados.

La respuesta temprana del PSA a la terapia hormonal es un indicador pronóstico en el cáncer de próstata. Estos estudios han coincidido en que alcanzar valores bajos de PSA durante los primeros meses de tratamiento, se

asocia con una evolución más favorable de la enfermedad, sugiriendo una elevada sensibilidad al tratamiento. Por otro lado, no solo la rapidez, sino también la continuidad del descenso del PSA hasta alcanzar un nadir profundo, suele relacionarse con un pronóstico positivo, especialmente cuando el tiempo se extiende más allá de los 6 y 12 meses. Este comportamiento no resta valor a la respuesta precoz, sino que la complementa, pues sugiere un control prolongado de la carga tumoral. Por lo que el escenario más favorable combinaría la precocidad de descenso del PSA con la progresión y sostenibilidad de la respuesta.

No obstante, esta revisión también ha identificado algunas limitaciones importantes en la literatura disponible. La principal es la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a los puntos de corte utilizados para definir la respuesta al PSA (≤ 0.2 , ≤ 0.1 o ≤ 0.02 ng/mL), así como la variabilidad en los momentos elegidos para la medición (3, 6 o 7 meses). Esta falta de uniformidad dificulta la comparación directa entre trabajos y subraya la necesidad de establecer criterios estandarizados. Asimismo, muchos estudios tienen un diseño retrospectivo y, en el caso de los ensayos clínicos, gran parte de los análisis son exploratorios o post hoc, lo que limita la solidez de las conclusiones.

También es importante considerar que el tipo de tratamiento administrado influye en la profundidad del descenso del PSA, lo cual puede actuar como un factor de confusión. Además, varios estudios recientes han sido realizados en poblaciones asiáticas, por lo que la extrapolación de sus resultados a otros contextos clínicos podría no ser completamente aplicable, debido a posibles diferencias genéticas o de acceso a tratamientos.

Conviene destacar la distinción entre el valor pronóstico y el valor predictivo del PSA. Si bien su utilidad para estimar la evolución clínica está bien documentada, aún no se ha demostrado de forma concluyente su capacidad para orientar decisiones terapéuticas individualizadas. Aunque podría considerarse lógico intensificar el tratamiento en pacientes con una respuesta subóptima, esta estrategia requiere validación mediante ensayos clínicos prospectivos diseñados específicamente con este objetivo.

Desde una perspectiva práctica, el seguimiento regular del PSA tras el inicio del tratamiento ofrece una herramienta útil para identificar a pacientes con

mal pronóstico, adaptar el seguimiento clínico y, en algunos casos, plantear su inclusión en ensayos clínicos. La combinación del PSA con biomarcadores emergentes como el ADN tumoral circulante, las células tumorales circulantes o técnicas de imagen como el PET podría abrir la puerta a una medicina más personalizada y precisa.

CONCLUSIÓN

Este estudio cumplió sus objetivos demostrando que una disminución rápida y significativa del PSA tras comenzar el tratamiento hormonal está claramente asociada con una evolución clínica más favorable en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. Lograr niveles por debajo de 0,2 ng/mL en los primeros meses, especialmente si se alcanzan cifras cercanas a 0,02 ng/mL, se relaciona con una mayor supervivencia y un retraso tanto en la progresión de la enfermedad como en el desarrollo de resistencia al tratamiento.

Este comportamiento se mantiene constante tanto con terapia hormonal exclusiva como en esquemas combinados con quimioterapia o nuevos tratamientos hormonales. Más allá del valor absoluto del PSA, la rapidez y la magnitud del descenso, el descenso progresivo de forma sostenida refleja tanto la alta sensibilidad al tratamiento como un control tumoral prolongado, siendo el mejor escenario pronóstico.

Pese a las diferencias metodológicas entre estudios, el PSA se consolida como un marcador pronóstico fiable y fácilmente accesible. Su bajo coste y fácil acceso lo convierten en una herramienta valiosa para ajustar estrategias terapéuticas, definir la intensidad del seguimiento e identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de enfoques más intensivos, así como orientar la toma de decisiones. Su integración en el seguimiento habitual contribuye a obtener una atención más personalizada y eficaz.

En la tabla 3 se describe una propuesta de ensayo clínico, fundada en los datos encontrados en esta revisión, que está siendo actualmente en fase de evaluación.

ANEXOS

ANEXO 1: BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Estrategia de búsqueda en inglés:

("metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[MeSH Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND ("hormone-sensitive"[All Fields] OR (("hormon"[All Fields] OR "hormonal"[All Fields] OR "hormonally"[All Fields] OR "hormonals"[All Fields] OR "hormone s"[All Fields] OR "hormones"[Pharmacological Action] OR "hormones"[Supplementary Concept] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "hormones"[MeSH Terms] OR "hormons"[All Fields]) AND ("sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields])) OR "castration-sensitive"[All Fields] OR (("castrate"[All Fields] OR "castrated"[All Fields] OR "castrates"[All Fields] OR "castrating"[All Fields] OR "castration"[MeSH Terms] OR "castration"[All Fields] OR "castrations"[All Fields] OR "castrator"[All Fields] OR "castrators"[All Fields] OR "orchiectomy"[MeSH Terms] OR "orchiectomy"[All Fields]) AND ("sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields])) OR "hormone-naive"[All Fields] OR (("hormon"[All Fields] OR "hormonal"[All Fields] OR "hormonally"[All Fields] OR "hormonals"[All Fields] OR "hormone s"[All Fields] OR "hormones"[Pharmacological Action] OR "hormones"[Supplementary Concept] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "hormones"[MeSH Terms] OR "hormons"[All Fields]) AND ("naive"[All Fields] OR "naives"[All Fields]))) AND ("prostate specific antigen"[Supplementary Concept] OR "prostate

specific antigen"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "klk3 protein human"[Supplementary Concept] OR "klk3 protein human"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate specific antigen"[Supplementary Concept] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "klk3 protein human"[Supplementary Concept] OR "klk3 protein human"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields] AND "antigen"[All Fields])) OR (("prostate specific antigen"[Supplementary Concept] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "klk3 protein human"[Supplementary Concept] OR "klk3 protein human"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields])) AND ("response"[All Fields] OR "responses"[All Fields] OR "responsive"[All Fields] OR "responsiveness"[All Fields] OR "responsivenesses"[All Fields] OR "responsives"[All Fields] OR "responsivities"[All Fields] OR "responsivity"[All Fields])) OR (("prostate specific antigen"[Supplementary Concept] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "klk3 protein human"[Supplementary Concept] OR "klk3 protein human"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields])) AND ("response"[All Fields] OR "responses"[All Fields] OR "responsive"[All Fields] OR "responsiveness"[All Fields] OR "responsivenesses"[All Fields] OR "responsives"[All Fields] OR "responsivities"[All Fields] OR "responsivity"[All Fields])) AND ("mortality"[MeSH Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields])

Términos:

metastatic: "metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]

prostate cancer: "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]

hormone: "hormon"[All Fields] OR "hormonal"[All Fields] OR "hormonally"[All Fields] OR "hormonals"[All Fields] OR "hormone's"[All Fields] OR "hormones"[Pharmacological Action] OR "hormones"[Supplementary Concept] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "hormones"[MeSH Terms] OR "hormons"[All Fields]

sensitive: "sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]

castration: "castrate"[All Fields] OR "castrated"[All Fields] OR "castrates"[All Fields] OR "castrating"[All Fields] OR "castration"[MeSH Terms] OR "castration"[All Fields] OR "castrations"[All Fields] OR "castrator"[All Fields] OR "castrators"[All Fields] OR "orchietomy"[MeSH Terms] OR "orchietomy"[All Fields]

sensitive: "sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]

hormone: "hormon"[All Fields] OR "hormonal"[All Fields] OR "hormonally"[All Fields] OR "hormonals"[All Fields] OR "hormone's"[All Fields] OR "hormones"[Pharmacological Action] OR "hormones"[Supplementary Concept] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "hormones"[MeSH Terms] OR "hormons"[All Fields]

naive: "naive"[All Fields] OR "naives"[All Fields]

prostate-specific antigen: "prostate-specific antigen"[Supplementary Concept] OR "prostate-specific antigen"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "klk3 protein, human"[Supplementary Concept] OR "klk3 protein, human"[All Fields] OR "prostate-specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate-specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields])

prostate specific antigen: "prostate-specific antigen"[Supplementary Concept] OR "prostate-specific antigen"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "klk3 protein, human"[Supplementary Concept] OR "klk3 protein, human"[All Fields] OR "prostate-specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate-specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields])

prostate-specific antigen: "prostate-specific antigen"[Supplementary Concept] OR "prostate-specific antigen"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "klk3 protein, human"[Supplementary Concept] OR "klk3 protein, human"[All Fields] OR "prostate-specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate-specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields])

response: "response"[All Fields] OR "responses"[All Fields] OR "responsive"[All Fields] OR "responsiveness"[All Fields] OR "responsivenesses"[All Fields] OR "responsives"[All Fields] OR "responsivities"[All Fields] OR "responsivity"[All Fields]

prostate specific antigen: "prostate-specific antigen"[Supplementary Concept] OR "prostate-specific antigen"[All Fields] OR "prostate specific antigen"[All Fields] OR "klk3 protein, human"[Supplementary Concept] OR "klk3 protein, human"[All Fields] OR "prostate-specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate-specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields])

response: "response"[All Fields] OR "responses"[All Fields] OR "responsive"[All Fields] OR "responsiveness"[All Fields] OR "responsivenesses"[All Fields] OR "responsives"[All Fields] OR "responsivities"[All Fields] OR "responsivity"[All Fields]

survival: "mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields]

