



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud.

Implicaciones del ratio neutrófilos-linfocitos en el
tratamiento del cáncer de próstata resistente a la
castración metastásico con acetato de abiraterona.

Autor:

Carlos Carrillo George

Director:

Dr. D. Bernardino Miñana López

Murcia, julio de 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud.

Implicaciones del ratio neutrófilos-linfocitos en el
tratamiento del cáncer de próstata resistente a la
castración metastásico con acetato de abiraterona.

Autor:

Carlos Carrillo George

Director:

Dr. D. Bernardino Miñana López

Murcia, julio de 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. Bernardino Miñana López como Director de la Tesis Doctoral titulada “Implicaciones del ratio neutrófilos-linfocitos en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con acetato de abiraterona” realizada por D. Carlos Carrillo George en el Departamento de Ciencias de la Salud **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 14 de septiembre de 2020.

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

AGRADECIMIENTOS

A Cristina, por tu incondicional apoyo a lo largo de todos estos años tanto en el ámbito laboral como el personal y dar sentido a mis acciones.

A mis padres, por haberme transmitido las herramientas y valores para navegar entre tormentas y mares sosegados.

Al Dr. Bernardino Miñana, director del presente trabajo, por haber confiado en mí para este proyecto y por tu entrega y fiel compromiso en el desarrollo científico de la Urología.

Al Dr. Tomás Fernández, por tu inestimable, acertada y constante ayuda a lo largo de estos años.

A los Drs. Alfredo Egea y Carmen Sayón, por vuestra paciencia y ayuda en el desarrollo del proyecto.

A mis amigos, por vuestra comprensión y consejo en los momentos difíciles.

A mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital Morales Meseguer y resto de colaboradores, por vuestra ayuda en la recogida de datos.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata representa uno de los principales problemas de salud pública de cualquier organización sanitaria. La fase de resistencia a la castración, resulta la fase final de la enfermedad y condicionará invariablemente la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

En la última década, se han desarrollado y aprobado múltiples líneas de tratamiento que actúan sobre diferentes dianas terapéuticas para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásicos (CRPCm). Esto ha supuesto importantes mejoras en supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, actualmente, no existe un biomarcador ideal que ayude al clínico a determinar el perfil de paciente con mayor potencial beneficio para cada una de las alternativas terapéuticas disponibles y que resulte útil durante el tratamiento. Se han desarrollado múltiples biomarcadores pronósticos de supervivencia y predictivos de respuesta existiendo varios que han demostrado cierta eficacia para valorar aspectos concretos, pero que, habitualmente, resultan complejos de determinar y solo están disponibles de modo experimental.

La inflamación resulta un factor subrogado de actividad biológica en múltiples enfermedades. En el ámbito oncológico, la inflamación es un requisito imprescindible en el desarrollo de la inmunobiología tumoral. El ratio neutrófilos-linfocitos (RNL) resulta un cociente que traduce la respuesta inflamatoria que se está produciendo en el organismo, en nuestro caso como respuesta al tumor (neutrófilos como principales agentes mediadores de la inflamación) y la respuesta antitumoral llevada frente al mismo (mediada preferencialmente por linfocitos). Por tanto, puede ser considerado como un biomarcador independientemente del tipo de tumor y reflejo de la actividad inflamatoria, así como de los mecanismos reguladores de respuesta presentes en el organismo.

El objetivo de este estudio es identificar un biomarcador accesible, reproducible y con implicaciones pronósticas independientes proponiendo evaluar

el papel del RNL como posible biomarcador en los pacientes con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona (AA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y retrospectivo de ámbito multicéntrico nacional con intención descriptiva y analítica incluyendo 356 pacientes con CRPCm en tratamiento con AA procedentes del "Registro de pacientes tratados con Abiraterona" (AEU-PIEM/2016/0002) de la Plataforma de Investigación de Estudios Multicéntricos de la Asociación Española de Urología (PIEM-AEU) entre marzo y diciembre de 2016.

Se realiza análisis descriptivo y analítico de las variables sociodemográficas, clínicas, biológicas y oncológicas previas al tratamiento con AA; variables de respuesta, seguimiento, progresión según los criterios de la PCWG2 y criterios RECIST y análisis de supervivencia de los pacientes en tratamiento con AA.

RESULTADOS

El RNL al inicio del tratamiento con AA y entendido como variable continua, ha mostrado una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de supervivencia global solo en los pacientes con antecedentes de tratamiento con docetaxel ($p < 0,0001$). Se observó asociación estadísticamente significativa con el tiempo de supervivencia libre de progresión independientemente de la administración previa de quimioterapia observando peor pronóstico cuanto mayor fuera el valor del RNL presente ($p = 0,018$).

Se ha obtenido como punto de corte con mayor representatividad y rentabilidad en su asociación con tiempo de supervivencia global y el tiempo de supervivencia libre de progresión el valor de RNL de 3,12 (71,6% de los pacientes con valores de RNL inicial inferiores a 3,12 y 28,4% con cifras superiores).

El RNL inicial según el punto de corte propuesto (superior o inferior a 3,12), mostró una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de supervivencia global y tiempo de supervivencia libre de progresión con peores

tiempos de supervivencia y respuesta hasta la progresión en los pacientes con RNL inicial superiores a 3,12 ($p=0,035$ y $p=0,02$ respectivamente).

El RNL en el momento de la progresión al AA y entendido como variable continua, mostró asociación con mortalidad en caso de progresión radiológica ósea ($p=0,008$). Sin embargo, en los casos de progresión bioquímica, clínica o radiológica visceral, no mostró asociación estadísticamente significativa con menores tiempos hasta el fallecimiento.

Incrementos del valor del RNL durante el seguimiento (sin evidencia de progresión) superiores a una desviación estándar de la media del registro (incremento mayor a 2,07) así como cambios del RNL con un incremento de más del 100% respecto al valor inicial, mostraban una asociación estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia ($p=0,008$ y $p=0,048$ respectivamente). Este mismo análisis observó asociación con peores tiempos de supervivencia libre de progresión en caso de cambios de más de una desviación estándar de la media ($p=0,009$), no así para incrementos del valor del ratio superiores al 100% ($p=0,46$).

Se analizó la conversión por grupos según el valor del RNL a lo largo del tratamiento (sin evidencia de progresión) respecto al valor inicial según el punto de corte propuesto. Se observó que aquellos pacientes que partían de un valor del ratio inicial alto y permanecían con valores elevados durante el seguimiento (superiores a 3,12), presentaban una asociación estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia en comparación con pacientes que permanecían durante todo el seguimiento entre los valores de ratio bajos ($p=0,017$). En el caso de los pacientes que iniciaban el tratamiento con AA dentro del grupo de valores de RNL bajos pero que durante el seguimiento pasaran al grupo alto, también presentaban peores tiempos de supervivencia en comparación con los que permanecían siempre entre los valores bajos ($p=0,024$). Estos resultados según los grupos propuestos no fueron estadísticamente significativos en su evaluación con el tiempo de respuesta a AA ($p=0,21$ y $p=0,73$ respectivamente).

La disminución del RNL a lo largo del tratamiento con AA mostró una asociación estadísticamente significativa con el descenso en la puntuación en la escala ECOG ($p=0,021$). Su disminución también mostró una asociación estadísticamente significativa con el descenso en la puntuación en la escala EVA para los pacientes que presentaran al inicio del tratamiento puntuaciones diferentes a cero ($p=0,044$).

CONCLUSIONES

El RNL ha mostrado utilidad a lo largo del tratamiento con AA en varios de los escenarios analizados, sin embargo, no puede considerarse como el biomarcador independiente “ideal”. Su valor pronóstico ha permitido incluirlo dentro de nuevos nomogramas predictivos multivariantes independientes según cada una de las fases de la evolución del CRPCm en tratamiento con AA.

PALABRAS CLAVE:

CÁNCER DE PRÓSTATA; RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN; ACETATO DE ABIRATERONA; RATIO NEUTRÓFILOS – LINFOCITOS; SUPERVIVENCIA; PROGRESIÓN; CALIDAD DE VIDA.

SUMMARY

IMPLICATIONS OF NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER WITH ABIRATERONE ACETATE

INTRODUCTION

Prostate cancer represents one of the leading public health problems for any healthcare organisation. The castration-resistant stage is in fact the terminal phase and invariably determines patient survival and quality of life.

Several lines of treatment designed to act on different therapeutic targets have been developed over the last decade and tested in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). This has led to significant improvements in patient survival and quality of life. However, at the time of writing, we are yet to discover an ideal biomarker – that is, a biomarker that would not only prove useful during treatment, but also help physicians identify which patient profiles would receive the greatest potential benefit from each therapeutic option. Researchers have developed various biomarkers to predict patient survival and response, some have proven effective for the evaluation of specific factors, but they are often hard to measure and only attainable in an experimental setting.

Inflammation is a manifestation of underlying biological activity in a plethora of diseases. In an oncological setting, inflammation is an essential factor in the development of tumour immunology. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is an expression of the inflammatory response occurring in the body, which, in the present case, is due to the tumour (with neutrophils as the main inflammatory mediators) and the consequent antitumour response (preferentially mediated by lymphocytes). The NLR can therefore be considered a suitable biomarker regardless of tumour type, as well as a reflection of the inflammatory activity and regulatory mechanisms that determine the body's response.

The aim of this study was to identify an accessible, reproducible biomarker with independent prognostic implications; to this end, we assessed NLR as a potential biomarker in patients receiving abiraterone acetate (AA) treatment for mCRPC.

MATERIALS AND METHODS

The present work is a descriptive and analytical, observational, cross-sectional, retrospective, multicentre national study of 356 patients receiving AA for mCRPC who were listed in the "Abiraterone Patient Registry" (AEU-PIEM/2016/0002), a registry compiled on the Spanish Association of Urology's Research Platform for Multicentre Studies (PIEM-AEU) between March and December 2016.

We performed a descriptive and analytical study of the baseline sociodemographic, clinical, biological and oncological variables prior to AA treatment; and of the response, follow-up and progression variables according to PCWG2 and RECIST criteria, as well as a survival analysis, in patients receiving AA.

RESULTS

NLR values, taken as a continuous variable, measured at the start of AA treatment revealed a statistically significant association with overall survival time exclusively in patients with a history of docetaxel treatment ($p < 0.0001$). Independently of whether patients had previously received chemotherapy, we observed a statistically significant association with progression-free survival time, as a higher NLR corresponded to a worse prognosis ($p = 0.018$).

We established an NLR value of 3.12 as the most representative and effective cut-off point for its association with overall survival time and progression-free survival time (71.6% of patients had baseline NLR values of less than 3.12 and 28.4% greater than 3.12).

There was a statistically significant association between the baseline NLR, based on the proposed cut-off point (greater or less than 3.12), and the overall survival and progression-free survival times, with poorer survival times and treatment response times up to progression in patients with a baseline NLR >3.12 ($p=0.035$ and $p=0.02$, respectively).

NLR values at the time of disease progression during AA treatment, again understood as a continuous variable, showed an association with mortality in patients with bone scan progression ($p=0.008$). However, cases of visceral biochemical, clinical or radiographic progression did not present a statistically significant association with shorter survival times.

Increases in NLR during follow-up (with no evidence of progression) of one standard deviation above the registry mean (i.e., increases of > 2.07) or at least 100% greater than the baseline NLR value had a statistically significant association with poorer survival times ($p=0.008$ and $p=0.048$, respectively). Similarly, NLR values of one standard deviation above the mean also correlated with a reduced progression-free survival time ($p=0.009$), whereas increases of 100% or more above the baseline NLR did not ($p=0.46$).

We studied different cohorts grouped according to their NLR values throughout (progression-free) treatment with respect to the baseline value determined from the proposed cut-off point of 3.12. This revealed that patients with high baseline NLR values and which remained high during follow-up (over 3.12) had a statistically significant association with poorer survival times compared to patients with constantly low NLR values throughout follow-up ($p=0.017$). Patients who started AA treatment in the low NLR group but then crossed into the high NLR group during follow-up also had shorter survival times compared to those with low values throughout follow-up ($p=0.024$). We did not observe a statistically significant correlation when analysing these results, based on the indicated groups, with respect to response time to AA ($p=0.21$ and $p=0.73$, respectively).

A decrease in NLR during AA treatment presented a statistically significant association with a reduction in ECOG score ($p=0.021$). A declining NLR also

correlated significantly with a decrease in VAS score in patients who had baseline scores greater than zero ($p=0.044$).

CONCLUSIONS

The neutrophil-lymphocyte ratio proved useful throughout treatment with AA in the different disease progression scenarios analysed here; however, it still does not represent an “ideal” independent biomarker. Nevertheless, its prognostic value was suffice for us to incorporate the NLR into new independent multivariate predictive nomograms according to each stage of mCRPC during treatment with AA.

KEY WORDS:

PROSTATE CANCER; CASTRATION RESISTANT; ABIRATERONE ACETATE; NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO; SURVIVAL, PROGRESSION; QUALITY OF LIFE.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	43
1.1 CÁNCER DE PRÓSTATA.....	44
1.1.1. Anatomía e histología	44
1.1.2. Epidemiología	52
1.1.3. Factores de riesgo y prevención	60
1.1.4. Diagnóstico	77
1.1.4.1. Signos y síntomas.....	77
1.1.4.2. Antígeno prostático específico.....	79
1.1.4.3. Tacto rectal	83
1.1.5. Cribado	84
1.1.6. Estadios clínicos e historia natural de cáncer de próstata	87
1.1.6.1. <i>Cáncer de próstata organoconfinado</i>	92
1.1.6.2. <i>Cáncer de próstata metastásico</i>	98
1.1.6.3. <i>Cáncer de próstata resistente a la castración</i>	107
1.1.6.3.1 Prevalencia y definición del cáncer de próstata resistente a la castración	108
1.1.6.3.2 Seguimiento y progresión en el cáncer de próstata resistente a la castración.....	110
1.1.6.3.3 Tratamientos en el cáncer de próstata resistente a la castración.....	121
1.1.6.3.3.1 Taxanos, docetaxel y cabazitaxel.....	123
1.1.6.3.3.2 Inmunoterapia	125

1.1.6.3.3	Abiraterona	127
1.1.6.3.4	Enzalutamida	134
1.1.6.3.5	Dicloruro de radio 223	138
1.1.6.3.6	Terapias en desarrollo, combinaciones y nuevas aprobaciones.....	141
1.1.7.	Mecanismos de resistencia en el cáncer de próstata resistente a la castración	147
1.1.7.1.	<i>Aberraciones en el receptor androgénico</i>	151
1.1.7.2.	<i>Variantes truncadas del receptor androgénico</i>	153
1.1.7.3.	<i>Síntesis de andrógenos intratumoral</i>	155
1.1.7.4.	<i>Coactivadores, correpresores, factores de transcripción y citocinas proinflamatorias.....</i>	156
1.1.7.5.	<i>Vías de señalización alternativas</i>	158
1.2.	MODELOS Y BIOMARCADORES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN.	161
1.2.1.	Biomarcadores	162
1.2.1.1.	<i>Células tumorales circulantes</i>	165
1.2.1.2.	<i>ADN circulante tumoral</i>	171
1.2.1.3.	<i>Otros biomarcadores.....</i>	173
1.2.2.	Variables, modelos predictivos y nomogramas	178
1.3.	INFLAMACIÓN E INMUNOBIOLOGÍA EN ONCOLOGÍA.....	186
1.3.1.	Neutrófilos como agentes mediadores de la inflamación	189
1.3.2.	Linfocitos, papel en un entorno oncogénico.....	194
1.3.3.	Inflamación e inmunobiología en el cáncer de próstata	200

1.4. RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS	203
1.4.1. Ratio neutrófilos-linfocitos en el cáncer de próstata	210
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	233
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO-OBJETIVOS	237
3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	238
3.2. OBJETIVOS	238
4. MATERIAL Y MÉTODO	241
4.1. DISEÑO	242
4.2. POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	242
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	242
4.4. SELECCIÓN DE CASOS	244
4.5. VARIABLES ANALIZADAS	245
4.6. TRATAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	253
4.7. ASPECTOS ÉTICOS.	254
5. RESULTADOS	255
5.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS.....	256

5.1.1. Características sociodemográficas, clínicas y de calidad de vida	256
5.1.2. Seguimiento, progresión y localización de la enfermedad metastásica	264
5.1.3. Evaluación del ratio neutrófilos-linfocitos	268
5.1.3.1. <i>Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento</i>	268
5.1.3.2. <i>Ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento</i>	276
5.1.3.3. <i>Ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión</i>	297
5.1.3.4. <i>Ratio neutrófilos-linfocitos según la localización metastásica</i> ..	305
5.2. ANÁLISIS DE RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO COMO VARIABLE PRONÓSTICA.....	312
5.2.1. Análisis del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento y progresión	312
5.2.2. Análisis del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento y supervivencia	316
5.2.3. Análisis del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento. Elección de un punto de corte	320
5.3. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS INICIAL COMO VARIABLE PRONÓSTICA SEGÚN EL PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO Y LA ADMINISTRACIÓN PREVIA DE QUIMIOTERAPIA	331
5.4. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN COMO POSIBLE VARIABLE ASOCIADA CON MORTALIDAD... ..	336
5.4.1. Análisis del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión como variable asociada con mortalidad según los puntos de corte establecidos	339
5.4.2. Análisis del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión como variable asociada con mortalidad según el tipo de progresión	343
5.4.2.1 <i>Ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión en caso de progresión bioquímica como variables asociada con mortalidad</i>	343

5.4.2.2	<i>Ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión en caso de progresión radiológica ósea como variable asociada con mortalidad.</i>	346
5.4.2.3	<i>Ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión en caso de progresión radiológica visceral como variable asociada con mortalidad</i>	349
5.4.2.4	<i>Ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión en caso de progresión clínica como variable asociada con mortalidad</i>	350
5.5.	VALOR PRONÓSTICO DE LOS CAMBIOS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	352
5.5.1.	Valor pronóstico de los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento con supervivencia global	353
5.5.2.	Valor pronóstico de los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento con supervivencia libre de progresión	362
5.5.3.	Valor pronóstico de los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento con supervivencia libre de progresión. Análisis según el tipo de progresión registrado (bioquímica / radiológica / clínica)	369
5.6.	EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DEL CAMBIO O CONVERSIÓN ENTRE GRUPOS SEGÚN EL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO RESPECTO AL VALOR DE RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS INICIAL	375
5.6.1.	Evaluación del valor pronóstico del cambio o conversión entre grupos según el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento respecto al valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial. Asociación con supervivencia global	376
5.6.2.	Evaluación del valor pronóstico del cambio o conversión entre grupos según el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento respecto al valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial. Asociación con supervivencia libre de progresión	382

5.7. EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO Y MODIFICACIONES EN VARIABLES DE MONITORIZACIÓN DE CALIDAD DE VIDA	387
5.8. EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE LOS CAMBIOS EN EL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO Y MODIFICACIONES EN EL PSA DURANTE EL SEGUIMIENTO	393
5.9. MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA CON INCORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON ACETATO DE ABIRATERONA	400
5.9.1. Diseño de nomograma predictivo de supervivencia con incorporación del ratio neutrófilos-linfocitos en pacientes que inician tratamiento con acetato de abiraterona	402
5.10 MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN CON INCORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON ACETATO DE ABIRATERONA	403
5.10.1. Diseño de nomograma predictivo de supervivencia libre de progresión con incorporación del ratio neutrófilos-linfocitos en pacientes que inician tratamiento con acetato de abiraterona .	405
5.11 MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN A ACETATO DE ABIRATERONA CON INCORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS	407
5.11.1. Diseño de nomograma predictivo de supervivencia en el momento de la progresión con incorporación del ratio neutrófilos-linfocitos	409
6. DISCUSIÓN	411
7. CONCLUSIONES	427
8. BIBLIOGRAFÍA	433

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- AEU:	Asociación Española de Urología
- AR:	<i>Androgen Receptor</i> , receptor de andrógenos
- AR-V:	Variante truncada del receptor androgénico
- ASCO:	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
- AUA:	<i>American Urology Association</i>
- BA:	Bloqueo androgénico
- BCR:	<i>Biochemical recurrence</i> , recidiva bioquímica
- BPI:	<i>Brief Pain Inventory</i>
- CaP:	Cáncer de próstata
- CR-223:	Dicloruro de radio 223
- CRPC:	<i>Castration resistant prostate cancer</i> , cáncer de próstata resistente a la castración
- CRPCm:	<i>Metastatic castration resistant prostate cancer</i> , cáncer de próstata resistente a la castración metastásico
- CrCl:	Aclaramiento de creatinina
- CTC:	<i>Circulating Tumor Cell</i> , célula circulante tumoral
- ddPCR:	<i>Digital Droplet PCR</i>
- d-RNL:	Ratio neutrófilos-linfocitos derivado
- EAU:	<i>European Association of Urology</i>
- ECA:	Ensayo controlado aleatorizado
- ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
- EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
- EMT:	<i>Epithelial-mesenchymal transition</i> , transición epitelio-mesénquima
- ERSPC:	<i>European Randomized Study of Screening Prostate Cancer</i>
- EVA:	Escala Analógica Visual del Dolor
- FA:	Fosfatasa alcalina
- FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
- FEVI:	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FISH:	Hibridación fluorescente in situ
- FLA:	<i>Focal Laser Ablation</i>

- G-CSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos
- GM- CSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
- HBP:	Hiperplasia benigna de próstata
- HDNs:	<i>Mature high-density neutrophil</i> , neutrófilos maduros de alta densidad
- HIFU:	<i>High Intensity Focal Ultrasound</i>
- HR:	<i>Hazard ratio</i>
- IARC:	<i>International Agency for Research on Cancer</i> o Agencia Internacional para la investigación del Cáncer
- IFN- β :	Interferón β
- IGRT:	<i>Image-guided Radiation Therapy</i> , radioterapia guiada por imagen
- IL-6:	Interleuquina 6
- IL-17:	Interleuquina 17
- IMRT:	<i>Intensity Modulated Radiotherapy</i> , radioterapia de intensidad modulada
- KDA:	Kilodaltons
- LDH:	Lactato deshidrogenasa
- LDNs:	<i>Mature low-density neutrophils</i> , neutrófilos maduros de baja densidad
- NET:	Trampa extracelular de neutrófilos
- NF κ B:	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas
- NK:	Células Natural Killer
- NNT:	Número necesario para tratar
- MSKCC:	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Centre</i>
- NCCN:	<i>National Cancer Comprehensive Network</i>
- NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
- PIVOT:	<i>Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial</i>
- PCPT:	<i>Prostate Cancer Prevention Trial</i>
- PCWG2:	<i>Prostate Cancer Working Group 2</i>
- PLCO:	<i>US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial</i>

- PR:	Prostatectomía radical
- PSA:	<i>Prostate specific antigen</i> , antígeno prostático específico
- PSAd:	<i>PSA density</i> , PSA densidad
- PSA-DT:	<i>PSA doubling time</i>
- RA:	Receptor androgénico
- RADAR:	<i>Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence</i>
- REDUCE:	<i>Eligibility for the Reducction by Dutasteride of Prostate Events</i>
- RM:	Resonancia Magnética Nuclear
- RMN-MP:	Resonancia Magnética Nuclear Multiparamétrica
- RNCP:	Registro Nacional de Cáncer de Próstata
- RLM:	Ratio linfocitos-monocitos
- RNL:	Ratio neutrófilos-linfocitos
- RPL:	Ratio plaquetas-linfocitos
- ROS:	<i>Reactive oxygen species</i> , especies reactivas de oxígeno
- RR:	Riesgo relativo
- RT:	Radioterapia externa
- SG:	Supervivencia global
- SLP:	Supervivencia libre de progresión
- SWOG:	<i>South West Oncology Group</i>
- TANs:	<i>Tumor associated neutrophils</i> , neutrófilos asociados a tumor
- TC:	Tomografía computerizada
- TC-TAP:	Tomografía computerizada de tórax abdomen y pelvis
- TDA:	Terapia de deprivación androgénica
- TF:	Terapia focal
- TGF β :	Factor de crecimiento transformante beta
- Th-17:	Linfocitos T helper-17
- TILs:	<i>Tumor-infiltrating T lymphocytes</i> , linfocitos infiltrante de tumor
- TKI:	Inhibidores de la tirosin quinasa
- TNF:	<i>Tumoral necrosis factor</i> , factor de necrosis tumoral

- TLR: Receptor tipo Toll.
- T-reg: Linfocitos T Reguladores
- VA: Vigilancia activa
- VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular
- VPH: Virus del papiloma humano
- 3D CRT: Radioterapia conformacional 3D

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Incidencia por tipo de cáncer a nivel mundial⁽⁹⁾.
- Tabla 2. Mortalidad por tipo de cáncer a nivel mundial⁽⁹⁾.
- Tabla 3. Riesgo relativo de desarrollo de cáncer de próstata según grado de parentesco⁽¹⁸⁾.
- Tabla 4. Riesgo de presentar cáncer de próstata y riesgo de Gleason ≥ 7 con valores de PSA $<4\text{ng/ml}$ y tacto rectal negativo en varones >50 años⁽⁶⁸⁾.
- Tabla 5. Límites normales de PSA por edad y raza propuesto.
- Tabla 6. Clasificación TNM 8ª edición⁽⁸⁰⁾.
- Tabla 7. Grupos de riesgo para recurrencia bioquímica según la EAU⁽²⁵⁾.
- Tabla 8. Escala ECOG⁽¹⁴²⁾.
- Tabla 9. Índice de Karnofsky⁽¹⁴³⁾.
- Tabla 10. Actividad de las células de la respuesta inmunológica presentes en los tumores de órganos sólidos y sus sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias involucradas⁽²⁹¹⁾.
- Tabla 11. Variación media del RNL según la edad en una muestra de personas sanas⁽³¹⁷⁾.
- Tabla 12. Resultados del metaanálisis que evalúa del valor predictivo de RNL en pacientes con cáncer de próstata con las variables del estudio analizadas⁽³²³⁾.
- Tabla 13. Análisis multivariante de variables asociadas con supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad metastásica y supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento con radioterapia conformacional 3D⁽³²⁶⁾.
- Tabla 14. Análisis univariante y multivariante de variables asociadas con supervivencia global en los pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel⁽³³⁰⁾.
- Tabla 15. Análisis univariante y multivariante de variables asociadas con supervivencia libre de progresión en los pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel⁽³³⁰⁾.
- Tabla 16. Análisis de revisión de factores pronósticos asociados con supervivencia global para la serie de pacientes del ensayo AT-101-CS-205⁽³³³⁾.

- Tabla 17. Tabla superior. Análisis multivariante de variables asociadas con supervivencia cáncer específica en pacientes con CRPC en tratamiento con enzalutamida. Tabla inferior. Análisis multivariante de variables asociadas con supervivencia global en pacientes con CRPC en tratamiento con enzalutamida⁽³³⁵⁾.
- Tabla 18. Evaluación de la situación general de los pacientes según la escala ECOG previo al inicio de tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 19. Evaluación de la intensidad de dolor según la escala EVA previo al inicio de tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 20. Evaluación de la situación general de los pacientes según la escala ECOG en respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 21. Evaluación de la intensidad de dolor presente en los pacientes según la escala EVA en respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 22. Datos analíticos previo al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 23. Datos analíticos en respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 24. Presencia y tipo de progresión registrado a acetato de abiraterona.
- Tabla 25. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según los diferentes percentiles agrupados por deciles.
- Tabla 26. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según la posibilidad de fallecer a lo largo del seguimiento.
- Tabla 27. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento según la posibilidad de haber progresado al acetato de abiraterona a lo largo del seguimiento.
- Tabla 28. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona agrupado por quintiles iguales y fallecimiento.
- Tabla 29. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona agrupado por quintiles iguales y posterior progresión a acetato de abiraterona.
- Tabla 30. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según hubieran tenido antecedentes de tratamiento previo con docetaxel.

- Tabla 31. Valoración del aumento o disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial con la presencia de progresión (Sí/No) y según presentaran un valor de ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior a 2,5 (mediana de la serie).
- Tabla 32. Valoración del aumento o disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial con fallecimiento.
- Tabla 33. Valoración del aumento o disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial con la presencia de fallecimiento y según presentaran un valor de RNL superior o inferior a 2,5 (mediana de la serie).
- Tabla 34. Tabla superior: análisis del cambio absoluto del valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial analizando únicamente a los que presentaban disminución del mismo. Tabla inferior: análisis del cambio absoluto del valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial analizando únicamente a los que presentaban aumento del mismo.
- Tabla 35. Tabla superior: análisis del cambio en proporción o porcentaje del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento analizando únicamente a los que presentaban aumento respecto al valor inicial. Tabla inferior: análisis del cambio en proporción o porcentaje del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento analizando únicamente a los que presentaban disminución respecto al valor inicial.
- Tabla 36. Frecuencia de distribución según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor tras el tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 37. Supervivencia desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial. Análisis de los pacientes con disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento.
- Tabla 38. Supervivencia desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial. Análisis de los pacientes con aumento del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento.

- Tabla 39. Tiempo de respuesta a acetato de abiraterona según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial. Análisis de los pacientes con disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial.
- Tabla 40. Tiempo de respuesta a acetato de abiraterona según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial. Análisis de los pacientes con aumento del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial.
- Tabla 41. Supervivencias desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona en los pacientes que progresaron diferenciando según hubieran presentado un aumento o disminución en el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión comparado con el valor en respuesta al tratamiento.
- Tabla 42. Análisis descriptivo del valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión según el tipo de progresión a acetato de abiraterona registrada.
- Tabla 43. Análisis descriptivo del cambio absoluto del valor del ratio neutrófilos-linfocitos en progresión respecto al valor del ratio en respuesta al tratamiento según el tipo de progresión.
- Tabla 44. Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento según la presencia y localización de metástasis óseas al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 45. Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento según presencia y localización de metástasis ganglionares al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 46. Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento según presencia y localización de metástasis viscerales al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.
- Tabla 47. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (todos los pacientes de la serie).
- Tabla 48. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable

continua), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (solo los pacientes con tratamiento previo con docetaxel).

- Tabla 49. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (solo los pacientes sin tratamiento previo con docetaxel).

- Tabla 50. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (todos los pacientes de la serie).

- Tabla 51. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (solo los pacientes con tratamiento previo con docetaxel).

- Tabla 52. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (solo los pacientes sin tratamiento previo con docetaxel).

- Tabla 53. Análisis de regresión de Cox según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 2,16); exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (toda la serie).

- Tabla 54. Análisis de regresión de Cox según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,32); progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (toda la serie).

- Tabla 55. Características basales de los pacientes con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona según el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento superior o inferior a 3,12.

- Tabla 56. Resumen de resultados del análisis estadístico entre el ratio neutrófilos-linfocitos (superior o inferior a 3,12) para progresión y supervivencia global en función de los antecedentes o no de tratamiento con docetaxel.

- Tabla 57. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en la progresión a acetato de abiraterona (entendida como variable

continua), exitus y tiempo de supervivencia desde la progresión hasta el último seguimiento (toda la serie).

- Tabla 58. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en la progresión a acetato de abiraterona (entendida como variable continua), exitus y tiempo de supervivencia desde la progresión hasta el último seguimiento (sólo pacientes sin antecedentes de tratamiento con docetaxel).

- Tabla 59. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en la progresión a acetato de abiraterona (entendida como variable continua), exitus y tiempo de supervivencia desde la progresión hasta el último seguimiento (sólo pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel).

- Tabla 60. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (entendida como variable continua) y exitus según el tiempo de supervivencia desde el momento de la progresión a abiraterona; análisis de los pacientes con evidencia de progresión radiológica ósea al acetato de abiraterona.

- Tabla 61. Análisis de regresión de Cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (entendida como variable continua) y exitus según el tiempo de supervivencia desde el momento de la progresión a abiraterona; análisis de los pacientes con evidencia de progresión radiológica ósea al acetato de abiraterona sin antecedentes previos de tratamiento con docetaxel.

- Tabla 62. Análisis de Kaplan-Meier con estimadores de supervivencia según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos propuesto (cambios durante el seguimiento superior a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial Vs cambios inferiores a una desviación estándar respecto al valor inicial).

- Tabla 63. Análisis de regresión de Cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores o inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.

- Tabla 64. Análisis de regresión de Cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento con aumento en más de una desviación

estándar de la media / disminución de más de una desviación estándar de la media / cambios inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.

- Tabla 65. Estimación de supervivencia media obtenido del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos propuesto (cambios durante el tratamiento superior al 100% respecto al valor inicial Vs cambios inferior al 100% respecto al valor inicial).

- Tabla 66. Análisis de regresión de Cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores al 100% respecto al valor inicial y exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.

- Tabla 67. Estimación de supervivencia libre de progresión obtenida del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos propuesto (cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento de más de una desviación estándar de la media respecto al valor inicial frente a cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento no superiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial).

- Tabla 68. Análisis de regresión de Cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores o inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y progresión según el tiempo libre de progresión desde el inicio de acetato de abiraterona.

- Tabla 69. Análisis de regresión de Cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento con aumento de más de una desviación estándar de la media respecto al valor inicial / cambios con disminución de más de una desviación estándar de la media respecto al valor inicial / cambios menores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y progresión según el tiempo libre de progresión desde el inicio de acetato de abiraterona.

- Tabla 70. Estimación media de supervivencia libre de progresión obtenida del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores al 100%).

- Tabla 71. Análisis de regresión de Cox según los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores o inferiores al 100% respecto al valor inicial y progresión según el tiempo libre de progresión desde el inicio de acetato de abiraterona.
- Tabla 72. Estimación media de supervivencia libre de progresión obtenidas del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar). Análisis de casos de posterior progresión bioquímica.
- Tabla 73. Estimación media y mediana de supervivencia libre de progresión obtenidas del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión radiológica.
- Tabla 74. Estimación media y mediana de supervivencia libre de progresión obtenidas del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión clínica.
- Tabla 75. Distribución de pacientes según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial y desarrollo de exitus (clasificados según los antecedentes de administración de quimioterapia).
- Tabla 76. Estimación media de supervivencia global obtenida del análisis de Kaplan-Meier según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y clasificados según los antecedentes de tratamiento con docetaxel.
- Tabla 77. Análisis de regresión de Cox según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y exitus en función del tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (el grupo de referencia para el análisis de comparación ha sido el "RNL BAJO-BAJO").
- Tabla 78. Distribución de pacientes y eventos obtenidos del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según los grupos de conversión del ratio

neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial y con desarrollo de progresión (clasificados según antecedentes de administración de quimioterapia).

- Tabla 79. Estimación media de supervivencia libre de progresión obtenida del análisis de Kaplan-Meier según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y clasificados según los antecedentes de tratamiento con docetaxel.

- Tabla 80. Análisis de regresión de cox según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuesto a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y progresión en función del tiempo de supervivencia libre de progresión a acetato de abiraterona (el grupo de referencia para análisis de comparación ha sido el "RNL BAJO-BAJO").

- Tabla 81. Tabla cruzada entre el cambio en la escala ECOG durante el seguimiento (disminución vs igual o aumento) y el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento).

- Tabla 82. Tabla cruzada entre el cambio en la escala EVA durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs igual o aumento) y el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento).

- Tabla 83. Tabla cruzada entre la presencia de disminución de PSA superior o inferior al 50% y cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento).

- Tabla 84. Tabla cruzada entre la presencia de disminución de PSA superior o inferior al 80% y el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento).

- Tabla 85. Análisis de regresión logística binaria según los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos en función de los grupos de conversión propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y presencia o no de una reducción del PSA > 50% a lo largo del seguimiento (el grupo de referencia para el análisis ha sido el "RNL BAJO-BAJO").

- Tabla 86. Análisis de regresión logística binaria según los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos en función de los grupos de conversión propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y presencia o no de una

reducción del PSA > 80% a lo largo del seguimiento (el grupo de referencia para el análisis ha sido el "RNL BAJO-BAJO").

- Tabla 87. Modelo de regresión de Cox con factores predictivos independientes de supervivencia global en pacientes que inician tratamiento con acetato de abiraterona.

- Tabla 88. Modelo de regresión de Cox con factores predictivos independientes de supervivencia libre de progresión en pacientes que inician tratamiento con acetato de abiraterona.

- Tabla 89. Modelo de regresión de Cox con factores predictivos independientes de supervivencia global en pacientes que progresan a acetato de abiraterona.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Corte transversal a nivel del veru montanum con la visualización de glándulas prostáticas de arquitectura y conformación normal.
- Figura 2. Visualización de epitelio glandular simple con fibras musculares lisas en el intersticio.
- Figura 3. Izquierda: Células basales, células epiteliales y células neuroendocrinas con secreción de neuropéptidos con función regulatoria normal. Derecha: propuesta de la disregulación de las células neuroendocrinas (proliferación, angiogénesis e invasividad).
- Figura 4. Representación de las distintas áreas prostáticas descritas por McNeal. a: Zona central; b: estroma fibromuscular; c: zona transicional; d: zona periférica; e: región periuretral⁽⁵⁾.
- Figura 5. Patrones Gleason modificados y sistema de clasificación actual según la WHO 2016⁽⁸⁾.
- Figura 6. Incidencia de cáncer de próstata por cada 100.000 habitantes (GLOBOCAN 2012).
- Figura 7. Incidencia de cáncer de próstata por cada 100.000 habitantes en los diferentes países (GLOBOCAN 2012).
- Figura 8. Mortalidad por cáncer de próstata por cada 100.000 habitantes (GLOBOCAN 2012).
- Figura 9. Tasa de mortalidad por cáncer de próstata ajustada según las diferentes provincias de España en el año 2015⁽¹³⁾.
- Figura 10. Tasa de mortalidad por cáncer de próstata ajustada a la población europea según diferentes provincias de España para el año 2015⁽¹³⁾.
- Figura 11. Tasa de mortalidad por cáncer de próstata ajustada a la población europea dentro de la Región de Murcia entre los años 1975 y 2015⁽¹³⁾.
- Figura 12. Izquierda: Tasa de incidencia (izquierda) y mortalidad (derecha) por cada 100.000 habitantes en función de raza en Estados Unidos entre los años 1999-2014⁽²³⁾.
- Figura 13. Incidencia acumulada de cáncer de próstata a lo largo de los años y para los distintos grupos de intervención⁽⁵⁵⁾.
- Figura 14. Evolución natural de valores de PSA según evolución del cáncer de próstata y sus correspondientes tratamientos.

- Figura 15. Regulación de la síntesis de andrógenos a lo largo del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal.
- Figura 16. "Efecto *flare*" en la gammagrafía ósea. Ejemplo de aparición de 2 nuevas lesiones a las 8 semanas del tratamiento sin evidenciar nuevas lesiones posteriormente y comprobando su estabilidad a los 18 meses del tratamiento⁽¹⁴⁶⁾.
- Figura 17. Esquema de la síntesis y regulación de la vía esteroidogénica.
- Figura 18. Supervivencia global (superior) y supervivencia libre de progresión (inferior) según los brazos de tratamiento del ensayo COU-AA-301⁽¹⁶³⁾.
- Figura 19. Supervivencia global (superior) y supervivencia libre de progresión radiológica (inferior) según los brazos de tratamiento del ensayo COU-AA-302⁽¹⁶⁴⁾.
- Figura 20. Expresión de receptor de andrógenos en modelos murinos tras xenotrasplante de modelos con cáncer de próstata. Izquierda: en fase inicial. Centro: tras inicio de TDA. Derecha: en progresión a pesar de castración⁽¹⁸⁷⁾.
- Figura 21. Principales mecanismos de resistencia del RA inducidos con los tratamientos⁽¹⁹⁰⁾.
- Figura 22. Respuesta de PSA de los pacientes en tratamiento con enzalutamida (A) y acetato de abiraterona (B) en función de la presencia de AR-V7⁽²⁰³⁾.
- Figura 23. Vías de señalización alternativas relacionadas con la activación del RA. AR= Receptor androgénico. IGFR-1= Receptor del factor de crecimiento similar a insulina, IL = interleucina; MAPK= proteína quinasa mitógeno activada; Src= coactivador de hormona esteroidea; Growth factors= factores de crecimiento; Neuropeptides= Neuropéptidos⁽²¹²⁾.
- Figura 24. Supervivencia libre de progresión en pacientes CRPC tratados con Ipatasertib 400 mg y acetato de abiraterona o acetato de abiraterona más placebo en función de la pérdida o no de PTEN. IPAT= ipatasertib; ABI= acetato de abiraterona⁽²²⁰⁾.
- Figura 25. Nomograma pronóstico de supervivencia global publicado por Halabi en 2014 para pacientes con CRPCm que inician primera línea de quimioterapia con docetaxel⁽²⁵⁴⁾.

-
- Figura 26. Nomograma pronóstico de supervivencia global publicado por Armstrong en 2010 para paciente con CRPCm en progresión a quimioterapia según los brazos del ensayo TAX327⁽²⁵⁵⁾.
 - Figura 27. Tabla A. Supervivencia adaptada a cada uno de los grupos de riesgo del modelo. Tabla B. HR adaptada a cada uno de los grupos de riesgo del modelo⁽²⁵⁷⁾.
 - Figura 28. Esquema de diferenciación celular desde una célula madre sanguínea en glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos⁽³⁰⁸⁾.
 - Figura 29. Tablas forest plot entre la asociación del RNL y supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata⁽³²²⁾.
 - Figura 30. Tablas forest plot entre la asociación del RNL y supervivencia libre de progresión o libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata⁽³²²⁾.
 - Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de recurrencia bioquímica tras la prostatectomía radical según el grupo de RNL de la serie (grupo de RNL bajo representado como $RNL < 2,5$ y grupo de RNL elevado representado como $RNL \geq 2,5$)⁽³²⁴⁾.
 - Figura 32. Análisis de Kaplan-Meier evaluando supervivencia global según el RNL (>3 Vs ≤ 3) en pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel en primera línea⁽³³¹⁾.
 - Figura 33. Estudio de la asociación entre la conversión según el RNL (de ≥ 3 al grupo de < 3) en los 12 primeros meses de tratamiento con la supervivencia global⁽³³⁴⁾.
 - Figura 34. Tabla superior. Supervivencia libre de progresión según el posible cambio de grupo evaluado con medición del RNL a las 12 semanas de inicio de tratamiento con enzalutamida (pacientes CRPCm que habían recibido previamente docetaxel)⁽³³⁶⁾.
Tabla inferior. Supervivencia global según el posible cambio de grupo evaluado con medición del RNL a las 4 semanas de inicio de tratamiento con enzalutamida (pacientes CRPCm que habían recibido previamente docetaxel)⁽³³⁶⁾.
- Low-Low: Permanecer en el grupo de $RNL \leq 3$ durante el seguimiento.
Low-High: Pasar durante el seguimiento desde el grupo de $RNL \leq 3$ al grupo de $RNL > 3$.

High-Low: Pasar durante el seguimiento desde el grupo de RNL > 3 al grupo de RNL ≤ 3.

High-High: Permanecer en el grupo de RNL > 3 durante el seguimiento.

- Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier evaluando supervivencia global según cada uno de los brazos del ensayo COU-AA-302 (Acetato de abiraterona Vs Placebo) y clasificados por grupos según el grupo por el valor del RNL (>2.5 o <2.5)⁽³³⁷⁾. Eje de ordenadas: Probabilidad de supervivencia. Eje de abscisas: días desde la aleatorización del paciente en el ensayo.

- Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier analizando el valor pronóstico del cambio de grupo de un RNL >5 a un RNL <5 durante el seguimiento de pacientes con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona⁽³⁴⁰⁾.

- Figura 37. Gráfico de *flow-chart* seguido para la determinación de la población del estudio.

- Figura 38. Presencia y tipos de tratamiento local previo del cáncer de próstata.

- Figura 39. Número y localización de las metástasis óseas según los grupos propuesto al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

- Figura 40. Prevalencia y localización de las metástasis ganglionares según los grupos propuestos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

- Figura 41. Distribución de frecuencias de los pacientes según el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona agrupados por números enteros.

- Figura 42. Distribución de frecuencias de los pacientes según el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento con acetato de abiraterona agrupados por números enteros.

- Figura 43. Distribución de frecuencias de los pacientes según el ratio neutrófilos-linfocitos a la progresión a acetato de abiraterona agrupados por números enteros.

- Figura 44. Curva ROC del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento y exitus (toda la serie).

- Figura 45. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 2,16), exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (toda la serie).

-
- Figura 46. Curva ROC del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento y progresión (toda la serie).
 - Figura 47. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,32), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (toda la serie).
 - Figura 48. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona.
 - Figura 49. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.
 - Figura 50. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), para progresión según el tiempo libre hasta progresión a acetato de abiraterona (pacientes con antecedentes de tratamiento con docetaxel).
 - Figura 51. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), para exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (pacientes con antecedentes de tratamiento con docetaxel).
 - Figura 52. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), para progresión según el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona sin antecedentes de quimioterapia con docetaxel.
 - Figura 53. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), para exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona para los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona sin antecedentes de quimioterapia con docetaxel.
 - Figura 54. Curvas de Kaplan-Meier según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (superior o inferior a 3,12) y mortalidad sobre el total de la serie.
 - Figura 55. Curvas de Kaplan-Meier según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (superior o inferior a 3,12) y exitus sobre los pacientes sin antecedentes de tratamiento previo con docetaxel.

- Figura 56. Curvas de Kaplan-Meier según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (superior o inferior a 3,12) y exitus sobre los pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel.
- Figura 57. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores o inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial.
- Figura 58. Curvas de supervivencia acumulada del análisis de regresión de Cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento con aumento en más de una desviación estándar de la media / disminución de más de una desviación estándar de la media / cambios inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.
- Figura 59. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en función de cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos superiores o inferiores al 100% respecto al valor inicial.
- Figura 60. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos superiores o inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial.
- Figura 61. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores al 100%).
- Figura 62. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión bioquímica.
- Figura 63. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión radiológica.

- Figura 64. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión clínica.
- Figura 65. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia global en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (total de los pacientes).
- Figura 66. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia global en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (solo pacientes con antecedentes de tratamiento con docetaxel).
- Figura 67. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia global en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (solo pacientes sin antecedentes de tratamiento con docetaxel).
- Figura 68. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (total de los pacientes).
- Figura 69. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (pacientes sin antecedentes de tratamiento con quimioterapia).
- Figura 70. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (pacientes con antecedentes de tratamiento con quimioterapia).
- Figura 71. Nomograma multivariante predictivo de supervivencia global con incorporación de valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial según variables previas al tratamiento con acetato de abiraterona.

-Figura 72. Nomograma multivariante predictivo de supervivencia libre de progresión con incorporación de valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial según variables previas al tratamiento con acetato de abiraterona.

-Figura 73. Nomograma multivariante predictivo de supervivencia global con incorporación de valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión, según las variables durante el tratamiento y progresión a acetato de abiraterona.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1.2 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La próstata es un órgano glandular exclusivo del varón que se sitúa en la pelvis por debajo de la vejiga en el espacio extraperitoneal, propio de la mayoría de los mamíferos. De forma habitual, presenta una consistencia fibroelástica y forma ovoidea con vértice estrecho en la zona de ápex o ápice y con base ancha que se encuentra contigua con la base de la vejiga. El vértice de la próstata se continúa con el esfínter uretral externo o estriado mientras que en la base existe una fusión entre las fibras longitudinales del detrusor con el tejido fibromuscular de la cápsula. De forma habitual, el tamaño prostático normal es de unos 20 g aproximadamente. Presenta, en condicionales normales unas dimensiones de 4 cm de ancho por 3 cm de longitud y 2 cm de espesor a través de la cual cruza la uretra prostática revestida por epitelio transicional⁽¹⁾. La próstata presenta una función exocrina esencial en la función reproductiva al contribuir en la formación de parte del semen. Es la encargada de la secreción de ácido cítrico, espermina, zinc, magnesio y fosfatasas ácidas aportando un volumen aproximado de 0,5-1 ml al total del volumen eyaculado.

La próstata normal está compuesta por un 70% de elementos glandulares tubuloalveolares con revestimiento epitelial cuboideo o cilíndrico simple. El 30% restante es representado por el estroma fibromuscular que se continúa con la cápsula prostática constituida principalmente por colágeno, elastina y músculo liso (Figura 1 y 2).

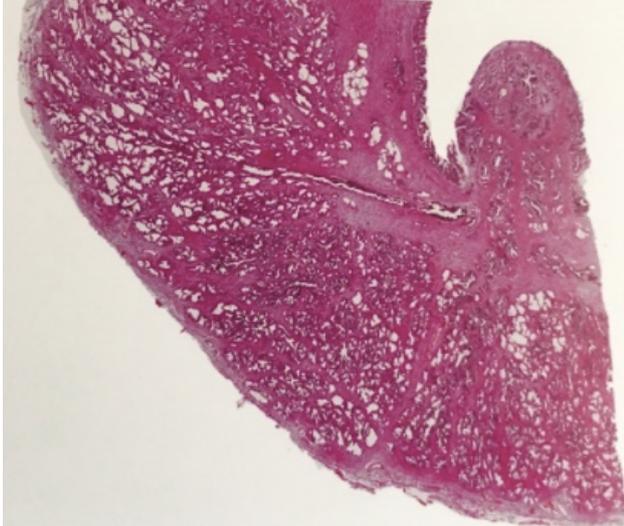


Figura 1. Corte transversal a nivel del veru montanum con la visualización de glándulas prostáticas de arquitectura y conformación normal.

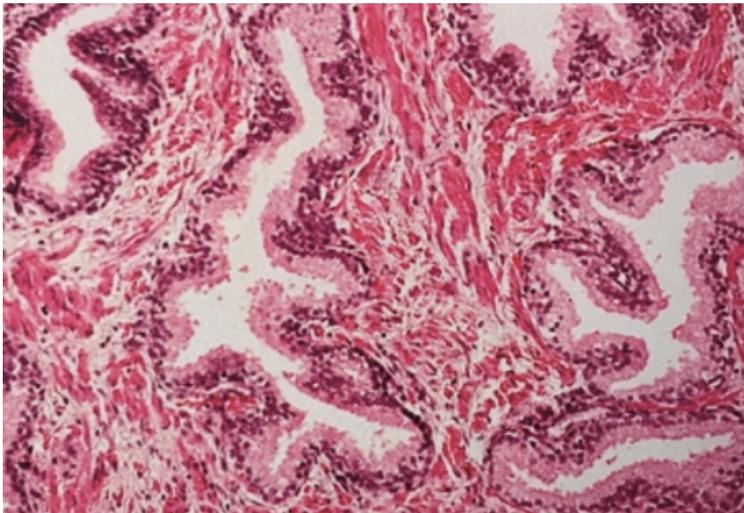


Figura 2. Visualización de epitelio glandular simple con fibras musculares lisas en el intersticio.