ANEXO 2: PREGUNTAS CASPE

| Pregunta | Detallada |
|---|--|
| ENSAYOS CLÍNICOS | |
| ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? | Una pregunta debe definirse en términos de: <ul style="list-style-type: none"> - Población de estudio - Intervención realizada Resultados considerados |
| ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? | ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? |
| ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? | ¿El seguimiento fue completo? ¿Se interrumpió precozmente el estudio? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? |
| ¿Se mantuvo el cegamiento a los pacientes, los clínicos y/o el personal del estudio? | |
| ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? | En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado (edad, sexo...) |
| ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? | |
| ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? | ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo? |
| ¿Cuál es la precisión de este efecto? | ¿Cuáles son sus intervalos de confianza? |
| ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? | ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes? |
| ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? | En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar? |
| ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y costes? | Es improbable que pueda deducirse del ensayo, pero ¿qué piensas tú al respecto? |
| ESTUDIOS OBSERVACIONALES | |
| ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? | Pista: una pregunta se puede definir en términos de: <ul style="list-style-type: none"> - Población estudiada - Factores de riesgo - Resultados "outcomes" considerados - ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial? |
| ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada? | Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar. <ul style="list-style-type: none"> - ¿La cohorte es representativa de una población definida? - ¿Hay algo "especial" en la cohorte? - ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte? - ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? |
| ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? | Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación: <ul style="list-style-type: none"> - ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas? - ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir? |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)? - ¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento? - ¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos? - ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)? |
| ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio? | Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión. |
| ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo? | <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos. - Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación. - En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte? |
| ¿Cuáles son los resultados de este estudio? | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son los resultados netos? - ¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/no expuestos? - ¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)? |
| ¿Cuál es la precisión de los resultados? | |
| ¿Te parecen creíbles los resultados? | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles? |
| ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible? | |
| ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? | <p>Considera si: Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?</p> |
| ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica? | |

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Sistema. El cáncer en cifras. Seom.org. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
3. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>
4. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): Advances and treatment strategies in the first-line setting. *Oncol Ther.* 2020;8(2):209–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40487-020-00119-z>
5. Choueiri TK, Xie W, D'Amico AV, Ross RW, Hu JC, Pomerantz M, et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2009;115(5):981–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24064>
6. Park YH, Hwang IS, Jeong CW, Kim HH, Lee SE, Kwak C. Prostate specific antigen half-time and prostate specific antigen doubling time as predictors of response to androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *J Urol.* 2009;181(6):2520–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.01.104>
7. Hong SY, Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ. Prostate-specific antigen nadir and time to prostate-specific antigen nadir following maximal androgen blockade independently predict prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *Korean J Urol.* 2012;53(9):607–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4111/kju.2012.53.9.607>
8. Tomioka A, Tanaka N, Yoshikawa M, Miyake M, Anai S, Chihara Y, et al. Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with

- metastatic prostate cancer. *BMC Urol.* 2014;14(1):33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2490-14-33>
9. Nieder C, Haukland E, Pawinski A, Norum J. Seven-month prostate-specific antigen (PSA) is prognostic in patients with prostate cancer initially diagnosed with distant metastases. *Med Oncol.* 2018;35(4):46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-018-1110-y>
 10. Sato H, Narita S, Tsuchiya N, Koizumi A, Nara T, Kanda S, et al. Impact of early changes in serum biomarkers following androgen deprivation therapy on clinical outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BMC Urol.* 2018;18(1):32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12894-018-0353-4>
 11. Fujimoto N, Shiota M, Matsukawa T, Minato A, Tomisaki I, Ohnishi R, et al. Three-month prostate-specific antigen level after androgen deprivation therapy predicts survival in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *In Vivo.* 2021;35(2):1101–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12355>
 12. Nakanishi S, Goya M, Tamaki M, Oshiro T, Saito S. Three-month early change in prostate-specific antigen levels as a predictive marker for overall survival during hormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BMC Res Notes.* 2021;14(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-021-05641-5>
 13. Narita S, Nomura K, Hatakeyama S, Takahashi M, Sakurai T, Kawamura S, et al. Prognostic significance of early changes in serum biomarker levels in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Sci Rep [Internet].* 2019;9(1):12071. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-48600-8>
 14. Iacovelli R, Ciccarese C, Caffo O, Giorgi UDE, Basso U, Tucci M, et al. The role of fast and deep PSA response in castration-sensitive prostate cancer. *Anticancer Res.* 2022;42(1):165–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21873/anticancerres.15470>
 15. Nagata Y, Matsukawa T, Tomisaki I, Fujimoto N. Prognostic significance of 3-month prostate-specific antigen level following androgen-deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Anticancer Res.* 2022;42(2):1107–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21873/anticancerres.15573>

16. Gebrael G, Sayegh N, Thomas VM, Chigarira B, Tripathi N, Jo YJ, et al. Survival outcomes of real world patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer who do not achieve optimal PSA response with intensified androgen deprivation therapy with docetaxel or androgen receptor pathway inhibitors. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27(2):279–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-023-00696-w>
17. İnci BK, Gürler F, Sütcüoğlu O, Baştuğ V, Yazıcı O, Üner A, et al. Prognostic significance of nadir PSA value and time to nadir PSA in patients with metastatic castration-naive prostate cancer receiving first-line hormonotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2023;19(Suppl 2):S845–50. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1527_20
18. Kafka M, Burtscher T, Fritz J, Schmitz M, Bektic J, Ladurner M, et al. Real-world comparison of Docetaxel versus new hormonal agents in combination with androgen-deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer describing PSA Nadir ≤ 0.05 ng/ml as marker for treatment response. *World J Urol.* 2022;41(8):2043–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-022-04189-8>
19. Lowentritt B, Pilon D, Khilfeh I, Rossi C, Muser E, Kinkead F, et al. Attainment of early, deep prostate-specific antigen response in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A comparison of patients initiated on apalutamide or enzalutamide. *Urol Oncol.* 2023;41(5):253.e1-253.e9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.03.003>
20. Lowentritt B, Pilon D, Waters D, Rossi C, Muser E, Kurteva S, et al. Comparison of prostate-specific antigen response in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer initiated on apalutamide or abiraterone acetate: A retrospective cohort study. *Urol Oncol.* 2023;41(5):252.e19-252.e27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.03.013>
21. Azuma T, Katsumata A, Kano M, Tsumura K. Remission depth in metastatic hormone-sensitive prostate cancer is associated with prognosis in patients with initial prostate-specific antigen values above 100 ng/ML. *Cureus.* 2024; Available from: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.54036>
22. López-Abad A, Ramírez Backhaus M, Server Gómez G, Cao Avellaneda E, Moreno Alarcón C, López Cubillana P, et al. Real-world prostate-specific antigen reduction and survival outcomes of metastatic hormone-sensitive

- prostate cancer patients treated with apalutamide: An observational, retrospective, and multicentre study. *Prostate Int.* 2024;12(1):20–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnil.2023.10.003>
23. López-Abad A, Belmonte M, Ramírez Backhaus M, Server Gómez G, Cao Avellaneda E, Moreno Alarcón C, et al. Ultralow prostate-specific antigen (PSA) levels and improved oncological outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) patients treated with Apalutamide: A real-world multicentre study. *J Clin Med.* 2024;13(20):6221. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13206221>
24. Hassi Roman M, Mate K, De Pablos-Rodriguez P, Horcajada ÁZ, Cascales AG, Bonet ÁS, et al. Prostate-specific antigen at 3 months as a predictor of radiologic progression-free survival in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with apalutamide: Analysis of 633 patients in a real-world database. *Eur Urol Open Sci.* 2024;70:58–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euros.2024.10.001>
25. Shimomura T, Otsuka N, Urabe F, Muramoto K, Yanagisawa T, Fukuokaya W, et al. PSA absolute value versus PSA response rate: Which is more valuable for estimating survival outcomes with ARPI treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in real-world analyses? *Prostate.* 2025;85(9):833–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pros.24885>
26. Suzuki K, Hara T, Watanabe H, Nakane K, Takahara K, Naiki T, et al. Rapid and deep prostate-specific antigen decline is a prognostic marker in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A real-world multi-intuitional analysis. *Prostate.* 2025;85(5):448–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pros.24847>
27. Tashiro Y, Akamatsu S, Ueno K, Kamoto T, Terada N, Hida T, et al. A retrospective study of prognostic factors and prostate-specific antigen dynamics in Japanese patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer who received combined androgen blockade therapy with bicalutamide. *Int J Clin Oncol.* 2024;29(10):1564–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-024-02597-x>
28. Urabe F, Hatakeyama S, Yanagisawa T, Narita S, Muramoto K, Katsumi K, et al. Clinical significance of PSA dynamics in castration-sensitive prostate

- cancer treated with ARSI doublet therapy: A multicenter study. *Urol Oncol.* 2025;43(4):271.e9-271.e18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.09.028>
29. Wang Y, Suo J, Wang B, Men Q, Wang D, Jing H, et al. Prognostic role of prostate specific antigen kinetics in primary high volume metastatic hormonal sensitive prostate cancer treated with novel hormonal therapy agents. *Sci Rep.* 2024;14(1):26712. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-78592-z>
30. Wenzel M, Cano Garcia C, Humke C, Hoeh B, Steuber T, Tilki D, et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-control outcomes in real-world apalutamide-treated metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients: A single-center analysis. *Eur Urol Oncol.* 2025;8(2):364–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2024.08.007>
31. Wenzel M, Hoeh B, Hurst F, Koll F, Cano Garcia C, Humke C, et al. Impact of PSA nadir, PSA response and time to PSA nadir on overall survival in real-world setting of metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients. *Prostate.* 2024;84(13):1189–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pros.24754>
32. Hiroshige T, Suekane H, Tokunaga T, Uegaki M, Iwashita M, Taura H, et al. Prognostic stratification using early prostate-specific antigen kinetics in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Anticancer Res.* 2025;45(2):751–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.17463>
33. Wong CH-M, Ko IC-H, Leung DK-W, Siu B, Cheng C-KK, Lim Y-YJ, et al. Deep PSA response and extended time-to-nadir as robust predictors of survival in Asian patients with de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer receiving upfront intensified treatment. *Prostate.* 2025;85(1):30–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pros.24797>
34. Yamada Y, Sato K, Sakamoto S, Tsujino T, Saito S, Nishimura K, et al. Characterization of PSA dynamics and oncological outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen receptor signaling inhibitors. *Int J Clin Oncol.* 2025;30(3):539–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-024-02676-z>

35. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer 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). *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3984–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.06.4246>
36. Hussain M, Goldman B, Tangen C, Higano CS, Petrylak DP, Wilding G, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group trials 9346 (intergroup study 0162) and 9916. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2450–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.19.9810>
37. Robinson D, Sandblom G, Johansson R, Garmo H, Stattin P, Mommsen S, et al. Prediction of survival of metastatic prostate cancer based on early serial measurements of prostate specific antigen and alkaline phosphatase. *J Urol.* 2008;179(1):117–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.132>
38. Harshman LC, Chen Y-H, 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. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):376–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.75.3921>
39. 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. *Eur Urol.* 2020;77(4):494–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.11.021>
40. Goldkorn A, Tangen C, Plets M, Morrison GJ, Cunha A, Xu T, et al. Baseline circulating tumor cell count as a prognostic marker of PSA response and disease progression in metastatic castrate-sensitive prostate cancer (SWOG S1216). *Clin Cancer Res.* 2021;27(7):1967–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3587>

41. Parikh M, Tangen C, Hussain MHA, Gupta S, Callis S, Jo Y, et al. Three- and seven-month prostate-specific antigen levels as prognostic markers for overall survival in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Results from SWOG S1216, a phase 3 randomized trial of androgen deprivation plus orteronel or bicalutamide. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(5):1097–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2024.03.001>
42. Bian X, Gu W, Zhang X, Xie L, Wang S, Shi B, et al. Correlation of PSA and survival in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with rezvilutamide plus ADT in the CHART trial. *Med (N Y)*. 2025;6(2):100520. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medj.2024.09.009>
43. Saad F, Hussain MHA, Tombal B, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Deep and durable prostate-specific antigen response to darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel, and association with clinical outcomes for patients with high- or low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Analyses of the randomized phase 3 ARASENS study. *Eur Urol*. 2024;86(4):329–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.036>
44. Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, Chung BH, Given RW, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Prostate-specific antigen (PSA) decline with apalutamide therapy is associated with longer survival and improved outcomes in individuals with metastatic prostate cancer: A plain language summary of the TITAN study. *Future Oncol*. 2024;20(10):563–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2023-0649>
45. Merseburger AS, Agarwal N, Bjartell A, Uemura H, Soto AJ, Bhaumik A, et al. Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN) study: ultralow prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen-deprivation therapy. *BJU Int*. 2024;134(6):982–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bju.16449>
46. Roy S, Sun Y, Chi KN, Ong M, Malone S, Wallis CJD, et al. Early prostate-specific antigen response by 6 months is predictive of treatment effect in metastatic hormone sensitive prostate cancer: An exploratory analysis of the TITAN trial. *J Urol*. 2024;212(5):672–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ju.0000000000004158>

47. Small EJ, Chi KN, Chowdhury S, Bevans KB, Bhaumik A, Saad F, et al. Post hoc analysis of rapid and deep prostate-specific antigen decline and patient-reported health-related quality of life in SPARTAN and TITAN patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(4):844–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2023.11.015>
48. Ye D-W, Uemura H, Chung BH, Suzuki H, Mundle S, Bhaumik A, et al. Prostate-specific antigen kinetics in Asian patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with apalutamide in the TITAN trial: A post hoc analysis. *Int J Urol*. 2025;32(2):164–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/iju.15615>
49. Urotoday.com. Disponible en: <https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/154940-darolutamide-in-combination-with-androgen-deprivation-therapy-in-patients-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-from-the-phase-iii-aranote-trial.html>
50. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Darolutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer from the phase III ARANOTE trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(36):4271–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO-24-01798>