Debajo de las células epiteliales, se observa como cada acino está revestido por células basales aplanadas, suponiéndose estas las células madre del epitelio secretor. Entre las células epiteliales glandulares, se encuentran las células neuroendocrinas que estimulan y regulan la función secretoria glandular prostática normal. Se ha propuesto que la disregulación de células

neuroendocrinas prostáticas pudieran influir en su proceso carcinogénico⁽²⁾ implicando la posible pérdida de las células basales, cambios sobre la angiogénesis circundante y el posterior amontonamiento de las células epiteliales y su capacidad de invasividad (Figura 3).

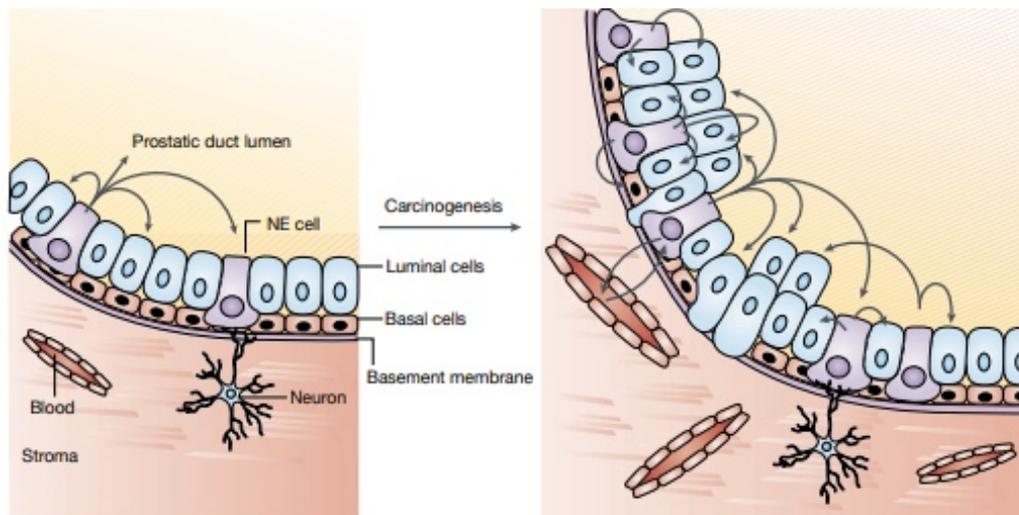


Figura 3. Izquierda: Células basales, células epiteliales y células neuroendocrinas con secreción de neuropéptidos con función regulatoria normal. Derecha: propuesta de la disregulación de las células neuroendocrinas (proliferación, angiogénesis e invasividad).

La organización topográfica de la próstata más extendida es la propuesta por McNeal en 1972 en la que la divide en zona central, estroma fibromuscular anterior, zona transicional, zona periférica y región periuretral⁽⁴⁾ (Figura 4).

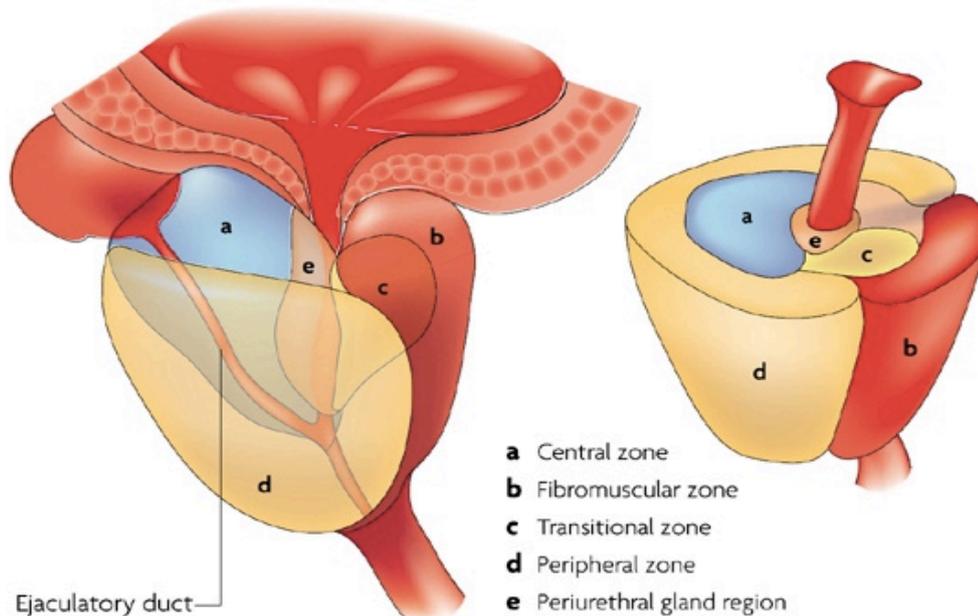


Figura 4. Representación de las distintas áreas prostáticas descritas por McNeal. a: Zona central; b: estroma fibromuscular; c: zona transicional; d: zona periférica; e: región periuretral ⁽⁵⁾.

La zona central supone aproximadamente el 25% del volumen glandular prostático. Se caracteriza por presentar ramificaciones glandulares con patrones arquitectónicos más complejos y con un estroma muscular más desarrollado que en otras áreas glandulares prostáticas. Esta área central, se caracteriza por rodear a los conductos eyaculadores impidiendo que éstos entren en contacto con la zona periférica en su recorrido a través de la próstata hasta su desembocadura en la uretra prostática. La delimitación de esta zona central presentará su límite caudal a nivel del veru montanum y su base se extiende por detrás del cuello vesical. Solo del 1 al 5% de los adenocarcinomas se originan de la zona central aunque puede existir infiltración tumoral de esta área en caso de tumor en zonas adyacentes.

La zona periférica prostática constituye el 70% del tejido glandular prostático y presenta un origen mesodérmico. Se delimita en su cara posterior y partes laterales prostáticas excepto en su porción anterior. Sus conductos

confluyen para drenar en los senos prostáticos a lo largo de la uretra prostática. Se estima que el 70-80% de los cánceres de próstata se origina en la zona periférica siendo también la zona más afectada por procesos de prostatitis crónica⁽¹⁾.

La zona transicional representa un 5-10% del tejido prostático de forma habitual y va a rodear a la uretra a nivel del veru montanum. Es la responsable del desarrollo de la hiperplasia benigna de próstata al aumentar de tamaño pudiendo desplazar al resto de estructuras periféricamente. Se estima que hasta en un 20% de los casos puede asentar un cáncer de próstata.

El estroma fibromuscular anterior supone un 25% de la masa prostática y se extiende desde el cuello vesical hasta el esfínter estriado externo estando en contigüidad con la cápsula prostática y la fascia anterior. Está compuesto por colágeno, elastina y fibras musculares lisas y estriadas.

En la exploración rectal de la próstata, suelen delimitarse dos lóbulos prostáticos separados entre sí por una línea que se denomina surco medio. Sin embargo, esta delimitación es más práctica que real ya que estos lóbulos no son delimitables entre sí a nivel histológico. Este agrandamiento bilobulado se relaciona habitualmente con el proceso hiperplásico y posterior agrandamiento patológico de la zona de transición de forma lateral y de las glándulas periuretrales hacia el centro⁽³⁾.

El cáncer de próstata es multifocal hasta en el 80-85% de las muestras analizadas con especial predilección por la zona periférica. El tipo de tumor prostático más frecuentemente observado es el carcinoma y entre estos, los adenocarcinomas que representan un total del 95% de los tumores malignos prostáticos siendo derivados de las células epiteliales glandulares. Otros tipos de cáncer de próstata menos habituales son los tumores estromales, mesenquimatosos, los secundarios a invasión metastásica o directa desde órganos adyacentes o síndromes linfoproliferativos con afectación de próstata.

El grado tumoral del cáncer de próstata se define según las características anatomopatológicas presentes en la biopsia o la pieza quirúrgica. Ello depende de las características tisulares descritas por la clasificación modificada de Gleason, asignando una puntuación de Gleason^(6,7) que es obtenida tras la suma del patrón primario dominante junto con la observada por el segundo patrón tumoral más visualizado. Los grados histológicos se clasifican del 1 al 5 en función las características microscópicas presentes, siendo el patrón 1 el menos agresivo frente al patrón 5 que resulta ser el menos diferenciado. En caso de que solo se encuentre un único patrón, el grado primario y secundario serán iguales. Si un grado de Gleason compromete a menos del 5% del volumen tumoral, este no debe ser incluido en la puntuación de Gleason. En el caso de que se haya asignado una puntuación Gleason pero encontremos un área separada de grado Gleason más elevado, esta debe ser mencionada.

De tal forma, el sistema Gleason modificado, según el consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urinaria del año 2005, clasifica los patrones Gleason en⁽⁶⁾:

-Patrón 1: Nódulo circunscrito o nódulo separado, uniforme, redondeado u oval con acinos de tamaño mediano (glándulas más grandes que en el patrón 3).

-Patrón 2: Bastante circunscrito al igual que en el patrón 1, pero posible infiltración en el borde del nódulo tumoral y disposición más laxa de las glándulas y menos uniforme.

-Patrón 3: La glándulas están dispuestas de forma más suelta y separadas (menos uniforme que en el patrón 1 ó 2). Infiltrados dentro y entre los acinos prostáticos no neoplásicos. Variación notable en tamaños y formas.

-Patrón 4: Glándulas microacinares fusionadas. Glándulas mal definidas con la luz glandular mal formada. Grandes glándulas cribiformes. Glándulas cribiformes con borde irregular. Hipernefromatoide.

-Patrón 5: No hay diferenciación glandular, el tejido está formado por formas sólidas, cordones o células aisladas. Comedocarcinoma con necrosis central rodeada por masas papilares, cribiformes o sólidas.

Tras esto, obtendremos una puntuación de grado de Gleason o sumatorio Gleason (suma de grado primario y secundario) que varía de 2 a 10 siendo 2 el menos agresivo y 10 el más agresivo. Actualmente, el patrón de Gleason mínimo que puede diagnosticarse en el cáncer de próstata es de 3, por lo que sumatorios inferiores a Gleason 6 no deben mencionarse debiendo considerar el sumatorio de Gleason $3+3=6$ el actualmente más bajo.

Tras obtener el grado sumatorio de Gleason en función del patrón primario y secundario, reclasificaremos nuevamente al paciente en 5 grupos según el nuevo sistema de gradación propuesto por el consenso de ISUP de 2014 y adoptado por la WHO *classification of tumors of the prostate* en 2016⁽⁸⁾. Tras estas nuevas directrices, actualmente se registran los siguientes grupos y su correspondencia en Grupo de Gleason (Figura 5):

- Grupo I al Gleason 6 (3+3).
- Grupo II al Gleason 7 (3+4)
- Grupo III al Gleason 7 (4+3)
- Grupo IV al Gleason 8 (4+4, 3+5 ó 5+3).
- Grupo V al Gleason 9 (4+5 ó 5+4) ó 10 (5+5)

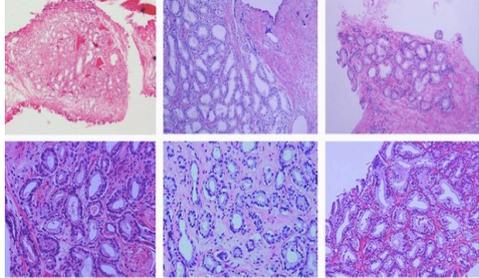
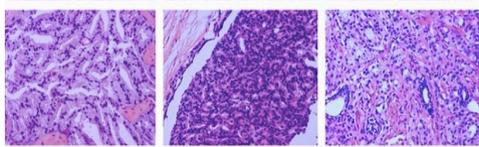
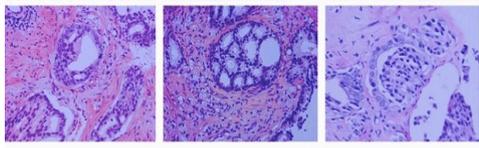
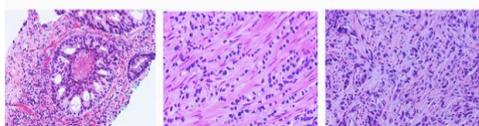
	Gleason patterns 1-3 distinct, discrete, individual glands	Gleason score ≤ 6	Grade group I
		Gleason pattern 4 fused, cribriform, or poorly-formed glands, or glomerular	Gleason score 3+4=7
	Gleason pattern 4 fused, cribriform, or poorly-formed glands, or glomerular	Gleason score 4+3=7	Grade group III
		Gleason score 4+4=8 3+5=8 5+3=8	Grade group IV
	Gleason pattern 5 comedo necrosis, cords, sheets, solid nests, single cells	Gleason score 4+5=9 5+4=9 5+5=10	Grade group V

Figura 5. Patrones Gleason modificados y sistema de clasificación actual según la WHO 2016⁽⁸⁾.

El grado Gleason es el factor más determinante a la hora de valorar la agresividad tumoral y posible pronóstico del tumor prostático al asociarse este con lesiones más extensas y posibilidad de recurrencia o metástasis de forma precoz.

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer representa uno de los principales problemas de salud pública de cualquier organización sanitaria. A su vez, el cáncer de próstata representa la segunda enfermedad maligna más frecuentemente diagnosticada a nivel mundial⁽⁹⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia por tipo de cáncer a nivel mundial ⁽⁹⁾.

INCIDENCIA POR TUMORES			
	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Colon	Pulmón	Mama
2º	Próstata	Próstata	Colorrectal
3º	Pulmón	Colorrectal	Pulmón
4º	Mama	Estómago	Cérvix
5º	Vejiga	Hígado	Estómago

Se estima que se diagnosticaron 1,1 millones de casos nuevos de cáncer de próstata a nivel mundial, representando el 15% del total de tumores diagnosticados en varones en el año 2012⁽¹⁰⁾.

Según los registros, las tasas de incidencia de cáncer de próstata más altas del mundo se encuentran en países desarrollados debido al screening realizado con PSA y confirmación posterior con biopsia prostática. Estas tasas de incidencias resultan especialmente elevadas en Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos⁽¹¹⁾. Del mismo modo, también se está observando un aumento de incidencia de cáncer de próstata en el sur de Europa en las últimas décadas mientras que las tasas de incidencias de cáncer de próstata más bajas del mundo son las presentadas por los países asiáticos (Figura 6 y 7).

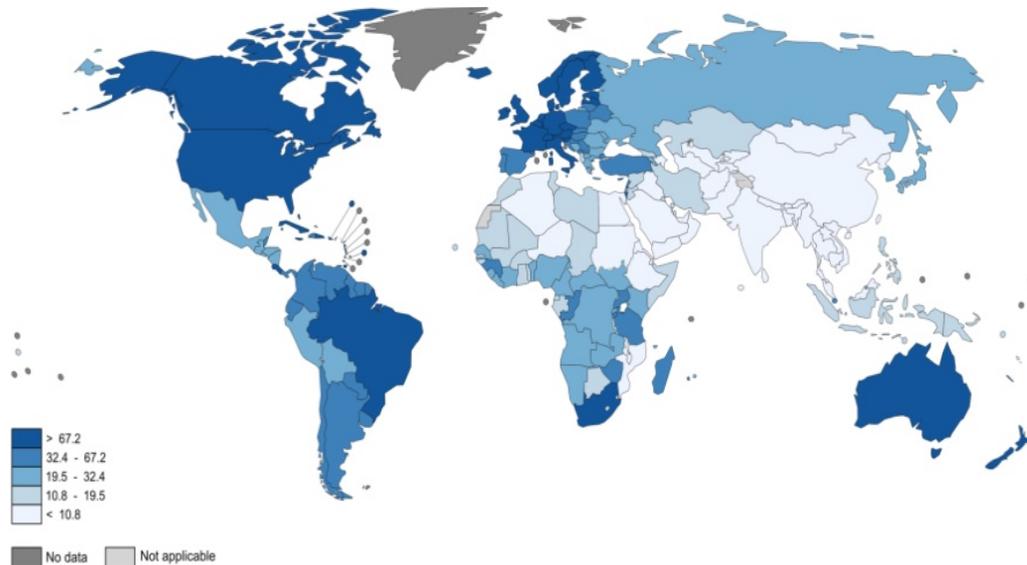


Figura 6. Incidencia de cáncer de próstata por cada 100.000 habitantes (GLOBOCAN 2012).

Se espera que la incidencia del cáncer de próstata continúe aumentando en los próximos años, no solo como consecuencia del aumento de la población, sino también del envejecimiento de la misma. Todo esto, unido al aumento de técnicas de detección precoz están convirtiendo al cáncer de próstata en un verdadero problema sociosanitario y que continúa con la tendencia generalizada de aumento de incidencia observado en las últimas décadas (Figura 7).

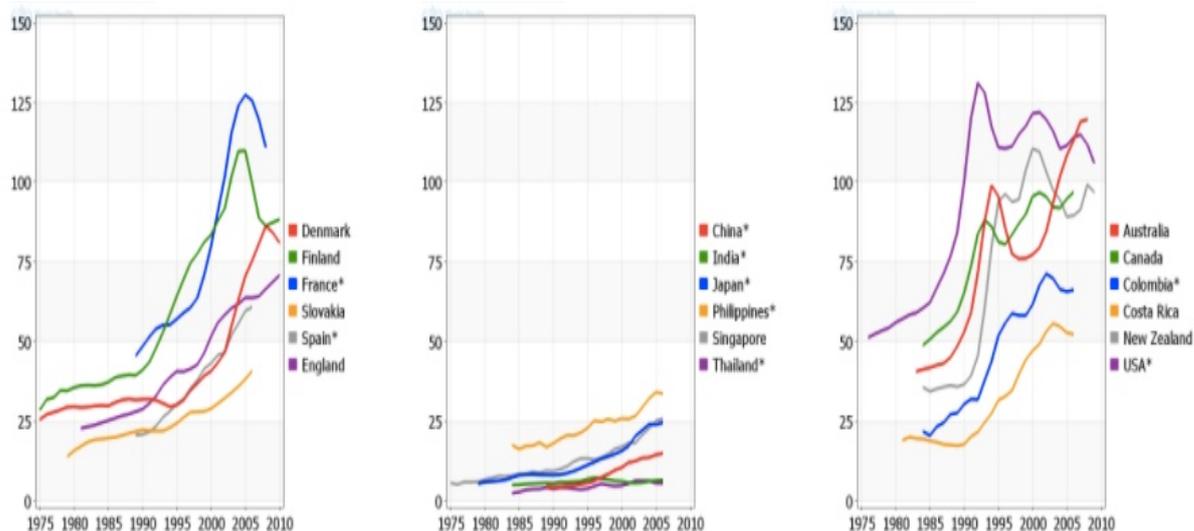


Figura 7. Incidencia de cáncer de próstata por cada 100.000 habitantes en los diferentes países (GLOBOCAN 2012).

La mortalidad por cáncer de próstata representa la quinta causa de mortalidad y la tercera en el varón (Tabla 2). Se estima que el cáncer de próstata a nivel mundial ha causado 307.000 fallecimientos en el año 2012 lo que supone aproximadamente el 6,6% de la mortalidad por cáncer del varón⁽¹⁰⁾.

Tabla 2. Mortalidad por tipo de cáncer a nivel mundial⁽⁹⁾.

MORTALIDAD POR TUMORES			
	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Pulmón	Pulmón	Mama
2º	Colon	Colon	Colon
3º	Mama	Próstata	Pulmón
4º	Páncreas	Vejiga	Páncreas
5º	Próstata	Estómago	Estómago

Al contrario de lo observado con la incidencia del cáncer de próstata, la mortalidad resulta menos variable a nivel mundial aunque si se observan más fallecimientos generalmente en los países menos desarrollados. Las tasas de

mortalidad más elevadas se encuentran en países sudafricanos y centroamericanos. Al igual que con las tasas de incidencia, las tasas de mortalidad en los países asiáticos se encuentra entre las más bajas del mundo. Si nos centramos solo en Europa, se observa que los países con menor tasa de mortalidad por cáncer de próstata son España, Grecia, Francia e Italia mientras que los países nórdicos y centroeuropeos presentan tasas de mortalidad más elevadas (Figura 8).

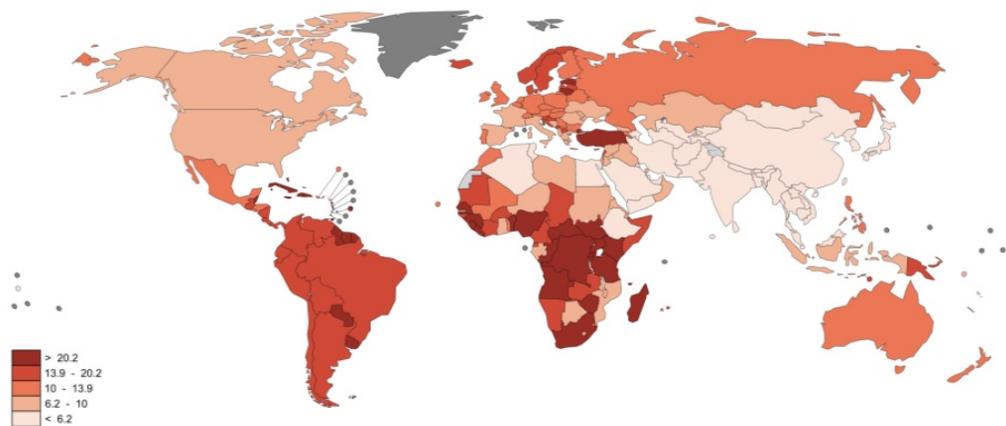


Figura 8. Mortalidad por cáncer de próstata por cada 100.000 habitantes (GLOBOCAN 2012).

En España se diagnosticaron un total de 215.534 nuevos casos de cáncer durante el año 2012. De estos, aproximadamente 2/3 acontecieron en personas mayores de 65 años suponiendo una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes y año y con un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años del 25,1%⁽⁹⁾. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en la población española fueron el cáncer de colon (32240 casos), próstata (27853 casos), pulmón (26715 casos) y mama (25215 casos). En relación a la segmentación de la incidencia por sexos, el cáncer de próstata fue el tumor más frecuentemente diagnosticado en varones seguido del cáncer de pulmón y cáncer de colon⁽⁹⁾. En relación a la mortalidad por cáncer en España en el 2012, la tasa de mortalidad estandarizada por edad fue de 98,1 casos por 100000 habitantes por año. El riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años es de un 10,2%⁽⁹⁾. El cáncer de próstata representó el quinto tumor en número de

fallecimientos en España en el año 2012. Ajustando la mortalidad por sexos, el cáncer de próstata supuso el tercero en mortalidad en los varones por detrás de cáncer de pulmón y de colon⁽⁹⁾.

A nivel nacional, la Asociación Española de Urología (AEU) y la GESCAP (Grupo Español de Cáncer de Próstata) publicaron en 2012 los resultados del primer Registro Nacional del Cáncer de Próstata realizado en España. Su objetivo principal fue recoger la totalidad de nuevos casos diagnosticados de cáncer de próstata en el año 2010 mediante un registro de base hospitalaria y ámbito nacional que representara al menos al 20% de la población española. En total se diagnosticaron 4087 nuevos casos de cáncer de próstata sobre una población de referencia de 4.944.940 habitantes (suponiendo un total del 21,8% de los varones en España). La incidencia estimada ajustada por edad fue de 70,75 casos por cada 100.000 habitantes y año. La edad media al diagnóstico fue de 69 años, encontrando que el 71% de los pacientes tenían más de 65 años en el momento del diagnóstico; sin embargo, hasta un 14,6% de los pacientes tenían menos de 60 años en el momento de su presentación. El 89,79% de los nuevos diagnósticos se presentaban en fase de enfermedad localizada, siendo un 37,47% tumores de bajo riesgo, 23,06% tumores de riesgo intermedio y el 28,57% tumores de alto riesgo. La presencia de enfermedad metastásica de debut fue observado en el 3,83% de los pacientes⁽¹²⁾.

Dentro del propio país y según los datos de mortalidad por cáncer de próstata facilitados por el Centro Nacional de Estadística e Instituto de Salud Carlos III⁽¹³⁾, se ha observado como las tasas de mortalidad por cáncer de próstata aumentaron hasta el año 1998. A partir de esa fecha, la tasa de mortalidad comenzó a descender a un ritmo de un 3,6% anual. Esta tendencia decreciente se ha hecho patente en todas las autonomías, aunque el momento del cambio de la tendencia ha sido distinto entre ellas. Según los indicadores disponibles del Centro Nacional de Estadística e Instituto de Salud Carlos III, se registró la siguiente tasa de mortalidad ajustada a la población europea⁽¹³⁾ (Figura 9 y 10):

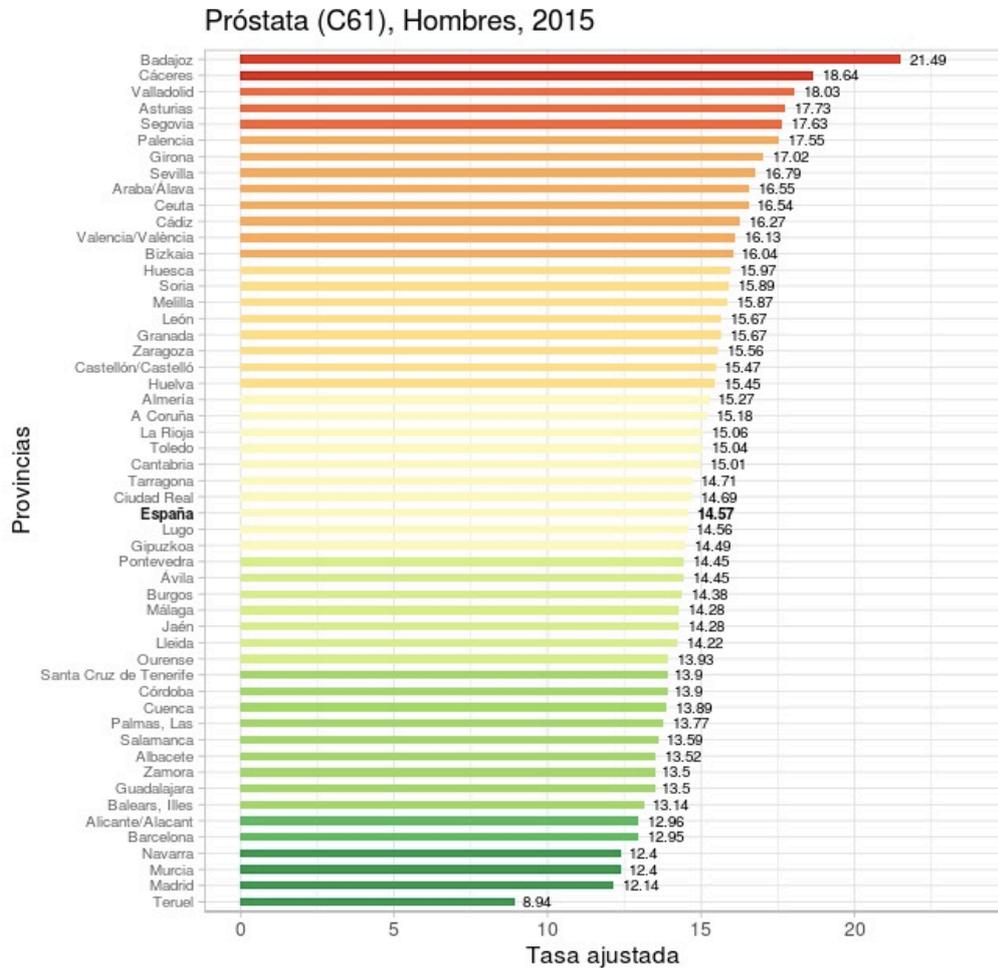


Figura 9. Tasa de mortalidad por cáncer de próstata ajustada según las diferentes provincias de España en el año 2015 ⁽¹³⁾.

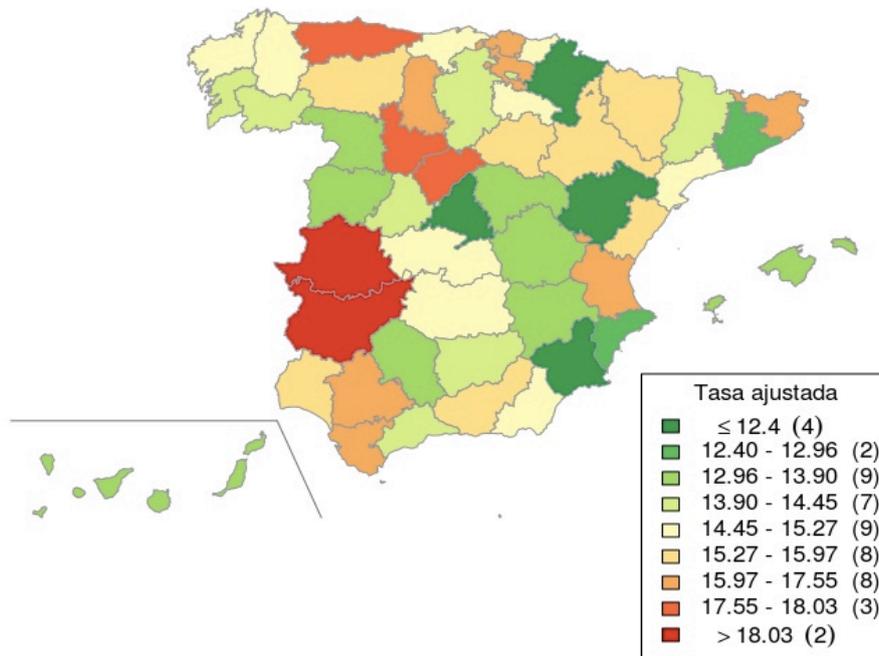


Figura 10. Tasa de mortalidad por cáncer de próstata ajustada a la población europea según las diferentes provincias de España para el año 2015⁽¹³⁾.

La tasa de mortalidad en la región de Murcia mostró una tendencia creciente hasta el año 1998 y desde entonces presenta una tendencia mantenida en descenso que continúa en los últimos registros. En el año 2015, se registraron un total de 130 defunciones atribuidas al cáncer de próstata en la Región de Murcia (Figura 11).

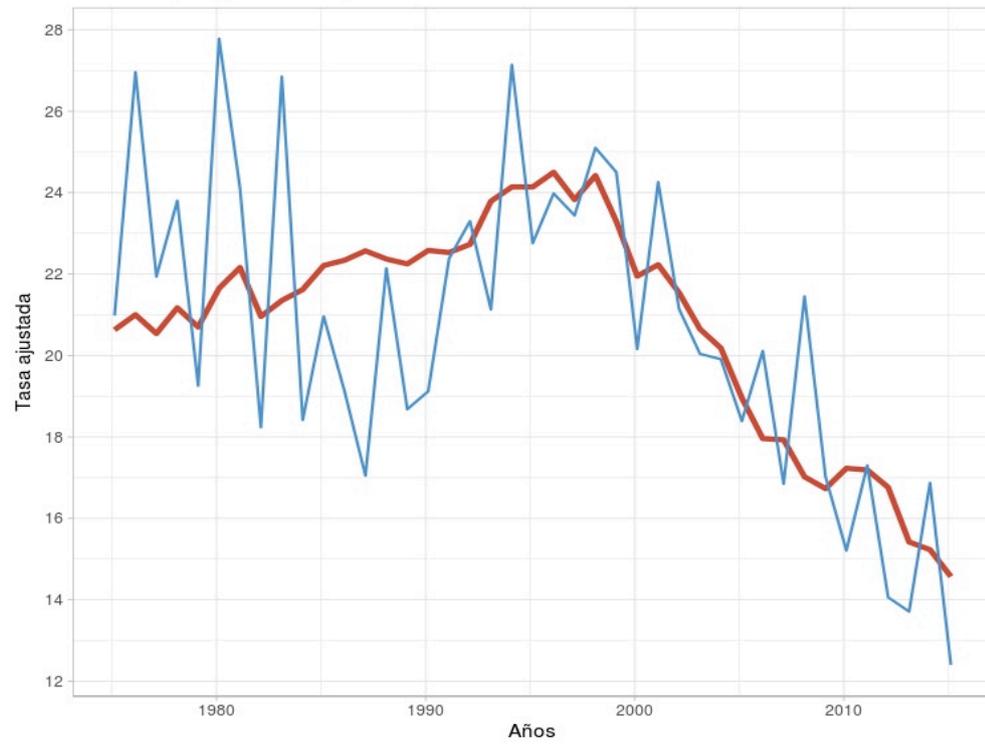


Figura 11. Tasa de mortalidad por cáncer de próstata ajustada a la población europea dentro de la Región de Murcia entre los años 1975 y 2015⁽¹³⁾.

1.1.3 FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN

En el momento actual, existe un amplio interés en determinar las causas o factores predisponentes en el inicio y desarrollo del cáncer de próstata. Los únicos factores claramente asociados en el desarrollo y evolución del cáncer de próstata son factores raciales, la edad y diversos patrones genéticos. Algunos de estos factores han sido observados inicialmente a través de estudios epidemiológicos, identificando factores de influencia genética, social, racial y ambiental. Sin embargo, hasta la fecha, la gran mayoría de factores son desconocidos existiendo un amplio interés y desarrollo por parte de la investigación científica en este campo dada la alta prevalencia y relativa baja mortalidad del cáncer de próstata.

Uno de los factores implicados con más desarrollo en la últimas décadas, es el que valora la influencia de factores genéticos. Se estima que un 15% de los varones con cáncer de próstata lo presentan en forma de cáncer de próstata familiar o hereditario frente al 85% que se presenta de forma esporádica.

En el cáncer de próstata esporádico, los afectados no tiene aparentes influencias genéticas implicadas en el desarrollo del tumor. Es el propio material genético el que va a ser dañado por los carcinógenos ambientales durante la exposición del sujeto a lo largo de su vida. Este puede ser alterado por factores dietéticos, ocupacionales, ambientales... En comparación con los cánceres de próstata con patrón de herencia familiar, los esporádicos se comportan de manera menos agresiva y presentan un pronóstico generalmente más favorable⁽¹⁵⁾.

A través de estudios epidemiológicos, sabemos que el riesgo de desarrollar un cáncer de próstata es más elevado conforme aumenta el número de familiares afectados así como el grado de parentesco. Estos tumores con agrupamiento familiar también suelen desarrollarse a edades más tempranas

que en los casos de neoformaciones esporádicas estimándose su desarrollo entre 6 y 7 años antes que las formas esporádicas.

El cáncer de próstata familiar se define como el cáncer de próstata presente en un paciente con más de un pariente afecto mientras que el cáncer de próstata hereditario, resulta un subgrupo del cáncer de próstata familiar. El cáncer de próstata hereditario, es aquel que afecta a 3 o más familiares en 3 generaciones consecutivas o al menos 2 individuos, si su desarrollo fue antes de los 55 años⁽¹⁴⁾. Según análisis clásicos de Carter y Walsh, el cáncer de próstata hereditario se estima responsable del 43%, 34% y 9% de los cánceres de próstata que se han desarrollado antes de los 55, 70 y 85 años respectivamente⁽¹⁵⁾.

El riesgo de presentar un cáncer de próstata y de morir por esta causa varía según el grado de parentesco y la edad de presentación. El riesgo de desarrollo de una neoplasia de próstata en caso de que la persona afectada sea el padre hace que el riesgo general se duplique respecto a aquellos en los que no existen antecedentes familiares⁽¹⁶⁾. Si el parentesco es a través de un hermano, el riesgo se multiplica casi por 3 y si los afectados fueron tanto el padre como el hermano el riesgo de diagnóstico de cáncer de próstata aumenta en casi nueve veces⁽¹⁷⁾. De tal forma, están descritos los siguientes riesgos relativos según el vínculo familiar y edad de presentación (Tabla 3):

Tabla 3. Riesgo relativo de desarrollo de cáncer de próstata según grado de parentesco⁽¹⁸⁾.

Grupo de Riesgo	RR Próstata (IC 95%)
Hermano con cáncer de próstata diagnosticado a cualquier edad	3,37 (2,97–3,83)
Padre con cáncer de próstata diagnosticado a cualquier edad	1,90 (2,49–2,17)
Familiar de primer grado diagnosticado a cualquier edad	2,57 (2,32–2,84)
Familiar de segundo grado diagnosticado a cualquier edad	1,68 (1,07–2,64)
Familiar de primer grado diagnosticado <65 años	3,34 (2,64–4,23)
Familiar de primer grado diagnosticado >65 años	2,35 (2,05–2,70)
Dos o más familiares de primer grado diagnosticados a cualquier edad	5,08 (3,31–7,79)

Aunque estas agregaciones familiares han sido demostradas, sabemos que hasta la fecha solo se ha descubierto una pequeña parte de los genes y locus asociados con el cáncer de próstata hereditario. Se estima que aproximadamente unos 70 locis implicados en la susceptibilidad del cáncer de próstata explicarían solo el 30% de los casos de cáncer de próstata familiar⁽¹⁹⁾.

Es conocida la agregación familiar observada entre el cáncer de mama y el cáncer de próstata a través de los genes BRCA1(17q21) y BRCA2(13q12). La presencia del BRCA2 aumenta entre 5 y 7 veces el riesgo de sufrir cáncer de próstata y presentarse precozmente. En el caso de BRCA1, aumenta al doble el riesgo de sufrir cáncer de próstata.

Estos estudios de asociación familiar han logrado determinar ciertos genes de susceptibilidad al cáncer de próstata como son RNaseL (región 1 del cáncer de próstata hereditario (HPC1)), ELAC2 (región 2 del cáncer de próstata hereditario) y MSR1. Al igual que con estos genes, se han sugerido ciertos locus de susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata como son 1q42.2-43, 1p36 y Xq27-28 estando pendientes la identificación de los genes asociados a dichas regiones⁽²⁰⁾.

La edad resulta un factor de riesgo no modificable y muy dependiente en el desarrollo del cáncer de próstata. La edad promedio al momento del diagnóstico en la mayoría de las series suele ser alrededor de los 68 años. Resulta muy infrecuente su desarrollo antes de los 50 años, en los que suelen asociarse con un posible patrón hereditario. Se estima que el riesgo de sufrir un cáncer de próstata a lo largo de la vida de una es del 17,6% y que este es aún más alto en caso de varones afroamericanos (hasta un 20%). Del mismo modo, resulta relevante destacar los resultados de un estudio de lesiones microscópicas de próstata en autopsias según la edad del fallecido. El hallazgo de posibles neoformaciones microscópicas se demostró en alrededor del 30% de los hombres en la cuarta década de la vida, el 50% en la sexta década y más del 75% de los hombres mayores de 85 años⁽²¹⁾.

Del mismo modo que ocurre con la edad, se han observado como ciertos patrones raciales están más asociados con el desarrollo y mortalidad del cáncer de próstata. Esto refleja de forma común una posible exposición ambiental, asociación con dieta o influencia de un estilo de vida común a una población y no solo a una posible asociación genética en función del origen racial. Esto resulta aún más relevante si tenemos en cuenta que la incidencia de cáncer de próstata latente es similar en todo el mundo pero la incidencia de cánceres de próstata manifiestos resulta diferente según regiones. Según los registros disponibles del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades Norteamericano, los varones afroamericanos tienen las tasas más elevadas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata mientras que los varones asiáticos presentan las tasas más bajas del mundo⁽²²⁾ independientemente del acceso sanitario o de programas de detección precoz mediante PSA (Figura 12).

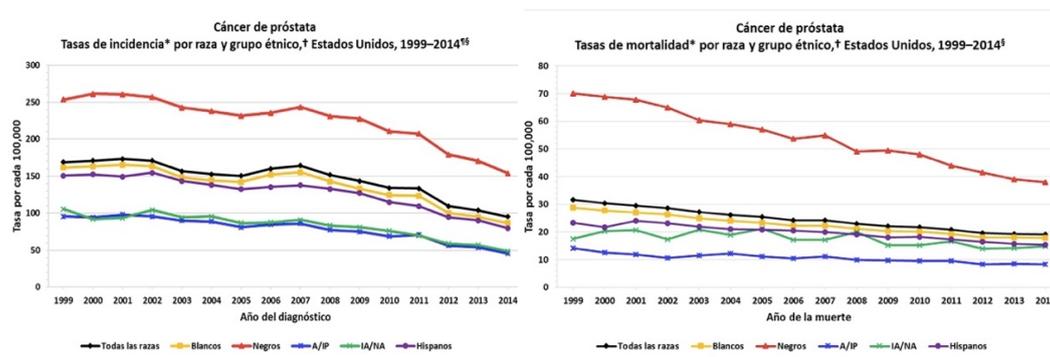


Figura 12.

Tasa de incidencia (izquierda) y mortalidad (derecha) por cada 100.000 habitantes en función de raza es Estados Unidos entre los años 1999-2014⁽²³⁾. A/PI: asiáticos/islas del pacífico, AI/AN: indios americanos/nativos de Alaska.

Conociendo estas diferencias raciales, es importante destacar el papel que puede tener el medio ambiente independientemente del origen racial. Así ha quedado demostrado en ciertos estudios de hombres japoneses y chinos que se trasladan a vivir a Estados Unidos y acaban presentando mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata y morir por esa causa que sus parientes en Japón o China aunque no llegan a presentar el mismo riesgo que los del país al cual

emigraron. Esto hace indicar que, aunque existen factores ambientales fuertemente implicados en su desarrollo, existe a su vez un posible componente genético asociado dependiente del origen racial.

Al igual que ocurre con los factores genéticos, es conocido el papel que tienen los procesos inflamatorios crónicos en el desarrollo de ciertas neoplasias en el organismo estimándose que son causantes de un 20% del total de las neoplasias a nivel general. Tanto los agentes infecciosos, procesos inflamatorios crónicos de origen no infeccioso o inflamaciones crónicas de origen ambiental, pueden desarrollar un papel muy significativo en el origen y progresión de un tumor. La existencia de un estado inflamatorio crónico produce un estado de hiperproliferación celular con el objetivo de reemplazar al tejido dañado.

Dentro de los agentes causantes de un proceso inflamatorio crónico, sabemos que los agentes infecciosos presentan un papel relevante como ocurre con ciertas neoplasias tales como colon, esófago, vejiga o hígado. En el caso del cáncer de próstata se considera que, en ciertos casos, un estado inflamatorio crónico secundario a un proceso infeccioso mantenido, pudiera estar asociado con ciertas neoformaciones prostáticas. Esto es debido a que los agentes infecciosos pueden influir en el desarrollo carcinogénico a través de diferentes mecanismos ya conocidos como son la incorporación al genoma de oncogenes víricos, la inhibición de los genes supresores de tumores unido a la sobreexpresión de señales de proliferación o a través de la supresión o inhibición del propio sistema inmunológico. En algunas ocasiones, nos encontramos como un paciente con susceptibilidad genética aumentada a desarrollar procesos infecciosos múltiples, pudieran tener más probabilidad de que estas infecciones induzcan cambios en el genoma que resulten carcinogénicos. Este es el caso del gen HPC1 descrito anteriormente, que se encarga de codificar una enzima antiviral y proapoptótica que es RNaseL. Esta resulta parte esencial del sistema inmunitario innato al encargarse de inducir la degradación de RNA viral y celular logrando bloquear la infección viral. En caso de existir una inactivación de RNaseL, existirá una alta probabilidad de sufrir infecciones virales y que estas puedan implicar daño o cambios en el

genoma que resulten carcinogénicos. Esto ha sido demostrado tanto en casos de cáncer de próstata hereditario como en casos esporádicos^(26,27).

Múltiples microorganismos han sido identificados en las muestras de tejidos prostáticos que presentan procesos de inflamación crónica, entre los que destacan *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Treponema pallidum*. Del mismo modo, también se han observado diversos virus en fragmentos prostáticos como son el virus del papiloma humano, virus del herpes simple tipo 2 y 8 así como el Citomegalovirus. Aunque estos pudieran ser esenciales en procesos inflamatorios crónicos, su papel en el posterior desarrollo de cáncer de próstata es controvertido⁽²⁸⁾. De tal forma, hay autores que afirman que hasta la fecha no hay ningún agente causal infeccioso específico que se haya podido relacionar como agente claramente causal en el cáncer de próstata⁽²⁹⁾.

De la misma manera que ocurre con otros tumores, se han estudiado posibles factores de riesgo y factores protectores en el desarrollo y evolución del cáncer de próstata. Esto resulta especialmente importante en esta enfermedad, dada su alta prevalencia y baja mortalidad. Cabe destacar que, hasta la fecha y de forma general, no se ha demostrado de forma clara y con un nivel de evidencia suficiente ningún factor asociado con el desarrollo de cáncer de próstata salvo los de edad, raza y ciertos factores genéticos. Sin embargo, existen algunos factores en los que se describe una posible asociación de riesgo o de protección. A continuación veremos los más estudiados.

- Obesidad.

La obesidad se define por un índice de masa corporal (IMC), o cociente entre el peso de una persona en kilogramos y la estatura en metros al cuadrado superior a 30 Kg/m². También se considera obesidad a la presencia de un perímetro abdominal en hombres superior a 102 cm.

La obesidad ha mostrado una potencial asociación con el desarrollo de cáncer de próstata a través de un aumento de marcadores de estrés oxidativo. Esto es debido a que el aumento del número de adipocitos produce que se incrementen los niveles de leptina y citocinas inflamatorias y se reduzcan los niveles de adiponectina. Todo ello puede favorecer un ambiente carcinogénico y predisponer al desarrollo de cáncer como se ha demostrado en el cáncer de útero, mama (postmenopausia), colon, recto, renal, páncreas... Sin embargo, los estudios que valoran la asociación del IMC con el riesgo de cáncer de próstata muestran resultados contradictorios o una muy ligera asociación con un riesgo relativo de 1.05 mayor por cada 5 kg/m²(³⁰). Comparando la agresividad tumoral del cáncer de próstata en función de la obesidad, se objetivó que la obesidad se asociaba con un riesgo menor de enfermedad de bajo grado pero con un aumento de riesgo de enfermedad de alto grado(³¹).

- Alcohol.

El alcohol ha sido clasificado como carcinógeno del grupo 1 por el “Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer” (IARC) de la Organización Mundial de la Salud(³²) al estar asociado con el desarrollo de múltiples tumores.

En el cáncer de próstata, el alcohol podría interferir al modificar niveles de estrógenos y testosterona y en el caso del vino tinto proteger de su desarrollo gracias a su contenido en polifenoles con actividad antioxidante. Sin embargo, no se ha logrado demostrar su asociación como factor de riesgo o factor protector para el desarrollo del cáncer de próstata en los resultados mostrados por el estudio EPIC (“European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition”) (³³) entre otros. En otros artículos, entre los que resulta de interés un estudio del “International Journal of Cancer”, objetivan un riesgo aumentado de fallecer por cáncer de próstata en los pacientes consumidores de alcohol tras un seguimiento de 19 años de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata. Este riesgo resultó aún mayor en los grandes consumidores, habiendo sido controlado por otras causas competitivas(³⁴). Otro estudio reciente demostró que

el consumo elevado de alcohol de forma mantenida, junto al consumo elevado de forma esporádica, aumentó el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata. Del mismo modo, se valoró que el riesgo de fallecer por cáncer de próstata era más elevado entre los abstemios que en los consumidores ligeros de alcohol⁽³⁵⁾.

Es por ello que las guías Europeas de Urología, en su edición de marzo de 2017, indican que el consumo elevado de alcohol así como la abstinencia total del mismo, aumentaría el riesgo de desarrollar y fallecer por cáncer de próstata⁽²⁵⁾.

- Andrógenos.

Es conocido, desde los hallazgos de Huggins en el año 1941 y por los cuales recibiría el premio Nobel en 1966, que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno-dependiente. La próstata también precisa de andrógenos para su desarrollo normal siendo la testosterona y su derivado, la dihidrotestosterona, los andrógenos más importantes. La capacidad anabolizante de los andrógenos puede ser el mecanismo de desarrollo del cáncer prostático, activando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis⁽³⁶⁾. Sin embargo se conoce que existen varones con bajos niveles de testosterona y que presentan cáncer de próstata por lo que, aunque son necesarios los andrógenos en el desarrollo tumoral prostático, no todas estas circunstancias son explicadas únicamente por la dependencia del tumor con niveles elevados de testosterona.

- Factores perinatales.

La exposición durante el periodo embrionario a hormonas y nutrientes maternos condiciona el desarrollo fetal normal. Sabemos que una exposición anómala a alguna sustancia u hormona durante el periodo embrionario, puede llegar a producir alteraciones y que estas se manifiesten muchos años después en la edad adulta. De esta manera, se ha asociado que un alto peso al nacer pudiera estar asociado con el desarrollo de cáncer de próstata en la edad

adultas⁽³⁷⁾ frente a la pre-eclampsia y la prematuridad ⁽³⁸⁾ que pudieran estar inversamente relacionados con el proceso carcinogénico futuro.

La exposición a andrógenos durante el periodo de masculinización embrionario puede estar sujeto a condicionamientos o alteraciones exógenas. De esta manera, se han descrito ciertos rasgos o fenotipos que han sido caracterizados como posibles biomarcadores de la exposición androgénica prenatal. Entre estos fenotipos, se ha observado que una distancia ano-genital elevada, considerando esta como la distancia medida desde el ano hasta la base del escroto, está asociada con tumores prostáticos más agresivos según la clasificación de Amico y con puntuaciones más elevadas en la escala de Gleason⁽³⁹⁾ considerando que la distancia ano-genital está en asociación con la exposición androgénica prenatal. Otro rasgo o fenotipo estudiado, es la relación entre la longitud del segundo y cuarto dedo. Se ha observado que razones entre el segundo y cuarto dedo inferiores a 0,95 están posiblemente relacionados con una mayor probabilidad de padecer un cáncer de próstata y que este resulte más agresivo según la escala Gleason⁽⁴⁰⁾.

- Actividad sexual.

La actividad sexual podría suponer un factor de riesgo modificable en la prevención del cáncer de próstata según los resultados que muestran algunos análisis. Existen ciertas teorías en la que afirman que la acumulación de secreciones prostáticas pudiera contener elementos potencialmente carcinogénicos y su contacto prolongado junto al epitelio glandular pudiera acabar desarrollando un cáncer de próstata⁽⁴¹⁾. De este modo, existen algunos estudios de cohortes con varios años de seguimiento en los que se ha objetivado una relación inversa entre el número de eyaculaciones y el posible desarrollo de cáncer de próstata⁽⁴²⁾. Un artículo reciente muestra que los varones de mediana edad que presentaban 21 o más eyaculaciones al mes, presentaban un riesgo relativo de 0,78 de padecer cáncer de próstata en comparación con los que eyaculaban entre 4 y 7 veces⁽⁴³⁾ pero debemos destacar que los datos fueron obtenidos de a través de encuestas de forma retrospectiva.