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO

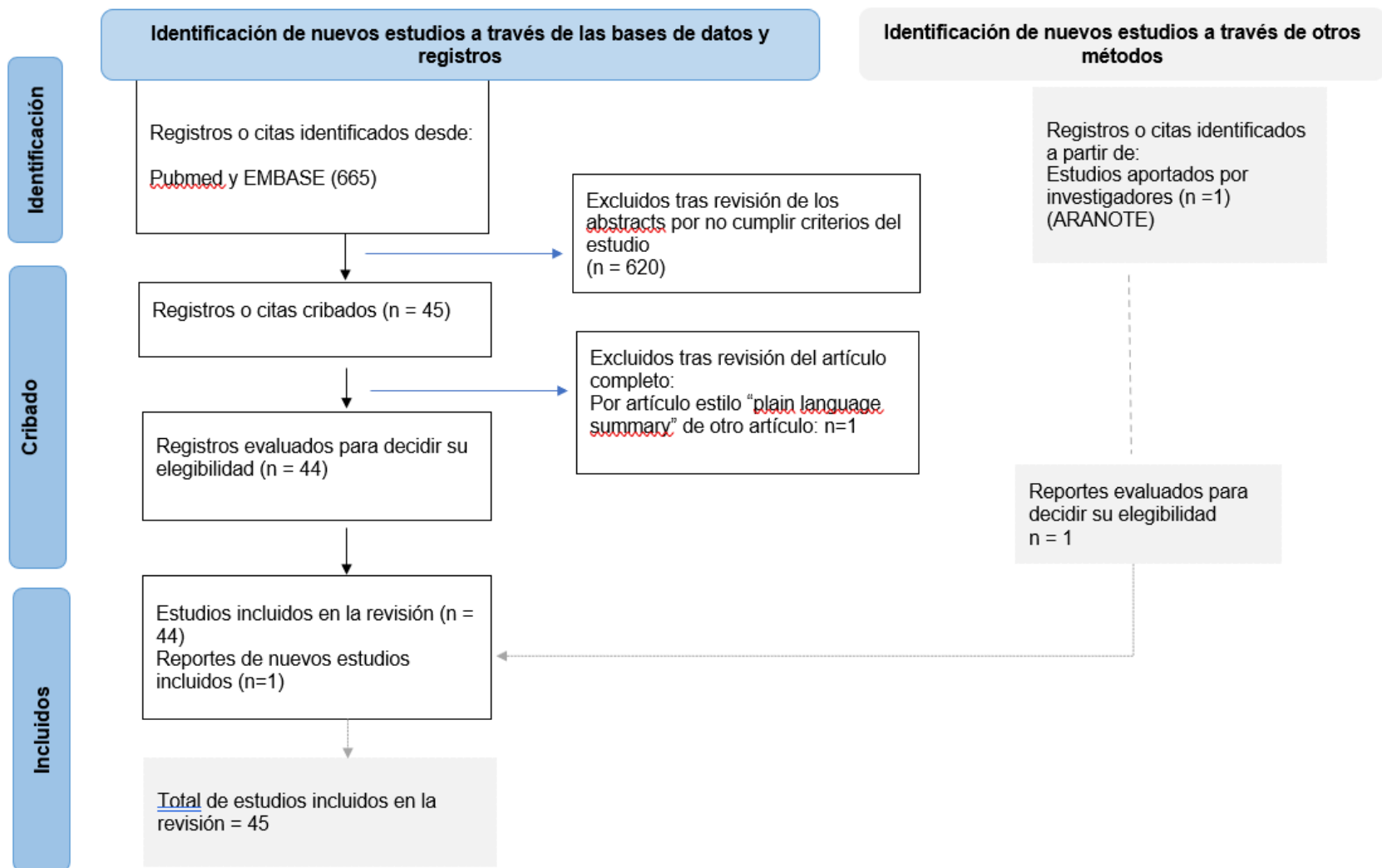


TABLA 1. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

| Estudio observacional | Tratamiento | Evaluación temporal del PSA | Valor PSA | EndPoints | Hazard Ratio | P value | Artículo |
|-------------------------------|-------------|-----------------------------|---|---|--|---|---------------------------|
| Cohortes retrospectivo | ADT | No | PSA nadir, tiempo hasta PSA nadir (mediana de 6 meses) | Supervivencia Global (OS) | Un nadir de PSA ≥ 0.2 ng/mL: HR 3.85 Un tiempo hasta el nadir de PSA < 6 meses: HR 2.08 | PSA nadir: $p < 0.0001$ Tiempo hasta Nadir: $p = 0.005$ | Choueiri, 2009 [5] |
| Cohortes retrospectivo | ADT | No | Semivida PSA, Tiempo de duplicación del PSA después del nadir. | Aumento del Antígeno Prostático Específico después de la Terapia de Deprivación Androgénica, Supervivencia Específica de Cáncer (CSS) | Para aumento del Antígeno prostático Específico después de la terapia de Deprivación Androgénica: PSA vida media HR=2.316 Supervivencia Específica de Cáncer: 3.021 | Para aumento del PSA: $p < 0.001$ Para CSS: Tiempo vida PSA $p = 0.012$. PSA de duplicación: $p = 0.033$ | Park, 2009 [6] |
| Cohortes retrospectivo | ADT | No | PSA Nadir y tiempo hasta nadir | Supervivencia Libre de Progresión (PFS), Supervivencia Específica de Cáncer (CSS) | PFS: nPSA ≥ 0.2 vs < 0.2 ng/mL: HR = 3.394. CSS: nPSA ≥ 0.2 vs < 0.2 ng/mL: HR = 3.864 | PSA nadir: $p < 0.001$ Tiempo hasta nadir: $p < 0.001$ | Hong, 2012 [7] |
| Cohortes retrospectivo | ADT | No | PSA < 0.2 ng/mL, 0.2-4 ng/mL, y ≥ 4 ng/mL. Tiempo hasta nadir (TTN) | Incidencia de Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CRPC). Supervivencia Global (OS). | PSA nadir 0.2-4 ng/mL (vs. < 0.2 ng/mL): HR=2.329 (IC95% 1.342-4.040) PSA nadir ≥ 4 ng/mL (vs. < 0.2 ng/mL): HR=5.221 (IC95% 2.757-9.889) Tiempo desde PADT (Terapia de Deprivación Androgénica Primaria) hasta el Nadir: TTN 6-12 meses (vs. ≥ 12 meses): HR=1.483 TTN < 6 meses (vs. ≥ 12 meses): HR=4.008 | PSA nadir 0.2-4 ng/mL (vs. < 0.2 ng/mL): $p = 0.003$. PSA nadir ≥ 4 ng/mL (vs. < 0.2 ng/mL): $p < 0.001$ TTN 6-12 meses (vs. ≥ 12 meses): $p = 0.221$ TTN < 6 meses (vs. ≥ 12 meses) $p < 0.001$ | Tomioka, 2014 [8] |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------|-------------|---|---|--|--|-----------------------------|
| Cohortes retrospectivo | ADT y ADT +docetaxel | 7 meses | PSA > 4.0 ng/dL vs. PSA 0.3-4.0 ng/dL PSA > 1.0 ng/dL vs. ≤ 1.0 ng/dL | Supervivencia Global (OS) | No reporta | PSA > 4.0 ng/dL vs. PSA 0.3-4.0 ng/dL: p=0.0001 1.0 ng/dL vs. ≤ 1.0 ng/dL: p=0.05 | Nieder, 2018 [9] |
| Cohortes retrospectivo | ADT | 3 meses | Nivel de PSA basal (en log) y cambio en el PSA (basal a 12 semanas) | Supervivencia Libre de Progresión por PSA (PSA-PFS), Supervivencia Global (OS) | Para PSA-PFS: PSA basal HR=3.62 (IC 95%: 1.57- 8.36). Cambio en PSA HR=0.30 (IC 95% 0.13-0.68). Para OS: Cambio en PSA HR 0.68 (IC 95% 0.54-0.85). | Para PSA-PFS: PSA basal: p=0.003. Cambio en PSA: p=0.004. Para OS p = 0.001. | Sato, 2018 [10] |
| Cohortes retrospectivo | ADT | 2 y 4 meses | PSA >3.1 ng/mL vs ≤3.1 ng/mL. | Supervivencia Especifica de Cáncer (CSS); Supervivencia Global (OS) | Para CSS (PSA >3.1 vs ≤3.1 ng/mL): HR = 2.47 (IC 95%: 1.55–3.94). Para OS (PSA >3.1 vs ≤3.1 ng/mL): HR = 1.88 (IC 95%: 1.25–2.82). | CSS: p < 0.001. OS: p = 0.002. | Narita, 2019 [51] |
| Cohortes retrospectivo | ADT | 3 meses | PSA < 0.2ng/mL | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Especifica de Cáncer de Próstata (PCSS), Supervivencia Libre de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC free-survival) | Para pacientes de bajo volumen/bajo riesgo con PSA a 3 meses ≤2 ng/mL vs >2 ng/mL: OS: 0.39 (IC 95%: 0.16-0.93) PCSS: 0.36 (IC 95%: 0.13-0.94) CRPC-free survival: 0.38 (IC 95%: 0.17-0.85) | OS: p = 0.034 PCSS: p=0.037 CRPC- free survival: p=0.002 | Fujimoto, 2021 [11] |
| Cohortes retrospectivo | ADT | 3 meses | Nivel de PSA a los 3 meses > 1% del valor pretratamiento | Tiempo hasta CRPC (TTCR), Supervivencia Global (OS) | PSA a 3 meses >1% del nivel pretratamiento vs ≤1%: Time to CRPC: 2.07 (IC 95%: 1.14-3.82) OS: 13.18 (IC 95%: 2.34-74.38) | OS: p=0.004 TTCR: p=0.017 | Nakanishi, 2021 [12] |
| Cohortes retrospectivo | ADT y ADT + QT (docetaxel) | 4 meses | PSA 50 Velocidad del PSA (PSAv) Lograr PSA50 en 4 meses (4mPSA50) | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión (PFS) | Para OS, comparando pacientes que no alcanzaron 4mPSA50 vs. los que sí la alcanzaron HR=3.33 (IC 95%: 1.79-6.21). Cada disminución de 1 (ng/dl)/mes en PSAv se asoció con una mejora | Para 4mPSA50 y OS: p<0.0001 Para PSAv y OS: p = 0.008 | Iacovelli, 2022 [14] |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--|---------|---|---|--|--|----------------------------|
| | | | | | en OS: HR 0.998 (IC 95% 0.997-1.000). | | |
| Cohortes retrospectivo | ADT | 3 meses | Nivel de PSA a los 3 meses (PSA3m) con punto de corte óptimo para predecir la supervivencia global a 5 años fue de 2.56 ng/ml, determinado por análisis ROC dependiente del tiempo. | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Específica de Cáncer (PCSS) y Supervivencia Libre de CRPC (CRPC-FS). | PSA3m \geq 2.56 ng/ml: HR =1.99 IC 95%: (1.22–3.23) El abstract también menciona HRs para OS en subgrupos de bajo volumen/bajo riesgo comparando bajo PSA3m vs alto PSA3m: HR 0.38 (IC 95% 0.15-0.96) | OS (PSA3m \geq 2.56 ng/ml): p=0.006. OS en subgrupo de bajo volumen/bajo riesgo (bajo PSA3m vs. alto PSA3m): p = 0.040. | Nagata Y, 2022 [15] |
| Cohortes retrospectivo | ADT + QT (docetaxel) y ADT +ARPI | No | Respuesta Óptima (PSAOR): PSA nadir \leq 0.2 ng/mL. Respuesta Subóptima (PSAsubOR): PSA nadir > 0.2 ng/mL | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión (PFS) | Comparando PSAOR vs. PSAsubOR: Para PFS: HR 0.20 (IC 95% 0.13-0.30) para el grupo PSAOR (o HR 5.0 para PSAsubOR). Para OS: HR 0.21 (IC 95% 0.12-0.37) para el grupo PSAOR (o HR 4.76 para PSAsubOR). | Comparando PSAOR vs. PSAsubOR: Para PFS: p < 0.001. Para OS: p < 0.001. | Gebrael, 2023 [16] |
| Cohortes retrospectivo | ADT +/- bicalutamida (incluye pacientes con respuesta de PSA >80%) | No | PSA nadir (se comparó \leq 1 ng/ml vs. >1 ng/ml.), tiempo hasta PSA nadir (punto de corte de 19 semanas). | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión (PFS) | No aporta HR, pues se enfoca en las diferencias en medianas de supervivencia y correlaciones. Para nPSA \leq 1 ng/ml vs. >1 ng/ml: Mediana PFS: 137 semanas vs. 41 semanas. Mediana OS: 296 semanas vs. 131 semanas. Para TTNPSA \geq 19 semanas vs. <19 semanas: Mediana PFS: 126 semanas vs. 44 semanas. Mediana OS: 242 semanas vs. 156 semanas. | Para nPSA \leq 1 ng/ml vs. >1 ng/ml: PFS: p < 0.001. OS: p=0.002. Para TTNPSA \geq 19 semanas vs. <19 semanas: PFS: p=0.033. OS: p = 0.018. | Ínci, 2023 [17] |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--|------------------------|---|--|---|--|--------------------------------|
| Cohortes retrospectivo | ADT + Quimioterapia (Docetaxel) vs. ADT + ARPI (Abiraterona o Apalutamida) | No | PSA nadir <0.05ng/mL | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión 1 y 2 (PFS 1/2), Tiempo Hasta la Progresión (TTP). | Comparación NHT vs. Docetaxel para OS: HR 2.99 (IC 95% 0.54–16.57) para el grupo Docetaxel. | Comparación NHT vs. Docetaxel para OS: p = 0.189. Asociación de PSA Nadir ≤ 0.05 ng/ml con tasas de supervivencia: p < 0.001. | Kafka, 2023 [18] |
| Cohortes retrospectivo | ADT + ARPI (Apalutamida) vs ADT + ARPI (Acetato de Abiraterona + Prednisona) | 6, 9 y 12 meses | PSA 90 | Respuesta del PSA (PSA90) | Apalutamida vs Abiraterona para alcanzar PSA90: A los 6 meses: 1.53 (IC 95%: 1.08-2.16) A los 9 meses: 1.51 (IC 95%: 1.08-2.11) Durante todo el seguimiento: 1.49 (IC 95%: 1.07-2.09) (Mayor probabilidad de alcanzar PSA90 para apalutamida) | A los 6 meses: p = 0.016 A los 9 meses: p = 0.017 Durante todo el seguimiento: p = 0.019 | Lowentritt B, 2023 [19] |
| Cohortes retrospectivo | ADT + ARPI (Apalutamida) vs ADT + ARPI (Enzalutamida) | No | PSA 90 | Tiempo hasta alcanzar PSA90 | Apalutamida vs Enzalutamida para alcanzar PSA90 a los 6 meses: HR: 1.56 (IC 95%: 1.09-2.22) (Mayor probabilidad de alcanzar PSA90 para apalutamida) | p = 0.014 | Lowentritt B, 2023 [20] |
| Cohortes retrospectivo | ADT +/- RT metástasis óseas | No | PSA nadir | Tiempo Hasta la Resistencia a la Castración (TTCR), Supervivencia Libre de Progresión (PFS), Supervivencia Global (OS) | OS: HR=1.25 (IC 95%: 0.73–1.86) PFS: 0.89 (IC 95%: 0.49–1.33) | PFS (TTCR): p<0.0001. OS: p<0.0001. | Azuma, 2024 [21] |
| Cohortes retrospectivo | ADT+ARPI (Apalutamida) | 1,3,6 y 12 meses | PSA ≤ 0.2 ng/mL. | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión Radiográfica (rPFS) | Para OS (comparando PSA ≤0.2 ng/mL vs >0.2 ng/mL): HR = 0.66. Para rPFS: HR = 0.55 | rPFS: p = 0.000 OS: p = 0.000 (Según el gráfico) | López-Abad, 2024 [22] |
| Cohortes retrospectivo | ADT + ARPI (Apalutamida) | 1, 3, 6, 12 y 18 meses | PSA< 0.02 ng/mL (definido como "ultralow" o ultrabajo); 0.02– | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión Radiográfica (rPFS) | Para OS: Alcanzar PSA ultrabajo (<0.02 ng/mL) tuvo HR = 0.164 (IC 95%: 0.033–0.816). | OS: p = 0.0027 PFS p = 0.000 | López-Abad, 2024 [23] |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------|-------------|--|--|--|--|---------------------------|
| | | | 0.2 ng/mL; 0.2 ng/mL | | Para rPFS: Alcanzar PSA ultrabajo (<0.02 ng/mL) tuvo HR = 0.089 (IC 95%: 0.026–0.308) | | |
| Cohortes retrospectivo | ADT + ARPI (apalutamida) | 3 meses | <p>Respuesta completa (CR): PSA ≤0.02 ng/ml</p> <p>Respuesta parcial (PR): PSA >0.02 y ≤0.2 ng/ml</p> <p>Respuesta incompleta (IR): PSA >0.2 ng/ml</p> | <p>Supervivencia Libre de Progresión Radiográfica (rPFS)</p> <p>Supervivencia Global (OS)</p> | <p>rPFS (Respuesta Completa vs. Incompleta): HR = 0.18 (IC 95%: 0.06-0.50)</p> <p>rPFS (Respuesta Parcial vs. Incompleta): HR = 0.51 (IC 95%: 0.29-0.92)</p> <p>rPFS (Bajo Volumen de Enfermedad vs. Alto Volumen): HR = 0.34 (IC 95%: 0.18-0.66)</p> <p>Predicción de Respuesta Completa (Uso de NGI vs. No NGI): OR = 2.55 (IC 95%: 1.63-4.04)</p> <p>Predicción de Respuesta Completa (PSA al Dx <50 ng/ml vs. ≥50 ng/ml): OR = 3.04 (IC 95%: 1.35-8.15)</p> | <p>Para la diferencia en rPFS entre los tres grupos de respuesta de PSA (CR, PR, IR): p < 0.0001</p> <p>Para el HR de rPFS del grupo CR vs IR: p < 0.001.</p> <p>Para el HR de rPFS del grupo PR vs IR: p = 0.02.</p> | Roman, 2024 [24] |
| Cohortes retrospectivo | ADT vs ADT +ARPI | 3 meses | PSA ≤ 0.2 ng/mL | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión (PFS) | No lograr un descenso del PSA a ≤ 0.2 ng/mL a las 12 semanas (no vs. sí): HR 1.84 (IC 95%: 1.05-3.21). | <p>Para la diferencia en PFS y OS entre pacientes con descenso de PSA a ≤ 0.2 ng/mL a las 12 semanas y aquellos que no: p < 0.001 para cada uno.</p> <p>Para el HR de OS (no lograr descenso de PSA vs. lograrlo): p = 0.032.</p> | Suzuki, 2024 [26] |
| Cohortes retrospectivo | ADT + ARPI (Bicalutamida) | 3 y 6 meses | PSA nadir <0.2 ng/mL y cambio en PSA | Supervivencia Global (OS), tiempo hasta progresión del PSA, duración del tratamiento con BIC-ADT | Para Supervivencia Global: Puntuación EOD (Extensión de la enfermedad) 2-4 vs. 0-1: HR 2.13 (IC 95%: 1.13-4.03) | Para el HR de Supervivencia Global asociado a la puntuación EOD 2-4: p = 0.020. | Tashiro, 2024 [27] |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--|-----------------|--|--|--|--|-------------------------|
| Cohortes retrospectivo | ADT +ARPI vs Bloqueo androgénico combinado | 3, 6 y 12 meses | Nadir de PSA: ≤ 0.02 , > 0.02 a 0.2 , y > 0.2 ng/mL. Tasa de respuesta de PSA: $\geq 99\%$ vs. $< 99\%$ y $\geq 95\%$ vs. $< 95\%$. | Supervivencia Libre de Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CRPCFS), Supervivencia Específica de Cáncer (CSS), Supervivencia Global (OS) | <p>Para CRPCFS: Nadir PSA ≤ 0.02 ng/mL vs. > 0.2 ng/mL: HR 0.063</p> <p>Tasa respuesta PSA $\geq 99\%$ vs. $< 95\%$: HR 0.29. TTN > 12 meses vs. ≤ 3 meses: HR 0.12.</p> <p>Para CSS: Nadir PSA ≤ 0.02 ng/mL vs. > 0.2 ng/mL: HR 0.12. Tasa respuesta PSA $\geq 99\%$ vs. $< 95\%$: HR 0.26. TTN > 12 meses vs. ≤ 3 meses: HR 0.08.</p> <p>Para OS: Nadir PSA ≤ 0.02 ng/mL vs. > 0.2 ng/mL: HR 0.15. Tasa respuesta PSA $\geq 99\%$ vs. $< 95\%$: HR 0.30. TTN > 12 meses vs. ≤ 3 meses: HR 0.12</p> | Para todos los HRs (nadir PSA, tasa de respuesta PSA, TTN) para CRPCFS, CSS y OS: $p < 0.001$. | Urabe, 2024 [28] |
| Cohortes retrospectivo | ADT+ARPI (Abiraterona o enzalutamida) | No | PSA nadir: ≤ 0.2 ng/mL PSA-D: ≤ 0.08 ng/mL (a los 3 meses). | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión (PFS) | <p>Para PFS: nPSA > 0.2 vs. ≤ 0.2 ng/mL: HR 0.32 (IC 95%: 0.13-0.77) (el HR es para el grupo ≤ 0.2, por lo que el riesgo es menor).</p> <p>PSA-D ≤ 0.08 vs. > 0.08 (a 3 meses): HR 0.43 (IC 95%: 0.23-0.83) (el HR es para el grupo ≤ 0.08).</p> <p>Metástasis viscerales (Presencia vs. Ausencia): HR 2.71 (IC 95%: 1.48-4.95).</p> <p>Para OS:</p> <p>nPSA > 0.2 vs. ≤ 0.2 ng/mL: HR 0.06 (IC 95%: 0.01-0.29) (el HR es para el grupo ≤ 0.2).</p> <p>PSA-D ≤ 0.08 vs. > 0.08 (a 3 meses): HR 0.35 (IC 95%: 0.14-0.90) (el HR es para el grupo ≤ 0.08).</p> <p>Metástasis viscerales (Presencia vs. Ausencia): HR 2.04 (IC 95%: 1.10-3.80).</p> | <p>Para PFS:</p> <p>nPSA ≤ 0.2: $p = 0.01$</p> <p>PSA-D ≤ 0.08: $p = 0.02$</p> <p>Metástasis viscerales: $p=0.01$</p> <p>Para OS:</p> <p>nPSA ≤ 0.2: $p = 0.01$</p> <p>PSA-D ≤ 0.08: $p = 0.03$</p> <p>Metástasis viscerales: $p = 0.03$</p> | Wang, 2024 [29] |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---------|--|---|--|--|----------------------------|