- Vasectomía.

La vasectomía ha sido propuesta como posible causa del desarrollo de cáncer de próstata. Existe un metaanálisis publicado en 2002 que encuentra que el riesgo de desarrollar cáncer de próstata parece mayor si la vasectomía ha sido realizada a una edad temprana presentando un riesgo relativo de 1,23 si la vasectomía fue realizada hace 30 años⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, muchos de estos estudios no estaban controlados por posibles factores de confusión pudiendo explicar los hallazgos de esta asociación con posibles sesgos. De este modo, existen otros análisis en los que no objetivaron ninguna asociación con su desarrollo ni con la edad en la que fue realizada la vasectomía por lo que han sido necesarios estudios amplios y nuevos análisis varias décadas después. Un reciente metaanálisis publicado en el año 2017 con una población estudiada de más de 14 millones de pacientes, encontró un posible aumento del riesgo del 0,6% de desarrollar cáncer de próstata a lo largo de la vida sin objetivar tumores más agresivos, avanzados o con comportamiento fatal diferentes a los observados en los no vasectomizados. Sin embargo, los autores del metaanálisis afirman que la magnitud de la asociación es tan pequeña que es improbable que sea causal y no debería imposibilitar la realización de vasectomías como método anticonceptivo⁽⁴⁵⁾.

- Exposiciones laborales y ambientales.

Al igual que en otros tumores, en el caso del cáncer de próstata también interesa estudiar su posible asociación con la exposición a algún compuesto químico ambiental o laboral de cara a realizar prevención primaria. Esto resulta especialmente relevante en caso de exposición de trabajadores a compuestos carcinogénicos como ya se ha demostrado con otros tumores, como la asociación neoplásica con la exposición de polvo de madera, amianto, asbesto, radón, arsénico...

En esta línea, varios autores han informado de un posible aumento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata con la exposición laboral al cadmio y sus derivados ya sea a través de su ingestión en productos contaminados o su inhalación a través de partículas en el aire.

El cadmio es un metal pesado reconocido por la “Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer” como cancerígeno de nivel 1 para el ser humano y parece estar asociado con el desarrollo de neoplasias de pulmón, próstata, riñón, vejiga y mama aunque en algunos de estos casos, son relaciones en base a estudios retrospectivos de baja magnitud y con escasa capacidad para realizar inferencias⁽⁴⁶⁾. El cadmio suele emplearse a nivel laboral en la industria textil, cerámica, soldadura y tecnológica al usarse en ciertos tintes, esmaltes, productos de fotografía, en soldadura y en baterías recargables de aparatos electrónicos entre otros. Por otra parte, en un reciente metaanálisis no se objetivó asociación entre exposiciones elevadas de cadmio con desarrollo de neoplasias prostáticas a nivel poblacional mientras que, según los autores, en los expuestos a cadmio a nivel laboral si pudiera existir cierta asociación según los resultados del metaanálisis⁽⁴⁷⁾. Dado estos resultados tan poco específicos, resulta necesario ampliar la evidencia en este aspecto sin poder realizar una clara asociación entre el cadmio y el desarrollo concreto del cáncer de próstata tal y como afirma la IARC en sus conclusiones en este tema⁽⁴⁶⁾.

- Vitamina D, receptor de vitamina D y calcio.

La vitamina D resulta esencial para el funcionamiento fisiológico de los seres humanos al actuar principalmente sobre el metabolismo mineral óseo regulando niveles de calcio y fósforo. Es obtenida a través de la dieta y también de la conversión de su forma inactiva en forma activa en la piel gracias a la exposición solar.

La suposición de la posible influencia de la vitamina D y el calcio como factores influyentes en el desarrollo del cáncer de próstata, se inició a través de

observaciones realizadas por estudios epidemiológicos. Se valoró que el cáncer de próstata era más prevalente en países de latitudes nórdicas pensando que pudiera estar relacionada con una posible menor exposición a luz solar y con un posible déficit de vitamina D asociado. Del mismo modo, se ha observado como en los países afroamericanos presentan una de las tasas mundiales más altas de cáncer de próstata. Característicamente, esta población presenta niveles elevados de melanina en la piel que va a bloquear la gran mayoría de la radiación ultravioleta y por tanto inhibir la activación adecuada de vitamina D en la piel⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, en los países asiáticos en la que se ha observado dietas ricas en vitamina D a través de la ingesta de pescado azul, son característicamente los países con incidencia más bajas de cáncer de próstata de todo el mundo.

Valorando estas asociaciones, se ha observado que las células prostáticas expresan receptores de vitamina D y que puede dar lugar a una actividad antitumoral al influir sobre el ciclo celular, posibilidad de inducir apoptosis y regular ciertas vías de señalización celular. Por ello, se ha encontrado en múltiples estudios una ligera asociación y sin embargo, en otros, una ausencia de asociación con el desarrollo de cáncer de próstata. No ha sido hasta una actualización de la Guía Europea de Urología de marzo de 2017 en la que nos indica que puede existir una asociación de forma no lineal y en forma de “U” entre el desarrollo del cáncer de próstata y su posible agresividad para valores de vitamina D extremos⁽²⁵⁾. Para realizar tal aseveración se basan en los resultados de algunos artículos en los que se encuentra una asociación entre niveles muy bajos o muy altos de vitamina D con el desarrollo del cáncer de próstata y también con su posible agresividad⁽⁴⁹⁾. Según los datos de otra revisión, los pacientes intervenidos de prostatectomía radical presentaban como únicos factores independientes de mal pronóstico, en el análisis multivariante y por este orden; la valoración de un tacto rectal patológico, la presencia de niveles de vitamina D <30ng/ml, valor de PSA y edad⁽⁵⁰⁾.

Otro factor implicado es el valor que puedan tener las diferentes variantes del receptor de la vitamina D. Ciertos polimorfismos que tienen como resultado

la presencia de receptores de vitamina D con menor actividad, han sido asociados con un aumento del riesgo del cáncer de próstata⁽⁵¹⁾. Al igual que los anteriores, el papel del calcio y lácteos ha sido asociado con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata como muestran ciertos estudios de cohortes⁽⁵²⁾. En este caso, el riesgo de sufrir un cáncer de próstata resulta mayor en pacientes con ingesta diaria muy elevada de calcio, superior a 2000mg/d, en comparación con los usuarios con ingestas <700mg/d con un riesgo relativo de 1.2. Niveles de ingesta normales de calcio no se han visto asociados con su desarrollo.

- Selenio, vitamina E, estudio SELECT.

El Selenio es un oligoelemento natural que se obtiene a través del consumo de vegetales por la presencia de selenio en el suelo. Se ha atribuido funciones importantes antioxidantes contribuyendo en la espermatogénesis, sistema musculo-esquelético e inmunológico, aunque niveles elevados del mismo también se han demostrado tóxicos en el organismo.

Ciertos estudios que valoraron el papel del selenio en la prevención del cáncer, obtuvieron resultados iniciales favorables en la posible prevención del cáncer de próstata, indicando inicialmente un posible efecto beneficioso⁽⁵³⁾.

La vitamina E, es una vitamina liposoluble cuya forma más activa es el α -tocoferol. Presenta como función principal una actividad antioxidante e interfiere en el desarrollo del cáncer mediante una detención del ciclo celular y una actividad antiandrogénica. La vitamina E, es obtenida a través de la ingesta de aceites vegetales, frutos secos, semillas, verduras de hoja verde.

Estudios inicialmente centrados en la valoración del papel del α -tocoferol y beta-caroteno en la posible prevención del cáncer de pulmón en fumadores, demostraron en análisis posteriores un posible beneficio en la reducción de riesgo de desarrollar cáncer de próstata en los pacientes del brazo de

tratamiento con Vitamina E (Estudio “Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Trial” o estudio ATBC) ⁽⁵⁴⁾.

Valorando estos resultados descritos anteriormente tanto para el selenio y vitamina E, se decidió diseñar el estudio SELECT⁽⁵⁵⁾. Este resultaría ser el estudio de prevención de cáncer más grande realizado hasta la fecha. Se trataba de un estudio aleatorizado, poblacional, doble ciego y controlado por placebo por el cual se valoró el papel de la administración de selenio, vitamina E como elementos que pudieran interferir en la prevención del cáncer de próstata. Se crearon un total de 4 grupos (Selenio + Vit. E; Selenio + Placebo; Vit. E+ Placebo; Placebo + Placebo) y participaron más de 35000 varones. Los resultados de este estudio debieron ser interrumpidos debido a la ausencia clara de beneficio en la prevención del cáncer de próstata e incluso un aumento de riesgo insignificante para el desarrollo de cáncer de próstata en el brazo en tratamiento con vitamina E y para el desarrollo de diabetes en el brazo de selenio (Figura 13).

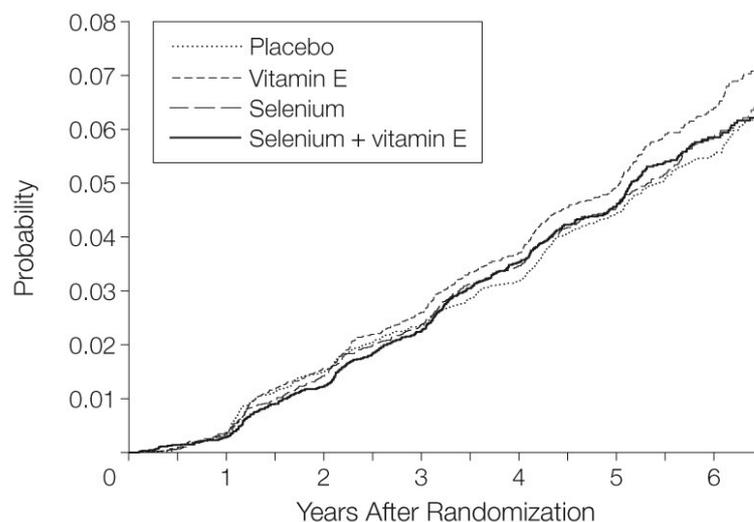


Figura 13. Incidencia acumulada de cáncer de próstata a lo largo de los años y para los distintos grupos de intervención ⁽⁵⁵⁾.

Tras la obtención de estos resultados, la guía europea de urología nos afirman que ni el selenio ni la vitamina E deben ser utilizados en la prevención del cáncer de próstata⁽²⁵⁾.

- Inhibidores de la 5 α -reductasa.

El uso de inhibidores de la 5 α -reductasa tipo II (finasterida) y los inhibidores del tipo I y II (dutasterida), han sido evaluados tanto para el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior así como fármacos con papel en la quimioprevención. Su mecanismo de acción induce la disminución de concentración de dihidrotestosterona y por ello podría impedir el desarrollo del cáncer de próstata al ser este dependiente de andrógenos.

El estudio "Prostate Cancer Prevention Trial" o PCPT iniciado en 1991, se encargó de evaluar el papel del finasterida como fármaco que pudiera interferir en el desarrollo del cáncer de próstata. Para ello, se siguieron un total de 18.882 varones durante un periodo de 7 años y sin evidencia de cáncer de próstata al inicio del estudio y que fueron asignados de forma aleatoria a recibir finasterida 5mg diarios o placebo. Los resultados fueron analizados con una biopsia al final del estudio o previo si durante el seguimiento se consideró necesario. El estudio demostró una reducción en la prevalencia del cáncer de próstata del 24,8% en los pacientes del brazo de tratamiento con finasterida siendo más significativo la reducción de neoplasias Gleason 6. Del mismo modo, se observó un ligero aumento de los tumores Gleason 7 a 10 que no resultó estadísticamente significativo (6,4% frente a 5,1%)⁽⁵⁶⁾. Estos tumores Gleason 6 "evitados" habrían resultado clínicamente significativos y con posible interferencia pronóstica en el 62% de los casos según los análisis realizados por Lucia et al⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, según los análisis de seguimiento publicados en 2013, estas diferencias iniciales no se lograron traducir en diferencias de supervivencia según los grupos⁽⁵⁸⁾.

Otro inhibidor de la 5 α -reductasa analizado con el mismo objetivo resultó ser la dutasterida mediante el estudio "Reduction by Dutasteride of Prostate Events". En este caso se trataba de varones en los que en los 6 meses anteriores se les había realizado una biopsia previa por sospecha de cáncer de próstata y que ésta resultó negativa. Es por ello que se podría considerar a estos pacientes de alto riesgo para presentar cáncer de próstata en biopsias sucesivas. El estudio redujo en un 22,8% el riesgo de desarrollar cáncer de próstata a los 4 años sin registrar un aumento significativo de tumores de grados de Gleason de alto riesgo⁽⁵⁹⁾.

Los resultados de los estudios REDUCE y PCPT permiten deducir un posible efecto de clase de los inhibidores de la 5 α -reductasa. Por ello, es probable que los efectos beneficiosos en la quimioprevención de la dutasterida se vea diluido a largo plazo como se ha observado finalmente con la finasterida en términos de supervivencia.

- Otros elementos; soja, te verde.

La soja se caracteriza por presentar elevadas concentraciones de isoflavonas, especialmente geniseína y daidzeína. Estas muestran una ligera actividad estrogénica y se ha visto que inhiben los receptores de la tirosinkinasa (EGFR y her2/neu) implicados en procesos carcinogénicos. Del mismo modo que en puntos anteriores, el interés del papel de la soja vino motivado a través de estudios epidemiológicos, al observar que los países asiáticos presentaban incidencias bajas de cáncer de próstata y consumos elevados de soja. Por este motivo, también resulta de interés valorar su posible influencia como medida preventiva para el desarrollo de cáncer prostático.

Aunque no existen muchos estudios al respecto, se ha publicado un reciente metaanálisis⁽⁶⁰⁾ en el que se valora su posible beneficio sobre el cáncer de próstata. Los resultados mostraban posible protección para consumos elevados de soja, especialmente la no fermentada, sin depender del niveles de

isoflavonas circulantes. Estos análisis deben ser interpretados con cautela precisando de estudios dirigidos.

El té verde con altos compuestos en polifenoles, ha sido otro de los elementos analizados habiendo obtenido resultados controvertidos en varios trabajos^(61,62). Según los resultados de un metaanálisis⁽⁶¹⁾, no se vio asociación entre el consumo de té verde ni té negro para la prevención en el desarrollo de neoplasia de próstata tanto para la población asiática y no asiática. De esta forma concluyen que, en el momento actual y con la evidencia disponible, no existen suficientes datos que apoyen esta suposición siendo precisos más estudios.

Habiendo valorado los posibles factores influyentes y los resultados obtenidos, las guías Europeas de Urología en su versión de marzo 2017 son claras. Afirman que no se puede realizar ninguna medida preventiva específica o alimenticia definitiva para disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata.

1.1.4. DIAGNÓSTICO

1.1.4.1 SIGNOS Y SINTOMAS

En la actualidad, la mayoría de los pacientes que son diagnosticados de cáncer de próstata presentan la enfermedad de manera asintomática. Esto es debido a que en nuestro medio el 80-90% de los tumores diagnosticados actualmente se encuentran en fase de enfermedad localizada. La aparición de síntomas sugiere enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Según el Registro de Incidencia de Cáncer de Próstata Nacional publicado en el año 2010, la presencia de síntomas relacionadas con el tumor en el momento del diagnóstico, es del 11,6% de los casos. De estos, el 3,6% de los casos se presentan con hematuria, el 2,4% con dolor óseo, 0,17% con compresión medular y 2,42% con síndrome constitucional. Del mismo modo, el 39,5% asocia síntomas del tracto urinario inferior al poder coexistir con una hiperplasia benigna de próstata ⁽¹²⁾.

Gran parte de la sintomatología local se deriva del crecimiento tumoral con un efecto compresivo local y en ocasiones puede ser difícil diferenciarlo de una hiperplasia benigna de próstata siendo preciso el uso de pruebas complementarias.

De esta forma, la infiltración del tejido tumoral prostático hacia el trigono vesical puede presentarse con una retención aguda de orina con insuficiencia renal aguda o crónica. Si la infiltración del trigono llega a la zona de los meatos ureterales, la mejoría de la probable insuficiencia renal con el cateterismo vesical va a ser presumiblemente escasa. La presencia de hemospermia en relación con el cáncer de próstata, deberá hacer pensar en una sospecha de invasión de vesículas seminales o del complejo ampulo-deferencial o vía seminal. La presencia de hematuria o rectorragia hacen sospechar una probable

infiltración de estructuras locales con presencia de vasos anormales neoformados. En caso de extensión del tumor a ramas del plexo pélvico, el paciente puede presentar otros síntomas asociados como la disfunción eréctil progresiva.

En casos de enfermedad metastásica, la predilección del cáncer de próstata por el hueso, especialmente el esqueleto axial, hace que en algunos casos los pacientes puedan debutar con dolores óseos de difícil control, parestias o parestesias. En los casos de enfermedad adenopática locorregional voluminosa de los vasos ilíacos y obturadores, se puede observar un compromiso del drenaje linfático desde los miembros inferiores y aparición de un linfedema secundario uni o bilateral. La presencia de anemia, puede ser secundario al reemplazo de la arquitectura normal de la médula ósea por células tumorales entre otros posibles factores.

Los síndromes paraneoplásicos son más frecuentes de lo que inicialmente se había pensado en el cáncer de próstata, estando presente solo por detrás de la neoplasia renal en el caso de los tumores urológicos⁽⁶³⁾. Estos síndromes suelen presentarse en casos de enfermedad agresiva con tumores avanzados. Son más frecuentes en casos de variantes histológicas como carcinomas de próstata de células pequeñas o variantes neuroendocrinas^(63,64). Aunque los síndromes paraneoplásicos suelen estar en relación con el debut de la enfermedad, también se han descrito con la entrada en fase de resistencia a castración. Las esferas implicadas más habitualmente en casos de síndromes paraneoplásicos relacionados con el cáncer de próstata, son las endocrinas (especialmente a través de la producción ectópica de hormona antidiurética y adrenocorticotrofina), las neurológicas, las inmunes, los trastornos hematológicos (sobre todo con la coagulación vascular diseminada) y las dermatológicas (destacando la dermatomiositis)⁽⁶⁵⁾.

1.1.4.2 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

El antígeno prostático específico (PSA) es una proteína de la familia de las calicreínas conocido también como hK3. Es producida por los acini y túbulos prostáticos y va a ser la encargada de la licuefacción del líquido seminal. A efectos prácticos, el PSA resulta ser una proteína órgano específica pero no cáncer específica. También se ha descrito producción ectópica en pequeñas cantidades, en algunos carcinomas renales, suprarrenales y algunos tumores mamarios y en el tejido mamario normal⁽²⁰⁾.

El PSA es ampliamente utilizado para la diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata, sin embargo otras patologías prostáticas pueden influir en los valores de PSA tales como la hiperplasia benigna de próstata o prostatitis.

La elevación de PSA parece traducir alteraciones en la glándula prostática normal. La pérdida de la capa basal y de la membrana basal dentro de la glándula normal es un lugar probable de liberación de PSA a la circulación por lo que cualquier patología o traumatismo a dicho nivel puede interferir sobre los niveles de PSA. El tacto rectal puede inducir ligeros aumentos de valores de PSA⁽⁶⁶⁾, del mismo modo que la eyaculación en las 24-48 horas previas a la toma de la determinación⁽⁶⁷⁾, prostatitis, sondaje vesical reciente.... Ciertos tratamientos farmacológicos o quirúrgicos tales como inhibidores de la 5 α -reductasa, análogos o antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, orquiectomía, resección transuretral de próstata pueden contribuir a descensos en los niveles de PSA. Tanto para finasterida como dutasterida pueden reducir aproximadamente en un 50% los valores de PSA tras 6 meses de tratamiento, por lo que deben tenerse en cuenta estos valores de cara al seguimiento.

La concentración de PSA es una variable cuantitativa continua considerándose a los valores de PSA por debajo de 4ng/ml como valores normales para el cribado de forma genérica. Sin embargo, este punto de corte no excluye la presencia de posibles tumores clínicamente significativos⁽⁶⁸⁾. La presencia de cáncer de próstata puede observarse también en la población con concentraciones bajas de PSA tal y como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Riesgo de presentar cáncer de próstata y riesgo de Gleason 7 con valores de PSA <4ng/ml y tacto rectal negativo en varones >50 años⁽⁶⁸⁾.

PSA (ng/ml)	Riesgo de CaP (%)	Riesgo de Gleason 7 (%)
0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Los valores de PSA también pueden variar de forma fisiológica en función de la edad, raza o volumen prostático en ausencia de un cáncer de próstata. De tal modo, los valores de PSA que se han considerado normales por algunos autores en función de la edad y la raza son los representados en la tabla 5.

Tabla 5. Límites normales de PSA por edad y raza propuestos.

Grupos de edad (años)	Asiáticos-americanos (ng/ml)	Afroamericanos (ng/ml)	Caucásicos (ng/ml)
40-49	0-2,0	0-2,0	0-2,5
50-59	0-3,0	0-4,0	0-3,5
60-69	0-4,0	0-4,5	0-4,5
70-79	0-5,0	0-5,5	0-6,5

En varones con hiperplasia benigna de próstata se estima que el PSA puede aumentar al año entre 0,07 y 0,27 ng/ml frente a los que no presentan hiperplasia benigna de próstata en la que se espera un aumento anual de PSA de 0,04 mg/dl. De este modo, resulta difícil recomendar un valor de PSA como punto de corte para la indicación de una biopsia de próstata de forma genérica debiendo complementarse con el resto de hallazgos y pruebas.

Se han planteado diferentes medidas con el fin de optimizar el rendimiento del PSA valorando sus isoformas y derivados de las mismas para aumentar el rendimiento y especificidad. Entre estas destacan:

-Isoformas de PSA:

1) PSA libre y porcentaje de PSA libre: Corresponde al 5-35% del PSA. Parece que el PSA producido por las células prostáticas malignas pudiera escapar del procesamiento proteolítico por lo que en casos de cáncer de próstata se objetivará mayor porcentaje del PSA unido a ACT y un porcentaje más bajo de PSA libre tomando aquí relevancia la proporción de PSA libre y total. Su mayor utilidad radica en aquellos pacientes con tacto rectal normal y valores

de PSA comprendidos entre 4 y 10 ng/ml. Entre estos intervalos de PSA, la probabilidad de presentar un cáncer de próstata con un cociente de PSA libre/total $<0,10$ resultó ser del 56% mientras que este porcentaje bajó al 8% si el cociente de PSA libre/total era $>0,25$ ^(69,70).

Existen tres formas principales de PSA libre:

a) PSA benigno o BPSA: sintetizado por la zona transicional prostática y se asocia con el desarrollo de la hiperplasia benigna de próstata pudiendo llegar a representar hasta el 60% del PSA libre de varones con hiperplasia benigna de próstata.

b) PSA intacto o iPSA: PSA inactivo enzimáticamente y que se origina del procesado del PSA de forma incompleta.

c) Pro-PSA (-7proPSA, -4proPSA, -2proPSA): formas precursoras implicadas tras la fragmentación y procesamiento incompleto por la calicreína humana 2. Aumentan en pacientes con cáncer prostático y presentan resultados controvertidos en la mejora de detección de cáncer de próstata en relación con el PSA total.

2) PSA complejo: representa el PSA unido a proteínas (aproximadamente 90% unido a la α -1-antitripsina, 5-10% unido a la α -2-macroglobulina y 1-2% unido a la antitripsina α -1). En la práctica, el PSA complejo comprende solo el PSA unido a proteínas inmunodetectables que resultan ser la antitripsina α 1 y antitripsina α 1.

-Velocidad de PSA:

Se considera que varones con cáncer de próstata, presentan un incremento mayor de niveles de PSA en los años anteriores al diagnóstico en relación con los hombres que no lo padecen. La velocidad de PSA es definida como el aumento absoluto de PSA al año y es medido en ng/ml/año. De esta manera, para aumentos de PSA $\geq 0,75$ ng/ml/año, se ha observado que presentan mayor probabilidad de padecer cáncer de próstata⁽⁷¹⁾. Sin embargo, dada la gran variabilidad y factores que puedan influir en la determinación, las

guías europeas, en el momento actual, no le aportan mayor utilidad en el diagnóstico y cribado que la propia medición aislada de PSA⁽²⁵⁾.

-Densidad de PSA:

Es la relación del PSA con el volumen glandular prostático determinado mediante medición ecográfica. Cuanto mayor sea este valor, mayor es la probabilidad de que se presente un tumor y este sea clínicamente significativo. De esta modo, existen ciertos protocolos de vigilancia activa (VA) que solo admiten a pacientes que presenten densidad PSA (PSAd) $<0,15\text{ng/ml/cc}$ entre sus criterios de inclusión.

Aún con estas combinaciones, la rentabilidad del PSA junto con tacto rectal es escasa existiendo interés en encontrar nuevos biomarcadores o test que aumenten la especificidad del PSA de cara a detectar tumores en fases localizadas y pudiendo evitar o al menos disminuir la realización de biopsias no necesarias.

1.1.4.3 TACTO RECTAL

El tacto rectal junto con el PSA, resultan las herramientas diagnósticas habituales disponibles por el médico para indicar la necesidad de realizar una biopsia, con el fin de descartar un posible cáncer de próstata. En la exploración prostática transrectal, se valorará el tono del esfínter anal y debería palpase todo el recto inferior con el fin de descartar hemorroides, pólipos o fístulas. La exploración de la próstata mostrará la protrusión que esta genera sobre la cara anterior rectal siendo accesible a la palpación la zona periférica. Resulta de especial importancia la valoración de la forma, consistencia, movilidad así como la estimación de su posible volumen.

Los tumores resultan palpables cuando presentan tamaños mayores a 0,2cc y estén accesibles a la exploración dentro de la zona periférica. En estos casos, suelen presentarse como nodulaciones de consistencia dura debiendo

diferenciarse de otras áreas firmes parecidas como son las producidas por cálculos prostáticos, prostatitis granulomatosas o nodulaciones por tuberculosis. Se estima que aproximadamente el 18% de los tumores de próstata son diagnosticados por los hallazgos patológicos del tacto rectal independientemente de los niveles de PSA⁽⁷²⁾. Del mismo modo, los hallazgos de un tacto rectal patológico predicen una mayor probabilidad de presentar tumores más agresivos y con valores de Gleason más elevados^(73,74).

1.1.5. CRIBADO

Desde la aparición hace más de 30 años del PSA, su uso se ha generalizado de tal manera que se ha convertido, junto con el tacto rectal, en la piedra angular para el diagnóstico, cribado y seguimiento del cáncer de próstata. La utilización del PSA como marcador de cáncer de próstata, ha revolucionado el diagnóstico de esta enfermedad pero, como se valoró previamente, su especificidad para el cribado es cuestionable. Es por ello que existe interés por el desarrollo de nuevos biomarcadores que resulten más específicos y eviten la realización de biopsias innecesarias.

Los criterios para la realización de un programa de cribado o detección precoz, requieren que la enfermedad presente una alta prevalencia, largo periodo de latencia, resulte asintomática de inicio y sea detectable mediante pruebas diagnósticas sencillas, accesibles y con baja morbilidad. Sus objetivos son reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida del paciente afecto.

En general, se describen dos tipos de cribado, el cribado poblacional o sistemático y el cribado oportunista. El cribado poblacional es el realizado sobre varones que están asintomáticos pero en riesgo de presentar al enfermedad y es generalmente iniciado por las instituciones sanitarias. El cribado oportunista conlleva la búsqueda de casos individuales y es el iniciado por el propio paciente o su médico.

El uso generalizado del PSA, resultó en un drástico aumento de la incidencia de cáncer de próstata, especialmente en fase localizada. Esto ha llegado a producir un posible sobrediagnóstico y posterior sobretratamiento de tumores indolentes que no llegarían a producir ningún compromiso vital sobre el varón a lo largo de su vida. Es por ello que se ha cuestionado en valor del PSA como método de cribado existiendo múltiples instituciones que se han manifestado en contra del cribado del cáncer de próstata mediante PSA. En España, a fecha de 2017, no existe ninguna recomendación a favor de la realización de cribado poblacional del cáncer de próstata desde las instituciones sanitarias⁽⁷⁵⁾. La EAU desaconseja el cribado poblacional de forma sistemática, debiendo informar de los pros y los contras del uso del PSA en el cribado a los pacientes que lo soliciten⁽²⁵⁾. La US Task Force emitió en el año 2012, una recomendación en contra de la realización de cribado poblacional mediante PSA para la detección del cáncer de próstata⁽⁷⁶⁾. Sin embargo, esta recomendación ha sido modificada, resultando actualmente similar a las recomendaciones realizadas por la EAU para los paciente entre 55 y 69 años pero mostrándose aún en contra de su realización en varones mayores de 70 años⁽⁷⁷⁾.

Existen dos importantes estudios publicados en los que se evalúa la rentabilidad del cribado precoz mediante PSA en diagnóstico del cáncer de próstata. Estos son el PLCO (Prostate, Lung, Colorrectal and Ovarian Screening Trial)⁽⁷⁸⁾ y el ERSPC (European Randomized Study of Screening Prostate Cancer)⁽⁷⁹⁾.

Los datos publicados por el estudio Europeo ERSPC⁽⁷⁹⁾ tras un seguimiento de 13 años mejoraron los resultados a favor del cribado respecto a los publicados inicialmente a los 9 y 11 años del inicio del mismo. En este estudio, con un seguimiento de 13 años en un total de 162.388 varones con edades entre los 55 y los 69 años, demostró que el cribado mediante PSA en comparación con su no realización, presentaba una reducción relativa del riesgo de fallecer por cáncer de próstata del 21%. Con estos datos, 781 varones

deben ser cribados y 27 casos tratados para prevenir una muerte por cáncer de próstata.

En el caso del estudio americano PLCO⁽⁷⁸⁾, se aleatorizaron un total de 76693 varones y compararon los resultados del cribado con PSA para el diagnóstico de cáncer de próstata entre otros tumores. En este caso, no se ha demostrado una reducción de la mortalidad encontrando tras 13 años de seguimiento un total de 50 muertes en el grupo cribado frente a 44 fallecimientos del grupo control. Sin embargo, aún contando con un importante reclutamiento, este estudio ha sido criticado por la presencia de una alta contaminación del brazo control ya que más del 80% de participantes del grupo control se habían realizado al menos una determinación de PSA durante el estudio, siendo en más del 50% de los casos realizadas en el último año. Esto podría limitar el poder estadístico del mismo reduciendo la capacidad de discriminación entre los grupos.

Aún con los condicionantes y diseños propios de cada estudio, los resultados que se obtienen de los mismos son muy discordantes en relación a prevención de mortalidad a largo plazo. Sin embargo, lo que si se ha visto en ambos estudios, es el aumento significativo de los casos diagnosticados dentro del grupo de cribado con un beneficio escaso o moderado a expensas de los efectos secundarios del mismo. Esto puede implicar un posible sobrediagnóstico y sobretratamiento de muchos tumores que no llegarán a presentar un compromiso vital en el paciente motivo por el cual queda en duda si un programa de detección precoz basado en el PSA es clínicamente eficiente o no para el paciente existiendo disparidad en la recomendación del mismo por las diferentes instituciones sanitarias a nivel mundial.

1.1.6 ESTADIOS CLÍNICOS E HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tras la confirmación histopatológica de un cáncer de próstata en las muestras de la biopsia prostática y la realización de pruebas de imagen o estudios de extensión en los casos que se consideren oportunos, se procede a la clasificación de los pacientes según el sistema TNM. Este sistema clasifica al paciente según:

T: extensión del tumor.

N: diseminación a los ganglios linfáticos regionales.

M: metástasis en otros órganos diferentes de los ganglios regionales.

La clasificación TNM en el cáncer de próstata presentó una actualización en el año 2016⁽⁸⁰⁾. En esta se diferencia la clasificación clínica (cTNM) de la clasificación patológica (pTNM). De este modo, en la clasificación clínica (cTNM), se evalúa al paciente con cáncer de próstata según los hallazgos de la exploración física, biopsia, ecografía y pruebas complementarias mientras que la clasificación patológica (pTNM), se realiza con la muestra completa tras la cirugía. A continuación se presenta la clasificación TNM del cáncer de próstata de la 8ª edición (Tabla 6):

Tabla 6. Clasificación TNM 8ª edición ⁽⁸⁰⁾	
T	Tumor Primario
Tx	No puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente, no palpable.
1 ^a	Tumor como hallazgo histológico fortuito en el 5% o menos del tejido reseado
1b	Tumor como hallazgo histológico fortuito en más del 5% del tejido reseado
1c	Tumor identificado por una biopsia por punción
T2	Tumor palpable y limitado a la próstata
2 ^a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
2c	El tumor afecta a ambos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
3 ^a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida afectación microscópica del cuello de la vejiga
3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales.
T4	El tumor invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

Tabla 6. (continuación).

N	Ganglios locorregionales^b
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales
M	Metástasis a distancia^c
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
1a	Ganglios linfáticos no regionales
1b	Hueso(s)
1c	Otros focos con o sin metástasis óseas

a La invasión exclusiva de la cápsula prostática, pero no más allá de la misma, no se clasifica como T3 sino como T2.

b Las metástasis no mayores de 0,2cm pueden designarse como pNmi. Los estadios T2a-c solo existen para la clasificación clínica (cT2). En los casos de estadios patológicos pT2, deja de subclasificarse en a, b o c existiendo sólo pT2 según la última clasificación TNM.

c Cuando hay más de un sitio metastásico, se debe clasificar según el presente por el de la categoría más avanzada.

Del mismo modo que en la clasificación anterior, resulta de gran utilidad la clasificación según los grupos de riesgo de la EAU y que deriva a su vez de la clasificación inicial D'Amico⁽⁸¹⁾. El modelo de estratificación por grupos de riesgo, es utilizado para valorar el riesgo de recidiva y poder plantear las opciones de tratamiento más adecuados en los pacientes con cáncer de próstata en fase localizada. Clasifica a un paciente según los principales elementos pronósticos de puntuación Gleason, PSA y estadio T en:

Tabla 7. Grupos de riesgo para recurrencia bioquímica según la EAU⁽²⁵⁾.

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
Definición	PSA < 10 ng/ml y Gleason < 7 y cT1-cT2a	PSA 10-20 ng/ml o Gleason 7 o cT2b	PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7 o cT2c	Cualquier PSA y/o cualquier Gleason y cT3,cT4 o cN+
	Localizado			Localmente avanzado

Existen clasificaciones en los que diferencian a su vez a los pacientes del grupo de bajo riesgo en dos subgrupos; los de bajo riesgo y los de muy bajo riesgo. Los pacientes de muy bajo riesgo serán clasificados en este grupo si presentan estadio clínico T1c, Gleason ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml; afectación de menos de 3 cilindros de la biopsia con menos del 50% de afectación por cáncer en cada cilindro y PSAd < 0,15 ng/ml/cc⁽⁸²⁾. Estos criterios derivan principalmente de las apreciaciones realizadas por Epstein de lesiones insignificantes⁽⁸³⁾. Los pacientes del grupo de bajo riesgo serán todos aquellos del grupo a excepción de aquellos pacientes con las anteriores características de los de muy bajo riesgo.

Del mismo modo, pacientes del grupo de riesgo intermedio, pueden ser divididos entre los de pronóstico favorable y desfavorable⁽⁸⁴⁾. Son clasificados según los niveles de PSA y la nueva clasificación de grupos de Gleason adoptada por la WHO⁽⁸⁾ en:

-Pacientes del grupo intermedio de pronóstico favorable: serían los del grupo I de Gleason (Gleason 6; 3+3) con PSA entre 10 y 20 ng/ml o los del grupo Gleason II (Gleason 7; 3+4) con PSA < 10 ng/ml.

-Pacientes del grupo intermedio de pronóstico desfavorable: serían los del grupo III de Gleason (Gleason 7; 4+3) con PSA < 20 ng/ml o los del grupo Gleason II (Gleason 7; 3+4) con PSA entre 10-20 ng/ml o cT2b-c.

Las opciones de tratamiento en el cáncer de próstata están determinadas según la localización y estadio clínico en el momento en el que se presente la enfermedad así como del comportamiento y respuesta a los tratamientos a lo largo del tiempo. De este modo, un paciente detectado de forma precoz y que es sometido a un tratamiento con intención curativa, es probable que logre su sanación. Sin embargo, la presencia de una posterior elevación progresiva de PSA después de un tratamiento con intención curativa, puede significar la recidiva y/o presencia de enfermedad metastásica cambiando el escenario clínico. La instauración de tratamiento de privación androgénica puede controlar la enfermedad pero llevará irremediamente a la entrada en fase de resistencia a castración con el posterior fallecimiento del paciente. De este modo, y según el estadio clínico, en el cáncer de próstata se diferencia de forma clara una fase de enfermedad localizada u organoconfinada, una de enfermedad metastásica y otra fase de resistencia a la castración (Figura 14).

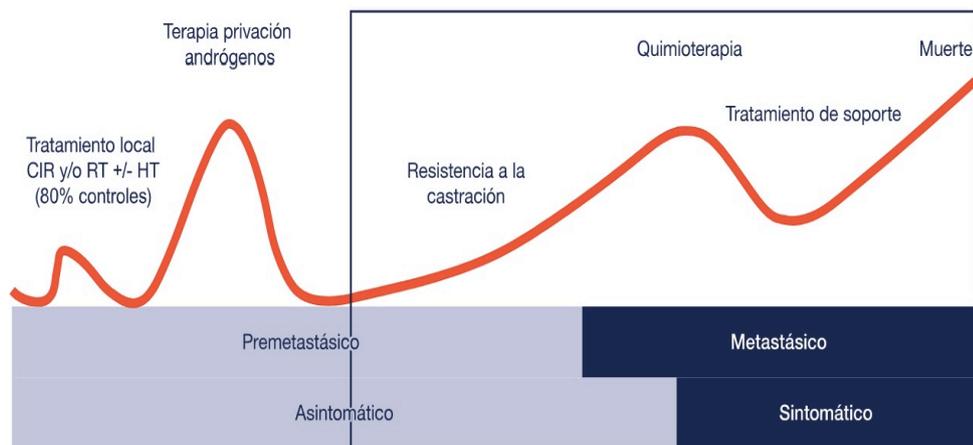


Figura 14. Evolución natural de valores de PSA según evolución del cáncer de próstata y sus correspondientes tratamientos. CIR: Cirugía; RT: Radioterapia; HT: Hormonoterapia. Línea roja: valores de PSA.

1.1.6.1 CÁNCER DE PRÓSTATA ORGANOCONFINADO

El cáncer de próstata en fase localizada (cT1-T2, No/Nx, M0/Mx), es la forma más frecuente de presentación desde la introducción y uso sistematizado del PSA para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. En el momento actual, supone aproximadamente el 90% de los nuevos diagnósticos de cáncer de próstata en nuestro medio⁽¹²⁾. La clasificación de los pacientes en grupos de riesgo según valores de PSA, estadio clínico, grado o grupo Gleason, logra estandarizar los tratamientos y seguimiento de un mismo grupo de pacientes. Las opciones de tratamiento dependerán de la esperanza de vida, comorbilidades, grupos de riesgos y preferencias del paciente. De este modo, en el momento actual, existen múltiples opciones terapéuticas disponibles de los que, en muchos casos, presentan una eficacia oncológica equivalente pero efectos secundarios significativamente diferentes.

En los pacientes con cáncer de próstata de muy bajo riesgo y con el objetivo de evitar un posible sobretratamiento para estos pacientes, cada vez resulta una opción más extendida la vigilancia activa. Esta, intenta evitar los tratamientos de tumores indolentes e insignificantes, sin por ello perder la oportunidad de optar a la curación de los tratamientos con intención curativa en casos de progresión o por preferencias del paciente durante el seguimiento. En el momento actual y con ligeras diferencias según los protocolos adoptados en cada centro, los pacientes que entran en programas de vigilancia activa precisan de biopsias de seguimiento siendo recomendable la realización de la primera dentro del primer año del diagnóstico, junto con determinaciones seriadas de PSA y tacto rectal. Las EAU, en su actualización de 2017, recomienda para este grupo de pacientes la realización de una resonancia magnética previa a la biopsia de confirmación⁽²⁵⁾. Sin embargo, su realización de modo exclusivo, no es suficiente en el momento actual para evitar las biopsias de seguimiento en los programas de vigilancia activa⁽⁸⁵⁾ estando aún pendientes criterios que validen la posible progresión. Con esta estrategia, solo serían tratados aquellos pacientes en los que se confirme posteriormente una progresión hacia una

enfermedad con características más agresivas saliendo fuera de los criterios de tumores de muy bajo riesgo.

La actitud expectante resulta una postura diferente a la vigilancia activa. Esta opción es aceptada en ciertos pacientes dada la observación de que el cáncer de próstata evoluciona de una manera lenta y resulta frecuentemente diagnosticado en ancianos. En estos, existe una elevada probabilidad de presentar múltiples comorbilidades y una elevada mortalidad competitiva unido a esperanza de vida limitada. Esto no excluye la abstención de cuidados ya que se acepta un tratamiento conservador en caso de progresión local o sistémica.

Entre el resto de opciones de tratamiento con intención curativa, destaca la prostatectomía radical. Durante la intervención se va a extirpar la totalidad de la próstata junto con las vesículas seminales y los cabos de ambos conductos deferentes. Del mismo modo, se realizará una linfadenectomía ileobturatriz ampliada bilateral en los casos de neoplasias de alto riesgo o en aquellos tumores en los que exista una probabilidad superior al 5% de presentar ganglios positivos según los nomogramas de Briganti, MSKCC o Roach)^(25,86).

La primera prostatectomía radical fue realizada a principios del siglo XX por Young por vía perineal⁽⁸⁷⁾. Posteriormente Millin y Memmelaar describieron el abordaje abierto retropúbico⁽⁸⁸⁾ siendo la técnica perfeccionada por Walsh con la descripción de las bandeletas neurovasculares⁽⁸⁹⁾. No es hasta el año 1991 en la se realiza con éxito la primera prostatectomía radical laparoscópica por Schuessler⁽⁹⁰⁾ y en el año 2001 la primera prostatectomía radical robótica. Ambas técnicas han sido ampliamente perfeccionadas y difundidas siendo en la actualidad un procedimiento altamente estandarizado en la práctica urológica.

En el momento actual, la prostatectomía radical resulta ser el único tratamiento que ha demostrado un beneficio en supervivencia global y

supervivencia cáncer específica en comparación con la actitud expectante en comparación con el resto de tratamientos disponibles según los resultados del ensayo SPCG-4⁽⁹¹⁾. Este ensayo demostró que la prostatectomía radical lograba disminuir el riesgo relativo de fallecimiento por cualquier causa, (HR=0,71; IC 95% 0,59-0,86) a 18 años, junto con el riesgo relativo de fallecimiento por cáncer de próstata, (HR=0,56; IC 95% 0,41-0,77). El número necesario para tratar (NNT), para prevenir una muerte por cáncer de próstata es de 4 con seguimiento a 18 años para varones con edades inferiores a 65 años⁽²⁵⁾. Posteriormente, el estudio PIVOT⁽⁹²⁾, no logró demostrar ningún beneficio en supervivencia global o supervivencia cáncer específica en relación con pacientes intervenidos de prostatectomía radical tras una mediana de seguimiento de 10 años. De este modo, la prostatectomía radical no redujo de forma significativa la mortalidad por cualquier causa en la serie global (HR =0.88; IC 95% 0.71-1.08) ni la mortalidad cáncer específica (HR =0.63; IC 95%, 0.36-1.09)⁽²⁵⁾. En los pacientes de riesgo intermedio, si que demostró reducción de la mortalidad por cualquier causa (HR =0.69; IC 95% 0.49-0.98). Debemos señalar que la población incluida por ambos ensayos resultaba significativamente diferente, presentando una proporción más elevada de pacientes con cáncer de riesgo intermedio y alto riesgo los del ensayo SPCG.

Otra opción de tratamiento tanto para el cáncer de próstata localizado como el localmente avanzado resulta ser la radioterapia de haz externo. Al contrario de lo observado previamente con la prostatectomía radical, hasta la fecha, no existe ningún trabajo publicado con suficiente magnitud en la que compare la eficacia de la radioterapia frente a la actitud expectante.

Desde sus orígenes, el empleo de radiaciones ionizantes se ha utilizado para el tratamiento de enfermedades malignas pero se acompañaba de una gran morbilidad hasta el refinamiento tecnológico observado en las últimas décadas. Esto permitió el desarrollo y optimización de técnicas de planificación de los campos de radiación con la mejoría de las técnicas de imagen, el software y la colimación. Con ellos se logra la mejora en la dirección, la adaptación al volumen de radiación y el aumento de dosis, sin exceder la tolerancia de los

tejidos circundantes, logrando así disminuir la morbilidad asociada al tratamiento.

La radioterapia va a focalizar un haz de radiación sobre la próstata y algunos de los tejidos circundantes. Con el objetivo de minimizar la lesión de tejidos circundantes se desarrolló la radioterapia conformacional 3D (3D-CRT) alrededor de los años 80. En la 3D-CRT, se utilizan las imágenes de la tomografía computerizada o resonancia magnética que son obtenidas del paciente inmobilizado en la posición de tratamiento. Estas son transferidas y reconstruidas con posterioridad en un programa informático en el que se intenta adaptar el campo de radiación a la imagen tridimensional obtenida, alterando los haces de radiación para lograr una focalización de la dosis en el tejido diana a tratar. Posteriormente a esta, se desarrolló en la década de los 90 la radioterapia de intensidad modulara (IMRT). Esta permite la focalización de dosis sobre campos geométricos complejos no uniformes al modificar el haz de radiación. Otra década más tarde, sobre el año 2000, surgió la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) con el mismo objetivo. El aporte de IGRT sobre la IMRT, radica en la verificación exacta de la posición del órgano o campo a radiar previa a cada sesión de tratamiento. Así se evita la posible interferencia que pudiera tener el llenado vesical o rectal en la posición de la próstata en ese día concreto respecto a la prevista en la planificación de los días anteriores.

La dosis total a administrar es distribuida entre varias sesiones diarias con duraciones de tratamiento entorno a los 2-3 meses salvo con esquemas de hipofraccionamiento. En estos últimos, se utilizan dosis diarias mayores acortando la duración total del tratamiento. Se ha observado que la dosis total a administrar es un factor determinante en el control bioquímico del cáncer de próstata siendo las dosis habituales de tratamiento las que conforman dosis totales entre los 70-76 Gy, pero dosis de entre 76-80Gy o más han mostrado mejorar el control de la enfermedad. De este modo, en los pacientes del grupo de riesgo intermedio se proponen tratamientos de 76-80Gy y en el caso de pacientes de alto riesgo, IMRT con escalada de dosis e irradiación de cadenas ganglionares⁽²⁵⁾. La aplicación de IMRT con dosis de 81 Gy ha mostrado una

supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 8 años del 85%, 76% y 72% para los grupos de pacientes de riesgo favorable, intermedio y desfavorable respectivamente según la definición de la ASTRO⁽⁹³⁾. En caso de enfermedad limitada al órgano, la IMRT con dosis de 86,4 Gy logra una respuesta sin recidiva de PSA a los 5 años del 98%, 85% y 70% en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente⁽⁹⁴⁾.

Diversos estudios han demostrado un beneficio en supervivencia en la combinación de tratamiento hormonal asociado al tratamiento con radioterapia. De este modo, el tratamiento hormonal durante 6 meses en pacientes del grupo de riesgo intermedio, ofrece una supervivencia global a los 7 años de un 13% mayor respecto a la radioterapia como tratamiento en monoterapia. En el caso de pacientes de alto riesgo, la asociación de tratamiento hormonal durante 2 o 3 años a la radioterapia ofrece una mayor supervivencia global en comparación con los que recibieron tratamiento hormonal durante solo 6 meses⁽⁹⁵⁾.

Los efectos secundarios del tratamiento con radioterapia se clasifican en toxicidad aguda y tardía. En estos casos se verán afectadas las funciones urinarias, intestinales y sexuales y son diferentes a los observados con la prostatectomía radical. La toxicidad aguda se presenta durante el tratamiento y hasta los 3-6 meses finalizado este. Incluye cuadros de diarrea, rectoragia, disuria, polaquiuria, urgencia, hematuria o dolor pélvico. Los efectos tardíos pueden verse como proctitis crónicas, hematuria de repetición, estenosis de uretra o disuria con capacidad vesical disminuida. Además, al contrario que en la prostatectomía radical, el impacto sobre la esfera sexual ocurre de forma tardía en el 35-40% de los pacientes si eran potentes antes del tratamiento. Por último, se ha encontrado que el tratamiento previo con radioterapia aumenta el riesgo de desarrollar segundas neoplasias secundarias describiéndose un riesgo relativo de 1,7 para cáncer de recto y de 2,34 para cáncer de vejiga según algunos trabajos⁽⁹⁶⁾.

La braquiterapia es una modalidad de tratamiento radioterápico para el cáncer de próstata mínimamente invasivo que se caracteriza por la colocación de semillas radiactivas mediante control ecográfico de forma transperineal. Los pacientes candidatos deberán cumplir los requisitos de próstatas menores de 50cc con IPSS ≤ 12 , en neoplasias de bajo riesgo Gleason 6 con afectación de menos del 50% del total de los cilindros aceptándose también Gleason 7 (3+4) si la afectación es de menos del 33% del total de los cilindros⁽⁹⁷⁾.

Hasta la fecha, no existen estudios randomizados que comparen la braquiterapia con otros tratamientos curativos. Los artículos demuestran una supervivencia libre de recurrencia en pacientes con neoplasias Gleason 6 del 71-93% a los 5 años y del 65-85% a los 10 años⁽²⁵⁾. En relación con los efectos secundarios, algunos pacientes presentan elevada morbilidad tras la técnica pudiendo presentar retención urinaria hasta en el 22% de los casos e incontinencia urinaria en el 19% de los casos⁽⁹⁸⁾ aunque la toxicidad grado III es menor del 5%⁽²⁵⁾.

1.1.6.2 CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

En el momento actual, la presencia de enfermedad metastásica de debut se observa en el 3,83% de los pacientes en nuestro país según los datos del Registro Nacional de Cáncer de Próstata de 2010⁽¹²⁾. Sin embargo, gran parte del total de los paciente metastásicos, procederán del fracaso y recurrencia de tratamientos previos con intención curativa en la que se objetiva un progresivo aumento de PSA y evidencia posterior de enfermedad metastásica por pruebas de imagen. Alrededor del 20% de los pacientes, tendrán una recurrencia de su enfermedad progresando en algunos casos a un estado de enfermedad sistémica metastásica⁽⁹⁹⁾.