| Cohortes retrospectivo | Combinación de terapias (ADT + ARSI y/o Docetaxel y/o Triple terapia) | No | <p>PSA nadir <0.2 vs 0.2-4.0 vs >4.0 ng/mL</p> <p>PSA nadir ≤0.02 vs 0.02-0.2 vs >0.2 ng/mL</p> <p>Respuesta PSA ≥99% vs <99%</p> <p>Tiempo hasta Nadir (<3m, 3-6m, 6-12m, >12m)</p> | <p>Supervivencia Global (OS)</p> <p>Tiempo hasta el cáncer de próstata resiste a la castración (TTCRPC)</p> | <p>OS (PSA >4.0 vs <0.2): HR 5.93</p> <p>OS (PSA >0.2 vs ≤0.02): HR 3.54</p> <p>OS (Respuesta ≥99% vs <99%): HR 0.50</p> <p>OS (TTN >12m vs <3m): HR 0.23</p> <p>ttCRPC (TTN >12m vs <3m): HR 0.21</p> | <p>OS (PSA >4.0): p < 0.01</p> <p>OS (PSA >0.2): p = 0.03</p> <p>OS (Respuesta ≥99%): p=0.036</p> <p>OS (TTN >12m): p= 0.017</p> <p>ttCRPC (TTN >12m): p < 0.01</p> | Wenzel, 2024 [30] |
| Cohortes retrospectivo | ADT + Abiraterona vs ADT + Apalutamida | No | <p>PSA <0.2 ng/mL vs 0.2-4.0 ng/mL vs >4.0 ng/mL.</p> <p>PSA nadir ultrabajo ≤0.02 ng/mL vs 0.02-0.2 ng/mL vs >0.2 ng/mL.</p> | <p>Supervivencia Global (OS)</p> <p>Tiempo hasta el cáncer de próstata resiste a la castración (TTCRPC)</p> | <p>Para TTCRPC (nadir ultrabajo ≤0.02 ng/mL vs >0.2 ng/mL): HR 9.1 para el grupo >0.2 ng/mL.</p> <p>Para OS (nadir ultrabajo ≤0.02 ng/mL vs >0.2 ng/mL): HR 6.5 para el grupo >0.2 ng/mL</p> <p>Para TTCRPC (respuesta PSA ≥99% vs <99%): HR 0.15 para el grupo ≥99%.</p> <p>Para TTCRPC HR ajustado para apalutamida vs abiraterona fue de 0.31.</p> | <p>ttCRPC y OS (Ultralow PSA nadir >0.2): p < 0.001 y p=0.026 respect.</p> <p>ttCRPC y OS (Respuesta PSA ≥99%): ambos p<0.001</p> <p>ttCRPC (Apalutamida vs Abiraterona): p < 0.001</p> | Wenzel, 2025 [31] |
| Cohortes retrospectivo | ADT + ARPI | 3 meses | <p>Valor absoluto de PSA a los 3 meses: corte de 0.740 ng/mL (Youden index). Pacientes con PSA > 0.740 ng/mL vs ≤ 0.740 ng/mL.</p> <p>Tasa de respuesta del PSA a los 3 meses: corte de - 99.80% (Youden index). Pacientes con tasa de respuesta > -</p> | <p>Supervivencia Libre de Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CRPCFS), Supervivencia Específica de Cáncer (CSS), Supervivencia Global (OS)</p> | <p>Este artículo se centra más en comparar los valores predictivos del valor absoluto del PSA frente a la tasa de respuesta del PSA y presenta los resultados de supervivencia como medianas y valores p de las comparaciones de curvas de Kaplan-Meier (log-rank test) en lugar de HRs directos de un modelo de Cox para estos puntos finales principales en el cuerpo del texto.</p> | <p>Absoluto de PSA a los 3 meses (> 0.740 ng/mL vs. ≤ 0.740 ng/mL):</p> <p>CRPCFS: p < 0.0001</p> <p>CSS (Supervivencia específica de cáncer): p= 0.0115</p> <p>OS (Supervivencia global): p < 0.0001</p> <p>Tasa de Respuesta del PSA a los 3 meses (> - 99.80% vs. ≤ -99.80%):</p> | Shimomura 2025 [25] |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------|---|--|---|--|-----------------------------|
| | | | 99.80% vs ≤ - 99.80%. | | | CRPCFS: p < 0.0001 CSS: p = 0.0065 OS: p < 0.0001 | |
| Cohortes retrospectivo | ADT + ARPI + QT (docetaxel) | 1 y 3 meses | PSA 90 PSA >26ng/mL Estratificación combinada: Grupo de buen pronóstico (PSA <26 ng/mL a las 4 semanas Y tasa de declive ≥90% a las 12 semanas), grupo de pronóstico intermedio (PSA <26 ng/mL a las 4 semanas O tasa de declive ≥90% a las 12 semanas), y grupo de mal pronóstico (PSA ≥26 ng/mL a las 4 semanas Y tasa de declive <90% a las 12 semanas). | Tiempo hasta desarrollar CRPC | Presencia de metástasis óseas: HR=2.097 (IC 95%=1.188-3.701) Tasa de declive del PSA a las 12 semanas (≥90% vs <90%): HR=0.545 (IC 95%=0.321-0.925) para el grupo ≥90% Niveles de PSA a las 4 semanas (>26 ng/ml vs ≤26 ng/ml): HR=0.546 (IC 95%=0.320-0.933) para el grupo ≤26 ng/ml Estratificación combinada: Buen pronóstico (referencia) vs Intermedio HR=3.588 (IC 95%=1.205-10.68); Buen pronóstico vs Mal pronóstico HR=15.030 (IC 95%=4.993-45.22). | Presencia de metástasis óseas: p=0.011 Tasa de declive del PSA a las 12 semanas: p=0.025 Niveles de PSA a las 4 semanas: p=0.0270 Estratificación combinada: Buen vs Intermedio p=0.021; Buen vs Mal pronóstico p<0.01. | Hiroshige, 2025 [32] |
| Cohortes retrospectivo | ADT +ARPI y ADT +QT (Docetaxel) | 6 meses | Tiempo hasta el nadir del PSA (TTPN): ≥6 meses vs <6 meses. Respuesta combinada respondedores profundos: ≥95% de declive del PSA Y TTPN ≥6 meses vs. respondedores superficiales (el resto). | Supervivencia Libre de Progresión (PFS), Supervivencia Global (OS), Supervivencia Específica de Cáncer | Para respondedores profundos vs respondedores superficiales: PFS: HR = 0.56 (IC 95%: 0.34–0.91) OS: HR = 0.50 (IC 95%: 0.26–0.97) CSS: HR = 0.43 (IC 95%: 0.19–0.99) Para OS: HR=0.47, IC 95%=0.24-0.92 | Para respondedores profundos vs respondedores superficiales: PFS: p=0.019 OS: p=0.036 CSS: p=0.042 | Wong, 2025 [33] |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---------|--|--|---|--|--------------------------|
| Cohortes retrospectivo | ADT + ARPI (enzalutamida, apalutamida, abiraterona) vs ADT + Bicalutamida | 3 meses | <p>PSA a 3 meses: comparación de medianas entre grupos (1.47 vs 0.52 ng/ml). Corte de <0.5 ng/ml vs ≥0.5 ng/ml.</p> <p>PSA nadir: comparación de medianas (0.263 vs 0.1345 ng/ml). Cortes de <0.2 ng/ml.</p> <p>Para bicalutamida: PSA nadir ≤1.5 ng/mL Y tiempo hasta nadir ≥145 días.</p> <p>Para ARSI: PSA nadir ≤0.45 ng/mL Y tiempo hasta nadir ≥70 días.</p> | Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Progresión (PFS) | <p>Para OS:</p> <p>Grupo ARPI: PSA nadir >0.45 ng/ml (vs ≤0.45 ng/ml) HR=4.66 (IC 95%: 1.96–12.35).</p> <p>Grupo Bicalutamida: PSA nadir >1.5 ng/ml (vs ≤1.5 ng/ml) HR=2.39 (IC 95%: 1.26-4.53). Tiempo hasta nadir >145 días (vs ≤145 días) HR=3.88 (IC 95%: 2.1-7.16).</p> | <p>PFS (ARSI vs Bicalutamida): P=0.0063.</p> <p>OS (ARSI vs Bicalutamida): P=0.3134</p> <p>PSA a 3 meses (medianas): P=0.3042.</p> <p>PSA nadir (medianas): P=0.1228.</p> <p>Tiempo hasta nadir (casos libres de progresión): P=0.0003.</p> <p>Para HR en OS:</p> <p>ARSI (PSA nadir >0.45 ng/ml): P=0.0004.</p> <p>Bicalutamida (PSA nadir >1.5 ng/ml): P=0.0075.</p> <p>Bicalutamida (tiempo hasta nadir >145 días): P<0.0001.</p> | Yamada, 2025 [34] |
|-------------------------------|---|---------|--|--|---|--|--------------------------|

Fuente: elaboración propia. Resultados extraídos de los artículos citados 5-34 de la bibliografía.

TABLA 2. TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

| Ensayo Clínico | Tratamiento | Evaluación temporal del PSA | Valor PSA | EndPoints | Hazard Ratio | P value | Artículo |
|---|--|-----------------------------|--|--|--|--|----------------------------|
| SWOG 9346 y INT-0162 Fase 3 randomizado | ADT (Goserelina y bicalutamida) | 7 meses | PSA ≤ 0.2 ng/mL PSA > 0.2 a 4.0 ng/mL PSA > 4.0 ng/mL | Supervivencia Global (OS) | Para pacientes con PSA >0.2 - 4.0 ng/mL: HR = 0.30 (IC 95% 0.24-0.38). Para pacientes con PSA ≤ 0.2 ng/mL: HR = 0.17 (IC 95% 0.13-0.21). | Para Para PSA >0.2 a ≤ 4 ng/mL: < 0.0001. Para PSA ≤ 0.2 ng/mL: p<0.0001 | Hussain, 2006 [36] |
| SPCG-5 Fase 3 randomizado | Estrógeno (poliestradiol fosfato) vs ADT | 6 meses | Valor PSA Fosfatasa Alcalina | Predicción de la supervivencia al inicio del curso, muerte por cáncer de próstata dentro de 3 años | Para muerte por cáncer de próstata: PSA al inicio HR 1.11 Velocidad relativa PSA: 5.23. FA al inicio HR 1.17 FA a los 6 meses 1.037 PSA a los 6 meses 1.36 | Para muerte por cáncer de próstata (ajustado): logPSA al inicio: p=0.001. Velocidad relativa PSA: p<0.001. FA al inicio: p<0.001. FA a los 6 meses: p<0.001. PSA a 6 meses: p<0.001 | Robinson, 2007 [37] |
| SWOG 9346 y SWOG 9916 Fase 3 randomizado | ADT (LHRH + Bicalutamida) | 7 meses | Progresión del PSA (PSA-P) Falta de respuesta a los 4 meses (>4ng/mL) | Supervivencia Global (OS) | Para Progresión del PSA (PSA-P según PCWG 2008) a los 7 meses prediciendo OS: HR = 4.39 (IC 95%: 3.65–5.30). Para Falta de Respuesta del PSA (definida como PSA > 4 ng/mL) a los 7 meses prediciendo OS: HR = 3.58 (IC 95%: 3.00–4.27) | p<0.0001 | Hussain, 2009 [36] |
| CHAARTED E3805 | ADT +QT (docetaxel) vs ADT monoterapia | 7 meses | PSA ≤ 0.2 ng/mL PSA > 0.2 a 4.0 ng/mL | Supervivencia Global (OS) | Comparando PSA ≤0.2 vs >4.0 ng/mL: HR 0.18 (IC 95%: 0.12–0.28). | Comparando PSA ≤0.2 vs >4.0 ng/mL: p<0.001 | Harshman, 2018 [38] |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|-------------|---|--|--|--|-----------------------------|
| Fase 3 randomizado | | | PSA > 4.0 ng/mL | | Comparando PSA >0.2-4.0 vs >4.0 ng/mL: HR 0.33 (IC 95%: 0.23–0.47). | Comparando PSA >0.2-4.0 vs >4.0 ng/mL: p<0.001 | |
| LATITUDE Fase 3 randomizado | ADT + AAP (Abiraterona Acetato + Prednisona) vs ADT + Placebo. | 6 meses | PSA50 PSA 90 PSA<0.1ng/mL a los 6 meses | Supervivencia global (OS). Supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) | Para pacientes en el grupo AAP+ADT que alcanzaron PSA ≤0.1 ng/mL en ≤6 meses vs. aquellos que no lo alcanzaron: Para Muerte (Supervivencia Global): HR = 0.44 (IC 95%: 0.33 - 0.58) Para Progresión Radiológica: HR = 0.49 (IC 95%: 0.37 - 0.64) Para tiempo hasta progresión del PSA: (AAP+ADT vs PBO+ADT): HR = 0.3 | TPP (AAP+ADT vs PBO+ADT): <0.001. Pacientes con AAP+ADT, PSA ≤0.1 ng/ml a ≤6 meses vs >0.1 ng/ml: Para rPFS: <0.001 Para OS: <0.001 Para TPP: <0.001 | Matsubara, 2020 [39] |
| SWOG S1216 Fase 3 randomizado | ADT + Orteronel vs ADT + Bicalutamida | 7 meses | Respuesta Completa (CR): PSA ≤ 0.2 ng/mL. Respuesta Parcial (PR): PSA > 0.2 a ≤ 4.0 ng/mL. Sin Respuesta (NR): PSA > 4.0 ng/mL | Recuento de CTC basal correlacionado con la respuesta del PSA y la supervivencia libre de progresión (PFS) | Aporta Odds Ratio (OR) para la asociación entre el recuento basal de CTCs y la respuesta del PSA o la PFS. Los hombres con CTCs indetectables tuvieron un OR de 8.8 (IC 95%: 2.7–28.6) de alcanzar una respuesta completa de PSA (≤ 0.2 ng/ml) en comparación con aquellos con PSA > 4.0 ng/ml, comparado con hombres con CTCs basales ≥5. | Para OR: p < 0.001 | Goldkorn, 2021 [40] |
| | | 3 y 7 meses | Respuesta Completa (CR): PSA ≤ 0.2 ng/ml Respuesta Parcial (PR): PSA > 0.2 y ≤ 4 ng/mL | Supervivencia Global (OS) | Para PSA-3m: HR de 0.34 (IC 95%: 0.27–0.42) para CR vs NR. | PSA-3m: p < 0.0001. PSA-7m: p < 0.0001. | Parikh M, 2024 [41] |