De forma general, la enfermedad metastásica debe diferenciarse en función de la localización y número de metástasis. En caso de enfermedad ganglionar de forma exclusiva (M1a), suele implicar de forma habitual, enfermedad con mejor pronóstico en comparación con otros focos metastásicos. En caso de afectación ósea exclusiva (M1b), suele tener predilección por el esqueleto axial. De este modo, pacientes con más de 3 metástasis óseas implican alta carga tumoral. En caso de enfermedad metastásica visceral (M1c), el pronóstico es peor al implicar enfermedad con alta carga tumoral.

El tratamiento habitual del paciente con cáncer de próstata metastásico ha consistido en el tratamiento de privación de andrógenos. La testosterona resulta ser el principal andrógeno circulante y aproximadamente el 90-95% de ella va a ser producida por las células de Leydig de los testículos mientras que el otro 5-10% será sintetizado por las glándulas suprarrenales. Solo la testosterona libre va a ser capaz de entrar en las células prostáticas y convertirse en dihidrotestosterona. La dihidrotestosterona se une con una proteína receptora citoplasmática, regulando la transcripción, proliferación, crecimiento y función de las células prostáticas^(100,101). La producción fisiológica testicular de testosterona se ve mediada por la hormona hipofisaria liberadora de las gonadotropinas o LHRH, que estimula la hormona estimuladora del folículo o

FSH y la hormona luteinizante o LH, las cuales a su vez, mediarán en la producción testicular de andrógenos por las células de Leydig (Figura 15).

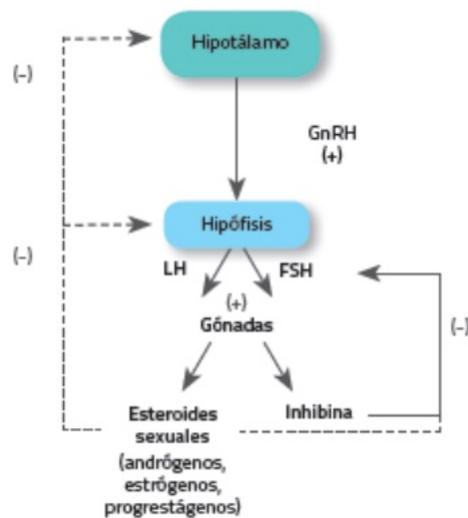


Figura 15. Regulación de la síntesis de andrógenos a lo largo del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal.

De esta forma, la supresión o disminución de niveles de testosterona resulta una vía útil en el tratamiento frente a las células prostáticas tumorales. La castración puede ser lograda mediante procesos quirúrgicos (orquiectomía bilateral) o farmacológicos, principalmente mediante el uso de análogos de LHRH y antiandrógenos, al modificar la función fisiológica del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal sobre los andrógenos.

Para considerar a un paciente adecuadamente castrado, resulta necesario que presente unos niveles de testosterona inferiores a 50ng/dl (<1,7 nmol/L). Aunque se haya aceptado este punto de corte por múltiples instituciones, se han comprobado respuestas más duraderas cuanto más bajos resultaran los niveles de testosterona presentes. De este modo, ciertos autores consideran que valores inferiores a 32 ng/dl presentaban respuestas más prolongadas al tratamiento⁽¹⁰²⁾. Otros autores, tras la utilización de métodos de valoración de niveles de testosterona más precisos como la quimioluminiscencia, consideran que un valor apropiado para considerar un paciente adecuadamente castrado

sería todo aquel $<20\text{ng/dl}$ ($<1\text{nmol/L}$) aunque hasta la fecha el valor admitido internacionalmente continua siendo de $<50\text{ ng/dl}$.

Resulta necesaria una monitorización de la respuesta al bloqueo androgénico ya que la magnitud y velocidad de respuesta se han correlacionado con la durabilidad del tratamiento del mismo. En este aspecto resulta también de especial interés el valor de PSA nadir que logra el paciente en tratamiento con deprivación androgénica. Se asume que una respuesta incompleta a la terapia de deprivación androgénica puede evidenciar una población más refractaria al tratamiento a esta deprivación. Se ha visto que niveles de PSA nadir $\leq 0,2\text{ ng/ml}$ presentan una mediana de tratamiento de 75 meses en comparación con aquellos en los que el PSA nadir se encuentre entre $0,2$ y 4 ng/ml con mediana en tratamiento de 44 meses y los que no llegan a PSA nadir $<4\text{ ng/ml}$ con mediana de 13 meses⁽¹⁰³⁾.

La orquiectomía bilateral fue utilizada ampliamente como método rápido, seguro y eficaz para lograr unos niveles de castración permanentes en pacientes con cáncer de próstata metastásicos. Sin embargo, la castración farmacológica ha sustituido en la práctica clínica diaria a la castración quirúrgica principalmente debido al impacto psicológico, estético e irreversibilidad del proceso. Es por ello que han surgido diferentes variaciones técnicas, siendo la orquiectomía subalbugínea bilateral el método más extendido. Sin embargo, continúan describiéndose variaciones técnicas con el mismo fin como resulta ser la orquiectomía con conservación de epidídimo con el fin de evitar el impacto psicológico y garantizar la total ausencia de parénquima testicular remanente⁽¹⁰⁴⁾.

La orquiectomía bilateral logra una rápida y mantenida disminución de los niveles circulantes de testosterona en comparación con la castración farmacológica mediante el uso de análogos de la LHRH. Se ha comprobado que los niveles de testosterona disminuyen hasta los valores nadir, en las primeras 8-9 horas tras la cirugía⁽¹⁰⁵⁾. Por este motivo es el tratamiento de elección, junto con los antagonistas de la LHRH, en los pacientes con compresión medular metastásica abrupta, al lograr una remisión rápida de los

niveles de testosterona y evitando el “fenómeno flare” asociado a los análogos de la LHRH⁽²⁵⁾. Del mismo modo, se ha comprobado que pacientes en los que se logró una castración quirúrgica, presentaban niveles más bajos de testosterona y en rangos de castración en mayor porcentaje de casos, que el grupo de pacientes con castración farmacológica con análogos de la LHRH^(106,107). Sin embargo, dado el gran impacto psicológico y estético sobre los pacientes, junto con la imposibilidad de realizar un tratamiento de deprivación intermitente, han relegado en muchos casos esta opción en favor de la castración farmacológica.

En relación con la castración farmacológica, la disminución de testosterona puede ser inducida a diferentes niveles del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. La forma más extendida es mediante el uso de los análogos de la LHRH.

En el momento actual existen varios análogos de la LHRH disponibles, presentando pautas de duración y modos de administración diferentes entre sí. Estos son la goserelina, buserelina, leuprorelina, triptorelina e histrelina. Inicialmente van a estimular la hipófisis produciendo un pico de testosterona conocido como “fenómeno flare” para, posteriormente, frenar la secreción de FSH y LH mediante fenómenos de regulación a la baja de los receptores y por tanto acabar disminuyendo los niveles de hormonas hipofisarias LH y FSH así los niveles de testosterona. Con el objetivo de evitar el “efecto flare” o de llamarada, se recomienda el uso concomitante con antiandrógenos debiendo iniciarse unos 7 días antes del análogo de la LHRH si el paciente está sintomático por la enfermedad o antes si está asintomático, recomendando mantenerlos durante 4 semanas en caso de no considerar necesario un bloqueo androgénico completo⁽²⁵⁾. Se estima que los niveles de castración serán logrados en el plazo aproximado de 2-4 semanas en el 85-90% de los pacientes⁽¹⁰⁸⁾.

El uso de estos fármacos está asociado con multitud de cambios y efectos secundarios sobre el organismo. De este modo, la presencia de sofocos, labilidad emocional, disfunción eréctil, obesidad, pérdida de masa muscular,

osteoporosis, alteraciones lipídicas, resistencia a la insulina, diabetes y enfermedades cardiovasculares pueden ser consecuencia o sufrir una descompensación de manera secundaria debido al tratamiento.

Otros fármacos desarrollados con el mismo objetivo resultan ser los antagonistas de la LHRH. Al contrario que con los análogos de la LHRH, los antagonistas van a producir una unión inmediata a los receptores de la LH y FSH disminuyendo así rápidamente los niveles de testosterona. En el momento actual, el único antagonista de LHRH seguro y aprobado tras resolver los problemas iniciales de reacciones anafilácticas y locales sobre el sitio de punción de entre otros antagonistas, resulta ser degarelix. Gracias a su mecanismo de acción, no se va a producir un “efecto flare” y logra niveles de castración a partir del tercer día desde su administración⁽¹⁰⁹⁾. Del mismo modo, se ha comprobado que degarelix aporta una mejora sintomática mayor en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior en comparación con el producido con goserelina junto a bicalutamida medido a través del cuestionario IPSS⁽¹¹⁰⁾. Degarelix ha demostrado presentar una eficacia similar a la de los análogos de LHRH leuprorelina y goserelina⁽¹¹¹⁾.

Los antiandrógenos resultan ser otro tratamiento empleado en los pacientes con cáncer de próstata metastásicos. Van a logra el bloqueo de receptores intracelulares de andrógenos de las células prostáticas al competir con la testosterona y la dihidrotestosterona impidiendo el crecimiento y causando apoptosis⁽¹¹²⁾. Se ha demostrado que la monoterapia con antiandrógenos es menos efectiva la que obtenida con los análogos de la LHRH. En el momento actual, su papel principal se encuentra en la administración de antiandrógenos previa al tratamiento con análogos de la LHRH con el fin de evitar el “fenómeno flare” así como en los casos en los que se quiera obtener un bloqueo androgénico completo. Este se caracteriza por un aumento de supervivencia del 5% a los 5 años, respecto al tratamiento con análogos en monoterapia, aunque con un aumento de efectos secundarios derivados del tratamiento⁽¹¹³⁾. Otro aspecto de interés de los antiandrógenos, aunque ya fuera del cáncer metastásico resulta la asociación de bicalutamida 150mg durante 2

años al tratamiento de radioterapia de rescate tras fracaso de la prostatectomía radical. Estudios recientes demuestran un incremento de supervivencia que resulta estadísticamente significativo en comparación con la administración de radioterapia de rescate como monoterapia⁽¹¹⁴⁾. Sin embargo, este estudio fue diseñado antes de existir el uso extendido de los análogos de LHRH, momento en el que los antiandrógenos eran una de las principales armas terapéuticas.

Los antiandrógenos se clasifican en esteroideos y no esteroideos siendo estos últimos los más utilizados. Los antiandrógenos esteroideos logran bloquear los receptores androgénicos a nivel periférico y presentan además un efecto progestágeno. Esto hace que acaben inhibiendo la liberación de LH y FSH y así disminuyen también los niveles de testosterona. Estos son el acetato de ciproterona, el acetato de megestrol y el acetato de medroxiprogesterona. Los antiandrógenos no esteroideos, compiten únicamente con los andrógenos a nivel del receptor por lo que no logran mermar las concentraciones de testosterona. Estos son bicalutamida, nilutamida y flutamida. Los principales efectos secundarios del uso de antiandrógenos son la aparición de ginecomastia, mastodinia, sofocos y toxicidad hepática. Estos resultan diferentes a los observados con los análogos de LHRH.

En los últimos años, se publicaron resultados de 3 ensayos clínicos que evaluaban el papel de la adición de quimioterapia con docetaxel (75mg/m² cada 3 semanas) al tratamiento convencional de deprivación androgénica, en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-sensible. Estos son los ensayos GETUG-AFU 15^(115,116), STAMPEDE⁽¹¹⁷⁾ y CHAARTED^(118,119). Cada ensayo presentó ligeras diferencias entre sí, pero de forma general, se puede afirmar que, tras la publicación de los resultados a largo plazo, el ensayo CHAARTED⁽¹¹⁹⁾ evidenció un incremento en supervivencia con la adición de docetaxel a la hormonoterapia en los pacientes con alta carga de enfermedad, no objetivando diferencias en supervivencia en los pacientes con baja carga en comparación con la hormonoterapia en monoterapia. El ensayo definiría alta carga a aquellos pacientes con metástasis viscerales o 4 o más metástasis óseas precisando que una de ellas se encontraran fuera del esqueleto axial y de la

pelvis ósea. Sin embargo, aún con los resultados previos, el ensayo GETUG-AFU 15⁽¹¹⁵⁾ no logró encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a la adición de docetaxel, sólo añadiendo toxicidad asociada. En el caso del ensayo STAMPEDE⁽¹¹⁷⁾, se demostró un beneficio en supervivencia estadísticamente significativo pendiente de la determinación de diferencias según la localización y la carga de enfermedad.

Estos resultados hicieron que las Guías Europeas de Urología, en su actualización de marzo de 2016, se adelantaran a recomendar la administración de docetaxel junto con terapia de deprivación androgénica en aquellos pacientes con cáncer de próstata metastásicos de debut y que fueran capaces de sobrellevar el tratamiento quimioterápico⁽²⁵⁾. Sin embargo, aunque se ha demostrado un beneficio clínico significativo en alguno de los ensayos, posiblemente éstas deberían precisar cuáles son los pacientes en los que puede haber un beneficio más significativo clasificando según localización y carga de enfermedad sin realizar una recomendación genérica como la planteada en el momento de la revisión por las guías europeas. A esto se debe añadir los 3 ensayos clínicos coincidieron en la toxicidad atribuida a docetaxel encontrando episodios de neutropenia grado 3-4 en el 12-15% de los casos, neutropenias febriles en el 6-12% de los casos. Es por tanto, un tratamiento no exento de riesgos asociados, también a los derivados de la enfermedad y hormonoterapia. Resulta preciso una mejor identificación del perfil de pacientes que más se benefician de ello, siendo probablemente los de alta carga de enfermedad. Esto ha llevado a que las guías europeas de urología del cáncer de próstata en ulteriores revisiones retiraran la recomendación inicialmente propuesta de administrar docetaxel a todos los pacientes metastásico.

Tras estas controversias, se han publicado hace escasos años los resultados de otros ensayos clínicos fase III en los que se valora el beneficio del acetato de abiraterona con prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-sensible. Estos son, el ensayo LATITUDE⁽¹²⁰⁾ y el STAMPEDE⁽¹²¹⁾.

El ensayo LATITUDE⁽¹²⁰⁾, es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que compara el posible beneficio de la adición de acetato de abiraterona 1000mg y prednisona 5mg con terapia de deprivación androgénica convencional frente a la terapia de deprivación androgénica convencional en monoterapia en pacientes con cáncer de próstata metastásicos de debut y de alto riesgo. Según el ensayo, para considerar a un paciente con cáncer de próstata metastásico de alto riesgo debía cumplir 2 de las siguientes 3 características. Presentar un cáncer de próstata Gleason ≥ 8 ; presentar metástasis viscerales o tener 3 o más metástasis óseas en el momento del diagnóstico. Los resultados de los análisis intermedios, con un seguimiento medio de 30,4 meses, objetivaron una reducción de riesgo de muerte del 38%; (HR=0,62; IC 95% 0,51-0,76; $p < 0,001$) y una reducción de la supervivencia libre de progresión radiológica del 53%; (HR=0,47; IC 95% 0,39-0,55; $p < 0,001$) así como un beneficio en todos los objetivos secundarios para los pacientes en los que se asociaba acetato de abiraterona. Además, para los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona y prednisona, se evidenció un muy ligero aumento de toxicidad a expensas sobre todo de hipertensión arterial, hipopotasemia y aumento de transaminasas. Ante estos hallazgos intermedios, se retiró el enmascaramiento del estudio y se permitió el cruce de los pacientes que estaban recibiendo deprivación androgénica en monoterapia al brazo de acetato de abiraterona dado el beneficio clínico obtenido.

En el ensayo STAMPEDE⁽¹²¹⁾, con algunas diferencias en el perfil de pacientes en comparación con los observados en el ensayo LATITUDE, se valoró también el beneficio de la adición de acetato de abiraterona 1000mg y prednisona 5mg frente a la terapia de deprivación androgénica. En este estudio, se incluyeron a pacientes con enfermedad de debut en los que se objetivaba afectación ganglionar, enfermedad metastásica y pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado que presentaran al menos 2 de los 3 siguientes criterios: cT3-T4; PSA > 40 ng/ml; Gleason ≥ 8 . En el caso del grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada, se asoció también tratamiento con radioterapia y esta también fue administrada en el 60% de los pacientes con enfermedad con afectación ganglionar. Del mismo modo, se incluyeron a pacientes con criterios de recidiva tras prostatectomía radical o radioterapia y

1 de los siguientes factores (PSA \geq 4 con PSA-DT <6 meses, PSA >20ng/ml, afectación ganglionar o enfermedad metastásica). Este último grupo supone aproximadamente un 5% del total de los pacientes de la serie. Resultando un estudio heterogéneo, la distribución de los pacientes era de un 52% con enfermedad metastásica, 20% enfermedad ganglionar evidente o indeterminada sin afectación metastásica y 28% ausencia de metástasis ni enfermedad ganglionar. Los resultados del estudio demostraron también que la adición de acetato de abiraterona al tratamiento convencional, suponía una reducción del riesgo de fallecimiento del 37%; (HR=0,63; IC 95% 0,52-0,75; p<0,0001) y que estos beneficios en supervivencia se mantenían tanto en el grupo de pacientes con cáncer de próstata metastásico, (HR=0,61; IC 95% 0,49-0,75) y los no metastásicos, (HR=0,75; IC 95% 0,48-1,18) debiendo resaltar que, en estos últimos, las diferencias no eran estadísticamente significativas en este análisis intermedio. Del mismo modo, los pacientes del grupo de tratamiento con acetato de abiraterona demostraron una reducción del 71% en la supervivencia libre de progresión (radiológica, bioquímica de PSA o clínica), (HR=0,29; IC 95% 0,25-0,34).

A la luz de estos resultados, es evidente que el tratamiento convencional de la enfermedad metastásica va a tener que cambiar, resultando así necesario una nueva reorganización de los tratamiento y posiblemente también de la clasificación de los pacientes metastásicos estando aún por determinar por futuros estudios.

1.1.6.3 CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

El cáncer de próstata en fase de resistencia a la castración, resulta la fase final de la enfermedad y va a llevar irremediabilmente al fallecimiento del paciente. Además, en esta fase, se aprecia una importante disminución de la calidad de vida de los pacientes sobre todo a expensas del dolor producido por las metástasis y suelen presentarse generalmente en pacientes mayores y con múltiples comorbilidades.

Como se ha valorado previamente, el cáncer de próstata es un tumor hormonosensible dependiente de la testosterona para su desarrollo y progresión. Sin embargo, a largo plazo, el tumor confiere diversos mecanismos para continuar progresando y así diseminarse a pesar de una adecuada supresión androgénica. De este modo, se objetivará una progresión bioquímica, radiológica o clínica a pesar de tener los niveles de testosterona en rangos de castración.

En el momento actual, el término que debemos utilizar para expresar esta fase, es el de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). Este incluye unos criterios muy determinados y que definen de una manera precisa esta última fase. De este modo, quedan ya obsoletos los términos de cáncer de próstata hormonorrefractario o cáncer de próstata andrógeno independiente, los cuales que eran utilizados cuando se realizaban segundas y terceras maniobras hormonales ante la falta de disponibilidad de los eficaces tratamientos actuales.

1.1.6.3.1 PREVALENCIA Y DEFINICIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

La prevalencia del CRPC en una población o su estimación, resulta variable según los datos de los trabajos publicados. Esto es debido a la variabilidad de criterios previos para definir esta fase de enfermedad, así como del tipo de población analizada. Del mismo modo, existen datos orientativos procedentes de estudios poblacionales y que se basan en medidas indirectas.

Un estudio británico, en el que se valoraron a 8678 pacientes castrados entre 1998 y 2008, objetivó que el 11,2% de los pacientes presentó elevaciones de PSA con un seguimiento medio de 5 años⁽¹²²⁾. Otro estudio de Reino Unido publicado en 2012 y según los datos aportados desde la base de datos de Atención Primaria, analizó 11600 pacientes castrados y valoró la aparición de incrementos sucesivos de PSA, así como la realización de maniobras secundarias hormonales. Con un periodo de seguimiento de 10 años, se estimó así una aparición de fase de resistencia a castración del 28% de la serie, con una incidencia de 8,3 casos por 100 personas/año en pacientes castrados, así como de 3,8 casos por 100 personas/año en todos los pacientes con cáncer de próstata⁽¹²³⁾. De este modo, se estima que entre el 10 y 20% de los varones castrados pasarán a la fase de resistencia a la castración en los siguientes 5 años⁽¹²⁴⁾. La edad media de los pacientes en los estudios revisados está alrededor de los 75 años^(123,125).

Un trabajo publicado en 2011 estimó que la incidencia en EEUU de pacientes con CRPC metastásico es de aproximadamente 35.000 casos⁽¹²⁶⁾ y otro trabajo basado en modelos de progresión dinámica estima que estas cifras aumenten hasta casi los 43.000 casos para 2020⁽¹²⁷⁾.

Respecto a la prevalencia de metástasis en el CRPC, según los datos disponibles, un estudio Japonés que contaba con 151 pacientes con CRPC objetivó mediante gammagrafía ósea al diagnóstico de esta fase de la enfermedad, que el 84% presentaban metástasis óseas⁽¹²⁸⁾. Así mismo, de los

pacientes sin metástasis óseas al diagnóstico de CRPC, se espera que aproximadamente el 33% de los mismos las desarrollen metástasis en los siguientes dos años⁽¹²⁴⁾.

En el momento actual, se define a un paciente con CRPC, a aquel que aún presentando adecuados niveles de castración (niveles de testosterona <50ng/dl o 1,7nmol/L) presenta:

- Tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas al menos una semana, con dos de ellas con incrementos del 50% sobre el nadir y siempre que este incremento dé lugar a un PSA mayor de 2 ng/ml.
- Progresión de lesiones óseas ≥ 2 en gammagrafía ósea o progresión de lesiones de tejidos blandos según los criterios de RECIST⁽¹²⁹⁾ (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Atendiendo a esta definición, nos encontraremos con pacientes con CRPC metastásicos o no metastásicos. Esta diferencia resulta de vital importancia dado que el pronóstico resulta significativamente diferente atendiendo a estos criterios así como la presencia de síntomas asociados a la enfermedad, la cual supedita también un pronóstico más desfavorable. De forma general, se describen varios escenarios diferentes en el CRPC en función del modo de extensión sin condicionar una secuencia temporal de la enfermedad. Estos son:

- El tumor progresa de forma local sin evidencia de metástasis.
- Elevación de PSA de forma progresiva sin encontrar enfermedad metastásica evidente.
- Presencia de afectación ganglionar sin evidencia de afectación visceral ni ósea.
- Afectación ósea con o sin afectación ganglionar pero no afectación visceral.
- Afectación visceral independientemente de las otras posible localizaciones.

1.1.6.3.2 SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Como hemos mencionado previamente, existen diferentes posibles poblaciones de pacientes con CRPC. Este aspecto resulta de especial importancia, sobre todo a la hora de diferenciar entre pacientes metastásicos y no metastásicos, así como la presencia de sintomatología asociada y las diferentes localizaciones de las metástasis.

Bajo esta distinción, y atendiendo a la definición del CRPC, existe una subpoblación de pacientes que son CRPC no metastásicos o comúnmente llamados CRPC M0. Hasta el año 2018 y 2019, no existían tratamientos claramente beneficioso para este tipo de pacientes dado que las terapias convencionales estudiadas y empleadas en los pacientes CRPC metastásicos no habían aportado grandes beneficios en esta subpoblación. Sin embargo, en el momento actual, existen múltiples proyectos de investigación y desarrollo de nuevas moléculas, dado los escasos resultados obtenidos por las terapias convencionales. Hasta la fecha, las alternativas terapéuticas disponibles solo han logrado retrasar la progresión a enfermedad metastásica sin aportar claros beneficios en supervivencia en este perfil concreto de pacientes.

Se estima que alrededor del 33% de los pacientes con CRPC no metastásicos desarrollarán metástasis de próstata en los siguientes 2 años⁽¹²⁴⁾. En este grupo de pacientes, se ha demostrado como los nivel de PSA, velocidad de PSA y PSA doubling time (PSA-DT), pudieran presentar valor pronóstico y relacionarse con el tiempo hasta el desarrollo de la primera metástasis, el tiempo de supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global^(130,131). Como se ha comentado anteriormente, resulta relevante determinar el paso de un paciente CRPC M0 a CRPC metastásico. De esta forma, logrará el beneficio de las terapias dirigidas a esta fase de la enfermedad. Por ello toma especial interés la realización de pruebas de imagen y la determinación del momento

“ideal” para su ejecución. De esta manera, el grupo RADAR, recomienda la realización de pruebas de imagen cuando los niveles de PSA lleguen a 2 ng/ml. En caso de que estas resulten negativas, deberían repetirse nuevamente cuando los valores de PSA lleguen a 5 ng/ml y posteriormente cuando se duplique los valores de PSA, recomendando determinaciones trimestrales del mismo. En caso de pacientes sintomáticos, se deberá proceder a realizar rastreo para descartar enfermedad metastásica independientemente de los niveles de PSA presentes⁽¹³²⁾. Existen algunas guías que indican la realización de pruebas de imagen cada 3 ó 6 meses en pacientes con PSA-DT inferior a 8 meses y cada 6 ó 12 meses en caso de PSA-DT superior a 12 meses⁽¹³³⁾.

La definición de progresión de la enfermedad en los pacientes CRPC, atenderá a una valoración global del enfermo y tendrá como pilares una evaluación bioquímica, radiológica y clínica. Los criterios de progresión procederán en muchos casos de los utilizados por los ensayos clínicos y éstos a su vez los hacen en muchas ocasiones del consenso del PCWG2⁽¹³⁴⁾. La unificación de criterios para valorar la progresión, resulta imprescindible para así evaluar el beneficio o ausencia del mismo a un determinado tratamiento, así como para poder permitir un registro adecuado del proceso evolutivo de la enfermedad.

Se definirá como progresión bioquímica a la progresión de los parámetros monitorizados en suero de los pacientes. De estos tiene valor pronóstico evidenciado el PSA, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y hemoglobina entre otros.

El PSA puede reflejar la posible carga de enfermedad. Ciertos autores resaltan que existen variantes muy agresivas que se caracterizan por producir poco PSA. Estas son principalmente los subtipos neuroendocrino o anaplásico⁽²⁰⁾. Diversos estudios han valorado el papel del PSA como marcador subrogado de respuesta. De esta manera, los estudios del TAX 327 y SWOG99-16 demostraron como descensos del PSA por encima del 30% estaban asociados con un aumento de supervivencia^(135,136). Los pacientes en tratamiento con

docetaxel y en los que se evidenciaban descensos por encima del 50% sobre el PSA basal, tenían una reducción del riesgo de fallecer del 60% en comparación con aquellos en los que no existió cambios sobre los niveles de PSA. Sin embargo, cuando se comparó el valor de la administración de docetaxel con pauta semanal, no se encontraron diferencias a nivel de supervivencia atendiendo al descenso o no del 50% del PSA sobre el valor basal. Del mismo modo, otros estudios en los que se valoraban otros tratamientos como sipuleucel-T⁽¹³⁷⁾ observaron que los pacientes con supervivencias más prolongadas presentaban en muchos casos ausencia de respuesta en relación a los valores de PSA. Además debemos tener en cuenta que una elevación precoz del PSA al inicio de un tratamiento puede ser debido al aumento de la lisis tumoral en pacientes con gran carga tumoral por lo que su interpretación en ocasiones debe ser tomada con cautela.

La progresión de PSA según el PCWG2⁽¹³⁴⁾ será aquella en la que se objetiva un aumento del PSA igual o superior al 25% respecto al basal o el incremento de PSA superior a 2ng/ml sobre el PSA nadir, confirmando este a las 3 semanas. En los casos en los que no se haya objetivado descenso inicial del PSA con el tratamiento, se definirá progresión de PSA como un aumento del 25% sobre el valor inicial del PSA con un incremento absoluto al menos de 2ng/ml sobre el valor basal tras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, el PCWG2 no recomienda la retirada de un tratamiento basándose sólo y exclusivamente en la progresión o ausencia de respuesta de PSA.

El valor del PSA-DT y velocidad de PSA es escaso en pacientes con CRPC metastásico, al contrario de lo valorado previamente para los CRPC no metastásicos. De este modo, el PCWG2 no incluye al PSA-DT ni a la velocidad de PSA como medidas de progresión aunque si aconseja que se obtenga el PSA-DT previo a cualquier tratamiento siempre y cuando se dispongan de 3 mediciones de PSA distanciadas al menos 4 semanas.

Otro marcador sérico de interés en el CRPC es la lactado deshidrogenasa (LDH). Resulta ser una enzima expresada en diferentes tejidos que cataliza la

conversión de piruvato y lactato durante la glicólisis y la gluconeogénesis. Se ha comprobado de forma fisiológica la expresión de niveles por enzima de la normalidad en múltiples tumores sólidos entre los que se encuentra el cáncer de próstata. De forma general, es aceptado que la LDH es un reflejo indirecto de la carga de enfermedad tumoral y en ocasiones se correlaciona con un fenotipo más agresivo del tumor prostático. De esta manera, se ha incluido a la LDH como variable pronóstica relacionada con la supervivencia en algunos nomogramas en pacientes con CRPC^(138,139).

Otro marcador a considerar es la fosfatasa alcalina (FA). Su elevación se ha correlacionado de manera significativa con pronósticos más desfavorables. La FA es una enzima presente en varios tejidos del organismo y presenta niveles más elevados en hígado, placenta, riñón, intestino y hueso, siendo en este último su principal utilidad para el cáncer de próstata. De esta manera, elevaciones de la FA pueden traducir enfermedad metastásica ósea hasta en el 70% de los pacientes⁽¹⁴⁰⁾.

La hemoglobina puede ser otro marcador sérico que se asocia con peores pronósticos. Niveles bajos de hemoglobina pueden ser resultado de la invasión metastásica de la médula ósea, sin embargo también puede verse modificada como resultado de tratamientos previos como pueden ser la quimioterapia o radioterapia o ser reflejo de enfermedades crónicas o un estado de salud más deteriorado. Es por ello que no todos los trabajos le otorgan un papel predictivo independiente pero si se incluye dentro de algunos nomogramas pronósticos de pacientes con CRPC^(138,139).

La valoración de la progresión clínica, se realizará en función de la historia clínica y el uso de cuestionarios y escalas validadas. De este modo se deberá buscar la aparición de síntomas atribuibles a la progresión de la enfermedad.

Además de optimizar el control oncológico de los pacientes con CRPC, se intentará lograr el control o la desaparición de síntomas con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Existen trabajos en pacientes con CRPC en los que se describe al dolor como factor de mal pronóstico y asociado con peores supervivencia⁽¹⁴¹⁾.

De forma general se utilizan las escalas ECOG⁽¹⁴²⁾ y Karnofsky⁽¹⁴³⁾ para la valoración del estado general y grado de dependencia del paciente así como escalas utilizadas para la valoración del dolor como la escala analógica visual del dolor (EVA). Sin embargo, se recomienda la utilización del “Brief Pain Inventory” (BPI) ya que evalúa la intensidad e interferencia del dolor en la actividad diaria de pacientes oncológicos.

Todas estas escalas y cuestionarios van a ser esenciales para la valoración de las opciones de tratamientos en un paciente en concreto y resultan útiles para la monitorización y seguimiento de los pacientes en esta fase final de la enfermedad (Tabla 8 y 9).

Tabla 8. Escala ECOG⁽¹⁴²⁾.

Grado ECOG	Estado de actividad
0	Paciente totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y las actividades normales de la vida diaria.
1	Paciente que presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña de forma normal sus actividades cotidianas y trabajos ligeros. El paciente permanece en la cama solo durante las horas de sueño nocturno.
2	Paciente que no es capaz de desempeñar ningún trabajo y presenta síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día pero sin superar el 50%. Es capaz de satisfacer sus necesidades personales sólo.
3	Paciente que necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para las actividades de la vida diaria como son la higiene corporal, movilización de la cama e incluso la alimentación.
5	Fallecido

Tabla 9. Índice de Karnofsky⁽¹⁴³⁾.

Grado o puntuación Karnofsky	Significado	
100	Normal, sin quejas ni indicios de enfermedad.	Puede llevar a cabo las actividades normales de la vida diaria y trabajar, no necesita cuidados.
90	Actividades normales pero con signos y síntomas leves de enfermedad.	
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.	
70	Capaz de cuidarse pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.	No puede trabajar, puede vivir en casa y llevar a cabo la mayoría de las tareas de cuidado personal con una necesidad de ayuda variable.
60	Requiere atención ocasional pero puede cuidarse en la mayoría de las necesidades personales.	
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.	
40	Incapacitado gravemente, necesita cuidados y atenciones especiales estando indicada la hospitalización.	Incapaz de cuidar de sí mismo, necesita cuidados hospitalarios o en institución y la enfermedad puede progresar rápidamente
30	Incapacitado gravemente, hospitalización necesaria, necesidad de tratamiento de soporte activo	
20	Paciente muy grave y enfermo que necesita hospitalización y tratamiento de soporte.	
10	Moribundo, proceso mortal progresando rápidamente.	
0	Fallecido.	

Podemos considerar que un paciente presenta progresión clínica cuando se objetiva la aparición o empeoramiento del dolor precisando del uso de analgésicos o un incremento de los mismos, traduciéndose en un incremento del escalón según la escala de OMS o en un aumento en el BPI >3. Del mismo modo, la aparición de fracturas óseas o eventos relacionados con el esqueleto tales como fracturas patológicas, compresión medular o la necesidad de radioterapia como terapia paliativa del dolor, deben considerarse también progresión clínica. A nivel urológico pueden comenzar con hematuria, uropatía obstructiva o retención aguda de orina por progresión local. De forma general el comienzo del deterioro del estado general o la pérdida de la calidad de vida están relacionados con la progresión clínica⁽¹⁴⁴⁾. De esta manera resulta imprescindible la valoración completa del paciente atendiendo a signos que puedan comprometer su estado general y que se encuentren en relación con la progresión de la enfermedad.

La progresión radiológica se evaluará a través de pruebas de imagen en las que se valorará, de forma sucesiva, la aparición de posibles cambios evolutivos de la enfermedad. De forma general la PCWG2⁽¹³⁴⁾ ha tomado como propios los criterios RECIST⁽¹²⁹⁾ para la definición de progresión para las metástasis en tejidos blando pero realiza una distinción para la definición de progresión en el caso de metástasis óseas.

La PCWG2⁽¹³⁴⁾ definirá progresión a nivel óseo a la aparición de dos o más lesiones óseas en el primer control del tratamiento y confirmado posteriormente con la aparición de otras 2 lesiones más en el siguiente control realizado generalmente a las 6 semanas. Así mismo, también define como progresión a la aparición de dos nuevas lesiones visualizadas durante el seguimiento y que no estaban presentes en el control tras inicio de tratamiento, confirmándose en los sucesivos controles. De este modo, la fecha de progresión será aquella en la que se realizó la primera prueba radiológica en la que se objetivó el cambio. Las recomendaciones de la PGWG2, realizadas en 2008, recomiendan el uso de gammagrafía ósea como método de evaluación de la

afectación ósea metastásica. También hace mención a que los hallazgos visualizados por la misma, no evalúan directamente el cáncer en sí, sino más bien sus efectos derivados que tiene sobre el hueso por lo que no sirven para medir tamaños de las lesiones y en ocasiones pueden existir dudas en la interpretación con otras alteraciones óseas como cambios degenerativas, antecedentes traumáticos, infecciosos o inflamatorios. Esto es debido a que la utilización de la gammagrafía ósea con fosfonatos marcados con ^{99m}Tc es captada por dichas áreas con incremento de actividad al igual que los procesos tumorales. Del mismo modo, las gammagrafías óseas han demostrado de una forma precoz la progresión y a su vez resultan mucho más lentas en detectar regresión de lesiones planteando en algunos momentos la duda de retirada de un tratamiento por sospecha de falta de respuesta⁽¹³⁴⁾. Es por ello que presentan una aceptable sensibilidad pero precisan de una mejora de su especificidad. En el momento actual, cuando la gammagrafía no es capaz de despejar las dudas diagnósticas en relación a una posible metástasis ósea, se podrá valorar la realización de una resonancia magnética nuclear⁽¹⁴⁵⁾ o un PET-TAC encontrándose en desarrollo nuevos trazadores.

Otro punto de relevancia, resulta el “fenómeno flare” o efecto llamarada que también está presente en los CRPC. En estos, puede incrementar su captación ante un tratamiento que esté resultando efectivo porque tenga como resultado un proceso curativo del hueso en una metástasis ósea en regresión (Figura 16). Por esta razón, se considera que un paciente deberá continuar con un tratamiento hasta que se confirme la aparición de 2 nuevas lesiones óseas en las pruebas sucesivas. Por tanto, no es suficiente la valoración de forma exclusiva del control gammagráfico realizado a los 2-3 meses del inicio del tratamiento, precisando así de la aparición de otras 2 nuevas lesiones en las pruebas de seguimiento a las 6 semanas o más tras el primer escáner.

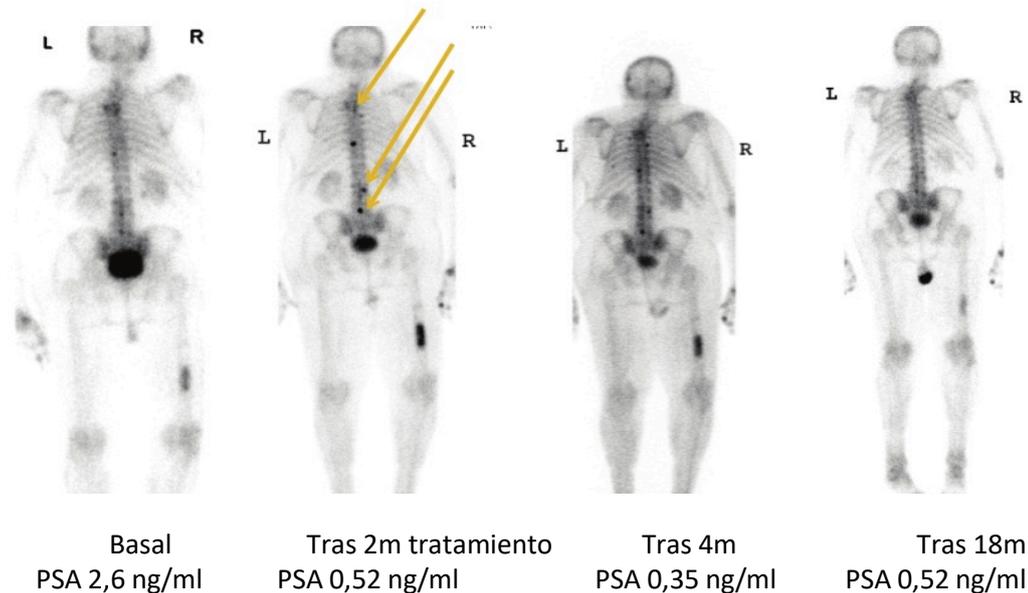


Figura 16. "Efecto flare" en la gammagrafía ósea. Ejemplo de aparición de 2 nuevas lesiones a las 8 semanas del tratamiento sin evidenciar nuevas lesiones posteriormente y comprobando su estabilidad a los 18 meses del tratamiento⁽¹⁴⁶⁾.

La progresión de tejidos blandos según la PCWG2⁽¹³⁴⁾ atenderá a los criterios RECIST⁽¹²⁹⁾. Se definirá como posible progresión a un aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma más pequeña valorada (generalmente el estado basal si es el valor más bajo) o un aumento absoluto de al menos 5mm o la aparición de una o más lesiones nuevas en tejidos blandos precisando de una confirmación a las 6 o más semanas de la primera en la que se constató el aumento. La forma habitual de medición consistirá en la realización de TC toraco-abdomino-pélvico y en casos dudosos, confirmarlos generalmente con una resonancia magnética.

Habiendo valorado las definiciones de progresión y teniendo en cuenta el posible "efecto flare" tras el inicio del tratamiento, no existe una clara pauta de seguimiento establecida, recomendando que esta sea individualizada para cada paciente en concreto. De forma general, según grupos de expertos, se acepta que en pacientes estables, se realice un seguimiento cada 3 meses con

valoración de situación, análisis completo de sangre con PSA y repitiendo las pruebas radiológicas a intervalos de 3⁽¹³⁴⁾ ó 6 meses.

1.1.6.3.3 TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Los tratamientos disponibles para los pacientes en fase de CRPC ha sufrido un importante avance en las última décadas. Aunque continúe siendo una fase final de la enfermedad, hemos observado un aumento significativo de supervivencia y, lo que resulta más llamativo, logrando mantener o mejorar la calidad de vida en estos pacientes con CRPC incurables.

Los principales hitos acontecidos en las últimas décadas en los tratamientos para los pacientes CRPC por orden cronológica son: aprobación en 1996 de mitoxantrona como primera quimioterapia efectiva para el cáncer de próstata, aparición en 2002 del ácido zoledrónico, aprobación en el año 2004 de docetaxel para fases metastásicas. En el 2010, se logró la aprobación de cabazitaxel, sipuleucel-T y denosumab. Del mismo modo en el año 2011 se logró la aprobación del acetato de abiraterona, en el 2012 la aprobación de enzalutamida y en el 2013 la aprobación del dicloruro de radio (Ra-223). A esto se une la reciente aprobación de apalutamida en el 2018, darolutamida en el 2019 y rucaparib y olaparib en el 2020.

Como se observa, durante las últimas décadas y especialmente en los últimos años, ha existido una auténtica revolución terapéutica ya que, además de aparecer múltiples opciones terapéuticas novedosas, el modo de acción de muchos de ellos resulta totalmente diferentes entre sí. De este modo, continuamos en muchos casos con tratamientos con base hormonal como son el uso de abiraterona o enzalutamida; disponemos a su vez de tratamientos citotóxicos con eficacia demostrada, como pueden ser docetaxel y cabazitaxel; aprovechamos también las diferentes terapia dirigida al hueso con denosumab o zoledronato o radiofármacos como el Ra-223 o disponemos a su vez de tratamientos inmunológicos como sipuleucel-T. Por tanto, nos encontramos que, en el momento actual, existe un amplio abanico de tratamientos

disponibles y resulta preciso individualizar cual podría ser el mejor tratamiento para un paciente en concreto. Por ello, existe mucho interés por el desarrollo de biomarcadores o predictores de respuesta para cada tratamiento ya sea en primera o segunda línea desde el inicio de la fase de CRPC. A continuación iremos valorando las distintas opciones terapéuticas disponibles más frecuentemente empleadas según la secuencia temporal de su aprobación.

1.1.6.3.3.1 TAXANOS, DOCETAXEL Y CABAZITAXEL

Al igual que con otros tumores, la evaluación de la respuesta de los mismos a la quimioterapia fue una de las primeras dianas terapéuticas investigadas. Con la llegada de nuevos métodos de imagen junto con el PSA, se pudieron incorporar datos de respuesta objetivos y que han ido concretándose cada vez más hasta llegar a las consideraciones incluidas por la PCWG2 valoradas previamente. El primer tratamiento en objetivar un beneficio clínico en los pacientes con CRPC fue la combinación de mitoxantrona con prednisona como tratamiento paliativo presentado en 1996 por Tannock⁽¹⁴⁷⁾. Aunque no se demostró un aumento de la supervivencia global, sí que se evidenció un beneficio sintomático por lo que, en aquel entonces, se convertiría en el tratamiento de elección para pacientes con CRPC. Mitoxantrona sería el tratamiento de elección hasta que se publicaron los resultados del estudio TAX 327, también por Tannock⁽¹⁴⁸⁾, y de Petrilak⁽¹⁴⁹⁾, en los que se evidenciaba una mejora significativa en supervivencia global con el uso de docetaxel frente a lo que hasta aquel momento era el tratamiento de elección, mitoxantrona.

El docetaxel es un quimioterápico del grupo de los taxanos que logra inhibir la mitosis e induce la muerte celular y apoptosis al unirse a la tubulina favoreciendo la estabilización de los microtúbulos. Uno de los ensayos que demostraron la eficacia de docetaxel fue el TAX 327⁽¹⁴⁸⁾. El estudio presentaba 3 brazos en los que los pacientes eran aleatorizados a recibir mitoxantrona (12mg/m² cada 3 semanas), docetaxel semanal (30mg/m²) o docetaxel (75mg/m² cada 3 semanas) junto a prednisona 10mg diarios en todos los brazos. La duración del tratamiento fue de 30 semanas con un máximo de 10 ciclos en la rama de administración trisemanal. De este modo, con una mediana de seguimiento de 20,7 meses, se objetivó un beneficio al aumentarse de forma significativa la supervivencia global en el brazo de docetaxel trisemanal (p=0,009; HR=0,76) pero no así en el brazo de administración semanal (p=0,36; HR=0,91) ni en el de mitoxantrona. Del mismo modo, mitoxantrona se demostró inferior a docetaxel para las variables relacionadas con mejoría del dolor, calidad de vida y reducción de PSA. El otro ensayo publicado por

Petrilak del grupo South West Oncology Group, el SWOG 99-19⁽¹⁴⁸⁾, en el que se aleatorizaron 674 pacientes a recibir de forma trisemanal docetaxel con estramustina frente a mitoxantrona con prednisona. Al igual que el previo, la supervivencia global resultó superior de forma estadísticamente significativa en el grupo de docetaxel ($p=0,02$; 17,5 meses frente a 15,6 meses) pero concluyendo que el beneficio de adición de estramustina a docetaxel puede resultar poco significativo. Tras la valoración de los resultados beneficiosos aportados por el docetaxel con pauta trisemanal, se investigó el posible beneficio de la combinación de docetaxel con algunos agentes con diana específica, sin encontrar un beneficio clínico significativo en supervivencia global⁽¹⁵⁰⁾.

El docetaxel continuó siendo el único tratamiento quimioterápico aprobado en pacientes con CRPC que demostró aumento de supervivencia. Esto fue así hasta que, en el año 2010, se evidenció la eficacia de otro quimioterápico derivado de los taxanos, el cabazitaxel, a través del ensayo TROPIC⁽¹⁵¹⁾. Al igual que el docetaxel, el cabazitaxel favorece la formación de microtúbulos estables. Dado el beneficio en supervivencia que aporta docetaxel, el diseño del estudio TROPIC en el que se evaluaba la eficacia de cabazitaxel fue como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes con CRPC que habían progresado a docetaxel. De este modo, se comparó la eficacia de cabazitaxel trisemanal (25mg/m²) con prednisona frente a mitoxantrona con prednisona evidenciando un incremento en la supervivencia global (desde 15,1 meses frente a 12,7 meses, $p<0,0001$; HR=0,70) pero evidenciando una toxicidad significativamente mayor e incluso el fallecimiento del 5% de los pacientes en los siguientes 30 días al último ciclo de cabazitaxel, sobre todo por procesos relacionados con la neutropenia. Es por ello que, en ciertos casos, se recomienda su administración asociada con factores estimulantes de colonias granulocíticas. Se diseñó otro ensayo para valorar si cabazitaxel era superior a docetaxel en pacientes con CRPC sin tratamiento quimioterápico previo. Este fue el ensayo FIRSTANA. Sin embargo, cabazitaxel no fue capaz de demostrarse superior a docetaxel en este grupo de pacientes⁽¹⁵²⁾.

1.1.6.3.3.2 INMUNOTERAPIA

El papel que el sistema inmune juega ante la tolerancia o ausencia de respuesta inmunitaria hacia un tumor, ha hecho pensar en la existencia de una determinada “tolerancia hacia el tumor” dependiente de mecanismos inmunológicos. De este modo, la finalidad del desarrollo de una vacuna en estos casos, tendría como objetivo suprimir esa tolerancia del sistema inmune hacia el tumor.

Las estrategias de inmunoterapia más importantes desarrolladas en el cáncer de próstata, han sido, entre otras, las de la vacuna de células dendríticas cargadas con fosfatasa ácida prostática autólogas (expresadas en la membrana de células prostáticas) con el sipuleucel-T (Provenge®), la vacunación de células enteras recombinantes alogénicas (GVAX®) y las estrategias que tienen como fin la inhibición de CTLA-4 o el desarrollo de vacunas virales recombinantes con antígeno prostático específico (Prostvac-VF®)⁽²⁰⁾.

Sipuleucel-T resultó ser la primera vacuna, con actividad antitumoral demostrada, permitiendo recibir la aprobación de la FDA en el año 2010. En el momento actual, no se encuentra disponible en Europa. Sipuleucel-T es un tratamiento inmunoterápico activo, diseñado para inducir una respuesta inmunitaria frente a la fosfatasa ácida prostática que resulta ser un antígeno expresado en la membrana de la mayoría de células tumorales prostáticas. Las células mononucleares periféricas, son cultivadas en el laboratorio junto a una proteína de fusión recombinante que será la fosfatasa ácida prostática unida al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FAP-GM-CSF) y que es un activador de las células inmunitarias. De este modo, las células presentadoras de antígenos activas, adquieren y procesan el antígeno diana para presentarlo posteriormente a linfocitos-T y así se generan linfocitos-T específicos frente a la fosfatasa ácida prostática y frente a FAP-GM-CSF.

El principal ensayo clínico en el que se evaluaba el beneficio aportado por sipuleucel-T y por el que recibió la aprobación por la FDA, fue el ensayo IMPACT⁽¹⁵³⁾. En este, se evaluaba el efecto de sipuleucel-T en pacientes con CRPC asintomáticos o levemente sintomáticos sin metástasis viscerales frente a placebo. El estudio evidenció un aumento de supervivencia desde los 21,7 a 25,8 meses ($p=0,03$) en el grupo sipuleucel-T de inicio frente al grupo placebo, debiendo destacar que más de la mitad de los paciente inicialmente aleatorizados a placebo pasaron a recibir tratamiento activo con sipuleucel-T. Aunque ya fue comentado previamente, el aumento de supervivencia, no se correlacionó con respuestas de PSA con el tratamiento ni con la respuesta radiológica⁽¹³⁷⁾.

Otra estrategia de inmunoterapia evaluada en el CRPC, resultó ser la vacunación de células enteras recombinantes (GVAX®). De este modo, las células tumorales son genéticamente modificadas mediante transferencia de adenovirus para secretar GM-CSF (favoreciendo mayor rechazo tumoral) y posteriormente irradiadas para prevenir nuevas mitosis⁽¹⁵⁴⁾.

Los ensayos que evaluaron la eficacia de GVAX®, fueron VITAL-1 (GVAX frente a docetaxel con prednisona) y VITAL-2 (docetaxel con prednisona frente a docetaxel con GVAX®). Ambos ensayos terminaron de forma precoz sin objetivar diferencias en supervivencia ^(155,156).

1.1.6.3.3 ACETATO DE ABIRATERONA

El acetato de abiraterona es un inhibidor de la síntesis de andrógenos con efectos a nivel testicular y sobre las glándulas adrenales. De este manera, se logra una inhibición global de la síntesis de andrógenos en el organismo, al contrario que lo observado con los análogos de LHRH u orquiectomía, en la que únicamente se inhibe la producción testicular de testosterona, quedando una producción remanente a nivel adrenal y que se estima en un 5% del total⁽¹⁵⁷⁾.

El acetato de abiraterona actúa inhibiendo el inhibidor selectivo de la enzima 17α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). Este se encuentran en testículos, glándulas adrenales y células tumorales prostáticas y están implicados en la ruta de síntesis de andrógenos (Figura 17). Es la encargada de la catalizar la conversión de prenenolona y progesterona en los precursores de la testosterona, dihidroepiandrosterona y androstendiona resultando en una disminución final de niveles de testosterona junto a un descenso de niveles de cortisol (disminución de glucocorticoides y esteroides sexuales). Niveles bajos de cortisol, harán que, mediante un estímulo de retroalimentación positiva, se produzca una aumento de los niveles de ACTH produciéndose así un nuevo estímulo positivo sobre la síntesis y ruta esteroidea. Dado que continúa la inhibición de CYP17 y la imposibilidad de síntesis de testosterona y sus derivados, se aumentará la síntesis de mineralcorticoides dependientes de la transformación de desoxicorticosterona y corticosterona de la prenenolona^(158,159). Esto llevará a que las principales consecuencias del tratamiento deriven de efectos mineralcorticoides⁽¹⁶⁰⁾. Con el objetivo de disminuir estos efectos, la administración conjunta con prednisona logra la disminución de niveles de ACTH favoreciendo la reducción de derivados mineralcorticoides.

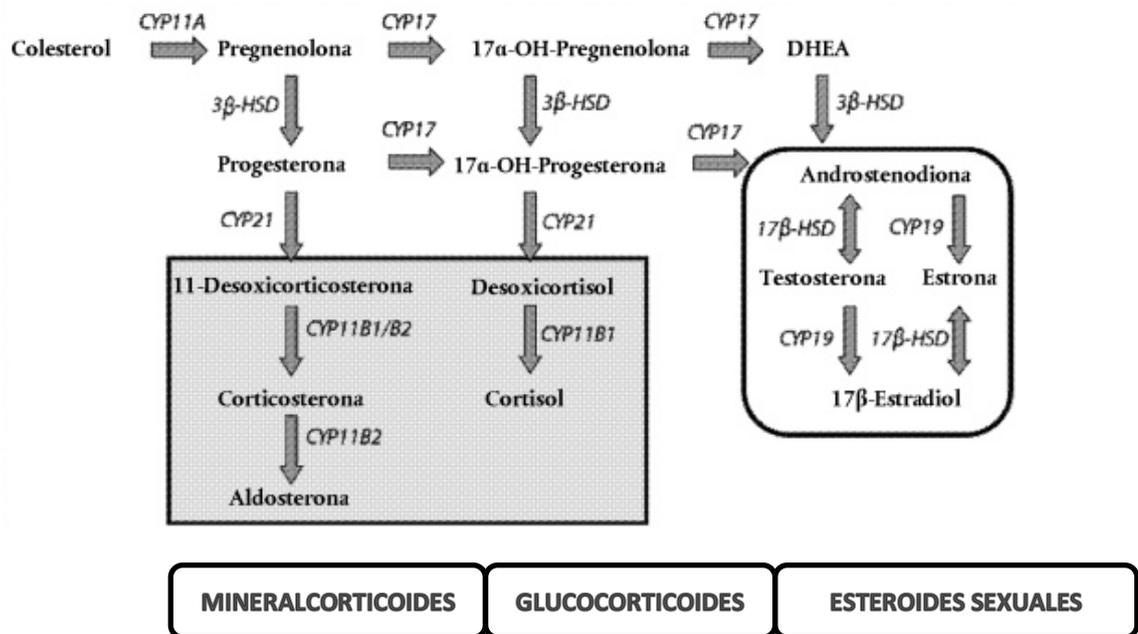


Figura 17. Esquema de la síntesis y regulación de la vía esteroidogénica.

El acetato de abiraterona se administra de forma oral a dosis de 1000mg al día (en comprimidos de 250mg o 500mg) junto con prednisona o prednisolona 10mg diarios (dosis única o dos dosis de 5mg). La medicación debe ser administrada con al menos 2 horas de ayuno previo y sin haber ingerido ningún tipo de alimento en la hora siguiente a su administración ya que los alimentos pueden aumentar su biodisponibilidad⁽¹⁶⁰⁾. En plasma, el acetato de abiraterona es transformado por hidrólisis en abiraterona, que resulta ser el metabolito activo. La vida media de la abiraterona es de 12 ± 5 horas. Su eliminación va a ser a través de las heces en un 88%, sobre todo de la forma inicial de acetato de abiraterona y un 5% es excretada a través de la orina^(161,162).

Dado su mecanismo de acción, parte de los efectos secundarios se derivan del exceso de mineralcorticoides producidos a través de la inhibición de CYP17. Estos serán principalmente la retención hídrica, hipopotasemia e hipertensión arterial. Por ello, la administración de acetato de abiraterona en pacientes cardíacas debe ser realizada con precaución. La seguridad de la

administración del acetato de abiraterona no ha sido evaluada para pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 50% o pacientes con insuficiencia cardiaca según la New York Heart Association grados III y IV. Del mismo modo, el acetato de abiraterona puede producir fenómenos de hepatotoxicidad. Estos pueden precisar la modificación de dosis o discontinuación temporal o permanente del acetato de abiraterona. También debe valorarse la posibilidad de desarrollo de insuficiencia adrenal, especialmente en casos en los que se interrumpe temporalmente la administración de corticoides o se presentan infecciones o situaciones de estrés⁽¹⁶⁰⁾. Otros efectos secundarios descritos son fatiga, astenia, diarrea, dolor abdominal y vómitos .

El primer estudio que evaluó la eficacia del acetato de abiraterona en pacientes CRPC fue el COU-AA-301⁽¹⁶³⁾. Este ensayo evaluó el efecto del tratamiento con acetato de abiraterona y prednisona en pacientes con CRPC que habían progresado a quimioterapia con docetaxel. Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se asignaron un total de 1.195 pacientes a recibir 1000mg de acetato de abiraterona con prednisona 5mg frente a placebo con prednisona 5mg diario.

El análisis intermedio del ensayo, demostró el beneficio del brazo de tratamiento con acetato de abiraterona con diferencias estadísticamente significativas en relación con supervivencia global (14,8 meses vs 10,9 meses; HR=0,64 IC 95% 0,54-0,77, $p < 0,0001$), supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta de PSA con escasos efectos secundarios asociados al tratamiento (Figura 18). Por estos motivos, los diferentes brazos de tratamiento fueron desenmascarados, quedando patente como el CRPC metastásico (CRPCm) continua siendo susceptible a tratamientos con base hormonal.

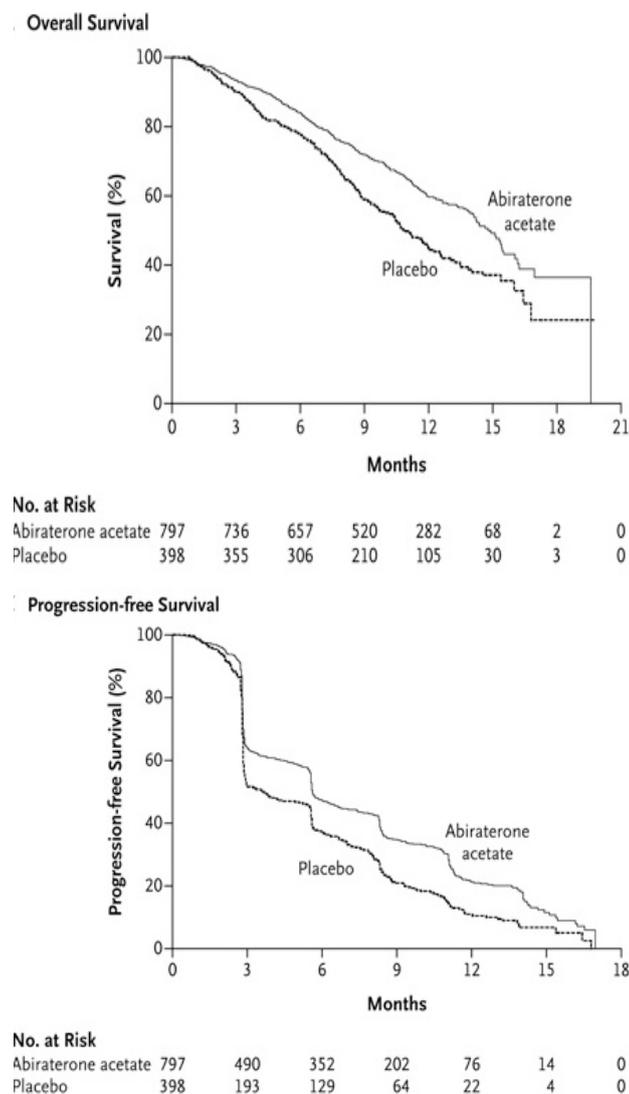


Figura 18. Supervivencia global (superior) y supervivencia libre de progresión (inferior) según los brazos de tratamiento del ensayo COU-AA-301⁽¹⁶³⁾.

Dado el gran beneficio observado en los objetivos primarios y secundarios del COU-AA-301, junto con la aceptable tolerancia y escasos efectos secundarios, se diseñó un nuevo ensayo en el que se evaluó el papel del acetato de abiraterona en pacientes con CRPCm sin tratamiento previo con quimioterapia. Este es ensayo COU-AA-302⁽¹⁶⁴⁾.

Este estudio fue un ensayo clínico multicéntrico, fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se asignó a un total de 1088 pacientes, asintomáticos o mínimamente sintomáticos con CRPCm sin metástasis viscerales y sin tratamiento previo con docetaxel, a recibir acetato de abiraterona 1000mg con prednisona 10mg frente a placebo con prednisona 10mg.

El ensayo tuvo que ser interrumpido en agosto de 2012 por el beneficio clínico del brazo de acetato de abiraterona. Con una mediana de seguimiento de 22,2 meses se objetivó un incremento en el brazo de tratamiento con acetato de abiraterona en supervivencia global (HR=0,75; IC 95% 0,61-0,93; $p<0,01$) y supervivencia libre de progresión radiológica (16,5 meses vs 8,3 meses, HR=0,53; IC 95% 0,45-0,62; $p<0,001$) (Figura 19). Del mismo modo, el brazo de tratamiento con acetato de abiraterona se demostró beneficioso también en los objetivos secundarios como son tiempo hasta inicio de quimioterapia, empleo de opiáceos para tratamiento del dolor, tiempo hasta progresión de PSA y deterioro del estado general.

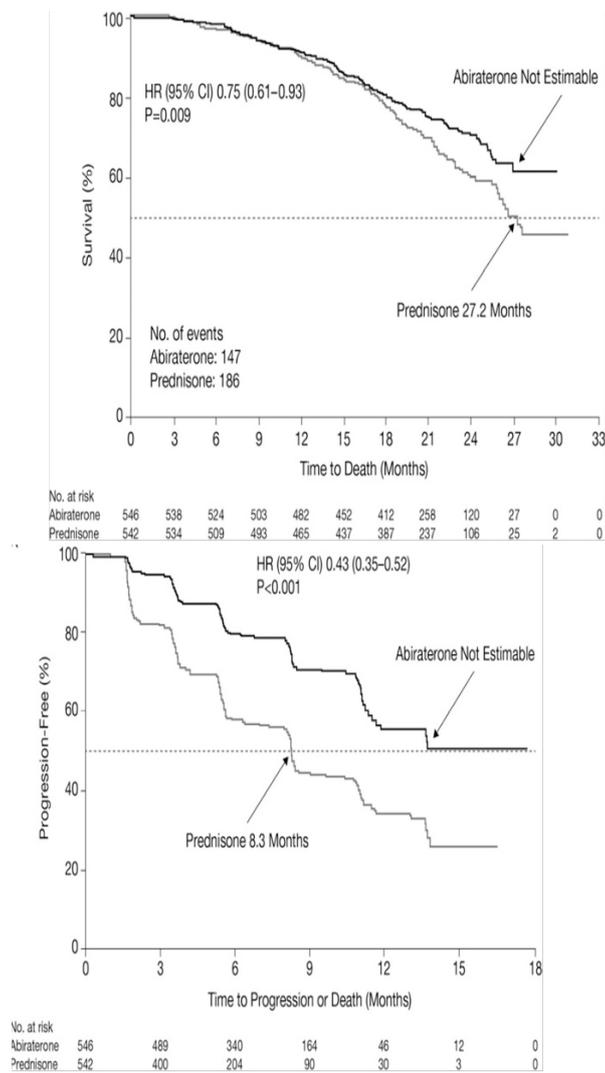


Figura 19. Supervivencia global (superior) y supervivencia libre de progresión radiológica (inferior) según los brazos de tratamiento del ensayo COU-AA-302⁽¹⁶⁴⁾.

Los criterios para su retirada se corresponden con los de PCWG2⁽¹³⁴⁾ valorados previamente. Se ha descrito un “fenómeno flare” o “llamarada” asociado al tratamiento con acetato de abiraterona consistente en una elevación transitoria de los valores de PSA en aproximadamente el 10% de algunas de las series⁽¹⁶⁴⁾ y en un aumento de la captación de las lesiones metastásicas en la gammagrafía ósea. Por ello, se recomienda una interpretación con cautela de los niveles de PSA antes de las primeras 12 semanas del inicio del tratamiento,

así como de la interpretación de los resultados de la gammagrafía antes de las 18 semanas. Sin tener en cuenta esta posibilidad, un paciente puede ser etiquetado erróneamente como un paciente en progresión, cuando en realidad nos encontremos ante un “fenómeno flare” en el que sí existe beneficio clínico en el tratamiento iniciado.

Dado los resultados de estos ensayos clínicos, el tratamiento con acetato de abiraterona se ha convertido en estos últimos años en una forma ampliamente aceptada y extendida para el tratamiento de los pacientes con CRPCm asintomáticos o levemente sintomático dado su bajo perfil de toxicidad, facilidad de administración y beneficio clínico demostrado. En el momento actual, aún estamos a la espera del desarrollo de biomarcadores que logren una optimización del tratamiento o de una secuenciación potencialmente más beneficiosa para un paciente en concreto.

1.1.6.3.3.4 ENZALUTAMIDA

La enzalutamida (MDV-3100), es un nuevo antiandrógeno de segunda generación y administración oral que actúa de múltiples formas sobre el receptor androgénico (RA). Se caracteriza por competir con los andrógenos en su unión con el RA comportándose como antagonista puro en un ambiente en el que el RA se encuentra sobreexpresado. A su vez, también impide la translocación nuclear del RA activado e impide la unión del RA al ADN. De este modo, logra inhibir así la transcripción que favorecería el crecimiento y proliferación celular⁽¹⁶⁶⁾.

Dado su mecanismo de acción, no necesita la coadministración de corticoides. Aunque se ha comprobado que la enzalutamida presenta propiedades antitumorales a múltiples dosis que fueron evaluadas en los estudios de MDV3100 en fases I y II ⁽¹⁶⁶⁾, la dosis actualmente autorizada para el tratamiento en pacientes con CRPC es la de enzalutamida a 160mg diarios (tomados en 4 comprimidos de 40mg) sin interferir con la toma de alimentos.

La enzalutamida presenta una vida media de 5,8 días alcanzando el estado estacionario aproximadamente al mes de iniciarse el tratamiento. Tras su ingesta, se metaboliza por vía hepática a través de CYP3A4 y CYP2C8 formándose así su principal metabolito activo, la N-desmethyl enzalutamida y que posteriormente va a ser eliminado junto con la enzalutamida por la orina (71%) y por las heces (14%). No va a ser necesario ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) \geq 30 ml/min ni en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). Se debe destacar que no se han evaluado sus resultados en pacientes con mayores grados de insuficiencia renal o insuficiencia hepática grado C, no siendo recomendable su administración en estos casos. Dado su metabolismo hepático, se debe tener precaución con otros fármacos que actúen como inductores o inhibidores de varios grupos del citocromo P450. De este modo, enzalutamida resulta un potente inductor del CYP3A4, inductor moderado de CYP2C9 y CYP 2C19 y no

presenta efecto sobre CYP2C8, aunque esta última está encargada de su metabolismo por lo que el uso de medicamentos inhibidores de CYP2C8 pueden interferir sobre los niveles de enzalutamida ⁽¹⁶⁷⁾.

El principal estudio que evaluaba en condiciones clínicas el papel de la enzalutamida en pacientes con CRPCm tras fracaso a una o varias líneas de quimioterapia previas (al menos una de ellas con docetaxel) es el ensayo AFFIRM⁽¹⁶⁸⁾. Consiste en un estudio internacional, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, en la que se asignaron a 1.199 pacientes en proporción 2:1 a recibir 160 mg de enzalutamida o placebo. La supervivencia global fue superior en el grupo de enzalutamida (18,4 meses vs 13,6 meses, HR=0,63; IC95% 0,53-0,75) lo que significa una reducción del 37% del riesgo de muerte en el brazo de tratamiento con enzalutamida. Del mismo modo, todos los objetivos secundarios resultaron más beneficiosos en el brazo de tratamiento con enzalutamida como son la respuesta con disminución de PSA >50%, respuesta de las lesiones metastásicas en tejidos blandos, calidad de vida, supervivencia libre de progresión radiológica, tiempo de progresión de PSA, tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto y reducción del dolor relacionado con el tumor. Dados los resultados beneficiosos ofrecidos por la enzalutamida, se decidió la interrupción precoz del estudio, ofreciéndose a los pacientes del brazo placebo tratamiento con enzalutamida.

Los efectos secundarios evaluados en el estudio AFFIRM mostraron mayor porcentaje de ellos en el brazo de tratamiento con enzalutamida. De este modo, los efectos secundarios más frecuentes en el estudio fueron: fatiga (34%), diarrea (21%), sofocos (20%), dolores músculo esqueléticos (14%), cefalea (12%) y convulsiones (0,6%). Esto última hace que se desaconseje el tratamiento con enzalutamida en pacientes con antecedentes de convulsiones.

A la vista de estos resultados, enzalutamida fue aprobada por la FDA en agosto de 2012 en pacientes con CRPCm tras progresión a quimioterapia. Del mismo modo que lo observado con el acetato de abiraterona, se desarrolló otro estudio que evaluaba el papel de enzalutamida en pacientes con CRPCm sin

quimioterapia previa. Este estudio sería el estudio PREVAIL publicado en 2014⁽¹⁶⁹⁾. En esta ocasión se evaluaron un total de 1717 pacientes aleatorizados a recibir enzalutamida o placebo (pudiendo pasar a otros tratamientos validados tras la evidencia de progresión). De este modo y al igual que el estudio anterior, el análisis planificado intermedio mostró que la supervivencia libre de progresión radiológica a los 12 meses fue del 65% para los pacientes tratados con enzalutamida y 14% para los tratados con placebo (HR=0,19, IC 95% 0,15-0,23; $p<0,001$). Se observó una reducción del riesgo de muerte del 29%, (HR=0,71, IC 95% 0,6-0,84; $p<0,001$) para pacientes en el brazo de tratamiento inicial con enzalutamida en comparación con los de placebo y tratamiento posterior a la progresión. Entre los objetivos secundarios del análisis, se observó también un beneficio clínico para los pacientes en tratamiento con enzalutamida en relación con tiempo hasta inicio de quimioterapia, tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto, respuesta de metástasis en tejidos blandos, tiempo hasta progresión de PSA, reducción de al menos el 50% del PSA. Al igual que el ensayo AFFIRM, se encontraron mayores efectos secundarios relacionados con el tratamiento con enzalutamida en comparación con el brazo placebo destacando a parte de los objetivados previamente: estreñimiento (22%), artralgias (20%), disminución del apetito (18%), hipertensión (13%) y cualquier evento cardiológico (10%). Tras esto, se considera que el tratamiento con enzalutamida debe ser administrado con precaución en pacientes que han tenido un evento cardiovascular reciente.

Dados estos resultados y del mismo modo que el observado con el acetato de abiraterona, en el momento actual se puede administrar enzalutamida en pacientes con diagnóstico CRPCm sin tratamientos previo o tras progresión a docetaxel. En el caso de enzalutamida, se ha valorado dentro de los ensayos clínicos su efectividad en pacientes con metástasis viscerales, lo cual resulta en un aspecto no valorado en el diseño de los ensayos con acetato de abiraterona.

En el momento actual no existe una clara indicación de qué tipo de tratamiento puede resultar más beneficioso por lo que la elección entre uno u otro, siendo ambos tratamientos con base hormonal, se ajustará al perfil clínico

de cada paciente y sus posibles efectos secundarios esperados. Dados los diferentes mecanismos de acción, existen en marcha algún ensayo clínico que valora el papel que tienen los tratamientos combinados de acetato de abiraterona y enzalutamida en pacientes con CRPCm aunque los resultados preliminares no han evidenciado un claro aumento del beneficio a nivel de supervivencia y si un posible aumento de la toxicidad añadida por la combinación quedando pendiente de resultados definitivos.

1.1.6.3.3.5 DICLORURO DE RADIO; RADIO 223

El uso de radiofármacos ha mostrado eficacia en el tratamiento de las metástasis óseas sintomáticas en pacientes con CRPCm. Como hemos comentado previamente, aproximadamente el 90% de los pacientes con CRPC presentan compromiso del sistema óseo⁽¹²⁸⁾. Esto conlleva una importante morbilidad, especialmente por dolor, con posibilidad de fracturas patológicas o en algunos casos, compresión medular. Dentro de este grupo de tratamientos utilizados clásicamente, encontramos la radioterapia externa y los radiofármacos emisores de partículas beta como el samario o el estroncio. Sin embargo, estos últimos no han demostrado una mejora en supervivencia y han sido utilizados para lograr un alivio sintomático sin observar diferencias en supervivencia. Sin embargo, gracias al descubrimiento del dicloruro de radio, Ra-223 (CR-223), la perspectiva en relación a estos tratamientos ha cambiado.

El CR-223 ha demostrado una mejoría significativa en supervivencia y calidad de vida en comparación con los anteriores radiofármacos y esto se debe principalmente a su mecanismo de acción. Presenta una actividad calcimimética al unirse a la hidroxapatita del hueso en zonas de elevado recambio celular. Además, se caracteriza por ser un emisor de partículas alfa, lo que le confiere unas propiedades físicas específicas, logrando actuar mediante partículas de alta energía y baja penetrancia. Al ser partículas con alta energía logra tener un efecto citotóxico que permite la fragmentación irreversible de ambas cadenas de ADN. Del mismo modo, al ser también partículas de baja penetrancia (<100nm), se logra irradiar a la célula diana metastásica disminuyendo la toxicidad sobre los tejidos periféricos no comprometidos⁽¹⁷⁰⁾.

El CR-223 se administra de forma intravenosa con dosis de 55kBq por kg de peso con una periodicidad de 4 semanas hasta un máximo de 6 dosis. La efectividad y seguridad del tratamiento no ha sido evaluado para un número mayor de dosis⁽¹⁷¹⁾. Tras la infusión del radiofármaco, pasa al torrente

sanguíneo y se dirige desde ahí a áreas de alto recambio óseo. Se objetiva un descenso progresivo de su actividad con tiempo medio de semivida de 5 a 10 minutos no siendo detectable su actividad en el organismo pasados 7 días de la administración. Su excreción principalmente va a ser fecal con una mínima excreción urinaria por lo que la radiación puede contribuir a brotes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Los resultados del CR-223 fueron evaluados con el estudio ALSYMCA⁽¹⁷²⁾. En este, se valoró la eficacia del CR-223 en pacientes con CRPC con metástasis óseas, sobre todo sintomáticos, y sin metástasis viscerales, con o sin quimioterapia previa, en comparación con el brazo de tratamiento estándar sin CR-223 (infusión de placebo). Resulta ser un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron un total de 921 pacientes. Se aleatorizaron de forma 2:1 a 614 pacientes a recibir 6 inyecciones de CR-223 con periodicidad cuatrisesemanal frente a 307 del grupo placebo. El análisis intermedio tras haber registrado el 50% de los fallecimientos, demostró un incremento en la supervivencia estadísticamente significativo en el brazo de tratamiento con CR-223 motivo por el cual el comité de revisión detuvo el estudio de forma prematura ofreciendo a los pacientes del brazo placebo pasar a recibir CR-223 (supervivencia de 14 meses vs 11,2 meses; HR 0,70; IC95% 0,55-0,88; p=0,002). En el análisis final, se confirmaron nuevamente estas diferencias siendo estas aún más favorables para el CR-223 tanto en supervivencia media (14,9 vs 11,3 meses; HR 0,70; IC 95% 0,58-0,83; p<0,001) como en otros objetivos secundarios como el tiempo hasta el primer evento óseo, porcentaje de reducción de PSA y tiempo hasta el aumento de fosfatasa alcalina.

La incidencia de acontecimientos adversos fue escasa y generalmente leve sobre todo grados I o II. Entre estas, y en diferencia con las observadas con el brazo placebo, destacan episodios de diarreas (eliminación del radiofármaco por las heces) y trombopenia. En relación con las toxicidades grado III-IV, nuevamente destaca en el CR-223 la toxicidad hematológica, especialmente la trombopenia presente en hasta un 6% de los pacientes del estudio.

En relación a un análisis de subgrupos según la administración previa de quimioterapia o no con docetaxel, existe un artículo publicado en Lancet en 2014, sobre el mismo grupo de pacientes en el que se objetiva un incremento de la supervivencia a favor del CR- 223 independientemente de si habían recibido quimioterapia previamente o no (CR-223 tras docetaxel: HR= 0,70, IC 95% 0,56-0,88, p=0,002); (CR-223 sin quimioterapia previa: HR=0,69, IC 95% 0,52-0,92, p=0,01)⁽¹⁷³⁾.

El CR-223 está aprobado por la FDA para su uso en CRPC metastásico óseo desde mayo 2013. Aún habiéndose demostrado eficaz como tratamiento en monoterapia, se está evaluando su posible combinación, dado su mecanismo de acción independiente, con otros agentes aprobados en el CRPC pero no han mostrado beneficios de la combinación en los estudios registrados hasta la fecha⁽¹⁷⁵⁾.

1.1.6.3.3.6 TERAPIAS EN DESARROLLO, COMBINACIONES Y NUEVAS APROBACIONES

La mayoría de los tratamientos más empleados y generalizados actualmente en los pacientes CRPCm, han sido desarrollados en la última década. Todos ellos han recibido la aprobación de la FDA a partir del año 2010 en adelante salvo el docetaxel que resultaba ser el único tratamiento que había demostrado incremento en supervivencia para los pacientes con CRPCm previo a la llegada de estas moléculas.

Gran parte del avance en los tratamientos disponibles, se debe al progreso del conocimiento y la inmunobiología del tumor unido al desarrollo tecnológico y la profundización en el estudio de las vías del RA. Todos estos aspectos, han facilitado el diseño de tratamientos dirigidos con mecanismos de acción diferentes y con efecto sobre nuevas dianas terapéuticas. Esto lleva a investigar el potencial beneficio de la asociación de diferentes armas terapéuticas, encontrándonos en la mayoría de las ocasiones pendientes de resultados definitivos. En estos momentos, la gran mayoría de los tratamientos están evaluando mediante ensayos fase II o III, la seguridad y potencial beneficio de la combinación de tratamientos dado la potencial toxicidad aumentada resultante con la combinación de los mismos.

Entre los ensayos clínicos evaluando el papel de CR-223 en combinación con acetato de abiraterona destacaremos el NTC 02043678. En este caso, se trata de un ensayo fase III en el que se evalúa un total de 806 pacientes con CRPCm óseo asintomáticos o ligeramente sintomáticos previo a tratamiento con quimioterapia⁽¹⁷⁴⁾. Estos fueron aleatorizados a recibir la combinación de CR-223 junto con acetato de abiraterona y prednisona frente al brazo de acetato de abiraterona con prednisona más placebo. Este ensayo tuvo que ser interrumpido de forma precoz a finales de diciembre de 2017 al comprobar que no solo no existía ningún potencial beneficio del brazo de combinación de CR-223 con AA sino que se evidenció un aumento de fracturas y un riesgo de

fallecimiento superior comparado con el brazo de AA sin CR-223 (aumento en la incidencia de fracturas (24% vs 7%) y fallecimientos (27% vs 20%). Por ello, de forma preliminar, la AEM hizo una notificación en la que no recomienda la asociación de dichas moléculas⁽¹⁷⁵⁾.

Al igual que en el ensayo anterior, existe otro ensayo fase III que evalúa el potencial beneficio de la asociación del CR-223 con enzalutamida frente al brazo de enzalutamida en monoterapia en pacientes con CRPCm con metástasis óseas, asintomáticos o levemente sintomáticos y sin tratamiento previos al entrar en fase de resistencia a la castración. Este es el ensayo PEACE III o NCT02194842⁽¹⁷⁶⁾. Este ensayo se encuentra pendiente de resultados y se espera que la conclusión del mismo sea para finales de abril de 2021. Otro ensayo evalúa de forma similar el papel de la combinación de enzalutamida con CR-223 en el paciente con CRPC en progresión. Este es el NCT02225704 que se encuentra también pendiente de resultados previstos para diciembre de 2022⁽¹⁷⁷⁾.

Como se ha comentado previamente, el potencial beneficio de la combinación de tratamientos radica en que muchos de ellos presentan mecanismos de acción diferentes. Sin embargo, dentro de un mismo grupo de tratamientos con base de acción similar, también se están explorando el potencial beneficio de su asociación, principalmente debido a su acción sobre dianas y mecanismos biológicos a diferente nivel. En esta línea de investigación, resaltaremos algunos ensayos en desarrollo que valoran la combinación de acetato de abiraterona simultánea al tratamiento con enzalutamida. Unos de los ensayos que se encarga de evaluar la posible seguridad y toxicidad asociada a la combinación de tratamientos es el ensayo fase II NCT01650194⁽¹⁷⁸⁾. Parte de los resultados fueron inicialmente publicados en ASCO en 2014⁽¹⁷⁹⁾ constatando una aceptable tolerancia inicial de la combinación de dichos tratamientos. Existe otro ensayo clínico en el que se evalúa el papel de la combinación de estas moléculas en pacientes con CRPCm en progresión de PSA tras tratamiento previo con enzalutamida. En este estudio fase IV aleatorizado y doble ciego, se ofreció tratamiento con acetato de abiraterona con prednisona, manteniendo

enzalutamida o acetato de abiraterona con prednisona más placebo en el otro brazo. En este caso, con resultados preliminares publicados en ASCO 2017, valoraron que no existía un beneficio clínico en la supervivencia libre de progresión, pero si se añadiría toxicidad en el brazo de AA que mantiene enzalutamida, al existir más eventos de hipertensión y náuseas⁽¹⁸⁰⁾.

Recientemente, la FDA ha aprobado en mayo de 2020 el empleo de rucaparib y olaparib en pacientes con CRPCm. Estas moléculas resultan ser inhibidores de PARP o inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa y que tienen como diana terapéutica la inhibición de la reparación del DNA dañado. De este modo, la ausencia de mecanismos de reparación efectivos de la doble hebra de DNA mediante la reparación por recombinación homóloga libre de errores o HRR (Homologous recombination repair), da pie a la sensibilidad a los inhibidores de PARP y que ya habían sido empleados previamente en otros tumores. Estas moléculas se han mostrado de especial utilidad cuando existen mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 al involucrar por ello defectos en la reparación del DNA. De este modo, al bloquear el proceso de reparación, dificultan en gran medida que las células del tumor con un gen BRCA anormal reparen el DNA dañado, lo cual resulta a menudo en la muerte de las estas células. De este modo, olaparib ha sido aprobado como tratamiento en monoterapia en pacientes con CRPCm con existencia de mutaciones en HRR en caso de progresión a abiraterona o enzalutamida. En el caso de rucaparib, su aprobación se limita a tratamiento en monoterapia en casos de pacientes con CRPCm con mutaciones en BRCA a la progresión a abiraterona o enzalutamida y una línea de quimioterapia basada en taxanos.

De los estudios más significativos en este aspecto, destacamos el estudio PROfund. Resulta un ensayo fase III en el que se compara la eficacia de olaparib en pacientes con evidencia de progresión a acetato de abiraterona o enzalutamida y con presencia de alguna mutación en los genes implicados en la reparación de la hebra de DNA. De este modo el ensayo divide a los pacientes participantes en dos cohortes, la primera para los casos con mutaciones en BRCA1, BRCA2 o ATM y la segunda cohorte en aquella con otra de las 12

alteraciones en el perfil genético conocido y también involucrados en la reparación de la hebra de DNA. De este modo, el ensayo aleatorizó a pacientes a recibir olaparib frente a la terapia de elección del clínico en cada una de las cohortes citadas. El objetivo principal del ensayo ha sido la supervivencia libre de progresión radiológica y, según los datos publicados, ésta ha sido significativamente superior en el brazo de olaparib (7,4 vs 3,6 meses; HR = 0,34; IC 95% 0,25-0,47; $p < 0,001$). Un análisis anticipado del ensayo con un número de muertes aún insuficiente para resultados concluyentes, ha demostrado supervivencias más prolongadas en el grupo de olaparib frente al del tratamiento convencional (18,5 vs 15,1 meses; HR 0,64; IC 95% 0,43-0,97; $p = 0,02$)⁽¹⁸¹⁾. Esto evidencia un nuevo agente útil en un grupo concreto de pacientes por lo que a su vez demuestra la necesidad de evaluar el perfil genético presente del tumor en cada paciente concreto.

En el momento actual, quedando pendientes de saber el beneficio potencial de la asociación de varios tratamientos, continúan en desarrollo múltiples ensayos. Muchos se encuentran en fases de investigación iniciales y al igual que los anteriores, empiezan explorando el potencial beneficio de las nuevas moléculas en el paciente para esta fase final de la enfermedad. De este modo el cabozantinib, un inhibidor de tirosin kinasas empleado de el carcinoma de células renales avanzado tras terapia dirigida frente al factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), había demostrado cierto beneficio en los ensayos iniciales utilizados en el CRPCm. Sin embargo, en un ensayo clínico fase III en 1.028 pacientes en los que se evaluaba el impacto de cabozantinib frente a prednisona tras la progresión a docetaxel, enzalutamida o abiraterona en pacientes con CRPCm, mostró que cabozantinib no fue capaz de incrementar la supervivencia global en este grupo de pacientes aunque mostró diferencias estadísticamente significativas en su favor en relación con supervivencia libre de progresión radiológica o tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto y sin evidenciar implicaciones sobre el valor del PSA⁽¹⁸²⁾.

Otra molécula en evaluación en el CRPC es el tasquinimod que se caracteriza por presentar actividad antiangiogénica, inmunoreguladora y antitumoral. Un ensayo fase II, en el que se evaluaba la eficacia de tasquinimod en pacientes con CRPCm sin tratamiento previo en comparación con placebo, demostró un beneficio a favor de tasquinimod para la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo aunque con una incidencia elevada de eventos adversos grado III o IV sobre todo en aquellos con edad >75 años, haciendo que un total del 22% de la serie discontinuara el tratamiento⁽¹⁸³⁾. Se decidió realizar otro ensayo más amplio fase III, en el que 1.245 pacientes con CRPCm sin tratamientos previos, eran aleatorizados a recibir tasquinimod o placebo. El brazo del tratamiento con tasquinimod demostró un incremento en el tiempo de supervivencia libre de progresión radiológica en comparación con placebo (7 meses vs 4,4 meses; HR=0,64, IC 95% 0,54-0,75; p<0,001). Sin embargo la supervivencia global fue inferior en el brazo de tasquinimod en comparación con brazo del tratamiento con placebo (21,3 meses vs 24 meses; HR=1,10, IC 95% 0,94-1,28; p=0,25)⁽¹⁸⁴⁾.

Otra nueva molécula evaluada recientemente en pacientes con CRPCm resulta ser ipilimumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal inicialmente utilizado para el tratamiento del melanoma avanzado y que se caracteriza por potenciar la respuesta inmune del organismo frente al tumor mediada por linfocitos T. En esta ocasión, uno de los ensayos clínicos en los que evaluaron la eficacia de ipilimumab en pacientes con CRPCm sin tratamientos previos, evidenció una mejoría estadísticamente significativa en el tiempo de supervivencia libre de progresión radiológica en comparación con placebo para el brazo de ipilimumab (5,6 meses vs 3,8 meses; HR 0,67, IC95% 0,55-0,81) pero sin diferencias a nivel de supervivencia global entre ambos brazos (28,7 meses vs 29,7 meses; HR 1,11, IC 95% 0,88-1,39; p=0,3667)⁽¹⁸⁵⁾.

Según las diferentes fases de los ensayos clínicos registrados en la plataforma de clinicaltrials.gov, destacamos de forma muy resumida las siguientes moléculas en investigación para pacientes con CRPCm:

-Fase I: Crizotinib junto a enzalutamida; BEZ235 O BKM120 junto a acetato de abiraterona; ModraDoc006/r; ZEN003694.

-Fase II: Carfilzomib; PCM-075 junto a acetato de abiraterona; OXG-427; Pembrolizumab; MLN0128; Olaparib junto a acetato de abiraterona; VT-464 o Seviteronel; Cabozantinib con acetato de abiraterona; ZEN003694 junto a enzalutamida.

-Fase III: Olaparib frente a acetato de abiraterona o Enzalutamida; Orteronel tras quimioterapia.

Valorando todo lo anterior, se evidencia la complejidad y el elevado desarrollo y compromiso de investigación presente en la actualidad con el desarrollo de nuevos tratamientos efectivos en pacientes CRPC. Esto hará probable que, en próximos años, encontremos nuevos tratamientos o combinaciones de tratamientos que resulten efectivas para estos pacientes evidenciando por ello aún más la necesidad de identificación de biomarcadores válidos con utilidad pronóstica.

1.1.7 MECANISMOS DE RESISTENCIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Como se ha comentado previamente, el cáncer de próstata es un tumor dependiente de andrógenos, presentando un papel relevante e imprescindible en su progresión el RA.

Hace varias décadas, se consideraba que una vez que el cáncer de próstata hubiera progresado al tratamiento de deprivación androgénica, el tumor lograba desarrollarse de una manera independiente al RA. Esto hizo que se impusieran los tratamientos que se basaban principalmente en otros mecanismos de acción, principalmente los citotóxicos como la quimioterapia con docetaxel (aunque se comprobó posteriormente que el docetaxel también interfiere con la translocación nuclear del RA)⁽¹⁸⁶⁾. Sin embargo, estos planteamientos iniciales cambiaron tras profundizar en el conocimiento de la biología del RA.

Se observó que tras una respuesta inicial a la terapia de deprivación androgénica en tumores hormonosensibles, el tumor consigue nuevamente la sobreexpresión de RA en la fase de resistencia a la castración, posibilitando así proseguir su crecimiento y progresión a pesar de niveles bajos de andrógenos circulantes (Figura 20). Esto es posible a través de la activación mantenida que es ejercida por el RA en el CRPC mediante diversos mecanismos moleculares y a pesar de niveles de andrógenos circulantes en rangos de castración.

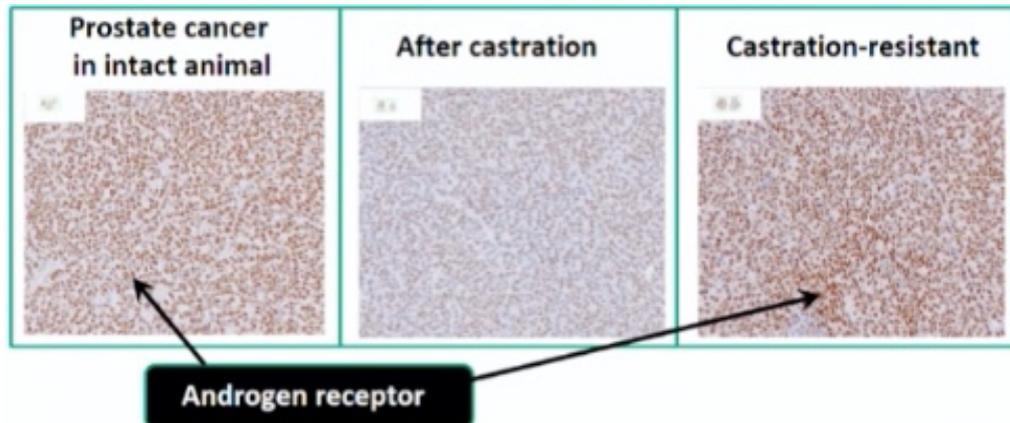


Figura 20. Expresión de receptor de andrógenos en modelos murinos tras xenotrasplante de modelos con cáncer de próstata. Izquierda: en fase inicial. Centro: tras inicio de TDA. Derecha: en progresión a pesar de castración⁽¹⁸⁷⁾.

De este modo, los términos anteriormente empleados de “hormono-refractario” o “andrógeno-independiente” resultaban inapropiados para referirse a esta fase de la enfermedad y se decidió adoptar el nombre de “resistente a la castración”.

El RA es un receptor citoplasmático que se encarga de la modulación de la transcripción celular. Está codificada por el cromosoma Xq11-12 y se corresponde con 8 exones formando una proteína de 919 aminoácidos y que se divide en diferentes dominios según su estructura y función. De este modo, se describen así un dominio N-terminal que regula la transcripción (exón-1), un dominio central o de ligando al DNA (exones 2-3), un dominio C-terminal de unión al ligando (exones 4-8) y una región bisagra^(188,189).

El RA se encuentra unido a otras proteínas que le confieren estabilidad denominadas chaperonas. Tras el contacto del andrógeno (testosterona, DHT o andrógenos de origen suprarrenal) con el RA, se libera la chaperona y sufre un proceso de fosforilación presentando así un cambio de conformación que facilita la entrada al núcleo celular para unirse a la región promotora del DNA y así activar la transcripción.

La células tumorales prostáticas sufren procesos adaptativos progresivos múltiples resultando más prevalentes tras el inicio del tratamiento de deprivación androgénica. Estos tienen como objetivo evadir esta supresión de andrógenos para así poder continuar la progresión del tejido tumoral prostático. De esta manera, las células tumorales prostáticas son capaces de aumentar o amplificar el propio RA, favorecer la aparición de mutaciones en el RA con el objetivo de aumentar la afinidad por los andrógenos (incluidos los andrógenos menos potentes como los adrenales), la aparición de variantes truncadas del receptor, la síntesis intrínseca de andrógenos o esteroidogénesis tumoral, la activación del RA a través de vías paralelas interdependientes o la implicación de múltiples citocinas y coactivadores⁽¹⁸⁸⁾ (Figura 21).

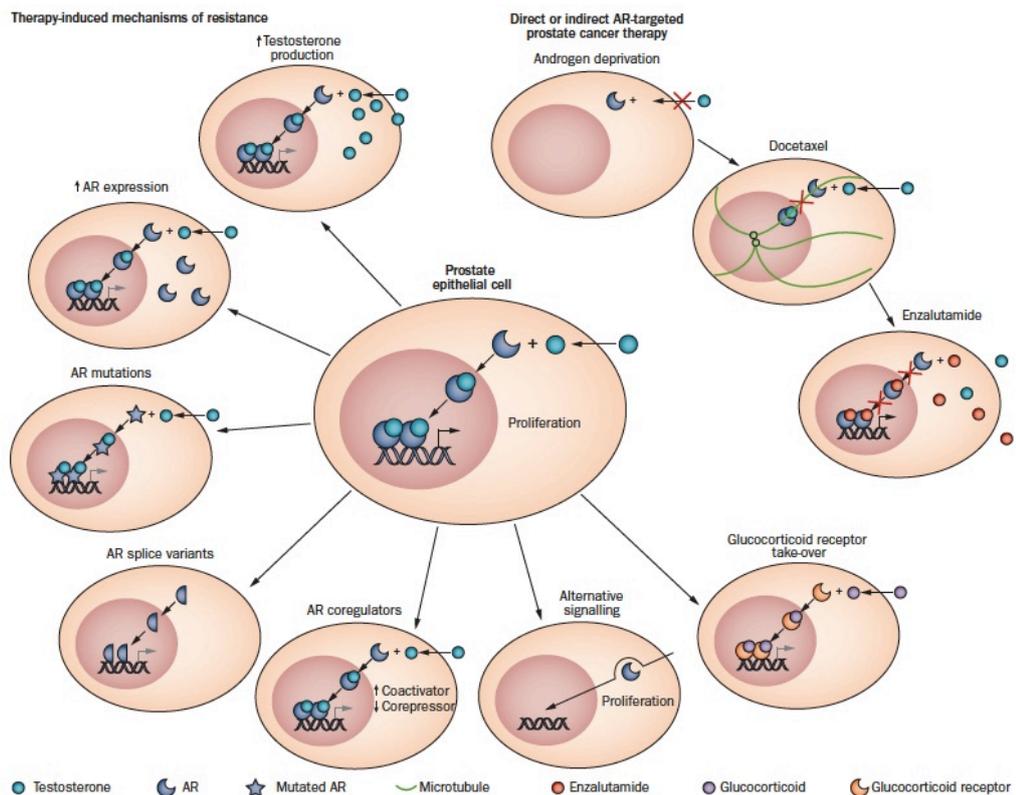


Figura 21. Principales mecanismos de resistencia del RA inducidos con los tratamientos⁽¹⁹⁰⁾.

Estos hallazgos, unido a un preciso conocimiento de los mecanismos moleculares y de las vías de señalización del RA, han posibilitados el desarrollo de nuevas terapias efectivas de base hormonal, como son la enzalutamida o el acetato de abiraterona. De este modo, tal y como hemos visto, el acetato de abiraterona no solo es capaz de inhibir la síntesis androgénica testicular y suprarrenal sino que también tiene efecto sobre la síntesis de andrógenos intratumoral^(191,192). Del mismo modo, se están desarrollando nuevas dianas terapéuticas de base molecular que son aplicables en muchos casos tanto en fase de cáncer de próstata metastásico de debut así como el de resistencia a la castración. A continuación describiremos las principales mecanismos de resistencia empleados por el RA para permitir la perpetuar la transcripción.

1.1.7.1 ABERRACIONES EN EL RECEPTOR ANDROGÉNICO

La activación mantenida y persistente del RA resulta elemental para el mantenimiento de la progresión tumoral en la fase de CRPC y es debida en parte a las aberraciones genómicas presentes en el RA. De este modo, se describen procesos de amplificación del RA así como mutaciones que confieren beneficio a favor de su supervivencia.

La amplificación del RA fue demostrada mediante hibridación genómica encontrando una ampliación de la región encargada de la codificación del RA en Xq11-q13. Esta se encontraba presente hasta en el 30% de los tumores recidivantes tras terapia de deprivación androgénica⁽¹⁹³⁾.

Están descritas más de 660 mutaciones en el RA estimándose presentes alguna de ellas, en el 50% de los tumores metastásicos y de los CRPC. Sin embargo, estas mutaciones resultan menos frecuentes en estadios tempranos de la enfermedad⁽¹⁹⁴⁾.

Las mutaciones presentes en ocasiones consisten en la modificación de una sola base o un triplete de bases y presentan como resultado un aumento de la afinidad por el andrógeno o ligandos débiles o producen un cambio de ligando desde antagonistas hacia agonistas como la bicalutamida^(190,194). La mayoría de estas mutaciones tienen lugar sobre la región de unión al ligando C-terminal, seguido de las producidas sobre el dominio de transcripción ligando independiente de la región N-terminal.

Existen mecanismos específicos de resistencia relacionados con mutaciones concretas. De este modo, se ha comprobado en muestras in vitro cómo la mutación F876L permite la conversión de enzalutamida en un agonista androgénico aunque continúa manteniendo la sensibilidad a los

antiandrógenos de primera generación como la bicalutamida pero resultando en una resistencia a la enzalutamida⁽¹⁸⁸⁾. También se ha observado cómo el tratamiento previo con antagonistas del RA aumenta la incidencia de mutaciones del RA, especialmente en el dominio dependiente de ligando en pacientes con cáncer de próstata metastásico presentando con frecuencia la mutación T877A⁽¹⁹⁵⁾. Esta mutación confiere una ampliación de la sensibilidad normal del RA hacia otras hormonas esteroideas como son la progesterona o los estrógenos^(196,197). De forma similar, se ha observado que en pacientes que habían recibido acetato de abiraterona previo a una prostatectomía, existía un incremento de los RA mutados que podían ser activados por progesterona, confiriendo así resistencia al tratamiento con acetato de abiraterona⁽¹⁹⁸⁾.

Todos estos resultados están sugiriendo que, al igual que ocurre con otras mutaciones observadas en algunos oncogenes, las mutaciones desarrolladas sobre el RA confieren una ventaja a favor de la supervivencia de las células tumorales prostáticas pudiendo favorecer estas el desarrollo de resistencias frente a los tratamientos hormonales más novedosos⁽¹⁹⁹⁾.

1.1.7.2 VARIANTES TRUNCADAS DEL RECEPTOR ANDROGÉNICO.

La observación en laboratorio de la presencia de dos tipos diferentes de RA con pesos moleculares de 110kDa y 75-80kDa caracterizados estos últimos por la ausencia de dominio ligando (variante truncada o incompleta) y que permanecen constitutivamente activos en una localización nuclear, sugirió la posible interferencia que ciertas variaciones incompletas del RA pudieran tener en el desarrollo de mecanismos de resistencia al tratamiento con hormonoterapia⁽²⁰⁰⁾.

En el momento actual, están descritas un total de 14 variantes truncadas del RA y se denominan desde AR-V1 hasta AR-V14. Las variantes V3, V4, V7 y V12 son variantes constitutivamente activas y de localización nuclear en ausencia de ligando. Las variantes inactivas presentan una localización citoplasmática⁽²⁰¹⁾. Sin embargo, el que presenta mayor trascendencia clínica hasta la fecha es AR-V7 que se caracteriza por la ausencia del dominio de ligando del RA, permaneciendo constantemente activo uniéndose al ADN y logrando perpetuar la transcripción de genes implicados en la progresión del ciclo celular como UBE2C ya sea en presencia o ausencia de andrógenos⁽²⁰²⁾.

Estas observaciones han sido trasladadas a la práctica clínica evidenciando como la detección de RNAm de AR-V7 en las células circulantes tumorales de los pacientes tratados con enzalutamida o acetato de abiraterona, confiere un pronóstico desfavorable con estos tratamientos dado que dependen de la presencia del dominio de ligando del RA⁽²⁰³⁾ (Figura 22).