| | | | | | | | |
|---|---|-----------------|--|--|---|---|-----------------------------|
| | | | Sin Respuesta (NR): PSA > 4 ng/mL | | Para PSA-7m: HR de 0.20 (IC 95%: 0.16–0.24) para CR vs NR. | | |
| CHART Fase 3 randomizado | ADT + ARPI (Rezvilutamida) | 6 meses | PSA 90 o PSA <0.2 ng/mL | Supervivencia global (OS). Supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS). Tiempo hasta la progresión del PSA (TPP). Tiempo hasta la resistencia a la castración (TTCR) | OS: HR = 0.34; rPFS: HR = 0.36; TPP: HR = 0.25; TTCR: HR = 0.34 | | Bian X, 2024 [42] |
| ARASENS Fase 3 randomizado | Triplete: ADT + QT (Docetaxel) + Darolutamida vs ADT + QT (Docetaxel) + Placebo. | 6 y 9 meses | PSA <0.2 ng/mL PSA50 PSA90 | Supervivencia global (OS), Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración (TCRPC), Tiempo hasta la progresión del PSA | Para Supervivencia Global en el grupo de darolutamida: Pacientes que alcanzaron PSA indetectable a las 24 semanas vs aquellos con PSA detectable a las 24 semanas: HR de 0.49 (IC 95%: 0.37–0.65). Para Tiempo hasta CRPC en el grupo de darolutamida: Pacientes que alcanzaron PSA indetectable a las 24 semanas vs aquellos con PSA detectable a las 24 semanas tuvieron un HR de 0.50 (IC 95%: 0.37–0.68). Para Tiempo hasta progresión del PSA (comparando el tratamiento con darolutamida vs placebo en la población general): HR 0.26 (IC 95%: 0.21–0.31). | Para tiempo hasta progresión del PSA p<0.0001. | Saad F, 2024 [43] |
| TITAN Fase 3 randomizado | ADT + ARPI (Apalutamida) vs ADT + placebo | 3, 6 y 12 meses | PSA <0.2 ng/mL PSA90 | Supervivencia global (OS). Supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS). Tiempo hasta la progresión del PSA (TTPP). Tiempo hasta la resistencia a la castración (TTCRPC) | El logro de un declive profundo del PSA ($\geq 90\%$ o ≤ 0.2 ng/mL) en el análisis landmark a los 3 meses de tratamiento con apalutamida se asoció con: | Para OS, rPFS, TTPP y TTCRPC: p-value: < 0.0001 | Chowdhury, 2023 [44] |

| | | | | | | | |
|-------------|--|--|--|---|--|--|--|
| | | | | | OS: HR 0.35 (IC 95%: 0.25-0.48) rPFS: HR 0.44 (IC 95%: 0.30-0.65) TTPP: HR 0.31 (IC 95%: 0.22-0.44) TTCRPC: HR 0.38 (IC 95%: 0.27-0.52) | | |
| 3 y 6 meses | “Ultrabajo uno” (UL1): PSA > 0.02 ng/mL hasta 0.2 ng/mL. “Ultrabajo dos” (UL2): PSA ≤ 0.02 ng/mL. | Supervivencia global (OS), Supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS), Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración (TTCRPC), Tiempo hasta la progresión del PSA (TTPP) | En pacientes tratados con apalutamida, la comparación de UL2 vs PSA >0.2 ng/mL a los 3 meses mostró: rPFS: HR 0.28 (IC 95%: 0.14–0.54) OS: HR 0.24 (IC 95%: 0.13- 0.43) TTCRPC: HR 0.2 (IC 95%: 0.11-0.38) TTPP: HR 0.11 (IC 95%: 0.04-0.27) | Para todas las comparaciones de HR p < 0.001 | Merseburger, 2023 [45] | | |
| 3 y 6 meses | PSA ≤ 0.2 ng/mL. | Supervivencia Global (OS) | Efecto del tratamiento (apalutamida vs. placebo) sobre la OS en respondedores de PSA a 6 meses (PSA ≤0.2 ng/mL): HR 0.66 (IC 95%: 0.44- 1.00). Efecto del tratamiento sobre la OS en no respondedores de PSA a 6 meses (PSA >0.2 ng/mL): HR 1.14 (IC 95%: 0.89-1.46). | PSA a los 6 meses: p= 0.03 PSA a los 3 meses: p=0.17 | Roy S, 2024 [46] | | |

| | | | | | | | |
|--|--|-------------|--|--|---|--|-------------------------------|
| | | | | | | | |
| | | 3 y 6 meses | PSA \leq 0.2 ng/mL y PSA90 | <p>Tiempo hasta el empeoramiento en la puntuación total del FACT-P (overall HRQoL)</p> <p>Tiempo hasta el empeoramiento en la subescala de bienestar físico del FACT-P, Tiempo hasta el empeoramiento en la peor intensidad del dolor según BPI-SF</p> <p>Tiempo hasta el empeoramiento en la peor intensidad de la fatiga según BFI</p> | <p>Para tiempo hasta empeoramiento en FACT-P total: HR 0.54 (IC 95%: 0.38-0.76).</p> <p>Para tiempo hasta empeoramiento en bienestar físico FACT-P: HR 0.63 (IC 95%: 0.45-0.89).</p> <p>Para tiempo hasta empeoramiento en BPI-SF peor dolor: HR 0.70 (IC 95%: 0.49-1.00).</p> <p>Para tiempo hasta empeoramiento en BFI peor fatiga: HR 0.76 (IC 95%: 0.53-1.10)</p> | No aporta valor "p" | Small, 2024 [47] |
| | | 3 meses | PSA \leq 0.2 ng/mL PSA 90 En población asiática. | Supervivencia global (OS), Tiempo hasta la progresión del PSA (TTPP), Tiempo hasta la resistencia a la castración (TTCRPC), Tiempo hasta la progresión en la primera terapia subsecuente o muerte (PFS2) | <p>Para pacientes tratados con apalutamida que alcanzaron PSA \leq0.2 ng/mL o PSA90 a los 3 meses, comparado con aquellos sin declive:</p> <p>OS: HR 0.23</p> <p>TTPP: HR 0.16</p> <p>TTCR: HR 0.20</p> <p>Tiempo hasta progresión en terapia subsecuente/muerte: HR 0.19</p> | <p>OS: p = 0.0009</p> <p>TTPP: p = 0.0001</p> <p>TTCR: p < 0.0001</p> <p>Tiempo hasta progresión en terapia subsecuente/muerte: p < 0.0001</p> | Ding-Wei Ye, 2025 [48] |

Fuente: elaboración propia. Corresponde a los artículos citados 35-48 de la bibliografía.

TABLA 3: PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

| TÍTULO DEL PROYECTO | Estudio en Fase III de terapia intensificada en Cáncer de Próstata metastásico sensible a la castración |
|----------------------------|---|
| Hipótesis | En pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración (CPSCm) que no alcanzan una respuesta profunda de PSA ($\leq 0,2$ ng/mL o ≥ 90 % de reducción) tras 6 meses de ADT, la incorporación de docetaxel mejora la supervivencia libre de progresión frente a la ADT sola. |
| Objetivos | <p>Principal</p> <p>Comparar el tiempo hasta progresión bioquímica, progresión radiológica o muerte entre ARPI + ADT frente a ARPI + ADT + docetaxel en pacientes mCSPC sin respuesta profunda de PSA a los 6 meses.</p> <p>Secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo hasta resistencia a la castración (CRPC). • Tiempo hasta tratamiento subsecuente. • Supervivencia global (OS). • Supervivencia libre de progresión de PSA. • Supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos. • Inicio de uso de opioides. • Seguridad y tolerabilidad. |
| Diseño | <p>Diseño: Ensayo clínico de fase III, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico.</p> <p>Población:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres ≥ 18 años con diagnóstico de CPSCm tratados ≥ 6 meses con ARPI + ADT, sin respuesta profunda de PSA. • Brazo A (control): Continuación de ARPI + ADT. • Brazo B (experimental): ARPI + ADT + docetaxel (6 ciclos). • N: 410 pacientes. • Seguimiento: 21 meses tras aleatorización. <p>Materiales y variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medición de PSA con método inmunoquímico certificado. • Registro de fecha y tipo de tratamiento hormonal y complementario. • Estudios de imagen de estadificación (TAC, PET-PSMA, gammagrafía ósea). • Datos demográficos, volumen de enfermedad y desenlaces (fecha de progresión y de fallecimiento). |
| Plan de trabajo | <p>Preparación (protocolos, aprobación del comité ético y selección de centros)</p> <p>Reclutamiento (cribado, consentimiento de pacientes, aleatorización)</p> <p>Tratamiento y seguimiento (administración de terapias y visitas periódicas)</p> <p>Análisis (revisión de eventos y seguridad)</p> <p>Redacción del artículo, análisis de datos y publicación.</p> |
| Aspectos éticos: | <p>Aprobación del Comité de Ética de Investigación</p> <p>Consentimiento informado</p> <p>Confidencialidad y protección de datos</p> <p>Derecho de retirada sin penalización</p> <p>Seguimiento estrecho de eventos adversos y seguridad del paciente.</p> |