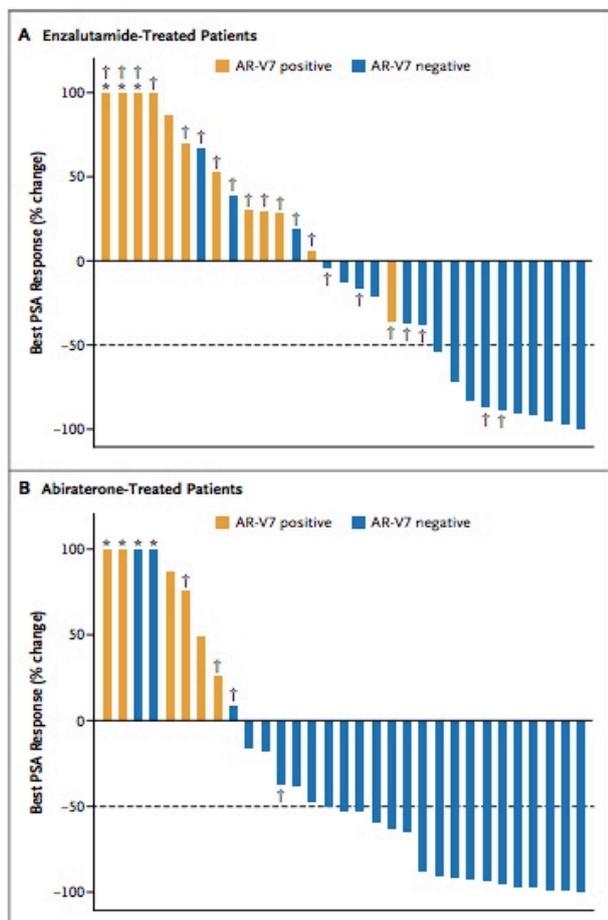


Figura 22. Respuesta de PSA de los pacientes en tratamientos con enzalutamida (A) y acetato de abiraterona (B) en función de la presencia de AR-V7⁽²⁰³⁾.

Es por ello que, en el momento actual, se están desarrollando nuevas moléculas como EPI-001 que se logran unir al dominio N-terminal del RA, logrando impedir el desarrollo de la transcripción⁽²⁰⁴⁾. Aunque aún se encuentran en fases de experimentación, estas nuevas moléculas pueden resultar útiles en presencia de AR-V7.

1.1.7.3 SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS INTRATUMORAL.

Algunos estudios han demostrado como las células tumorales prostáticas son capaces de sintetizar sus propios andrógenos (testosterona y DHT) indicando una regulación intracrina de la expresión del RA, principalmente a través de enzimas encargadas de la regulación del colesterol⁽²⁰⁵⁾.

Del mismo modo, se ha observado como los niveles de andrógenos en las metástasis de pacientes castrados resultan significativamente superiores a los andrógenos tisulares de pacientes con cáncer de próstata no tratados⁽²⁰⁶⁾. De esta manera se ha demostrado que en los pacientes con CRPC existe una disregulación sobre enzimas encargadas de la regulación de la ruta esteroidogénica incluyendo la regulación al alza de FASN, CYP17A1, HSD3B1, HSD17B3, CYP19A1 y UGTB17 con regulación a la baja de SRD5A2⁽²⁰⁶⁾.

Del mismo modo, se ha descrito como en las metástasis óseas existen enzimas que son capaces de obtener dihidrotestosterona desde andrógenos adrenales⁽²⁰⁷⁾.

Todos estos hallazgos enfatizan la necesaria dependencia de andrógenos para la progresión tumoral prostática pero a la vez refleja una posible ausencia de eficacia completa con los tratamientos de deprivación hormonal disponibles hasta la fecha, dando lugar al desarrollo de posibles nuevos tratamientos que dirijan la regulación autocrina tumoral.

1.1.7.4. COACTIVADORES Y CORREPRESORES, FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN Y CITOCINAS PROINFLAMATORIAS.

Como se ha visto anteriormente, la activación del RA resulta imprescindible para la progresión y supervivencia de la células neoplásicas prostáticas y como esta puede ser realizada a través de respuestas anómalas por cambios estructurales en el RA. Sin embargo, también se han descrito una serie de interacciones en la vía de señalización habitual del RA y que resultan necesarios para la adecuada regulación de la trascricpción. Estos son conocidos como cofactores y se encargan de modular la señalización del eje de RA de forma indirecta⁽²⁰⁸⁾. Se han descrito hasta 130 proteínas correguladoras del RA y que se conocen como coactivadoras o correpresoras si promueven o inhiben la función del RA⁽²⁰⁹⁾. Estos correguladores se clasifican en cuatro grupos; las chaperonas que coordinan la maduración y movimiento del RA; los modificadores de las histonas (como es CBP/p300); coordinadores de la transcripción (como TRAP/DRIP/ARC) y los modificadores de la estructura del ADN (tales como SWI/SNF/BRG1)⁽²⁰⁹⁾.

La sobreexpresión de coactivadores y/o falta de correpresores se está evaluando como posibles mecanismos implicados en la ausencia de respuesta a los tratamientos por parte de las células tumorales sirviendo a su vez para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas en el CRPC.

Los reguladores de la transcripción también están siendo evaluados como factores influyentes y relacionados con la supervivencia y progresión del CRPC. De esta manera se ha descrito como STAT3 puede permanecer de forma activa independiente del ligando del RA y se ha asociado a factores de mal pronóstico^(210,211). En el caso de las NF-kB se han señalado como elementos que participan en la proliferación supervivencia, apoptosis y metástasis en el CRPC al mantener niveles elevados de RA nuclear o facilitar la activación del RA independiente de ligando.

Al igual que los anteriores, varias citocinas proinflamatorias entre las que destacan IL-4, IL-6 e IL-8 se han identificado como moléculas relacionadas con la apoptosis, angiogénesis e invasividad celular con relación directa también sobre el CaP⁽¹⁹⁴⁾.

1.1.7.5 VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ALTERNATIVAS.

Se cree que la utilización masiva de tratamientos de privación androgénica con diana directa sobre el receptor androgénico, selecciona a estos tumores hacia el desarrollo al alza de vías moleculares alternativas entre las que se incluyen PI3K/ Akt y/o MAPK (Figura 23).

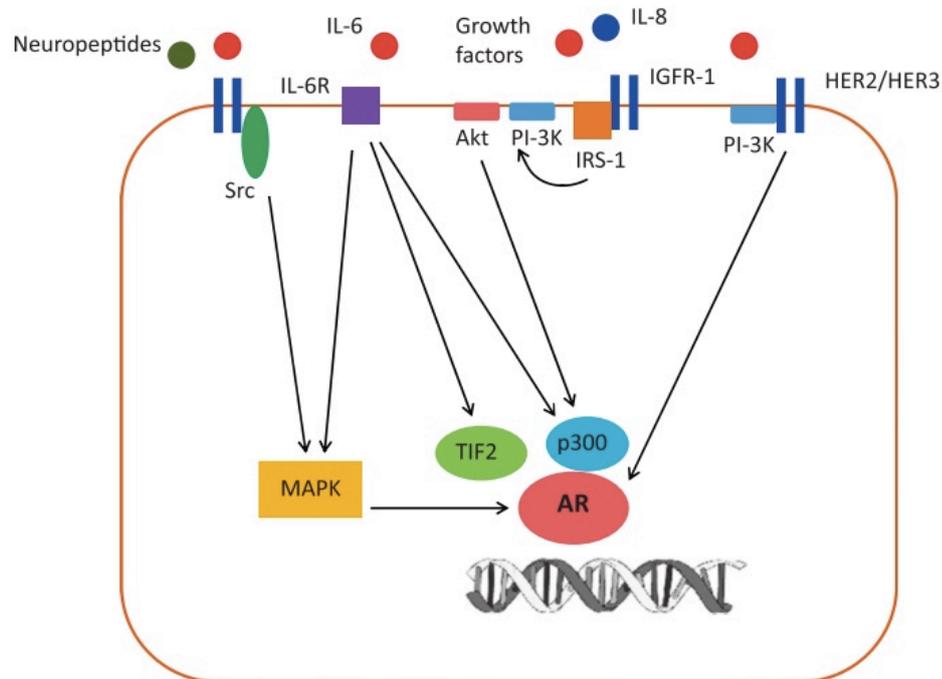


Figura 23. Vías de señalización alterativas relacionadas con la activación del RA. AR= Receptor androgénico. IGFR-1= Receptor del factor de crecimiento similar a insulina, IL = interleucina; MAPK= proteína quinasa mitógeno activada; Src= coactivador de hormona esteroidea; Growth factors= factores de crecimiento; Neuropeptides= Neuropeptidos⁽²¹²⁾.

La vía PI3K/AKT se ha visto implicada en el desarrollo y progresión de varios tumores, entre los que también se encuentra el CRPC^(213,214). Ciertos factores de crecimiento como son el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) o factor de crecimiento epidérmico (EGF), son capaces de activar a PI3K para formar PIP3. PIP3 a su vez va a activar AKT por fosforilación y este activa

múltiples moléculas implicadas en la supervivencia, proliferación y metabolismo celular como son c-myc, mTOR, GSK3B, MDM2 o el factor nuclear kB. Uno de los principales reguladores de esta vía resulta ser PTEN ejerciendo de forma normal un control inhibitorio de la señalización en la vía PI3K/AKT⁽²¹⁵⁾.

La señalización anómala de PI3K/AKT puede tener lugar a través de la pérdida funcional inhibitoria de PTEN, mutaciones o amplificaciones sobre AKT o la activación sobre esta vía que también puede tener IL-6^(216,217,218,219). Según algunos autores, la vía PI3K/AKT se ha visto alterada aproximadamente en el 49% de los pacientes con CRPC⁽²¹⁷⁾. De esta manera, la pérdida de PTEN confiere una activación mantenida de PI3K. Se han desarrollado nuevas moléculas que actúan sobre esta vía de señalización, como es el Ipatasertib que actúa inhibiendo a AKT. La combinación de ipatasertib junto con acetato de abiraterona se ha demostrado beneficiosa en pacientes con pérdida alélica de PTEN tal y como mostró de De Bono en la reunión de la ESMO en 2016⁽²²⁰⁾. Estos resultados precisan de nuevos estudios futuros confirmatorios pero evidencian la interferencia que pueda ejercer la vía PI3K/AKT en el CRPC (Figura 24).

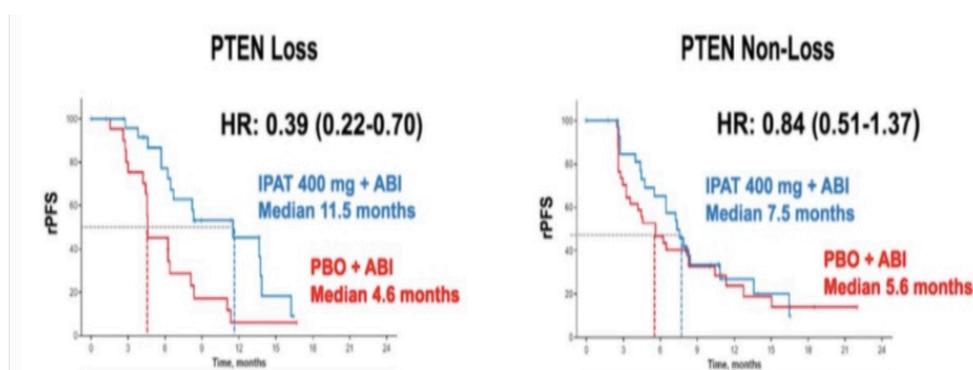


Figura 24. Supervivencia libre de progresión en pacientes CRPC tratados con Ipatasertib 400 mg y acetato de abiraterona o acetato de abiraterona más placebo en función de la pérdida o no de PTEN. IPAT= ipatasertib; ABI= acetato de abiraterona⁽²²⁰⁾.

Otra vía de señalización implicada en el desarrollo, progresión y regulación del ciclo celular es MAPK. Sus ligandos principales resultan EGF (factor de crecimiento epidérmico) o PDGF (factor de crecimiento derivado de

plaquetas) que activarán la cascada de señalización a través de RAS y MAPK para dar lugar a la transcripción celular. Esta vía de señalización celular se ha visto disregulada en varios tipos de cáncer entre los que también se encuentra el CaP. De este modo, en los pacientes con CRPC, se ha demostrado que la disregulación sobre la vía MAPK, está asociada con pronósticos y supervivencias desfavorables⁽²²¹⁾.

Del mismo modo que las anteriores, la vía de la WNT/ β -catenina también se ha demostrado alterada en ciertos tumores entre los que se encuentra el cáncer de próstata y su fase de resistencia a la castración⁽²²²⁾. De forma habitual se encargará de regular la proliferación, migración, polaridad y conservación de las células madre⁽²²³⁾. Algunos autores, han observado la presencia de anomalías en WNT/ β -catenina en el 20% de los pacientes con CRPC aproximadamente⁽²¹⁷⁾. De este modo, se ha valorado como la alteración sobre WNT/ β -catenina se asocia con la presencia de tumores con grados de Gleason más elevados y agresivos⁽²²³⁾.

Habiendo valorando algunas de las vías de señalización celular que se han demostrado alteradas en algunos pacientes con CRPC, nos hace pensar en la posible interconexión de las mismas con la vía androgénica habitual. Se ha observado que las anormalidades en su señalización son más frecuentes conforme más tratamientos se hayan ejercido sobre el eje del RA y más agresivo sea el tumor. Esto a su vez induce a pensar la posible interferencia entre estas vías para favorecer la progresión del CaP proponiendo algunos autores la existencia de una regulación al alza de estas vías cuando existe una regulación a la baja de la vía del RA. Es por ello que existe interés en el desarrollo de nuevas moléculas con el fin de ofrecer el mejor tratamiento para los pacientes CRPC en base a las características propias que presente su tumor.

1.2. MODELOS Y BIOMARCADORES EN CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN.

Los rápidos avances observados en los tratamientos de los pacientes con CRPC en la última década, han supuesto una auténtica revolución para esta fase final de la enfermedad. Estos tratamientos no solo han logrado demostrar aumento de supervivencia sino que también han logrado, en la mayoría de los casos, retrasar la aparición de eventos adversos así como mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Todos los tratamientos actualmente empleados, han sido aprobados previa evaluación de su eficacia y seguridad a través de las diversas fases de los ensayos clínicos. En el momento actual, continúan muchos en desarrollo presentando algunos mecanismos de acción diferentes. Del mismo modo, también existen varios ensayos clínicos en marcha que evalúan la mejor secuenciación posible de tratamientos de segundas o terceras líneas, y otros estudios que valoran el beneficio de sus asociaciones basados en los diferentes mecanismos de acción que presentan. Ya se ha observado como por ejemplo, la respuesta a acetato de abiraterona tras tratamiento previo con enzalutamida en pacientes con CRPCm, resulta muy escasa siendo aproximadamente menor al 10% de los casos. Del mismo modo, la respuesta de enzalutamida tras tratamiento previo con abiraterona se ha visto también poco beneficiosa estando la respuesta próxima al 15 o 30% según algunas series analizadas^(224,225,226). Otro trabajo ya comentado previamente, evaluaba el papel que presenta la combinación de acetato de abiraterona y enzalutamida en pacientes con CRPCm en progresión de PSA tras tratamiento previo con enzalutamida. Los resultados preliminares mostraron que no parecía existir un beneficio clínico en supervivencia libre de progresión de la combinación solo añadiendo más toxicidad al brazo de los tratamientos combinados⁽¹⁸⁰⁾. Al igual que los anteriores, un trabajo evaluó el beneficio de tratamiento con quimioterapia con taxanos en pacientes que habían recibido previamente tratamiento de base hormonal con enzalutamida o abiraterona. Se demostró

que el beneficio de la quimioterapia parecía también menor que en aquellos que habían recibido tratamiento previo⁽²²⁷⁾.

Todos estos trabajos evidencian la complejidad existente para la evaluación de la óptima secuenciación, así como la valoración de las posibles asociaciones de tratamientos existentes. Sin embargo, también resalta la necesidad de identificar algunos marcadores pronósticos o predictivos reales o subrogados de respuesta que permitan a los ensayos clínicos la identificación temprana del potencial beneficio para mejorar la toma de decisiones para un paciente concreto. Por ello, debemos considerar que un biomarcador debería ser un modelo predictivo reproducible, que pueda mostrarse útil en la monitorización de respuesta así como la identificación temprana de progresión para poder ofrecer a tiempo segundas o terceras líneas de tratamiento.

1.2.1 BIOMARCADORES.

En el momento actual existen varios esquemas o recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con CRPCm así como sus posibles pautas de secuenciación. Son generalmente promovidas por instituciones urológicas o oncológicas, como podemos encontrarnos en el caso de la AEU⁽²²⁸⁾. Resultan en la traducción práctica de los resultados de los principales ensayos clínicos en forma de algoritmos. Sin embargo, todos estos esquemas han sido fundamentados en resultados de ensayos clínicos con pacientes heterogéneos y en los que en muchos casos también se evalúan en el mismo ensayo otros diferentes factores pronósticos asociados con la respuesta y supervivencia.

Hasta la fecha, han sido reconocidos como factores influyentes en la evolución de los pacientes con CRPCm, la escala ECOG, la diseminación y localización metastásica, los niveles de hemoglobina y fosfatasa alcalina en sangre. Sin embargo, en muchos casos estos resultan generalmente insuficientes encontrándonos en la necesidad de la identificación de biomarcadores de respuesta terapéutica, progresión y supervivencia. De forma general, el biomarcador ideal debería ser aquel que pueda ayudar a la toma de

decisiones clínicas al estar asociado de forma significativa con el evento de interés (diagnóstico, respuesta, progresión...) añadiendo nueva información sobre la ya disponible. Así mismo, debería ser de fácil obtención, con un coste aceptable y ampliamente reproducible.

Un biomarcador se define como aquel elemento que es capaz de reflejar la actividad existente de la enfermedad. Esto resulta diferente de un marcador subrogado. Este es un elemento de laboratorio empleado en los ensayos clínicos que va a ser sustituto de un criterio de resultado o "end point" y traduce por si mismo un determinado evento de interés como puede ser la supervivencia global. Estas diferencias matizan hechos importantes, principalmente en los casos de los ensayos clínicos. De esta manera, un marcador subrogado facilita la evaluación de la eficacia de un tratamiento, permitiendo llegar a conclusiones de eficacia mucho antes de que tenga que dar lugar el evento de interés como puede ser el fallecimiento.

Se han descrito ciertos criterios que deberían cumplir un biomarcador ideal. Estos son principalmente los criterios de Prentice. Según estos, un biomarcador debe ser evaluado sobre terapias que proporcionen beneficios en supervivencia. A su vez, el tratamiento debe tener efecto sobre el biomarcador. El biomarcador debe tener efecto sobre el punto de interés a analizar y también ser capaz de captar el efecto del tratamiento sobre el evento.

Muchos de los biomarcadores cumplen en parte alguno de estos criterios siendo preciso identificar aquellos que mejor se aproximen en cumplir todos los criterios de Prentice⁽²²⁹⁾.

De forma similar a los criterios de Prentice, otros autores afirman que un biomarcador ideal debería cumplir las siguientes condiciones⁽²³⁰⁾:

- a) El biomarcador debe tener valor pronóstico y resultar útil independientemente de la terapia administrada.

- b) El biomarcador debe ser predictivo y ayudar a la mejor elección de un tratamiento sobre otro para cada pacientes en concreto.
- c) El biomarcador debe ser válido como marcador de respuesta al tratamiento durante el seguimiento.
- d) El biomarcador debe ser lo suficientemente eficaz para que detectar cambios precoces tras el inicio del tratamiento con el fin de correlacionar dichos cambios y de una forma válida con un evento de interés sea un punto intermedio o final. Con ello, sería un marcador subrogado de respuesta.

En el momento actual, los biomarcadores con mayor desarrollo en el campo de la oncología del CaP son los biomarcadores sanguíneos entre los que destacan las células circulantes tumorales (CTCs), el ADN circulante tumoral (ctDNA) o el ratio neutrófilos-linfocitos (RNL) entre otros.

1.2.1.1. CÉLULAS CIRCULANTES TUMORALES

Es aceptado por la comunidad científica internacional que la extensión de las células tumorales desde su foco primarios es un requisito previo y necesario para el desarrollo posterior de metástasis a distancia. Para ello, las células adquirirán una serie de características y sufrirán múltiples modificaciones que le permitirán ser capaces de llegar a localizaciones distantes generando así la enfermedad metastásica.

La estimación de la proporción del número de CTCs por cada célula del torrente circulatorio normal resulta de uno por cada billón de células⁽²³¹⁾. Esto da una idea del refinamiento tecnológico necesario para su identificación precisando a su vez consensuar y estandarizar los criterios para la valoración de las CTCs como biomarcador en el campo de la oncología.

En el momento actual el sistema más empleado resulta CellSearch®. Obtuvo la aprobación por la FDA en el 2008 tras los resultados de varios ensayos clínicos en los que se evaluaron su eficacia en el cáncer colorrectal, cáncer de mama y cáncer de próstata. Este va a lograr identificar a las células circulantes tumorales que presentan un origen epitelial y que se caracterizan por la expresión de la molécula de adhesión epitelial celular EpCAM+; CD45- y Citoqueratina 8+,18+ y/o 19+. Por tanto, no resulta útil en la identificación de células tumorales que presentan origen no epitelial.

Las ventajas de las CTCs en el campo de la oncología son múltiples, estando en desarrollo la gran mayoría de ellas. La identificación numérica de CTCs se ha demostrado útil como posible biomarcador pronóstico en varios tumores. Del mismo modo, también es esperable que las CTC permitan una caracterización molecular del tumor presente y así valorar la biología molecular del mismo pudiendo dar idea de su posible agresividad o evaluar las posibles

resistencias a adquiridas a tratamientos. Con ello se podría evitar por ejemplo la posible toxicidad añadida de tratamientos que resultan poco eficaces para un paciente en concreto permitiendo realizar una “medicina personalizada”. De igual manera, las CTCs podría resultar útiles para la detección de células tumorales en estadios precoces de la enfermedad con el fin de evaluar la necesidad de posibles tratamientos adyuvantes o la identificación precoz de recidivas, antes de que estas sean objetivadas a través de la pruebas de imagen utilizadas convencionalmente⁽²³²⁾.

Las utilidad de las CTCs han sido ya evaluada parcialmente en el CRPCm. Un artículo publicado en 2008 sobre los pacientes del ensayo IMMC38, antes de la aprobación de las nuevas moléculas hormonales antiandrogénicas, se encargó de evaluar el papel de las CTCs en pacientes con CRPC en progresión que inician tratamiento con quimioterapia. En este trabajo se evidenció como el pronóstico resultó sustancialmente diferente en función de los grupos de pacientes con <5 o ≥ 5 CTC/7,5ml estratificándose como pacientes de bajo o alto riesgo respectivamente una vez ajustados por lo valores pronósticos conocidos⁽²³³⁾. Se observó que, para esta población de pacientes, el valor de los CTCs en el momento de iniciar el tratamiento quimioterápico resultó sustancialmente diferentes entre los del grupo favorable y los del grupo desfavorable (supervivencia global 11,5 frente a 21,7 meses con HR 3,3; $p=0,0001$). El papel de las CTCs tras el inicio de tratamiento durante el seguimiento también fue significativa bajo este punto de corte para predecir supervivencia (19,6.-20,7 frente a 6,7-9,5 meses, HR 3,3-6,5; $p=0,001$). No solo resultaron útiles como predictores de supervivencia dentro de un modelo multivariante sino que también resultaron mejores predictores de supervivencia que otros parámetros empleados previamente como son la monitorización o reducción de PSA $>30\%$ o $>50\%$ ⁽²³³⁾. Así mismo, también se valoró la conversión entre los grupos pronósticos favorables o desfavorables según los CTCs en el seguimiento. De este modo, la permanencia continua dentro del grupo favorable, era la que se asociaba con mejores valores de supervivencia (>26 meses). Estos valores eran seguidos desde la conversión del grupo desfavorable hacia el favorable con 21,3 meses, seguidos del grupo de pacientes que sufrieron la conversión en sentido contrario desde el favorable al

desfavorable con supervivencia media de 9,3 meses y los que permanecieron constantemente en el grupo desfavorable con media de supervivencia de 6,8 meses⁽²³²⁾.

Aunque el anterior trabajo resultara el más determinante para obtener la aprobación posterior de las CTCs por la FDA como biomarcador en el campo de la oncología, también se evaluó, sobre este mismo ensayo clínico, la utilidad de las CTCs pero en este caso entendidas como variable continua. Bajo esta premisa, las mediciones de las CTCs también se demostraron útiles tanto al inicio como durante el seguimiento en la monitorización del tratamiento como variable predictiva de supervivencia. De esta manera, las CTCs fueron mejores predictores de supervivencia que el valor del PSA o su modificación a lo largo del tratamiento⁽²³⁴⁾.

El valor de las CTCs ha ido extendiéndose dentro de múltiples tumores y también lo ha hecho dentro del ámbito del cáncer de próstata. De forma general se ha considerado un posible biomarcador subrogado de respuesta y supervivencia en alguno de los ensayos clínicos analizados. De este modo, uno de los objetivos secundarios del COU-AA-301 era analizar el papel que presentaban varios biomarcadores como marcadores subrogados de supervivencia en pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona con prednisona tras tratamiento previo con quimioterapia en pacientes con CRPCm⁽¹⁶³⁾. En este trabajo, se evidenció que la monitorización de las CTCs a lo largo del tratamiento resulta una de las variables predictivas más útiles de para predecir supervivencia. Del mismo modo, valoraron que el modelo que mejor predecía supervivencia era la combinación de CTCs junto con los valores de LDH decidiendo crear 3 grupos de pacientes según: bajo riesgo (CTC <5 células/7,5 mL y LDH <250 U/L); riesgo intermedio con una única de las variables desfavorables y pacientes del grupo de alto riesgo con CTC >5 células/7,5 mL y LDH >250 U/L. Bajo este modelo, se calculó que la supervivencia a uno y dos años era del 86% y 46% para los de bajo riesgo; 51% y 10% para los del grupo de riesgo intermedio y 25% y 2% para los de alto riesgo⁽²³⁵⁾.

Existen otros trabajos con menos pacientes en los que las CTCs se correlacionaron significativamente con la supervivencia sin necesidad de un valor umbral aportando información adicional a los biomarcadores ya conocidos. Así mismo, se valoraron resultados más elevados en el recuento de CTCs en los pacientes con metástasis óseas y recuentos más bajos en aquellos pacientes con metástasis en partes blandas⁽²³⁶⁾.

Otro trabajo publicado sobre otra población de pacientes con CRPCm demostró que las CTCs mayor o menor a 5 células/7,5mL y el valor de LDH (por encima o por debajo de la normalidad) eran predictores de supervivencia independientes en el análisis multivariante. De esta manera también mostraron la eficacia de las CTCs tomando otros puntos de corte diferentes y evaluando su utilidad en función de los grupos de CTC <5 células/7,5 mL; CTC 5-50 células/7,5 mL y CTC >50 células/7,5 mL. Aquí observaron como los pacientes presentaban tiempos de supervivencia significativamente diferentes, tanto al inicio de la enfermedad así como durante el seguimiento tras la administración de los tratamientos correspondientes enfatizando también la utilidad de las CTCs como biomarcador pronóstico de supervivencia útil tanto al inicio y durante el seguimiento de la enfermedad⁽²³⁷⁾.

Existe un interesante trabajo en el que se evalúan a las CTCs según los resultados en base múltiples ensayos clínicos. En ellos se incluyen a pacientes en tratamiento con placebo, prednisona en monoterapia, acetato de abiraterona, enzalutamida o cabozantinib sobre una población heterogénea de pacientes con CRPCm entre las que se incluyen a pacientes en primera, segunda o tercera línea de tratamiento y en regímenes previo o posterior a docetaxel representado en total a 6.081 pacientes CRPC. De este modo, valoran el papel de la conversión de CTCs desde >5 al de <5 células/7,5 mL; la variable "CTC cero" (CTC0) en el que sería la valoración de la conversión desde la presencia de CTCs frente al grupo de ausencia de las mismas y la disminución de CTCs >30%; >50% y >70% con el tratamiento en el grupo de pacientes con CTCs basales >5 células/7,5 mL. En este trabajo, concluyen que tanto el CTC0 así como la conversión de

CTCs medidas a las 12 semanas del inicio del tratamiento presentaban el poder discriminatorio más elevado entre las variables analizadas y estudiadas en asociación con supervivencia global⁽²³⁸⁾.

Tras la valoración de estos resultados, algunos autores se plantean si las CTCs medidas durante el seguimiento (generalmente a las 12 semanas), pueden convertirse en un marcador subrogado de supervivencia útil en ensayos clínicos para la obtención de la aprobación precoz de los tratamientos experimentales con potencial efecto terapéutico. Aunque con argumentos a favor y otros en contra, existe una reciente publicación en la que se evalúan estos aspectos, sobre todo en base a este último trabajo anteriormente mencionado. Este autor resalta que el valor conceptual de los CTC0 en la que se presupone que no existe enfermedad metastásica activa. Sin embargo también cuestiona la rentabilidad de tomar al CTC0 como marcador subrogado sobre una población heterogénea de pacientes con CRPC. De esta manera, existe una proporción inferior de pacientes que sean susceptibles de conseguir esta medida conforme más alto sea el valor inicial de CTCs presentes, cuestionando a su vez si resultan equivalentes la comparación de pacientes que logran CTC0 desde un punto de partida de 5 CTCs frente al que parte de por ejemplo 1000CTCs. Otra consideración, sería el valor que tienen las CTCs medidas con CellSearch®, único sistema aprobado por la FDA, en la que solo miden las células con expresión de EpCAM+, cuestionando su valor al no poder detectar a las células tumorales EpCAM-. Por ello, se está actualmente argumentando si las CTCs y en concreto el CTC0 como valor de respuesta al tratamiento, puede convertirse en el marcador subrogado ideal de supervivencia aplicable en los ensayos clínicos⁽²³⁹⁾.

Como se comentó inicialmente, las CTCs no solo resultan útiles en la determinación de su número o como evaluación de conversión entre grupos durante el seguimiento como variables asociadas con supervivencia. También se está estudiando la utilidad de las mismas con el fin de identificar marcadores predictivos de respuesta a los tratamientos en el CRPCm. La caracterización fenotípica a nivel genómico y/o proteómico ayudará a plantear el tratamiento

más adecuado en un paciente concreto ofreciendo así una posible “medicina personalizada”. Tras la obtención de estas células, muchas resultan viables para el estudio con técnicas de inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, hibridación y secuenciación genómica pudiendo así profundizar en el conocimiento del proceso metastásico del cáncer de próstata.

Un reciente trabajo, ha valorado como la expresión de sinaptofisina en las CTCs de pacientes CRPCm se correlaciona con la resistencia a tratamientos con enzalutamida o abiraterona precisando estudios confirmatorios dada la escasa muestra de pacientes presente en el trabajo⁽²⁴⁰⁾. De modo similar, la caracterización de la resistencia a tratamientos de abiraterona o enzalutamida en base a la expresión de AR-V7 fue realizada con la identificación de RNAm sobre las CTCs⁽²⁰³⁾.

Las CTCs permiten la aplicación de tests citogenéticos con el fin de detectar otros marcadores implicados en la respuesta a tratamientos. Entre otros sirven para la valoración de la presencia o ausencia de PTEN, el número de copias del gen del RA o translocaciones de ERG entre otros⁽²⁴¹⁾. Es por ello que el papel esperado de las CTCs pueda acabar convirtiéndose en un valor imprescindible en el desarrollo de la “medicina personalizada” a medio plazo.

1.2.1.2. ADN CIRCULANTE TUMORAL

El acceso a material genómico oncológico resulta elemental para la realización de terapias dirigidas y así realizar una “medicina personalizada”. Como se ha comentado previamente, en muchas ocasiones no resulta accesible o posible la obtención de biopsias tisulares por lo que el ADN circulante tumoral o circulating tumor DNA (ctDNA) emerge como una posible opción dentro de las alternativas de biopsia líquida. Con ello se permite el análisis de ácidos nucleicos libres en sangre procedentes de restos de necrosis y apoptosis de células tumorales. Esto resulta diferente del cell-free DNA (cfDNA) resultante de DNA libre en sangre procedente de la necrosis y apoptosis de células no tumorales.

De forma general, el ctDNA se estima que supone del 0,1% al 10% del cfDNA⁽²⁴²⁾ y generalmente resulta más elevado en pacientes con enfermedad más avanzada. Del mismo modo, puede verse modificado en situaciones con aumento de lisis celular (radioterapia, quimioterapia, inflamación...). Es por ello necesario optimizar las técnicas de detección ultrasensibles capaces de permitir su identificación y detectar mutaciones simples de nucleótidos en el ctDNA o en el genoma completo. En este sentido, se están utilizando las llamadas técnicas de RealTime-PCR de mutaciones específicas o PCR digital, incluyendo BEAMing PCR o Droplet Digital PCR y técnicas de secuenciación ultraespecíficas a través de PCE o hibridación de loci genómicos específicos. Gracias a esto, somos capaces de detectar mutaciones específicas de genes concretos conocidos así como valorar alteraciones inespecíficas a través de cribado del genoma con el objetivo de descubrir nuevas alteraciones (secuenciación de exosomas, array-CGH).

Se ha visto como niveles elevados de ctDNA están asociados con tiempos libres de progresión más cortos así como menor supervivencia global en pacientes con CRPCm^(243,244). Como se comentó previamente, el ensayo FIRSTANA evaluaba la eficacia de cabazitaxel frente a docetaxel como primera

línea de tratamiento quimioterápico en pacientes con CRPCm no siendo capaz de mostrarse superior a docetaxel. El ensayo PROSELICA consistió en un ensayo de no inferioridad en el que se evaluaba la eficacia de cabazitaxel a dosis de 25 mg/m² frente a dosis de 20 mg/m² en pacientes con CRPCm. En ambos ensayos se registraron los niveles de cfDNA y se vio como los niveles basales de cfDNA, estaban asociados de forma independiente con supervivencia libre de progresión radiológica y supervivencia global en pacientes en tratamiento con quimioterapia de primera o segunda línea⁽²⁴³⁾. Sin embargo no se encontraron asociaciones significativas entre los niveles de cfDNA tras el tratamiento con la supervivencia libre de progresión radiológica o supervivencia global en estos pacientes en tratamiento con quimioterapia. El valor de las ctDNA se ha correlacionado también con variables pronósticas conocidas como son los valores de hemoglobina y LDH^(243,244).

Estos análisis previos se han centrado en valorar al cfDNA como valor pronóstico en relación a aspectos cuantitativos, sin embargo, su potencial beneficio puede ser la valoración propia cualitativa de la enfermedad. De este modo, el análisis de secuenciación de precisión sobre el cfDNA en pacientes CRPCm previo a tratamiento con acetato de abiraterona y enzalutamida, permitió objetivar como defectos en BRCA2 y ATM estaban fuertemente asociados con evoluciones más desfavorables de la enfermedad. Del mismo modo y a través de estos análisis se ha observado como las alteraciones sobre TP53 estaban asociadas de forma significativa a resistencia a abiraterona y enzalutamida⁽²⁴⁴⁾. Otro trabajo que evaluaba la hibridación genómica comparativa basada en microarrays para monitorizar mutaciones en 19 genes asociados al cáncer de próstata sobre ctDNA en 65 pacientes con CRPCm en tratamiento con enzalutamida, permitió objetivar como la amplificación y mutación sobre el RA, así como la pérdida de RB1 estaba asociado con pronósticos más desfavorables de estos pacientes en tratamiento con enzalutamida que en el caso de los pacientes sin estas mutaciones en sus ctDNA⁽²⁴⁵⁾.

En la actualidad, no solo se está investigando el valor cuantitativo del ctDNA basal como variable pronóstica propia, sino también como variable cualitativa capaz de evaluar propiedades pronósticas propias en cada paciente concreto. Del mismo modo, debemos considerar al CRPCm como enfermedad con amplia variabilidad genómica sobre un proceso evolutivo cambiante. Es por ello que el análisis y monitorización de ctDNA sobre estos tumores podría permitir monitorizar cambios evolutivos a tiempo real a través de Las ventajas ofrecidas por la biopsia líquida.

1.2.1.3 OTROS BIOMARCADORES

La identificación de otros biomarcadores útiles en pacientes CRPC, viene de la mano de la mayor comprensión de las modificaciones acontecidas en el tumor en esta fase de la enfermedad, especialmente a nivel de los andrógenos, su receptor y la biología molecular del tumor. Existen varios mecanismos que podrían explicar la progresión tumoral a pesar de concentraciones relativamente bajas de testosterona ya valoradas en apartados previos.

La observación en laboratorio de la presencia de diferentes variantes del RA, algunas de ellas caracterizadas por la ausencia de dominio ligando (variante truncada o incompleta) y con activación constitutiva en localización nuclear, sugirió la posible interferencia que ciertas variaciones incompletas del RA pudieran tener en el desarrollo de mecanismos de resistencia al tratamiento con hormonoterapia⁽²⁰⁰⁾. Es por ello que ciertas variantes truncadas del RA resultan constitutivamente activas en ausencia de ligando como V3, V4, V7 y V12⁽²⁰¹⁾. El de mayor trascendencia hasta la fecha ha resultado AR-V7 que se caracteriza por la ausencia del dominio ligando del RA permaneciendo constantemente activo uniéndose al ADN para así perpetuar la transcripción de genes implicados en la progresión del ciclo celular independientemente de la presencia o ausencia de andrógenos⁽²⁰²⁾. Estas observaciones han sido trasladadas a la práctica clínica evidenciando como la detección de RNAm de AR-V7 en las CTCs de los pacientes tratados con enzalutamida o acetato de

abiraterona, confiere un pronóstico desfavorable con estos tratamientos dado que estas dependen de la presencia del dominio de ligando del RA como mecanismo de actuación⁽²⁰³⁾.

Como se ha mencionado previamente, los trabajos iniciales utilizados para explorar el posible valor pronóstico de respuesta del AR-V7 fueron realizados evaluando las CTCs. Esto puede suponer cierta limitación al clínico al ser poco accesible fuera de ámbitos experimentales al margen de su alto coste y complejidad de manipulación. Es por ello que se está explorando recientemente la utilidad y posible correlación de la detección de esta variante truncada de RA en otras posibles formas de biopsia líquida como son ctRNA y los exosomas. Sin embargo, los análisis realizados hasta la fecha con técnicas de secuenciación altamente sensibles mediante digital droplet PCR (ddPCR) no han logrado llegar a los mismos niveles de rentabilidad para el AR-V7 que en los observados con las CTCs. Aún sabiendo de las limitaciones del estudio al tratarse de una muestra relativamente escasa, los autores afirman que, hasta la fecha de julio 2019, el mejor método para evaluación de AR-V7 como posible biomarcador aún debe ser realizado a través de CTCs⁽²⁴⁶⁾.

Como se ha comentado previamente, los exosomas también están siendo evaluados como posibles candidatos dentro del grupo de los biomarcadores de biopsia líquida en el cáncer de próstata. Los exosomas son un grupo de vesículas de entre 30 y 150 nm de diámetro que se liberan al espacio extracelular tras la fusión de cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática celular por lo que tienen un origen endosómico. Por tanto, presentan distintas moléculas que proceden de la membrana celular y su citoplasma. Los exosomas parecen jugar un papel regulador fisiológico en la modulación de la respuesta inmune, la presentación de antígenos y comunicación intercelular a través de la transferencia de DNA, RNA o proteínas⁽²⁴⁷⁾. Del mismo modo, se advierte como las células neoplásicas secretan mayores cantidades de estas vesículas extracelulares permitiendo así la caracterización de diversas proteínas y miRNA con posible valor pronóstico. El estudio de los miRNAs circulantes en exosomas, ha permitido identificar dos posibles biomarcadores en pacientes

con CRPC. Estos son miRNA 1290 y miRNA 375 que se han comportado como marcadores predictores de supervivencia global en pacientes con CRPC. Altos valores de miRNA 1290 y miRNA 375 se asociaban con peores registros de supervivencia ($p < 0.004$)⁽²⁴⁸⁾. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha sido capaz de evaluar a los exosomas como biomarcadores subrogados de respuesta a una terapia determinada.

El valor del PSA-DT y velocidad de PSA es escaso en pacientes con CRPC metastásico, al contrario de lo valorado para los CRPC no metastásicos. De este modo, el PCWG2 no incluye al PSA-DT ni a la velocidad de PSA como medidas de progresión aunque si aconseja que se obtenga el PSA-DT previo a cualquier tratamiento siempre y cuando se disponga de 3 mediciones de PSA distanciadas al menos 4 semanas.

Otro marcador sérico de interés en el CRPC ampliamente utilizado es la LDH. Es una enzima expresada en diferentes tejidos encargada de catalizar la conversión de piruvato y lactato durante la glicólisis y la gluconeogénesis que se expresa en niveles por encima de la normalidad en múltiples tumores sólidos entre los que se encuentra el cáncer de próstata. De forma general es aceptado que la LDH es un reflejo indirecto de la carga de enfermedad tumoral y en ocasiones se correlaciona con un fenotipo más agresivo del tumor prostático. De esta manera, se ha incluido a la LDH como variable pronóstica relacionada con la supervivencia en algunos nomogramas en pacientes con CRPC^(138,139).

Otro marcador a considerar como ya ha sido mencionado, es la FA. La FA es una enzima presente en varios tejidos del organismo que presenta niveles más elevados en hígado, placenta, riñón, intestino y hueso, siendo este último su principal utilidad para el cáncer de próstata. De esta manera, elevaciones de la fosfatasa alcalina pueden traducir enfermedad metastásica ósea hasta en el 70% de los pacientes⁽¹⁴⁰⁾.

La hemoglobina es otro marcador sérico que se asocia con peores pronósticos en estos pacientes. Niveles bajos de hemoglobina pueden ser resultado de la invasión metastásica de la médula ósea pero también puede verse modificada como resultado de tratamientos previos como pueden ser la quimioterapia o radioterapia o ser reflejo de enfermedades crónicas o un estado de salud más deteriorado. Es por ello que no todos los trabajos le otorgan un papel predictivo independiente pero si se incluye dentro de algunos nomogramas pronósticos de pacientes con CRPC^(138,139).

El tiempo de respuesta previo de TDA, ha sido valorado como una de las variables a considerar como posible biomarcador en pacientes con CRPCm de cara a la valoración de futuros tratamientos de base hormonal. Se ha demostrado que pacientes con respuestas iniciales cortas a TDA (inferior a 15 meses) presentaban peores respuestas de PSA así como tiempos más cortos hasta la progresión si se iniciaban nuevas terapias hormonales como acetato de abiraterona⁽²⁴⁹⁾. De este modo, se evidencia como pacientes con respuesta previas a TDA cortas, presentan peores respuestas si continuaban con más tratamientos con acción directa hormonal. En cambio, esta variable no ha sido descrita para pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel ya que el beneficio de éste era independiente de la duración de respuesta inicial a TDA al igual que también se evidenció en análisis post-hoc del ensayo TROPIC con cabazitaxel que también mostraba superioridad sobre el mitoxantrona independientemente de la duración de respuesta previa a TDA^(151,250).

Dentro de las variables anatomopatológicas, la escala Gleason ha sido una variable de interés evaluada en todas las fases de la enfermedad del cáncer de próstata entre los que también se encuentran los pacientes CRPCm. Dentro de análisis ulteriores del TAX327 se observó como existía un aumento de supervivencia más significativo para los pacientes con escalas de Gleason altas que fueron tratados con docetaxel⁽²⁵¹⁾. La evaluación del peso de la escala Gleason inicial fue valorado igualmente de forma retrospectiva en un artículo sobre la población COU-AA-301 y COU-AA-302. En este, se objetivó como acetato de abiraterona previo o posterior a docetaxel resultaba beneficioso tanto

en supervivencia global como supervivencia libre de progresión radiológica independientemente del grado Gleason inicial. De esta manera, afirman que el grado Gleason no debe ser considerado como una variable significativa a la hora de elegir el tratamiento de pacientes con CRPCm con acetato de abiraterona dado que las metástasis pueden presentar un comportamiento biológico diferente y no ser reflejo de tumor originario en el momento del diagnóstico⁽²⁵²⁾.

1.2.2 VARIABLES, MODELOS PREDICTIVOS Y NOMOGRAMAS.

Ciertos biomarcadores con capacidad pronóstica han sido evaluados para permitir así estimar con mayor precisión el evento de interés teniendo en cuenta las características propias de cada paciente y tumor. De esta manera, el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, publicó en el año 2002 (previo a la llegada de las nuevas moléculas) un modelo predictivo de supervivencia para pacientes con CRPCm obtenido desde el registro de 409 pacientes. Este estaba basado en los resultados de parámetros clínicos y biológicos utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica habitual previos a la instauración de tratamiento de los pacientes con progresión a pesar de castración. En este modelo se valoran los resultados de PSA, la escala Karnofsky performance status, valores de hemoglobina, edad, albúmina, LDH y FA. Con ello, fueron capaces de desarrollar un nomograma para estimar supervivencia de este subgrupo de pacientes a uno y dos años logrando validación tanto externa como interna. En el análisis multivariante todas las variables del modelo resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) menos la edad y PSA logrando el modelo un índice de concordancia de 0,67⁽²⁵³⁾.

Después de la aparición de las nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de los pacientes con CRPCm, en el año 2014, se desarrolló y validó otro nomograma actualizado para predecir la supervivencia global en varones con CRPC metastásico (Figura 25). En este caso, se trataba de pacientes que se disponían a recibir tratamiento de primera línea con quimioterapia con docetaxel. Con ello, se logró realizar un modelo de clasificación de pacientes en grupos de riesgo presentando dos modelos equilibrados (modelo de 2 ó 3 grupos) siendo estos los de riesgo bajo, intermedio y alto. Las variables empleadas del modelo son la escala ECOG, uso de opiáceos, localización de la metástasis, LDH, FA, ALB, Hb, PSA. Aunque el modelo fue propuesto con estas variables, en el análisis multivariante solo se obtuvieron HR significativos para LDH (HR 1.4 con IC 95%, 1,16-1,65); ECOG (HR 1.36 y HR 1.84 en pacientes con ECOG 1 y 2 comparados los pacientes ECOG 0); localización metastásica (metástasis visceral comparada con metástasis ósea/ósea y

ganglionar/ganglionar con HR 1.27 (IC 95%, 0.96-1.51) y 1.34 (IC 95%, 1.0-1.76), respectivamente. El modelos de 2 grupos según la puntuación obtenida en el nomograma (mayor o menor a 160,35 puntos en el nomograma), presentó un área bajo la curva de 0,66 (IC 95% 0,50-0,67)⁽²⁵⁴⁾.

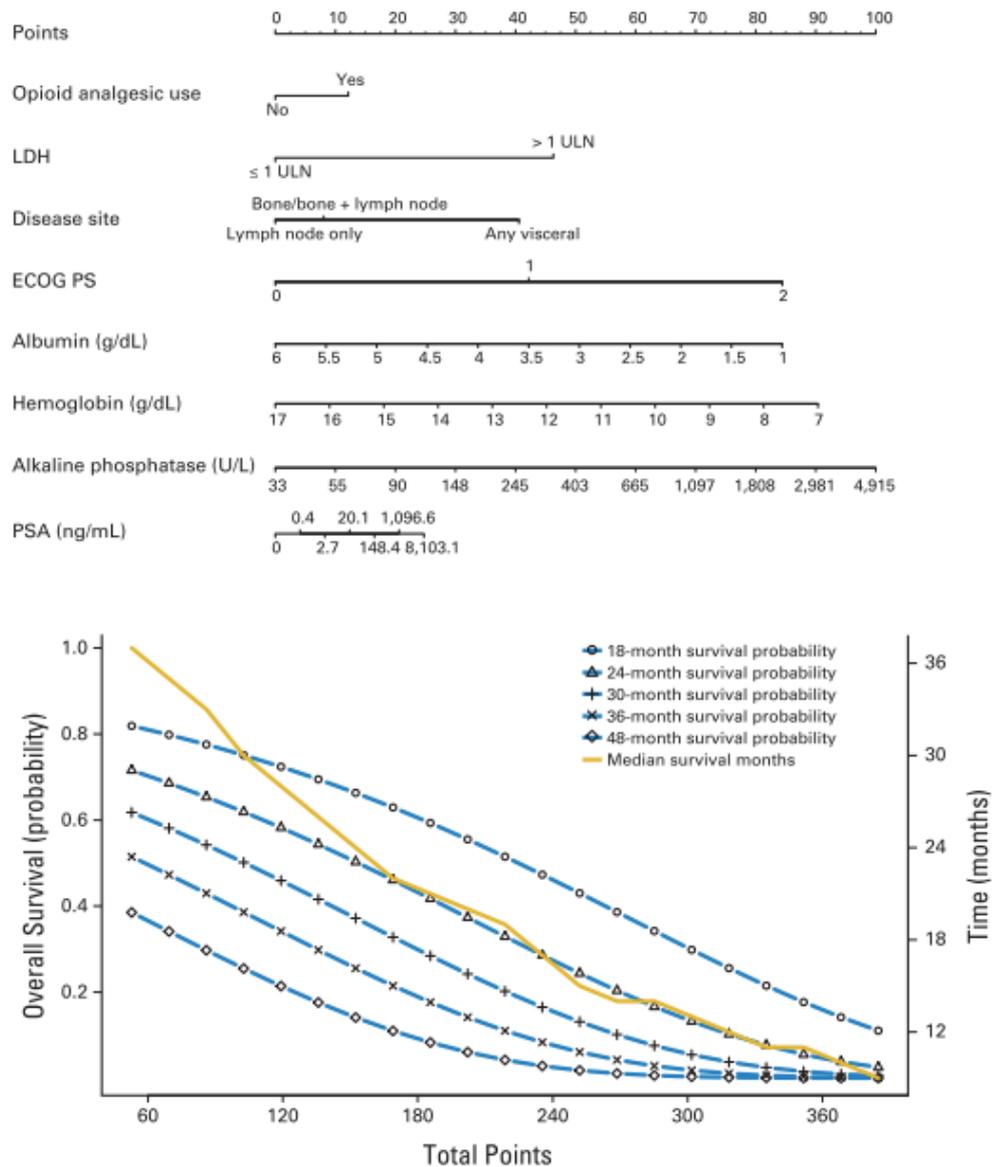


Figura 25. Nomograma pronóstico de supervivencia global publicado por Halabi en 2014 para paciente con CRPCm que inician primera línea de quimioterapia con docetaxel⁽²⁵⁴⁾.

Se publicó otro modelo en 2010, en este caso, se evaluaron las variables predictoras de supervivencia global tras la progresión a quimioterapia en pacientes con CRPCm basados en la población del ensayo clínico TAX 327 y atendiendo a parámetros clínicos y biológicos previos y posteriores a la administración de quimioterapia (docetaxel o mitoxantrona según cada uno de los brazos del ensayo clínico) (Figura 26). Consideraron los diferentes criterios de progresión (clínica, bioquímica o radiológica) sobre 640 pacientes de los 1.006 pacientes iniciales del estudio con un 82% de fallecimientos en el momento del análisis. Se identificaron tres variables de interés tras la progresión a quimioterapia y asociados con de supervivencia global. La primera era si la progresión fue durante la administración del primer ciclo de quimioterapia o al finalizar el ciclo de 30 semanas prescrito (HR=2.4; P<0.0001). La segunda, dependía del número de ciclos efectivos realizados cada 3 semanas de docetaxel en comparación con docetaxel semanal o mitoxantrona tal y como se demostró inicialmente con el ensayo clínico (p=0,022). La última variable de interés identificada, dependía del número de factores de progresión identificados (progresión de PSA, progresión radiológica o dolor). Esto permitía determinar si la progresión era solo de un tipo o la combinación o totalidad de las formas descritas [1, 2 (P = 0.073), o 3 (P < 0.0001)]. De entre las variables de interés asociadas con supervivencia tras la progresión a quimioterapia, se identificaron las siguientes como pronósticas: dolor basal significativo (p=0,005), Karnofsky Performance Status (≤ 70 vs > 80 ; p = 0,063), FA (categórica o continua; p=0,012-0,033 respectivamente), número de metástasis (> 2 vs ≤ 2 focos; p=0,012), hemoglobina (categórica o continua; p=0,012); tiempo desde el diagnóstico (p=0,004). Al igual que el estudio previo, desarrollaron su propio nomograma de posibilidad de supervivencia a 6, 12 y 24 meses desde la progresión a quimioterapia⁽²⁵⁵⁾.

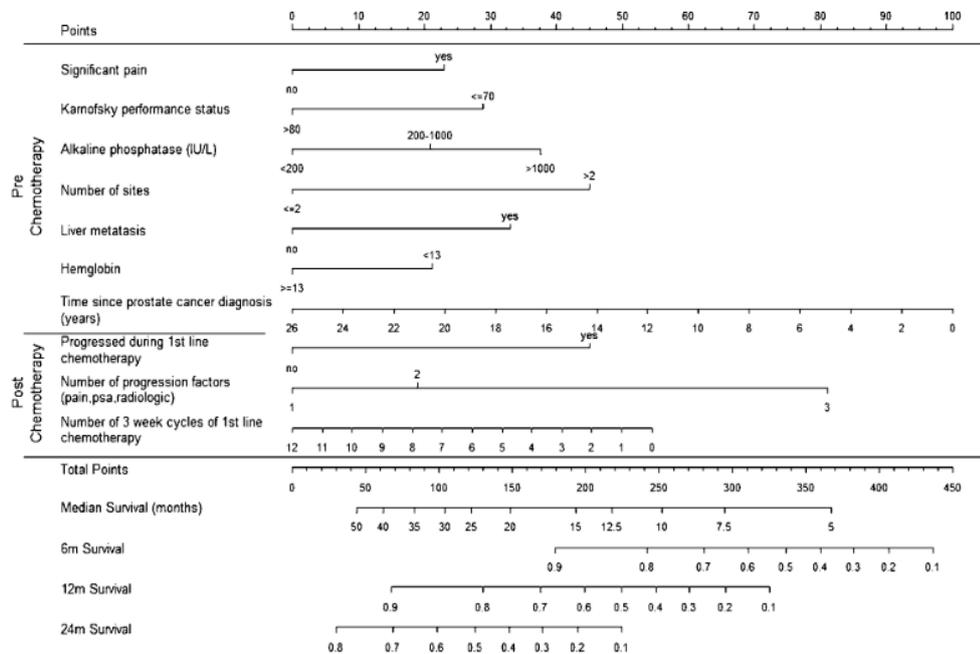


Figura 26. Nomograma pronóstico de supervivencia global publicado por Armstrong en 2010 para paciente con CRPCm en progresión a quimioterapia según los brazos del ensayo TAX327⁽²⁵⁵⁾.

Tras la llegada de las nuevas moléculas hormonales en el CRPCm (acetato de abiraterona y enzalutamida), su eficacia fue evaluada inicialmente en pacientes con CRPCm tras progresión a quimioterapia a través de los resultados del ensayo COU-AA-301⁽¹⁶³⁾ en el caso de acetato de abiraterona y el ensayo AFFIRM⁽¹⁶⁸⁾ en el caso de enzalutamida. Al igual que en los modelos previos, existe un claro interés para identificar a aquellos pacientes CRPCm con posible mejor respuesta a estas moléculas tras progresión a quimioterapia. Un estudio publicado en 2015, evaluó los factores asociados con supervivencia global de 61 pacientes con CRPCm tratados con acetato de abiraterona tras progresión a docetaxel. Identificaron en el análisis multivariante como variables asociadas de forma significativa con supervivencia global el tiempo de respuesta a TDA previo (HR=0.95, p=0.006), ECOG (HR=7.4, p=0.013) y Hb (HR=0.47, p<0.001)⁽²⁵⁶⁾. Al contrario que otros estudios, niveles elevados de FA no se encontraron asociados con supervivencias menos prolongadas.

Otro artículo desarrolló un modelo pronóstico para los pacientes con CRPCm tratados con acetato de abiraterona más prednisona tras progresión a docetaxel sobre la población del COU-AA-301 disponiendo de una población de 762 pacientes. Se identificaron seis variables pronósticas accesibles en la práctica clínica habitual y que estaban asociada con supervivencia global, permitiendo así adaptar estas a tres grupos de riesgo diferentes basados en el número de factores de riesgo presentes y su ponderación y peso en el modelo propuesto. Las variables resultantes en del análisis multivariante fueron: LDH ($>250\text{UI/l}$ vs $\leq 250\text{UI/l}$) HR=2.31 con $p<0.0001$; ECOG (2 vs 0-1) HR=2.19 con $p<0,001$; presencia o ausencia de metástasis hepáticas HR=2.0 con $p<0.0001$; Albúmina ($\leq 4\text{g/dl}$ vs $>4\text{g/dl}$) con HR=1.54 con $p<0,001$; FA ($>160\text{UI/l}$ vs $\leq 160\text{UI/l}$) HR 1.38 con $p=0.0016$; tiempo desde el tratamiento con TDA al inicio de acetato de abiraterona ($\leq 36\text{ meses}$ vs $>36\text{ meses}$) HR=1.3 con $p=0.0078$. Con estas variables, los pacientes fueron agrupados en grupo de riesgo favorable (n=369, 46%), intermedio (n=321, 40%) y desfavorable (n=107, 13%). De este modo, el grupo de riesgo favorable, comprendía a aquellos paciente con 0 ó 1 factores de riesgo; el intermedio, a pacientes con 2-3 factores de riesgo y el desfavorable a pacientes con 4, 5 ó 6 factores. Con ello, el modelo presentó una concordancia (C-index) $0.70 \pm 0.014^{(257)}$. Las supervivencias y HR adaptadas a los distintos grupos de riesgo del modelos se muestran a continuación (Figura 27).

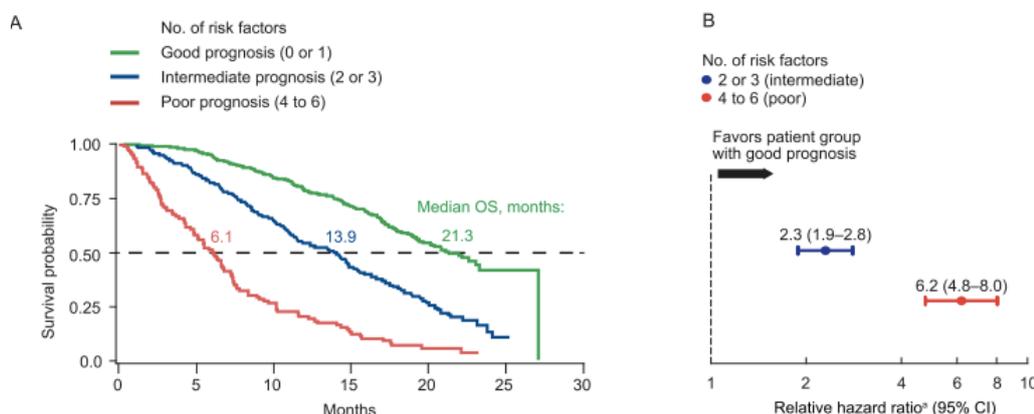


Figura 27. Tabla A. Supervivencia adaptada a cada uno de los grupos de riesgo del modelo. Tabla B. HR adaptada a cada uno de los grupos de riesgo del modelo⁽²⁵⁷⁾.

Al igual que con el acetato de abiraterona, la eficacia de enzalutamida tras progresión a docetaxel fue analizada con el ensayo AFFIRM. En este caso, las variables asociadas de forma significativa en el análisis multivariante fueron el ECOG (0 Vs 1-2) con HR=0.72 (IC 95%, 0.55-0.95; p 0.02); puntuaciones en la pregunta 3 del BPI-SF (<4 vs ≥4) con HR=0.79 (IC 95%, 0.65-0.97; p=0,02); tipo de progresión al inicio de enzalutamida (PSA o radiológica) con HR=0.75 (IC 95%, 0.62-0.90; p=0.002); enfermedad metastásica visceral HR=0.63 (IC 95%, 0,52-0,76; p<0.001); LDH sérica HR=1.002 (IC 95% , 1.001-1.002; p<0,001) y hemoglobina basal con HR=0.97 (IC 95%, 0.97-0.98, p<0.001) (168).

Ante la revolución experimentada con estas moléculas, se realizaron los ensayos clínicos COU-AA-302⁽¹⁶⁴⁾ y PREVAIL⁽¹⁶⁹⁾ que demostraron también la eficacia del acetato de abiraterona y enzalutamida respectivamente en pacientes con CRPCm sin tratamientos previos con quimioterapia. De este modo, y añadido a los resultados del COU-AA-301 y PREVAIL, quedaron autorizadas ambas moléculas para su uso en pacientes CRPCm independiente de la administración previa de quimioterapia. Desde estos acontecimientos, se han identificado nuevos modelos predictores pero las poblaciones resultan cada vez más heterogéneas mezclando pacientes con múltiples tratamientos y en muchos de ellos, con formas de actuación muy diferentes.

A modo de reflexión, aunque muchos de estos modelos han logrado una validación externa a través de su análisis sobre otras poblaciones diferentes a las de su estudio inicial, muchos han sido diseñados a través de los resultados sobre las poblaciones de los ensayos clínicos pivotaes. Por ello, y en muchos casos, pueden no ser un reflejo de las poblaciones reales fuera de las observadas habitualmente en los ensayos clínicos.

Un trabajo publicado en 2017, se encargó de evaluar el valor pronóstico de ciertas variables recogidas en el ensayo COU-A-302 (pacientes CRPCm sin tratamiento previo con quimioterapia) en los 546 pacientes del brazo de acetato de abiraterona más prednisona. En este trabajo, se evaluaron las variables

asociadas con supervivencia libre de progresión radiológica, entendiendo esta como un marcador subrogado de supervivencia global. De este modo, analizaron dicotomizando por grupos cada una de las variables según se muestra a continuación: presencia de metástasis linfáticas (HR=1.76, $p<0,001$); LDH (mayor o menor a 234 U/L, HR=1,71, $p<0,001$); presencia de más o menos de 10 metástasis óseas (HR=1.71, $p<0,013$); hemoglobina (mayor o menor de 12,7g/dl, HR=1.47, $p>0,003$); PSA (superior o inferior a 39,5ng/ml; HR=1.42, $p>0,0078$). Con ello, se procedió a agrupar a los pacientes en tres grupos de riesgo según el número de variables presentes. Pacientes con 0-1 factores de riesgo entraban dentro del grupo favorable. Pacientes con dos factores de riesgo pertenecían al grupo de riesgo intermedio. Aquellos pacientes con 3 a 5 variables presentes entraban dentro del grupo de riesgo desfavorable. De este modo, con el modelo propuesto, la mediana de supervivencia libre de progresión radiológica para los pacientes del grupo favorable era de 27,6 meses. Para los pacientes del grupo de riesgo intermedio, la mediana de supervivencia libre de progresión radiológica era de 16,6 meses (HR=2.19 en comparación con el grupo de riesgo favorable). Para los pacientes de alto riesgo, la mediana de supervivencia libre de progresión radiológica era de 8.3 meses (HR=3.1). El modelo presentado obtuvo un índice de concordancia c-index en la población del COU-AA-302 de 0,83 (IC 95% 0.73-0.91) para la supervivencia libre de progresión radiológica⁽²⁵⁸⁾.

Un reciente trabajo publicado a finales de 2019 en una población de 117 pacientes CRPCm tratados con AA independientemente de haber recibido o no previamente quimioterapia, categorizó a los pacientes en dos grupos de riesgo. Con ello lograron estimar una supervivencia en los pacientes de bajo riesgo del 80,0% y 50,5% al año y dos años mientras que en el grupo de alto riesgo las supervivencias al año y dos años eran del 35,3% y 5,7% respectivamente. Para clasificar a los pacientes según los grupos de riesgo, evaluaron la presencia de 4 variables analizadas de forma binaria según un punto de corte. Si cada variable de interés supera ese punto de corte se añade un punto al total. Tras finalizar el análisis se procede a la suma de puntuación y se categoriza a los pacientes en bajo riesgo si su puntuación está comprendida entre 0 y 2 puntos y de alto riesgo si su puntuación está entre 3 y 4. Para ello, las variables

analizadas de forma dicotómica con sus respectivos puntos de corte son: PSA (mayor o menor a 58 ng/ml), LDH (mayor o menor a 229 U/L), RNL (mayor o menor a 3,7) y ECOG. Para los pacientes CRPCm sin antecedentes de quimioterapia previa, se objetivó como los del grupo de bajo riesgo presentaban mejores supervivencias que los del alto riesgo. Del mismo modo, los pacientes CRPCm de bajo riesgo sin antecedentes de quimioterapia, presentaban también mejores supervivencias que sus pacientes homólogos de bajo riesgo que si tenían quimioterapia. Sin embargo, el hecho de haber recibido quimioterapia previa o no, no resultó relevante para los pacientes de alto riesgo. Aunque este estudio está hecho sobre una población real y fuera de ensayo clínico, no ha sido hasta la fecha comparado con otras poblaciones por lo que solo ha presentado validación interna a falta de validación externa⁽²⁵⁹⁾.

1.3 INFLAMACIÓN E INMUNOBIOLOGÍA EN ONCOLOGÍA

En el año 1863, Rudolf Carl Virchow describió por primera vez el origen celular del cáncer identificando la presencia de leucocitos en tejidos neoplásicos a lo que denominó infiltrado linforetico. Este evidenciaría el origen tumoral en zonas con procesos inflamatorios crónicos, sugiriendo por primera vez la posible asociación entre inflamación y cáncer.

Con el progresivo aumento del conocimiento de la enfermedad oncológica, se ha postulado como el tumor es capaz de adquirir múltiples características progresivas en su propio beneficio. Se describen diversas ventajas o capacitaciones adquiridas entre las que destacan: activación de mecanismos de proliferación, evasión de los mecanismos regulatorios y supresores, resistencia a la muerte celular programada, aumento de la capacidad replicativa, inducción de neoangiogénesis, activación de mecanismos de invasión y metástasis, reprogramación del metabolismo energético, evasión del sistema inmune así como la creación y modulación de un microambiente tumoral tal y como describió Hanahan en 2011⁽²⁶⁰⁾. De este modo, se van comprendiendo los complejos mecanismos acontecidos dentro del propio tumor, formado por multitud de células diferentes y que reclutan también numerosas células normales en su beneficio. Con ello, el tumor forma un estroma celular oncogénico que participa, de forma activa, en el desarrollo y capacitación de ciertas de las ventajas adquiridas ya descritas. Es así como ha ido evolucionando la perspectiva inicial de la oncología clásica centrada inicialmente en las células cancerígenas, dirigiéndose en los últimos años hacia un concepto más amplio, el del tumor y su entorno, o el microambiente tumoral.

En el momento actual, se sabe que el proceso inflamatorio resulta imprescindible como mediador de la carcinogénesis en varios tumores, atribuyendo hasta en el 15% de las neoplasias un origen infeccioso o inflamatorio⁽²⁶¹⁾. En el campo urológico, las infecciones por *Eschistosoma*

haematobium pueden ser causantes de carcinoma vesical escamoso, llegando a describirse como agente causal en hasta el 80% de los tumores de vejiga en algunos países en los que el parásito resulta endémico. Del mismo modo, resulta también conocida la asociación entre el virus del papiloma humano (VPH) con el desarrollo de cáncer de pene, entre otros, identificándose DNA vírico hasta en el 70-100% de las neoplasias intraepiteliales y en el 30-40% de los cánceres de pene invasivos, especialmente con los serotipos VPH-16 y VPH-18. El virus logra interactuar con oncogenes y genes supresores tumorales (p,16,p53 y genes Rb) logrando así modular la respuesta inmune celular. Fuera del ámbito urológico, también son conocidos la asociación de *Helicobacter pylori* con el carcinoma gástrico, el virus de hepatitis B y C con el hepatocarcinoma, el VPH con el cáncer de cervix o la enfermedad inflamatoria intestinal con el carcinoma colorrectal entre otros⁽²⁶²⁾.

La inflamación resulta también necesaria para mantener y promover la progresión tumoral así como la angiogénesis, desarrollo de metástasis y modulación de la propia respuesta inmune en ciertos tumores que no tiene su origen epidemiológico en la propia inflamación o infección como proceso causal inicial.

Gracias a la detección de marcadores celulares que permiten la identificación de las diferentes células inmunitarias, sabemos que todos los tumores presentan de forma necesaria, aunque en concentraciones variables, diferentes células propias del sistema inmune⁽²⁶³⁾. Aunque en la gran mayoría de los casos estas respuestas inmunitarias son consecuencia del intento de erradicar el tumor, éste intenta evadirlo creándose así un efecto inflamatorio que puede favorecer la adquisición de múltiples de las ventajas adquiridas descritas previamente para favorecer su progresión⁽²⁶⁰⁾. La inflamación puede contribuir favoreciendo la formación de moléculas necesarias para este microambiente tumoral tales como factores de crecimiento, factores proangiogénicos, enzimas moduladoras de la matriz extracelular, favorecedoras de la neoangiogénesis, invasión o metástasis así como inducir señales que favorecen la activación de la conversión de células epiteliales en

células mesenquimales (transición epitelio-mesénquima)⁽²⁶⁰⁾. Del mismo modo, las células inflamatorias también pueden secretar especies reactivas de oxígeno (ROS) que presentan una actividad altamente mutagénica en las células cancerosas, permitiendo así acelerar la cascada de ventajas o capacitaciones adquiridas⁽²⁶⁴⁾.

Las apreciaciones e interpretaciones iniciales de Virchow del siglo XIX juegan también hoy día un papel especial, atribuyendo a la inflamación como agente inicial o mediador imprescindible de ciertos aspectos de la enfermedad tumoral. El mecanismo molecular subyacente resulta complejo y en gran parte desconocido hasta la fecha, pero se sabe que involucra al sistema inmunitario innato y adaptativo. Además, los procesos inflamatorios pueden colaborar sobre aspectos predisponentes y potencialmente mutagénicos como la exposición ambiental a diversas toxinas haciendo aumentar aún más el riesgo de desarrollar una neoplasia. La producción de moléculas altamente reactivas como son los superóxidos, peróxido de hidrógeno o el óxido nítrico son liberadas desde células fagocíticas activadas del sistema inmune innato pudiendo así causar daño oxidativo sobre el ADN de las células epiteliales o reaccionar con otros elementos celulares como fosfolípidos, iniciando así una reacción de producción de radicales libres⁽²⁶⁵⁾. Esto puede producir daño o muerte de estas células epiteliales induciendo una replicación celular acelerada que, en las condiciones anteriormente citadas, puede sufrir un mayor riesgo de mutaciones. Del mismo modo, ciertas células asociadas al proceso inflamatorio habitual, secretan citoquinas que estimulan la mitosis de células epiteliales y la angiogénesis⁽²⁶⁶⁾. En otros casos, células reguladoras de la inflamación pueden liberar enzimas proteolíticas que puede ser aprovechadas por las células epiteliales para invadir el estroma o estructuras vasculares permitiendo posiblemente el desarrollo de metástasis^(267,268).

1.3.1 NEUTRÓFILOS COMO AGENTES MEDIADORES DE INFLAMACIÓN

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la sangre periférica suponiendo de forma fisiológica entorno al 50-70% de los leucocitos circulantes en la especie humana⁽²⁶⁹⁾. Presentan un papel elemental en la defensa inmunitaria permitiendo la fagocitosis y muerte de microorganismos ofreciendo defensa frente a bacterias, hongos o protozoos a través de la liberación de citoquinas, defensinas y ROS⁽²⁷⁰⁾, contribuyendo en la respuesta inflamatoria. Del mismo modo, también son elementales al interactuar con las diferentes poblaciones celulares ya sean macrófagos o células dendríticas, resultando imprescindibles en la actividad del sistema inmune adaptativo.

Los neutrófilos son generados por la médula ósea a un ritmo de 10^{11} neutrófilos por día, pudiendo incrementarse aún más en caso de procesos infecciosos. Suponen de forma global el 55-60% de la hematopoyesis de la matriz ósea y son producidos en respuesta a múltiples citoquinas, especialmente el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)^(271,272). Su número está regulado según el ritmo de producción, su almacenamiento y egresión desde la médula ósea y su aclaramiento en sangre periférica implicando por ello un proceso regulatorio. De forma fisiológica, los neutrófilos senescentes son atrapados por los macrófagos tisulares presentes principalmente en el hígado, bazo y médula ósea iniciándose así una respuesta antiinflamatoria a través de la expresión de PPAR γ y LXR. Con ello se regulará a la baja la producción de IL-23 por los macrófagos que a su vez, lleva a la regulación a la baja de IL-17 por los linfocitos T y células natural killer (NK) induciendo finalmente un aumento de G-CSF y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) por las células estromales⁽²⁷⁰⁾. Con ello se permite regular la producción de neutrófilos a través de IL-23/IL-17/G-CSF aunque también es conocido que no resulta ser el único modelo regulatorio existente. Se ha comprobado en modelos animales con niveles bajos de estas citoquinas, como son capaces de aumentar significativamente la

producción de neutrófilos en respuesta a un estímulo inflamatorio de emergencia. Con ello, se ha observado que las células progenitoras hematopoyéticas, también son capaces de proliferar ante la presencia de receptores tipo Toll (TLRs) y receptores tipo NOD los cuales son propios de sistema inmune innato⁽²⁷⁰⁾.

Tras su producción en médula ósea, los neutrófilos maduros pasan al árbol sistémico vascular logrando así alcanzar los sitios de inflamación o infección en los cuales son requeridos, saliendo del árbol vascular principalmente en las vénulas postcapilares a través de su migración paracelular o transcelular. Esto es posible gracias a la interacción de receptores de superficie de los neutrófilos con ligandos de superficie inducidos durante la sobreactivación endotelial existente durante procesos inflamatorios o infecciosos^(270,273). Con ello se logra la infiltración tisular por los neutrófilos donde logran ser completamente activos, fase en la que se produce la liberación de sus gránulos, existe la capacitación para llevar a cabo la fagocitosis y son capaces de producir las trampas extracelulares de neutrófilos o NET. Todas estas capacidades evidencian su principal habilidad como células destructoras de patógenos⁽²⁷⁰⁾.

Los neutrófilos también participan en la respuesta inmune frente a patógenos intracelulares y virus. Esto es gracias a la interacción de los neutrófilos con las células dendríticas, los linfocitos o las células NK gracias a la secreción de diversas citoquinas así como la expresión de moléculas en su superficie permitiendo así la interacción intercelular⁽²⁷⁴⁾. De este modo, la visión clásica de los neutrófilos como células efectoras terminales, está siendo modificada al verse envueltas como parte activa y funcional en la respuesta inmune del organismo y no limitando sus acciones a células efectoras y destructoras de patógenos.

Como se ha mencionado previamente, los neutrófilos son capaces de producir múltiples citoquinas que pueden así modificar la respuesta inflamatoria sistémica y regular en parte la respuesta efectora inmune siendo

este uno de los postulados descritos para cualquier enfermedad oncológica⁽²⁶⁰⁾. Su función en la enfermedad tumoral ha sido menospreciada en parte debido a su escasa vida media (entre 3 y 24h)⁽²⁷⁵⁾. Sin embargo, se ha visto en recientes publicaciones, como los neutrófilos juegan un papel elemental en las enfermedades inflamatorias sistémicas entre las que se incluye también el cáncer. De esta manera, los neutrófilos pueden sobrevivir hasta 5 días en circulación sistémica si se encuentran bajo influencia del microambiente tumoral⁽²⁷⁶⁾. Del mismo modo, también se han visto neutrófilos infiltrando los tejidos tumorales (llamados neutrófilos asociados a tumor o “tumor associated neutrophils” o TANs), así como en órganos periféricos premetastásicos junto a los que se encuentran en circulación periférica. Los TANs junto a los macrófagos, las células dendríticas, las células NK y los linfocitos T y B, se encuentran también presentes en el microambiente tumoral y juegan un papel esencial en la inmunobiología del cáncer⁽²⁷⁷⁾. Los TANs respecto al resto de células anteriormente descritas, están presentes en mayor proporción en la respuesta infiltrativa inmune en múltiples tejidos afectados de cáncer.

Ante un estímulo tumoral, la activación y reclutamiento de neutrófilos se produce de forma similar al ocurrido ante un estímulo infeccioso. De forma inicial, se ha descrito una expansión y maduración de neutrófilos en la médula ósea gracias en parte a G-CSF y GM-CSF, para posteriormente pasar desde la médula ósea a circulación sistémica logrando moverse hacia órganos tumorales⁽²⁷⁸⁾. La liberación de los neutrófilos desde la médula ósea está regulada principalmente con la expresión de CXCR4 y CXCR2 presentes en la membrana de los neutrófilos y sus ligandos⁽²⁷⁹⁾. Este será otro mecanismo de regulación de la homeostasis de los neutrófilos. Expresiones aumentadas de CXCR2 favorecerán la movilización de neutrófilos hacia la circulación sistémica mientras que la sobreexpresión de CXCR4 en neutrófilos senescentes llevará a su regreso hacia la médula ósea para ser fagocitados por macrófagos⁽²⁸⁰⁾. En el caso de los tumores, se ha visto que CXCR2 resulta también necesario en el reclutamiento de neutrófilos hacia tejidos tumorales creándose un posible gradiente quimiotáctico hacia los lugares con mayor concentración de ligandos de CXCR2^(281,282).

Los TANs han sido asociados con funciones en ocasiones contradictorias. Se ha visto que pueden ejercer un efecto citotóxico directo sobre el tumor así como ser capaces de regular la posible enfermedad metastásica a distancia⁽²⁸³⁾. Sin embargo, también se ha demostrado que los TANs son capaces de favorecer la progresión tumoral gracias, entre otros, a favorecer posibles estímulos proangiogénicos, aumentar la movilidad y posible invasión de las células tumorales así como modular la respuesta del sistema inmune frente al tumor. Todo ello evidencia, en contra de lo anteriormente descrito, su posible papel favorecedor de la progresión del tumor⁽²⁸³⁾. Parte de estas funciones contrapuestas, resulta de la plasticidad funcional presente tanto en los TANs y los neutrófilos de circulación periférica. Se ha propuesto que estos son regulados de forma alternativa según los elementos expuestos por el microambiente tumoral^(284,285). En caso de los TANs, se ha visto como la expresión de factor de crecimiento transformante β (TGF- β) resulta en una diferenciación hacia un fenotipo de neutrófilos protumoral (llamado N2 TANs) mientras que la expresión de interferón- β (IFN- β) o la inhibición de TGF- β resulta en la expresión de un fenotipo de neutrófilos antitumoral (llamado N1 TANs)^(285,287).

Para el caso de los neutrófilos circulantes en pacientes con cáncer, se ha observado a su vez diferentes subpoblaciones de neutrófilos: los neutrófilos maduros de alta densidad o “mature high-density neutrophils” (HDNs), los neutrófilos maduros de baja densidad o “mature low-density neutrophils” (LDNs) y los neutrófilos inmaduros. De esta manera, los neutrófilos tipo HDNs presentan un fenotipo hacia N1 (actividad antitumoral), mientras que los LDNs, aunque no presentan actividad propiamente citotóxica, si que se han visto asociados con una actividad inmunosupresora⁽²⁸³⁾.

Los neutrófilos con actividad antitumoral pueden matar directamente a las células malignas a través de daño oxidativo con la producción ROS⁽²⁸⁸⁾. Del mismo modo, los neutrófilos también pueden actuar con la expresión de FAS, lo que hace que, con la interacción con el ligando de FAS de las células

tumorales puedan inducir una apoptosis de las mismas⁽²⁸⁸⁾. Estos neutrófilos antitumorales también presentan una actividad proinflamatoria favoreciendo la presentación de antígenos tumorales a los linfocitos-T CD8+ o facilitando su presentación por las células dendríticas⁽²⁸⁸⁾.

Como se evidencia con lo anteriormente expuesto, el papel que juegan los neutrófilos en el cáncer resulta claramente relevante y trascendente en la evolución de la enfermedad oncológica. Sin embargo, hasta la fecha, aún resulta enigmática la balanza que deriva a la diferenciación de los neutrófilos hacia un modelo protumoral o N2 o hacia un modelo con actividad antitumoral o N1. Se están realizando investigaciones en inmunología teniendo como objetivo principal derivar las poblaciones de neutrófilos desde N2 (protumorales) hacia N1 (antitumorales)⁽²⁸⁸⁾.

1.3.2 LINFOCITOS, PAPEL EN UN ENTORNO ONCOGÉNICO

Los linfocitos son un subtipo de glóbulo blanco que supone, de forma fisiológica, alrededor del 20-25% de los leucocitos circulantes. Resultan ser las células características de la respuesta inmune adaptativa caracterizada por desarrollar una respuesta específica y con capacidad de memoria. Los linfocitos son células de núcleo grande y ligeramente hendido que ocupa la mayor parte de la célula, dejando escaso lugar para el citoplasma. Su tamaño oscila entre 8-10 μm de forma habitual⁽²⁸⁹⁾.

Existen principalmente tres tipos de linfocitos según las clasificaciones vigentes. Los linfocitos se diferencian según su perfil inmunocitoquímico a través del marcador o glucoproteína de membrana. Estos marcadores característicos son, en el caso de los linfocitos T, el TCR, CD-28 y CD-4/CD-8; para los linfocitos B, el BCR y MHC-II. El tercer subtipo de linfocito es conocido como el de células nulas. Aproximadamente el 80% de los linfocitos circulantes son linfocitos T mientras que entorno al 15% son linfocitos B. Las células nulas suponen escasa cuantía sobre el recuento total. La vida media de los linfocitos presenta diferencias significativas según el tipo de linfocito evaluado. En el caso de los linfocitos T, pueden llegar a vivir durante años. En el caso de los linfocitos B, su vida media es de escasos meses⁽²⁸⁹⁾.

Como se ha comentado previamente, las diversas poblaciones linfocitarias presentan una función radicalmente diferente. De forma general, podemos decir que los linfocitos B son los responsables del desarrollo del sistema inmune humoral o mediado por anticuerpos, mientras que, los linfocitos T, son los responsables del sistema inmune celular.

Los linfocitos sufren un proceso de maduración y capacitación. Los linfocitos destinados a ser linfocitos B, permanecen en la médula ósea donde

maduran hasta su forma completa. En el caso de los linfocitos destinados a ser linfocitos T, migran desde la médula ósea al timo donde maduran y tiene lugar la selección tímica con la eliminación de los linfocitos T autorreactivos y los linfocitos T anérgicos o arreactivos. Una vez que adquieren su capacitación, se hacen inmunitariamente competentes y abandonan el timo o médula ósea (linfocitos T y linfocitos B respectivamente) para entrar en el sistema linfoide donde forman un grupo celular idéntico tras un proceso de mitosis al que se llama "clon". Cada uno de los linfocitos pertenecientes a un clon celular, son capaces de reconocer y responder frente a un mismo antígeno⁽²⁸⁹⁾.

Tras la exposición antigénica se produce una proliferación de linfocitos B y linfocitos T que se diferencian para ambas subpoblaciones. En primer lugar, aparecen los linfocitos memoria (tanto linfocitos B y linfocitos T), que permanecen como un clon con memoria capaz de responder ante un estímulo antigénico ya conocido con el objetivo de generar una respuesta inmunitaria rápida ante un eventual patógeno. Del mismo modo, también se diferencian, en segundo lugar, las células efectoras que desarrollan las funciones inmunitarias como la eliminación de antígenos y células patógenas. Como se ha comentado previamente, los linfocitos B son responsables de la mediación a través del desarrollo de anticuerpos frente a diversos antígenos en la respuesta inmune humoral diferenciándose en las células plasmáticas. En cambio, los linfocitos T, son los responsables de la respuesta celular. Entre estos, los linfocitos T se diferencian a su vez en linfocitos T citotóxicos y en linfocitos citolíticos (Natural Killer) los cuales permiten la destrucción de células extrañas o infectadas. Los linfocitos T citotóxicos, expresan CD-8+. Del mismo modo, existen otros subtipos de linfocitos T como los linfocitos T ayudadores o linfocitos T helper que expresan CD-4+ y presentan capacidad de activar a los linfocitos B y a otras células del sistema inmune y coordinan la respuesta de los linfocitos T citotóxicos. En segundo lugar, la población de linfocitos T conocida como los linfocitos T supresores o reguladores (T-reg), van a regular y suprimir la respuesta inmune mediada por anticuerpos o células. Esto se consigue a través de la liberación de ciertas citocinas conocidas como linfocinas capaces de producir respuestas específicas en otras células del sistema inmunitario. Por

último, existe otra población de linfocitos T son las células nulas y que estarán formadas por células madre circulantes y linfocitos citolíticos o NK⁽²⁸⁹⁾.

Como se ha comentado anteriormente, los tumores son capaces de desarrollar mecanismos de evasión frente al sistema inmune. De este modo, conforme va creciendo un clon tumoral en el organismo, los linfocitos T que están activados dentro de los órganos linfoides secundarios, se encargarán de hacer efectiva una respuesta inmune al reconocer los antígenos tumorales a través de las células presentadoras de antígenos. Con ello, los linfocitos T van a migrar desde los órganos linfoides secundarios hacia las células tumorales, con el objetivo de eliminar estas últimas como mecanismo de defensa inmunológico frente al tumor. Esta respuesta puede prevenir la progresión del tumor durante años, sin embargo, las células tumorales finalmente podrán crear mecanismos de evasión elaborando un microambiente crónico en favor de un ambiente tumoral que predispondrá a la generación de linfocitos T disfuncionales o linfocitos T “exhaustos”⁽²⁹⁰⁾.

Muchas de las células del sistema inmune infiltrarán un órgano sólido tumoral y se diferenciarán, no solo por su inmutenotipo celular, sino también por su funcionalidad y actividad protumoral o antitumoral (Tabla 10). Los linfocitos T que infiltran el tumor son conocidos como “TILs” o “Tumour-infiltrating T lymphocytes” y en el caso de los linfocitos B son conocidos como “TIBLs” o “Tumor-infiltrating B lymphocytes”. De este modo, se diferencian las siguientes poblaciones celulares inmunes dentro del microambiente tumoral:

-Los TILs CD-8+ citotóxicos: logran reconocer antígenos tumorales permitiendo matar a células malignas tumorales. Se caracterizan por ser la célula efectora principal en la respuesta inmune frente el crecimiento y progresión del tumor⁽²⁹¹⁾.

-Los TILs CD-4+ helper: se encargarán de producir diversas citoquinas proinflamatorias que logran activar a los linfocitos T CD-8+ y a otras células proinflamatorias⁽²⁹¹⁾.

-Los linfocitos T-reg: juegan un papel principalmente antiinflamatorio e inmunosupresor de control del microambiente tumoral. De este modo, pueden favorecer la progresión tumoral al regular o inhibir la respuesta de células dendríticas impidiendo así la presentación de antígenos tumorales a los linfocitos T⁽²⁹¹⁾.

-Los linfocitos B infiltrantes de tumores o TIBLs: presentan un papel controvertido, en algunos casos los linfocitos B pueden presentar un posible efecto antitumoral a través de la producción de anticuerpos que favorecen el reconocimiento de células tumorales por los macrófagos. Sin embargo, en otros escenarios, pueden diferenciarse hacia un fenotipo regulador o linfocito B-reg permitiendo así la producción de factores protumorales que favorecen la neoangiogénesis o la producción de citoquinas inmunosupresoras⁽²⁹¹⁾.

-Células dendríticas: son necesarias para presentar antígenos a otros linfocitos T en los órganos linfoides secundarios. De esta manera, la infiltración tumoral por las células dendríticas resulta esencial para dirigir una respuesta inmune adaptativa y lograr la eliminación de las células malignas⁽²⁹¹⁾.

-Células Natural Killer: células citotóxicas con capacidad para reconocer y matar células tumorales que carezcan de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad por lo que serían invisibles para los linfocitos T CD-8+ citotóxicos⁽²⁹¹⁾.

Tabla 10. Actividad de las células de la respuesta inmunológica presentes en los tumores de órganos sólidos y sus sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias involucradas⁽²⁹¹⁾. Rojo: sustancias proinflamatorias. Azul: sustancias antiinflamatorias.

a) CD8+ TILs: Linfocitos T CD8+ infiltrantes de tumor. b) CD4+ TILs th1: Linfocitos T CD-4+ infiltrantes de tumor T helper-1. c) CD4+ TILs th2: Linfocitos T CD-4+ infiltrantes de tumor T helper-2. d) CD4+ TILs th17: Linfocitos T CD-4+ infiltrantes de tumor T helper-17. e) Tregs: Linfocitos T reguladores. f) TIBLs: Linfocitos B infiltrantes de tumores. g) Bregs: Linfocitos B reguladores. h) DCs: Células dendríticas. i) NK cells: Células Natural Killer.

Cell type	Activity	Metabolism	Released or surface factors (pro-inflammatory / anti-inflammatory)
CD8+ TILs	anti-tumoral	glycolytic	IFN γ , TNF α , IL2, GranzymeB, Perforin
CD4+ TILs th1	anti-tumoral	glycolytic	IFN γ , TNF α , IL2
CD4+ TILs th2	pro-tumoral	glycolytic	IL4, IL5, IL13, IL25, IL10
CD4+ TILs th17	anti-tumoral	glycolytic	IL21, IL17a, IL17f, IL22
Tregs	pro-tumoral	oxidative	IL10, TGF β , IL35, CD39, CD73, IDO
TIBLs	anti-tumoral	mainly glycolytic	IL2, IL4, TNF α , IL22, IL6, IL15, GM-CSF
Bregs	pro-tumoral	oxidative (?)	Lymphotoxin, IL10, TGF β , IL12, PDL1, FasL
DCs	anti-tumoral	glycolytic	IL2, IL12, IFN γ , TNF α , IL10, TGF β , IL6, IL4
NK cells	anti-tumoral	mainly glycolytic	IFN γ , TNF α , IL2, GranzymeB, Perforin

Como se evidencia en esta revisión, estas son las principales poblaciones celulares implicadas en el microambiente tumoral, destacan todas las células derivadas de estirpes linfoides y, en la gran mayoría de las ocasiones, se evidencia como casi todas ellas presentan un papel predominantemente antitumoral. De este manera y sin querer generalizar, podemos decir que los linfocitos presentan de forma preferencial un papel esencialmente antitumoral.

El número de células infiltrantes en el microambiente tumoral en tumores sólidos, puede resultar significativamente distinto según el tipo de tumor evaluado. De este modo, están desarrollándose clasificaciones que hablan de tumores inmunodesérticos, tumores inmunoinflamados y tumores inmunoexcluidos según el tipo de células infiltrantes y la cantidad de las mismas. Los tumores inmunodesérticos muestran una escasa infiltración por linfocitos T y se caracterizan por un infiltrado de células mieloides supresoras con producción consecuente de citoquinas inmunosupresoras. Los tumores inmunoexcluidos se caracterizan por presentar múltiples células inmunosupresoras (protumorales) y citotóxicas (antitumorales), sin embargo,

estas células no son capaces de penetrar dentro del parénquima tumoral y se amontonan alrededor del estroma por lo que no pueden efectuar una respuesta eficiente frente al tumor. Por último, están los tumores inmunoinflamados, caracterizados por infiltrados abundantes de linfocitos T que son capaces de ejercer una respuesta citotóxica y la producción de citoquinas proinflamatorias⁽²⁹²⁾.

1.3.3 INFLAMACIÓN E INMUNOBIOLOGÍA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El papel que juegan los procesos inflamatorios en la glándula prostática se está demostrando como factor de vital importancia en el desarrollo de cáncer de próstata tal y como se describe en estudios epidemiológicos, histológicos y moleculares⁽²⁹³⁾. La inflamación observada en la glándula prostática suele deberse a procesos inflamatorios crónicos involucrando habitualmente la presencia de infiltrados de linfocitos con macrófagos y con menos frecuencia eosinófilos junto a células plasmáticas. En casos de procesos inflamatorios agudos, la próstata suele presentar un infiltrado predominantemente de neutrófilos⁽²⁹⁴⁾.

El valor de la inflamación en las muestras de biopsia de próstata ha sido analizado también en ciertos trabajos. Uno de ellos, evaluó como la presencia de abundantes infiltrados inflamatorios en las muestras de pacientes sometidos a primera biopsia podrían tener asociado un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata en biopsias sucesivas⁽²⁹⁵⁾. De igual modo, otro análisis de 2014 basado en el estudio PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) evidenció como aquellos varones que habían presentado algún cilindro de la biopsia con abundante infiltrado inflamatorio, presentaban un riesgo 1,78 veces mayor de padecer cáncer de próstata posteriormente que en aquellos que no tenían ninguna muestra con estos hallazgos. Del mismo modo, este mismo trabajo también evidenció como la presencia de infiltrados inflamatorios estaba asociada a su vez con tumores prostáticos de mayor agresividad⁽²⁹⁶⁾.

En los últimos años ha cobrado especial interés la caracterización de las células inflamatorias y la inmunobiología prostática. En este lugar destacan entre otros los linfocitos T reguladores (T-reg) caracterizados por ser un subtipo de linfocitos CD-4 con expresión en superficie de FoxP3 siendo CD4+/CD25+/FoxP3+. Los linfocitos T-reg realizan un papel modulador

supresor de la respuesta inmune celular frente al tumor y mantienen la tolerancia de antígenos de superficie propios⁽²⁹⁷⁾. Estos T-reg han sido identificados en varios tumores de órganos sólidos y se está estudiando su asociación con un posible peor pronóstico. Un estudio se encargó de evaluar como existía un aumento en la concentración de los linfocitos T-reg en tejidos prostáticos de pacientes afectados de cáncer de próstata respecto a su concentración en sangre periférica conformando un posible papel en el microambiente tumoral⁽²⁹⁸⁾. Otros estudios resaltan como la concentración de estos linfocitos T-reg se encuentra significativamente más elevadas, alcanzando hasta el 20-30% del total de linfocitos T CD4+, tanto en el propio tumor como en sangre periférica respecto a casos sin tumor donde la concentración habitual de linfocitos T-reg resultaba entorno al 5-10% del total de linfocitos T CD4+⁽²⁹⁹⁾. Según algunos autores, estos datos hace sugerir que los linfocitos T-reg parecen jugar un papel modulador de tipo supresor sobre el resto de linfocitos T, impidiendo llevar a cabo una respuesta inmunológica efectiva frente al tumor. Sin embargo, estos hechos no se han observado para todos los tumores, ya que en algunos casos, concentraciones elevadas de T-reg si que se han asociado con mejores pronósticos en casos como el carcinoma colorrectal o el linfoma folicular sugiriendo aquí un papel modulador de la inflamación⁽²⁹⁹⁾.

Otro tipo de células con especial interés en los últimos años son los linfocitos T helper 17 (Th-17), un subtipo de linfocitos T CD4+ efector diferenciado a partir de linfocitos T cooperadores y que producirá de forma característica IL-17. Se piensa que los Th17 pudieran realizar un papel importante en las enfermedades autoinmunes así como en los procesos inflamatorios asociados al cáncer⁽³⁰⁰⁾. En el momento actual parece existir controversias en si los Th17 promueven o presentan una función inmunológica protectora frente al cáncer. Un trabajo publicado en 2017, evaluó en modelos murinos con modificaciones celulares en PTEN, la presencia de carcinoma de próstata invasivo en función o no de la administración de tratamientos con anticuerpos monoclonales frente a IL-17 y moléculas inhibitorias de la diferenciación de Th-17 con SR1001. Se objetivó que en ambos brazos de tratamiento, las próstatas presentaban un menor índice de proliferación, menor grado de angiogénesis, disminución del infiltrado inflamatorio y aumento de

la apoptosis. De esta manera concluyeron que los linfocitos Th-17 y el IL-17 pueden presentar un papel elemental en la progresión del cáncer de próstata en estos ratones⁽³⁰¹⁾.

Muchas de estas células resultan cruciales para la regulación del microambiente celular y su proceso inflamatorio gracias a la secreción de múltiples citoquinas. De este modo, se ha estudiado el papel que puede jugar el factor nuclear potenciador de las cadenas kappa de las células B activadas o también conocido como NF-kB. Este resulta un complejo proteico modulador de la transcripción del DNA y que, en el cáncer de próstata, favorece a través de señales antiapoptóticas el microambiente protumoral entre otros con la secreción de las citoquinas IL-6 y el TNF las cuales resultan de especial interés en el microambiente protumoral del cáncer de próstata según varios estudios. La activación del NFkB, también ha sido asociado con mayor riesgo de metástasis y una rápida evolución hacia el CRPC^(302,303).

Como se ha comentado previamente, IL-6 es una citoquina proinflamatoria que presenta un papel regulador de la proliferación, apoptosis, diferenciación celular y angiogénesis con implicaciones pronósticas en el cáncer de próstata. De este modo, IL-6 parece lograr activar las ciertas vías de señalización de las quinasas de Janus (tirosin quinasas que forman parte de las vías de señalización de regulación de la expresión génica) y la vía de los transductores de señal y activadores de la transcripción 3 o STAT3 (factor de transcripción de genes encargados de la regulación de la proliferación y apoptosis celular)⁽³⁰⁴⁾.

Estos hallazgos han abierto el interés de la comunidad científica abriendo la posibilidad del desarrollo de moléculas con diana terapéutica en estos factor de transcripción encontrándose alguno de ellos en desarrollo como el anticuerpo monoclonal anti IL-6 o siltuximab observando in vitro una inhibición del crecimiento tumoral de cáncer de próstata aunque estos estudios no fueron confirmados de forma tan significativa en los ensayos fase II en los que se evaluó su eficacia en monoterapia⁽³⁰⁵⁾.

1.4 RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS

El ratio neutrófilos-linfocitos (RNL) ha sido evaluado como marcador de respuesta inflamatoria en enfermedades de origen cardiovascular y patología oncológica. Como se ha valorado previamente, los procesos inflamatorios han sido propuestos como uno de los principios involucrados en el origen y/o progresión de ciertas enfermedades y tumores al regular el microambiente con mecanismos proinflamatorios o inhibidores de la respuesta inmunológica frente a un evento cardiovascular u oncológico concreto.

Varios biomarcadores inflamatorios han sido evaluados con el objetivo de analizar y permitir agrupar a pacientes según diferentes grupos de riesgo o grupos pronósticos para un evento de interés. Uno de los biomarcadores rutinariamente accesible, con un costo de obtención bajo y con potencial reflejo de la actividad inflamatoria sistémica, resulta el ratio neutrófilos-linfocitos (RNL). Éste se define como el cociente del valor absoluto del recuento de neutrófilos entre el valor absoluto del recuento de linfocitos en la muestra de sangre periférica. El RNL aporta también información importante del estado del sistema inmunitario del individuo y puede ser reflejo de la disregulación acontecida durante la progresión del tumor.

El sistema inmunitario está formado por los glóbulos blancos, entre los que encontramos a los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y por los monocitos y los linfocitos (células T y células B) (Figura 28). De forma general, la respuesta inflamatoria sistémica produce una alteración en la concentración de glóbulos blancos, presentando una tendencia hacia la neutrofilia unido a una linfopenia relativa. Con ello, se obtiene un cociente numérico capaz de expresar dos vías inmunológicas opuestas pero que resultan a la vez complementarias^(306,307).

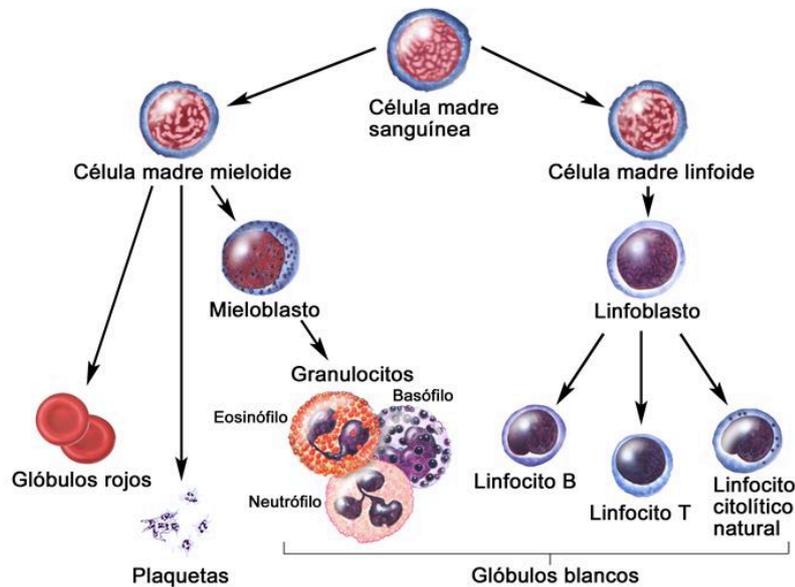


Figura 28. Esquema de diferenciación celular desde una célula madre sanguínea en glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos⁽³⁰⁸⁾.

Otros biomarcadores similares, aunque menos extendidos, son el ratio neutrófilos-linfocitos derivado (d-RNL) (cociente entre neutrófilos y la diferencia entre valor de glóbulos blancos y neutrófilos), ratio plaquetas-linfocito (RPL) y ratio linfocito-monocito (RLM). Todos ellos están siendo evaluados en multitud de escenarios clínicos con la premisa de poder representar un biomarcador objetivo y representativo. De forma general, quieren transmitir la severidad de la respuesta inflamatorio del organismo frente al tumor (numerador) y la respuesta de los agentes celulares mediadores de respuesta supresora oncogénica (denominador). El d-RNL, el RPL y el RLM se han demostrado ya útiles como biomarcadores con implicaciones pronósticos en el cáncer de colon, tumores ováricos epiteliales y sarcomas respectivamente^(309,310,311). De la misma manera, un trabajo reciente que comparaba el valor pronóstico del RNL, el d-RML, el RPL y el RLM como biomarcador pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal, encontró que el RNL era el biomarcador con mayor potencial pronóstico de entre los cuatro evaluados⁽³¹²⁾.

El RNL se ha evaluado también como biomarcador pronóstico dentro del panel de variables habitualmente utilizadas en el desarrollo de moléculas de ensayos clínicos fase I y fase II del centro de desarrollo de terapias farmacológicas del Royal Marsden Hospital, uno de los centros de desarrollo de nuevas terapias más representativos a nivel mundial. En este caso, tras una revisión publicada en 2015, vieron como el modelo que habitualmente empleaban para la evaluación en los ensayos fase I y II (basados en niveles de albúmina, LDH y presencia de más de dos metástasis), lograba una mejora significativa en su poder discriminatorio para supervivencia global al introducir el RNL como nueva variable en el modelo inicial. Este nuevo modelo ya ha sido incorporado por su institución para este tipo de ensayos clínicos fase I y II y ha demostrado mejorar los resultados pronósticos, independientemente del tumor evaluado y para cada una de las terapias en las diferentes fases clínicas analizadas⁽³¹³⁾.

Resultan múltiples los estudios que nos indican como un RNL más elevado resulta un factor pronóstico independiente y de valor desfavorable en múltiples tipos de neoplasias, generalmente más alterado cuanto más avanzado esté el tumor. En estos, los niveles de corte de RNL que presentan utilidad clínica discriminatoria, resultan en ocasiones diferentes, no pudiendo atribuir al cáncer en general un valor concreto de RNL normal o patológico. Es por ello que, el valor de RNL ideal, resulta en general propio para cada tumor. Del mismo modo, su valor y poder discriminatorio puede también resultar diferente según las diferentes situaciones evolutivas de la enfermedad y para un mismo tipo de tumor en concreto. De esta manera, una revisión sistemática realizada sobre 60 artículos publicados con más de 37.000 pacientes, evaluó el papel de RNL como biomarcador pronóstico en varios tipos de cáncer y en diferentes situaciones clínicas de la enfermedad⁽³¹⁴⁾. El RNL se mostró útil como biomarcador pronóstico en varias cohortes de pacientes con cáncer independientemente del tipo de tumor evaluado. En este caso, se objetivó que el RNL resultaba ser un biomarcador marcador predictivo independientemente del tipo de tumor para evaluar supervivencia libre de progresión y también como marcador predictivo de menor probabilidad de supervivencia a 5 años⁽³¹⁵⁾.

Al igual que el estudio anterior, el RNL también ha mostrado utilidad pronóstica independiente para diversos tumores en casos de enfermedad localizada con vías a tratamiento quirúrgico con intención curativa radical. En éste caso, el RNL se ha mostrado útil como marcador pronóstico independiente para el cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer de ovario y sarcoma siendo evaluados como biomarcador pronóstico tanto en escala continua o como variable dicotómica con puntos de corte de RNL comprendidos desde 2,2 hasta 5⁽³¹⁴⁾.

El RNL también ha presentado utilidad pronóstica para pacientes con diversos tipos de cáncer en tratamiento neoadyuvante previo a cirugías, pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia o en pacientes enfermedad no resecable. De forma general, casi todos coinciden en mostrar que niveles más elevados de RNL están asociados con tumores más agresivos presentando así mayor posibilidad de tener una enfermedad más avanzada tanto a nivel locorregional así como metastásica a distancia. Es por ello que, este grupo de pacientes, presenta de por sí un perfil de alto riesgo independiente del tipo y estado clínico de la neoplasia evaluada⁽³¹⁴⁾.

Habiendo valorado la utilidad pronóstica del RNL en diversas neoplasias, debemos tener en cuenta que pueden existir a su vez variaciones fisiológicas en el valor del RNL que son propias de variables sociodemográficas como son la raza o edad. De este modo, un trabajo publicado en 2014 analizó en una muestra de 9.427 personas sanas en Estados Unidos, las posibles variaciones fisiológicas atendiendo a datos demográficos y raciales. De forma general, el RNL medio de la serie fue de 2,15. Se observó como el RNL las personas negras e hispanos era significativamente menor (1,76, IC 95% 1,71–1,81 y 2,08, IC 95% 2,04–2,12 respectivamente) comparado con el valor medio de RNL presente en los blancos no hispanos (2,24, IC 95% 2,19–2,28; $p=0.0001$). En este estudio también se observaron valores medios de RNL más elevados para personas con diabetes, enfermedad cardiovascular o hábito tabáquico en comparación con los no afectados por estas comorbilidades⁽³¹⁶⁾. Otro trabajo se

encargó de analizar la interferencia del valor de la edad y el valor de RNL en una muestra de 3.262 varones y mujeres sanos de origen chino. Se observó como existía una asociación a presentar mayores valores de RNL conforme aumentaba la edad de los participantes (Tabla 11). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este trabajo para la interferencia del sexo en los valores de RNL⁽³¹⁷⁾.

Tabla 11. Variación media del RNL según la edad en una muestra de personas sanas⁽³¹⁷⁾.

Group	Number			Average Age (Years)	NLR (mean \pm S.D.)	P value
	Total	Female (%)	Male (%)			
<20	98	37.8	62.2	16.7	1.53 \pm 0.56	<0.001
20–29	550	56.2	43.8	25.4	1.62 \pm 0.50	
30–39	919	54.7	45.3	34.7	1.72 \pm 0.44	
40–49	971	43.6	56.4	44.0	1.77 \pm 0.40	
50–59	493	43.8	56.2	53.9	1.78 \pm 0.43	
60–69	185	36.2	63.8	63.5	1.83 \pm 0.52	
> = 70	46	28.3	71.7	74.3	1.99 \pm 0.60	
Between groups ^a						

Al igual que el trabajo previo, otro estudio prospectivo, sobre una muestra de 8.711 personas con edades superiores a 45 años perteneciente al estudio Rotterdam, objetivó cambios significativos del valor del RNL conforme aumentaba la edad de los participantes. El RNL medio de las personas >85 años resultaba de 2.13 comparado con 1.63 del grupo de edad comprendido entre 45 y 54 años ($p < 0.001$). En este mismo trabajo se evaluó la distribución del valor del RNL resultando prácticamente normal para aquellas personas más jóvenes y resultando generalmente muy asimétrica en el caso de las personas de edades más avanzadas. El valor medio de RNL del total de esta serie europea fue de 1.76 encontrando también diferencias estadísticamente significativas según sexos. La media de RNL en varones fue de 1.88 comparado con 1.68 para mujeres ($p < 0.001$). Aunque el RNL presenta una tendencia hacia el aumento conforme envejecían los participantes de la muestra, también aparecen y son más prevalentes ciertas enfermedades en la senectud como son la diabetes, la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Los autores de este trabajo concluyen que aún son necesarios más trabajos para evaluar la posible relación entre estos parámetros inflamatorios y la morbilidad asociada en muestras poblacionales⁽³¹⁸⁾.

Como se ha visto anteriormente, existen parámetros con posible interferencia en el valor del RNL que no resultan modificables como son la edad, sexo o raza. Sin embargo, pueden existir otras circunstancias que puedan interferir de forma significativa en el recuento de glóbulos blancos. De este modo, algunos tumores hematológicos como son la leucemia o los linfomas pueden hacer que estos ratio dejen de ser representativos y no tener utilidad clínica en las circunstancias con objetivo de esta revisión. De igual manera, ciertos tratamientos basados en inmunosupresores, o algunos tratamientos corticoideos también pueden hacer variar el recuento de los glóbulos blancos sin tener correlación necesariamente con enfermedad más avanzada y deben ser analizadas.

Como se ha visto anteriormente, al igual que la inflamación resulta una de las variables implicadas en la evolución del tumor y el desarrollo de su “microambiente prooncogénico”, existen también otras patologías en las que la inflamación juega un papel esencial y necesario en la evolución de la enfermedad. En estos casos también se está analizando el papel que pudiera jugar el valor de RNL al estar posiblemente asociado con dicha inflamación subyacente. Dentro de estas circunstancias, el RNL también se ha visto asociado con la patología cardiovascular a través de la inflamación y el estrés oxidativo en la enfermedad coronaria, patología valvular e insuficiencia cardiaca entre otros. En estos casos, la neutrofilia refleja un estado inflamatorio subclínico en el que se produce daño endotelial y en el que se favorece la agregación plaquetar con liberación de sustancias pro-oxidantes y/o protrombóticas. Por otra parte, la linfopenia se ha asociado a una situación de estrés fisiológico y puede ser reflejo de un estado de salud más deteriorado⁽³¹⁹⁾.

El RNL también está siendo analizado en el campo de la endocrinología en los pacientes diabéticos. En este caso, se ha valorado como niveles más elevados del RNL estaban asociados con mayor posibilidad de resistencia a la insulina y por ello, mayor probabilidad de padecer diabetes mellitus II⁽³²⁰⁾. De igual manera, otros trabajos han mostrado como niveles más elevados de RNL

eran predictores de mayor posibilidad de daño microvascular secundario a la diabetes estando asociado con la nefropatía y retinopatía diabética junto a la enfermedad coronaria arterial en este tipo de pacientes⁽³²¹⁾.

1.4.1 RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El RNL esta siendo evaluado como biomarcador pronóstico en pacientes con cáncer de próstata al igual que en el resto de tumores. En múltiples artículos y revisiones se analiza su utilidad clínica como biomarcador pronóstico de recidiva o supervivencia global en diferentes escenarios clínicos de la enfermedad, encontrando resultados dispares en algunos casos.

Según un metaanálisis en el que se evaluaba la rentabilidad del RNL como predictor de supervivencia global y supervivencia libre de progresión para el cáncer de próstata en general se incluyeron un total de 16.266 pacientes a través de 14 publicaciones internacionales. La población de estudio eran pacientes con enfermedad localizada así como enfermedad metastásica y resistente a la castración, sobre la que se evaluaba diferentes escenarios clínicos de tratamiento con prostatectomía radical, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia.

Los autores del trabajo objetivaron, en el análisis global de los datos, que un RNL más elevado predecía una supervivencia global más desfavorable (HR=1.38, 95%CI: 1.22–1.56) y supervivencia libre de progresión menos prolongada (HR=1.24, 95%CI 1.05–1.46). El análisis de subgrupos objetivó que un RNL más elevado representaba un marcador pronóstico desfavorable para supervivencia libre de progresión para pacientes asiáticos pero no así para los caucásicos⁽³²²⁾. (Figura 29 y 30).

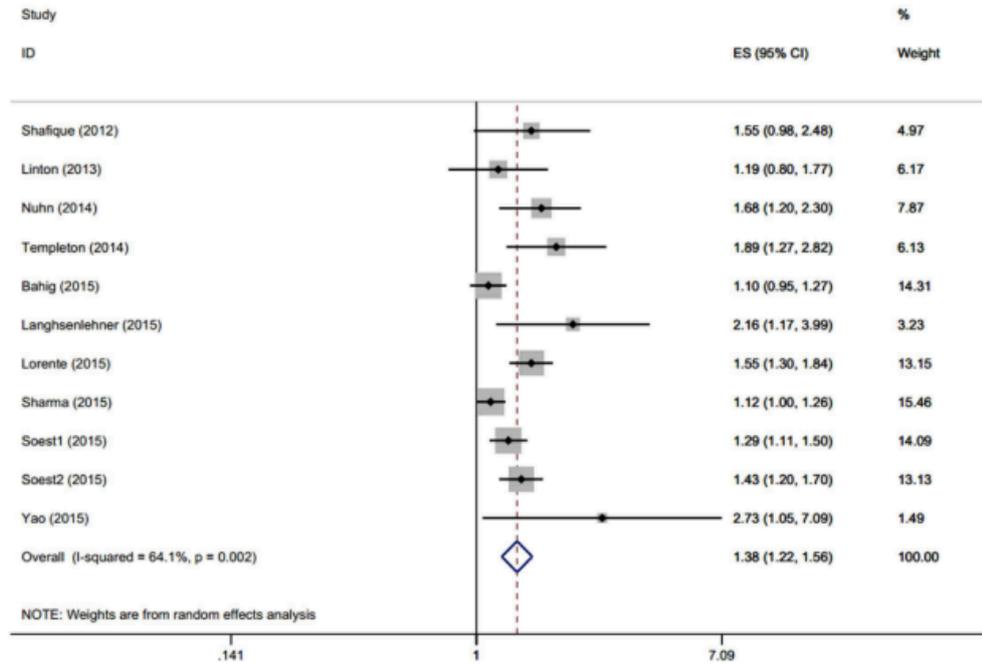


Figura 29. Tablas forest plot entre la asociación del RNL y supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata⁽³²²⁾.

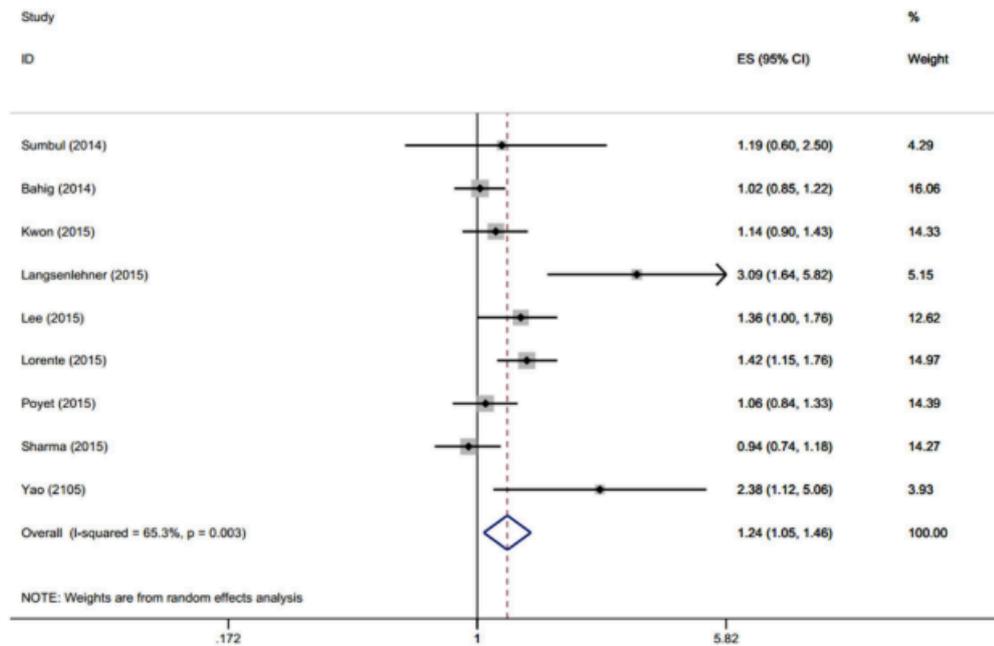


Figura 30. Tablas forest plot entre la asociación del RNL y supervivencia libre de progresión o libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata⁽³²²⁾.

Otro reciente metaanálisis publicado en 2019 evaluó el valor pronóstico de diferentes biomarcadores en el cáncer de próstata en diferentes escenarios clínicos. Se comparó el RNL, el RPL y el RLM evaluando su eficacia como biomarcadores pronósticos de supervivencia global, supervivencia cáncer específica, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia libre de metástasis. Para ello, incluyeron tras su revisión un total de 32 estudios válidos con un total de 21.949 pacientes con cáncer de próstata. Aunque muchos de estos biomarcadores mostraron utilidad en diferentes escenarios de evaluación, no todos evidenciaron resultados estadísticamente significativos en este metaanálisis. De esta manera, se objetivó como el RNL fue predictivo en su asociación con supervivencia global (HR=1.55, 95% CI 1.37–1.76), supervivencia libre de progresión (HR=1.62; 95% CI 1.29–2.04) y supervivencia libre de recurrencia (HR=1.12; 95% CI 1.04–1.20). Comparado con el resto de biomarcadores pronósticos evaluados, solo fueron predictivos de supervivencia global, a parte del RNL ya mencionado, el RPL (HR=1.72; 95% CI 1.36–2.18) y el valor absoluto de neutrófilos (HR=1.10; 95% CI 1.03–1.18) y monocitos (HR=2.25; 95% CI 1.67–3.05). En el caso de biomarcador pronóstico desfavorable de supervivencia libre de progresión, a parte del RNL elevado ya comentado, también resultaron desfavorables el valor de monocitos (HR=1.75; 95% CI 1.36–2.25), y valores bajos del RLM (HR=2.18; 95% CI 1.58–3.02) como biomarcadores asociados con menor supervivencia libre de progresión⁽³²³⁾.

Otro metaanálisis publicado en 2016, también evaluó el valor del RNL en el cáncer de próstata en diferentes escenarios clínicos como biomarcador pronóstico de supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia sobre un total de 9.418 pacientes en 18 artículos evaluados. En este caso, objetivaron que valores elevados de RNL eran predictores de menor supervivencia (HR 1.628, 95% CI 1.410–1.879) y de menor supervivencia libre de recurrencia (HR=1.357, 95% CI 1.126–1.636) aunque vieron que el RNL presentaba un valor pronóstico más certero en el caso de enfermedad localizada (HR=1.439, 95% CI 0.753–2.75) prediciendo así posible enfermedad metastásica ganglionar (OR=1.616, 95% CI 1.167–2.239) aunque no estadios patológicos más avanzados o grados Gleason mayores⁽³²³⁾ (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados del metaanálisis que evalúa del valor predictivo de RNL en pacientes con cáncer de próstata con las variables del estudio analizadas⁽³²³⁾.

	Overall survival				Recurrence free survival			
	N	HR	LCI	UCI	N	HR	LCI	UCI
Overall	13	1.628	1.41	1.879	10	1.357	1.126	1.636
Geographic area								
1. Asian	4	2.49	1.838	3.873	3	1.441	1.034	1.678
2. non-Asian	9	1.481	1.301	1.686	7	1.317	1.034	1.678
Statistical methods								
1. univariate	9	1.839	1.467	2.304	10	1.541	1.182	2.008
2. multivariate	11	1.73	1.483	2.018	4	1.577	1.269	1.961
Patient								
1. localized	2	1.439	0.753	2.75	7	1.334	1.051	1.693
2. locally advanced or mCRPC	10	1.507	1.395	1.627	3	1.393	1.165	1.665
Sample size								
1. <800	9	1.801	1.587	2.043	8	1.498	1.168	1.921
2. >= 800	4	1.326	1.143	1.539	2	1.102	0.944	1.286
NLR standard								
1. <3	3	1.365	1.22	1.527	4	1.191	1.008	1.405
2. >= 3	10	1.773	1.449	2.17	6	1.584	1.142	2.196
Follow-up								
1. <18	3	1.618	1.386	1.889	1	1.35	1.222	1.624
2. >= 18	4	1.959	1.1	3.486	7	1.334	1.051	1.693
Recurrence type								
1. BCR	NA	NA	NA	NA	5	1.208	1.078	1.354
2. clinical recurrence	NA	NA	NA	NA	5	1.84	1.064	3.184

NLR: Ratio neutrófilos-linfocitos. mCRPC: Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. BCR: Recurrencia bioquímica. LCI: Límite inferior del intervalo de confianza. UCI: Límite superior del intervalo de confianza. HR: Hazard ratio.

El RNL también ha sido analizado como posible biomarcador pronóstico en pacientes intervenidos de prostatectomía radical con enfermedad localizada. Un artículo publicado en 2015 y basado en una serie de 1.367 pacientes intervenidos de prostatectomía radical, evaluaron el papel del RNL preoperatorio con los resultados oncológicos, principalmente la posibilidad de recurrencia bioquímica entendida en esta serie como valores de PSA ≥ 0.2 ng/mL en dos determinaciones consecutivas. Se tomó como punto de corte para análisis de la serie el valor de RNL de 2,5 tras análisis de Youden y curvas ROC. Con ello clasificaron a los pacientes en dos grupos, pacientes con valores de RNL elevados ($\geq 2,5$) representando a 158 pacientes (11,6% de la serie) y pacientes con RNL bajos ($< 2,5$) resultando en 1.209 pacientes (88,4% de la serie). En el artículo mostraron como los pacientes con RNL preoperatorio $\geq 2,5$ presentaban grados de Gleason de biopsia de próstata y anatomopatológicos más elevados ($p < 0.001$) y estadios más avanzados ($p < 0.001$) respecto al grupo de pacientes con RNL $< 2,5$. De este modo, el análisis multivariante objetivó que valores de RNL elevados ($\geq 2,5$) estaban asociados con estadios

anatomopatológicos más desfavorables y avanzados (HR=1.688; 95 % IC 1.142–2.497; $p = 0.009$) y extensión extracapsular (HR=1.698; 95 % IC 1.146–2.516; $p = 0.008$). Valores RNL $\geq 2,5$ también estaban asociados con recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical en el análisis multivariante (HR=1.356; 95 % IC 1.008-1.829; $p = 0.044$) y esto quedó también patente en las curvas de Kaplan-Meier⁽³²³⁾ (Figura 31). En los análisis de supervivencia también se objetivaron como los pacientes del grupo con RNL $\geq 2,5$ presentaban mayor posibilidad de recurrencia bioquímica con respecto al grupo de pacientes con RNL preoperatorio $< 2,5$ ⁽³²⁴⁾.

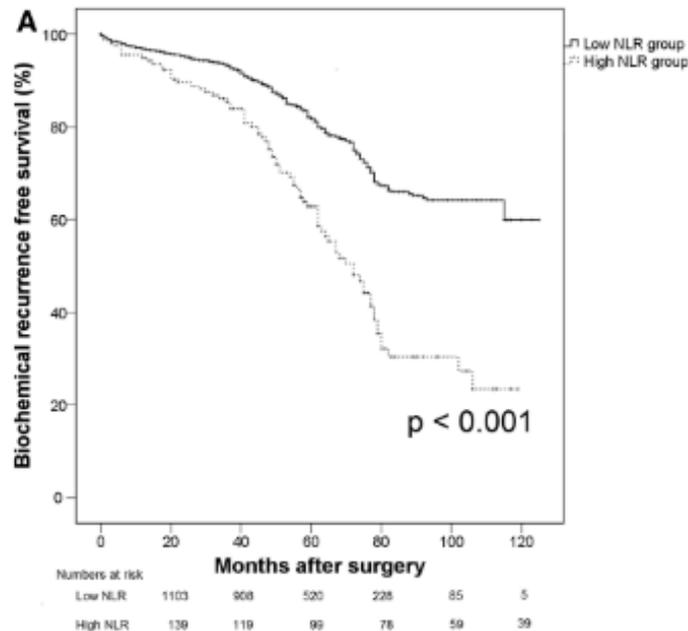


Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de recurrencia bioquímica tras la prostatectomía radical según el grupo de RNL de la serie (grupo de RNL bajo representado como RNL $< 2,5$ y grupo de RNL elevado representado como RNL $\geq 2,5$)⁽³²⁴⁾.

El RNL también ha sido analizado en pacientes con cáncer de próstata localizado y potencialmente candidatos a vigilancia activa. Un artículo revisó los datos de 217 pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo intervenidos en un único centro mediante prostatectomía radical robótica y que eran candidatos a priori a vigilancia activa según los datos de la biopsia previa. Revisaron la influencia del valor absoluto de neutrófilos, valor absoluto de linfocitos y el

RNL además de las variables conocidas para evaluar su influencia en el cambio de grado o estadio y su posible posterior recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical. Objetivaron en el análisis multivariante que el PSA, número de cilindros afectados y recuento absoluto de linfocitos estaba asociado de forma estadísticamente significativa con el aumento de grado en la pieza de prostatectomía radical. Sin embargo, el RNL no mostró asociación con el aumento de grado en la pieza de prostatectomía. En relación con la posible recidiva bioquímica a cinco años, no se objetivaron de entre las variables hematológicas analizadas ninguna asociada con este evento⁽³²⁵⁾.

El valor del RNL en pacientes con cáncer de próstata localizado y sometidos a tratamiento con radioterapia con intención curativa radical también ha sido analizado en algunos artículos recientemente. Un artículo austriaco publicado en 2015 sobre una muestra de 415 pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia conformacional 3D en pacientes con cáncer de próstata localizado, evaluó el valor pronóstico de la posible asociación del RNL con la supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de metástasis y supervivencia global. Definieron recurrencia bioquímica a incrementos de valores de PSA ≥ 2 ng/ml sobre el valor de PSA nadir alcanzado y tomaron como punto de corte el valor de RNL de 5 para dicotomizar la serie en pacientes con RNL < 5 (84,3% de la serie) y RNL ≥ 5 (15,7% de la serie). De los 415 pacientes, 277 de ellos recibieron tratamiento complementario con terapia de deprivación androgénica asociada a la radioterapia. El análisis multivariante del estudio objetivó como valores de RNL elevados (RNL ≥ 5) eran factores pronósticos independientes asociados con peores supervivencias libre de progresión (HR=3.09, 95 % CI 1.64–5.82; $p < 0,001$), supervivencia libre de metástasis (HR=3.51, 95 % CI 1.80–6.85; $p < 0.001$) y supervivencia global (HR=2.16, 95 % CI 1.17–3.99, $p = 0.013$) (Tabla 13)⁽³²⁶⁾.

Tabla 13. Análisis multivariante de variables asociadas con supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad metastásica y supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento con radioterapia conformacional 3D⁽³²⁶⁾.

Parameter	Progression-free survival		Distant metastases-free survival		Overall survival	
	HR (95 % CI)	<i>p</i> value*	HR (95 % CI)	<i>p</i> value*	HR (95 % CI)	<i>p</i> value*
Age at diagnosis (years)	0.98 (0.94–1.02)	0.304	0.97 (0.93–1.02)	0.232	0.99 (0.95–1.03)	0.716
Risk group						
Low risk	1		1		1	
Intermediate risk	1.92 (0.48–7.68)	0.359	1.54 (0.37–6.48)	0.553	2.70 (1.07–6.82)	0.035
High risk	4.92 (1.50–16.1)	0.008	4.10 (1.24–13.5)	0.021	2.16 (0.89–5.21)	0.088
Neo-adjuvant/adjuvant androgen deprivation therapy						
No	1		1		1	
Yes	0.63 (0.34–1.16)	0.136	0.60 (0.31–1.15)	0.122	1.75 (0.89–3.48)	0.107
Neutrophil-to-lymphocyte ratio						
<5	1		1		1	
≥5	3.09 (1.64–5.82)	<0.001	3.51 (1.80–6.85)	<0.001	2.16 (1.17–3.99)	0.013

Otro estudio similar al anterior, analizó el papel del RNL y los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos como posibles variables asociadas con supervivencia global y supervivencia libre de progresión bioquímica en una serie institucional de 1.772 pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a tratamiento con intención curativa radical con radioterapia y/o braquiterapia entre los años 2001 y 2014 con un seguimiento medio de 44 meses. En este caso, los análisis estadísticos no objetivaron asociación en el estudio univariante ni multivariante entre el RNL con la supervivencia global ni supervivencia libre de recidiva bioquímica ni el valor absoluto de neutrófilos ni de linfocitos⁽³²⁷⁾.

También se está analizando el papel del RNL en la fase metastásica y en la fase de resistencia a la castración. Como se ha comentado previamente, ha existido una expansión de las opciones terapéuticas en los últimos años, por lo que se irán analizando el papel que tiene el RNL con cada una de estas tratamientos según los artículos publicados.

El valor del RNL en la fase de CRPCm ha sido más explorado para los pacientes que fueran a recibir tratamiento con quimioterapia, especialmente en los casos de pacientes en tratamiento con docetaxel más prednisona.

Un artículo de revisión, analizó a los pacientes de los ensayos VENICE como muestra de estudio (1.224 pacientes) y a la serie del TAX327 como cohorte de validación (1.006 pacientes). El ensayo VENICE, fue un ensayo clínico multicéntrico fase III que valoraba el efecto de la adición de aflibercept o placebo unido a tratamiento con docetaxel más prednisona en pacientes con CRPCm sin objetivar mejoría con la adición de la nueva molécula respecto al placebo⁽³²⁸⁾. Con ello analizaron sobre una muestra total de 2.230 pacientes, el papel del d-RNL (ratio neutrófilos-linfocitos derivado) y el tiempo de TDA con la supervivencia en pacientes con CRPCm que fueran a recibir tratamiento con docetaxel en primera línea en la serie del VENICE y tomando como cohorte de validación a la serie del TAX327. Según informan los autores, tuvieron que recurrir al d-RNL frente al RNL porque no figuraban recogidas para ambas series el recuento de linfocitos. El d-RNL y el tiempo de TDA fueron dicotomizados de acuerdo a sus medianas tomando como puntos de corte d-RNL < 2 y ≥ 2 y tiempos de tratamiento con TDA inferior o superior a 15 meses. En el análisis multivariante de la corte del VENICE, observaron que tanto la d-RNL ≥ 2 y un tiempo de TDA < 15 meses estaban estadísticamente asociados con peores supervivencias (HR=1.29; 95%CI: 1.11–1.50, $P < 0.001$ y HR=1.41; 95%CI: 1.21–1.64, $P < 0.001$ respectivamente). Cuando estos resultados fueron extrapolados a la cohorte de validación, el d-RNL continuó mostrándose asociado con peores tiempos de supervivencia global pero no así el TDA < 15 meses (HR=1.43; 95% CI: 1.20-1.70, $p < 0,001$ y HR=1.16; 95%CI:0.97-1.37, $p = 0,10$ respectivamente)⁽³²⁹⁾.

Otro artículo japonés en el que se analizó el valor del RNL en 57 pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel objetivó que los pacientes con RNL ≥ 3.5 frente a los pacientes con RNL < 3.5 presentaban en las curvas de Kaplan-Meier supervivencias menos prolongadas (15 vs 20 meses; $p = 0.0125$) así como tiempos hasta la progresión más escasos (9.5 vs 15 months; $p = 0.0132$). En el análisis univariante y el posterior multivariante, se objetivaron como variables estadísticamente significativas asociadas con la supervivencia global al ECOG-PS (0 Vs 1); PSA (< 20 Vs ≥ 20 ng/ml) y el RNL (< 3.5 Vs ≥ 3.5) (Tabla 14)⁽³³⁰⁾.

Tabla 14. Análisis univariante y multivariante de variables asociadas con supervivencia global en los pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel⁽³³⁰⁾.

Variables	Univariate analysis of OS			Multivariate analysis of OS		
	Hazard ratio	(95% CI)	P-value	Hazard ratio	(95% CI)	P-value
Age (<75 vs ≥75 years)	0.570	(0.261–1.247)	0.160			
BMI (>23.5 vs ≤23.5 kg/m ²)	2.187	(0.958–4.996)	0.063			
ECOG-PS (0 vs ≥1)	5.667	(2.265–14.180)	0.002*	3.994	(1.119–14.260)	0.033*
Biopsy Gleason Score (≤7 vs ≥8)	2.026	(0.757–5.442)	0.160			
PSA value (<20 vs ≥20 ng/mL)	4.426	(1.678–11.673)	0.026*	2.475	(0.862–7.101)	0.048*
Hemoglobin (>12 vs ≤12 g/dL)	2.073	(0.855–5.025)	0.106			
Albumin (>3.9 vs ≤3.9 g/dL)	1.338	(0.499–3.589)	0.53			
Creatinine (<0.75 vs ≥0.75 mg/dL)	1.695	(0.764–3.762)	0.196			
AST (<25 vs ≥25 μ/L)	1.635	(0.751–3.560)	0.216			
ALP (<285 vs ≥285 U/L)	2.394	(0.932–6.152)	0.069			
LDH (<220 vs ≥220 U/L)	2.166	(0.710–6.602)	0.174			
CRP (<0.18 vs ≥0.18 mg/dL)	2.661	(1.108–6.393)	0.029*	1.312	(0.428–4.015)	0.635
NLR (<3.5 vs ≥3.5)	2.795	(1.194–6.545)	0.018*	2.728	(1.050–7.088)	0.039*
Bone metastasis (EOD ≤1 vs ≥2)	2.116	(0.950–4.716)	0.067			
Lymph node metastases (positive vs negative)	1.016	(0.467–2.209)	0.968			
Visceral metastases (positive vs negative)	1.221	(0.285–5.232)	0.788			
Prior treatment with radiation (yes vs no)	0.936	(0.375–2.339)	0.887			
Prior treatment with EM (yes vs no)	0.845	(0.373–1.916)	0.687			
Prior treatment with corticosteroids (yes vs no)	1.117	(0.467–2.674)	0.803			

Del mismo modo, en el análisis univariante y el posterior multivariante, se objetivaron como variables estadísticamente significativas asociadas con la supervivencia libre de progresión al PSA (<20 Vs ≥ 20 ng/ml) y el RNL (<3.5 Vs ≥3.5) (Tabla 15)⁽³³⁰⁾.

Tabla 15. Análisis univariante y multivariante de variables asociadas con supervivencia libre de progresión en los pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel⁽³³⁰⁾.

Variables	Univariate analysis of PFS			Multivariate analysis of PFS		
	Hazard ratio	(95% CI)	P-value	Hazard ratio	(95% CI)	P-value
Age (<75 vs ≥75 years)	0.925	(0.479–1.785)	0.816			
BMI (>23.5 vs ≤23.5 kg/m ²)	2.179	(1.173–4.824)	0.026*	1.221	(0.490–3.046)	0.668
ECOG-PS (0 vs ≥1)	2.139	(1.087–4.211)	0.028*	1.727	(0.719–4.148)	0.222
Biopsy Gleason Score (≤7 vs ≥8)	2.186	(0.891–5.360)	0.088			
PSA value (<20 vs ≥20 ng/mL)	2.949	(1.446–5.014)	0.003*	2.336	(1.092–4.998)	0.029*
Hemoglobin (>12 vs ≤12 g/dL)	1.678	(0.854–3.299)	0.133			
Albumin (>3.9 vs ≤3.9 g/dL)	1.606	(0.720–3.581)	0.247			
Creatinine (<0.75 vs ≥0.75 mg/dL)	1.041	(0.540–2.008)	0.904			
AST (<25 vs ≥25 μ/L)	1.248	(0.660–2.474)	0.128			
ALP (<285 vs ≥285 U/L)	1.577	(0.738–3.368)	0.239			
LDH (<220 vs ≥220 U/L)	1.349	(0.511–3.556)	0.546			
CRP (<0.18 vs ≥0.18 mg/dL)	2.264	(1.119–4.581)	0.023*	1.443	(0.691–3.01)	0.134
NLR (<3.5 vs ≥3.5)	2.37	(0.479–1.785)	0.018*	2.376	(1.123–5.056)	0.024*
Bone metastasis (EOD ≤1 vs ≥2)	1.268	(0.644–2.498)	0.493			
Lymph node metastases (positive vs negative)	1.109	(0.574–2.142)	0.758			
Visceral metastases (positive vs negative)	2.341	(0.583–10.141)	0.223			
Prior treatment with radiation (yes vs no)	1.318	(0.634–2.740)	0.46			
Prior treatment with EM (yes vs no)	0.971	(0.490–1.922)	0.937			
Prior treatment with corticosteroids (yes vs no)	1.013	(0.485–2.117)	0.972			

Otro artículo similar, se encargó de evaluar la posible asociación del RNL pretratamiento con supervivencia global en pacientes CRPCm que se disponían a recibir tratamiento de primera línea con docetaxel. Se realizó una revisión retrospectiva de 238 pacientes tratados con docetaxel entre los años 1998 y 2010 en el Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. Los autores del trabajo decidieron tomar como punto de corte de mayor rentabilidad de su serie el valor de RNL de 3 dicotomizando la serie en dos grupos. Del mismo modo, también evaluaron el RNL como variable cuantitativa continua. El análisis estadístico de Kaplan-Meier objetivó que aquellos pacientes con $RNL > 3$ vivían significativamente menos tiempo que aquellos pacientes con $RNL \leq 3$ (14.4 vs 18.3 meses, $p < 0.001$) (Figura 32). Del mismo modo, en el análisis multivariante de variables asociadas con supervivencia global, el valor del RNL (entendida tanto como variable dicotómica y como variable continua) se mostró asociada de forma estadísticamente significativa con supervivencia global (HR=1.88; 95%CI: 1.24–2.84, $p=0.002$). Identificaron como otras variables asociadas a supervivencia global el número de ciclos de quimioterapia recibidos (>5 o ≤ 5); cifras de hemoglobina (>12 o ≤ 12 g/dL); valores de albúmina (>3.7 o ≤ 3.7 U/L); valores de GOT (>30 o ≤ 30 U/L) y el PSA en escala logarítmica⁽³³¹⁾.

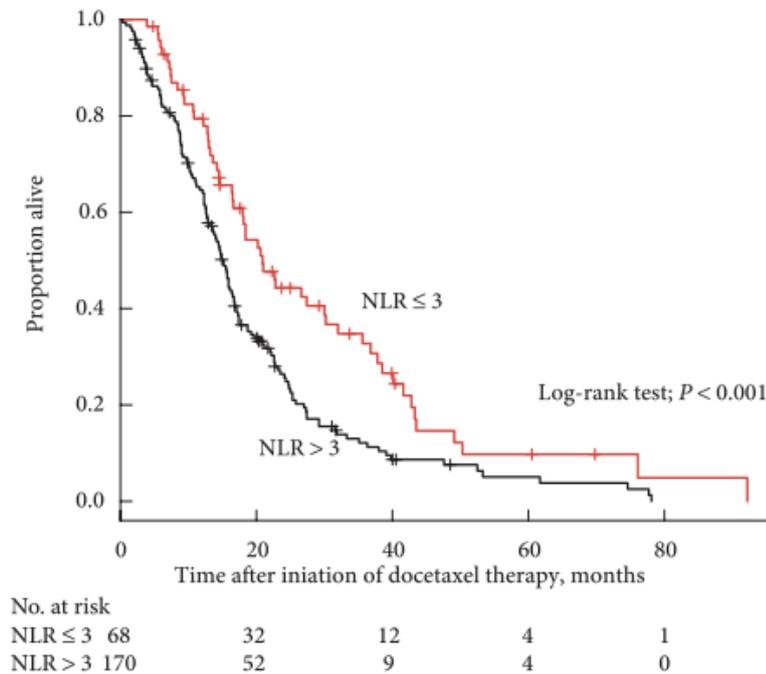


Figura 32. Análisis de Kaplan-Meier evaluando supervivencia global según el RNL (>3 Vs ≤ 3) en pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel en primera línea⁽³³¹⁾.

Habiendo revisado ya en varios artículos el papel del RNL como posible biomarcador pronóstico en pacientes con CRPCm en tratamiento con docetaxel, no todos estos han mostrado una evidencia clara a favor de su utilidad como biomarcador pronóstico. De este modo, un artículo que comparaba el valor de RNL entendido como variable dicotómica, variable continua y también como variable continua tras transformación logarítmica para lograr una distribución normal sobre la población del ensayo clínico fase II AT-101-CS-205, no fue capaz de objetivar ninguna asociación del RNL como biomarcador pronóstico con supervivencia global. Los pacientes de este ensayo clínico fase II resultaron ser pacientes con CRPCm en los que se evaluaba el papel de la adición al tratamiento de AT101 (un inhibidor de bcl-2) o placebo sobre a la base de docetaxel y prednisona. El estudio no logró objetivar diferencias pronósticas en supervivencia global⁽³³²⁾.

Los autores de este trabajo de revisión, compararon la utilidad del RNL en sus diversas formas frente al Glasgow prognostic score modificado (mGPS).

Éste consiste en la combinación de valores de proteína C reactiva y albúmina siendo una combinación empleada como variable pronóstica para múltiples tumores. Los autores del trabajo encontraron resultados mucho más favorables para el mGPS que los aportados por el RNL en su serie. Del mismo modo, también compararon el mGPS con otros nomogramas empleados en estos pacientes y nuevamente encontraron como mejor variable con capacidad pronóstica en su serie al mGPS (Tabla 16)⁽³³³⁾.

Tabla 16. Análisis de revisión de factores pronósticos asociados con supervivencia global para la serie de pacientes del ensayo AT-101-CS-205⁽³³³⁾.

Factor	Type	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Baseline NLR	Continuous (log-scale)	1.08 (0.83-1.41)	.55
	Categorical (≥ 5 vs. <5)	0.98 (0.64-1.49)	.91
Cycle 2, day 1 NLR	Continuous (log-scale)	1.06 (0.83-1.36)	.64
	Categorical (≥ 5 vs. <5)	1.07 (0.71-1.62)	.74
Change, baseline to day 1 NLR	Continuous (log-scale)	1.04 (0.76-1.42)	.81
Glasgow score	Ordinal	1.87 (1.35-2.59)	<.001
Glasgow score	Categorical (2 vs. 0)	3.44 (1.75-6.76)	<.001
	(1 vs. 0)	1.97 (1.01-3.83)	.047
Placebo-only patients			
Baseline NLR	Continuous (log-scale)	0.77 (0.51-1.17)	.22
	Categorical (≥ 5 vs. <5)	0.61 (0.32-1.15)	.13
Cycle 2, day 1 NLR	Continuous (log-scale)	0.74 (0.52-1.06)	.10
	Categorical (≥ 5 vs. <5)	0.67 (0.37-1.21)	.19
Change, baseline to day 1 NLR	Continuous (log-scale)	0.89 (0.56-1.40)	.60
Multivariable Results			
Glasgow score	Continuous	1.64 (1.14-2.35)	.007
Armstrong nomogram		1.38 (0.93-2.04)	.11
Glasgow score	Continuous	1.76 (1.20-2.56)	.004
Halabi nomogram		1.15 (0.65-2.05)	.63
Glasgow score	Continuous	2.06 (1.35-3.16)	<.001
Smaletz nomogram		1.04 (0.95-1.13)	.40
Glasgow score	Continuous	2.11 (1.50-2.96)	<.001
Baseline NLR		1.19 (0.80-1.77)	.39

El tratamiento con docetaxel ha sido considerado la principal arma terapéutica empleada durante varias décadas para los pacientes con CRPCm en primera línea antes de la llegada de los tratamientos hormonales más recientes. Sin embargo, otros agentes quimioterápicos empleados también han objetivado mejoría pronóstica para estos pacientes como se demostró con cabazitaxel. El ensayo TROPIC ya comentado, fue un ensayo clínico fase III que aleatorizó a pacientes con CRPCm a recibir cabazitaxel o mitoxantrona, ambos en combinación con prednisona habiendo ya recibido tratamiento previo de primera línea con docetaxel⁽¹⁵¹⁾. Sobre esta muestra de pacientes pertenecientes

al ensayo TROPIC, se realizó un análisis en 755 de los pacientes con datos válidos para el análisis, intentando valorar el papel del RNL como biomarcador pronóstico asociado con supervivencia global así como evaluar el valor del RNL como variable asociada con la respuesta al tratamiento. Los autores del trabajo objetivaron que el RNL también resultó ser un biomarcador pronóstico válido para estos pacientes que recibían cabazitaxel o mitoxantrona tras tratamiento previo con docetaxel y que estaba asociado con supervivencia global. De esta manera, tras dicotomizar la serie en RNL en <3 vs ≥ 3 , observaron que el valor de RNL basal al inicio del tratamiento y según los grupos propuestos, estaba asociado de forma estadísticamente significativa con supervivencia global (HR=1.5, 95% CI 1.1–2.1, P= 0.011)⁽³³⁴⁾.

También se valoró la posible asociación del RNL basal con la respuesta al tratamiento evaluada como disminución de PSA mayor al 50% (en caso de PSA inicial >20 ng/ml) y según los criterios RECIST (no para las metástasis óseas) así como la posible conversión de grupo según el valor de RNL basal y el RNL de seguimiento tras la dicotomización de la serie. Los pacientes con RNL ≥ 3 , presentaron peores respuestas de disminución de PSA (40.1% Vs 59.9%; $p < 0.001$) así como peores respuestas según los criterios RECIST (7.7% Vs 15.6%; $p = 0.022$) independientemente del brazo de tratamiento. El análisis del cambio de grupo según el valor de RNL de inicio al de seguimiento de acuerdo al punto de corte de RNL de 3, objetivó que la conversión desde el grupo de RNL ≥ 3 al grupo de RNL < 3 también presentaba implicaciones pronósticas asociadas al cambio entre grupos. Los pacientes que lograron la conversión desde el grupo de RNL desfavorable (RNL ≥ 3) hacia el grupo favorable (RNL < 3) presentaban supervivencias más prolongadas (14.5 meses Vs 11.7 meses; HR 0.76, 95% CI 0.59–0.98; $p = 0.032$) (Figura 33)⁽³³⁵⁾.

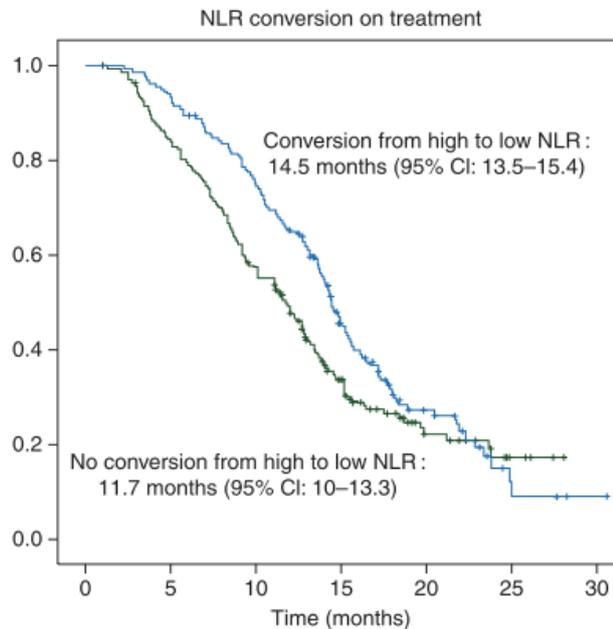


Figura 33. Estudio de la asociación entre la conversión según el RNL (de ≥ 3 al grupo de < 3) en los 12 primeros meses de tratamiento con la supervivencia global⁽³³⁴⁾.

Como se ha comentado previamente, la introducción de nuevos tratamientos con base hormonal supuso una revolución en el tratamiento de los pacientes con CRPCm. La incorporación de enzalutamida y acetato de abiraterona ha traído importantes mejoras pronósticas así como en la calidad de vida de estos pacientes. El valor del RNL en esta población está menos explorado pero si existen algunos artículos que empiezan a arrojar resultados esclarecedores.

El valor del RNL en pacientes con CRPC en tratamiento con enzalutamida, ha sido analizado por un artículo publicado en 2019 sobre una serie institucional de 106 pacientes japoneses con CRPC en tratamiento con enzalutamida como primera o tras sucesivas líneas de tratamiento.

Tras análisis de curvas ROC determinaron como punto de corte de máxima rentabilidad de la serie el valor de 2.14 (valor medio de RNL de su serie de 3.8). Analizaron si el valor del RNL pudiera estar asociado con la

supervivencia global y la supervivencia cáncer específica. Se objetivó a través de las curvas de Kaplan-Meier como los pacientes con valores RNL > 2.14 (71 pacientes) presentaban una supervivencia global y supervivencia cáncer específica menos favorable que aquellos del grupo de RNL < 2.14 (HR 2.27 y 2.8909; p=0.015 y p=0.033 respectivamente). En el análisis multivariante objetivaron variables asociadas con supervivencia global y supervivencia cáncer específica tanto al valor de RNL como la administración previa de tratamiento con docetaxel (Tabla 17)⁽³³⁵⁾.

Tabla 17.

-Tabla superior. Análisis multivariante de variables asociadas con supervivencia cáncer específica en pacientes con CRPC en tratamiento con enzalutamida.

-Tabla inferior. Análisis multivariante de variables asociadas con supervivencia global en pacientes con CRPC en tratamiento con enzalutamida⁽³³⁵⁾.

	HR	95%CI lower	95%CI upper	p value
Gleason Sum ≥ 9	0.50	0.19	1.32	0.164
Performance Status	1.12	0.52	2.41	0.756
Visceral metastasis	0.53	0.11	2.51	0.428
Pre docetaxel chemotherapy	4.80	1.54	14.98	0.006
NLR ≥ 2.14	8.26	1.59	42.76	0.011

	HR	95%CI lower	95%CI upper	p value
Gleason Sum ≥ 9	0.54	0.22	1.34	0.185
Performance Status	1.40	0.75	2.63	0.284
Visceral metastasis	0.51	0.11	2.36	0.395
Pre docetaxel chemotherapy	3.48	1.30	9.35	0.013
NLR ≥ 2.14	4.57	1.31	15.96	0.017

Existe otro artículo interesante en el que se combina la población de una serie italiana y otra británica con un total de 193 pacientes y en el que evalúa de forma retrospectiva el valor pronóstico de la persistencia de un RNL > 3 durante el tratamiento con enzalutamida en pacientes con CRPCm tras tratamiento previo con docetaxel. Los autores de este trabajo valoraron el cambio entre grupos según el RNL durante el seguimiento a las 4 y 12 semanas (grupo de RNL bajo si ≤ 3 Vs grupo de RNL alto si > 3) creando en total 4 grupos diferentes (alto-alto; alto-bajo; bajo-alto; bajo-bajo). Con ello observaron que el cambio entre grupos, con este punto de corte, presentaba implicaciones pronósticas tanto en supervivencia libre de progresión como supervivencia global. El grupo que permanecía con RNL > 3 durante el seguimiento evaluado

a las 4 semanas (permanecer en el grupo alto-alto), presentaba una supervivencia libre de progresión estadísticamente significativa (HR=2.56, IC 95% 1.75–3.73; $p<0.0001$) y una supervivencia global (HR=2.87, IC 95% 1.82–4.53; $p<0.0001$) claramente desfavorables. Del mismo modo, observaron que en aquellos pacientes que habían logrado cambiar de grupo con evaluación del RNL a las 4 semanas pasando desde el grupo alto-bajo presentaban aún así peores supervivencias globales en comparación con los que habían estado siempre en el grupo bajo-bajo (HR=1.95, IC 95% 1.12–3.40; $p=0.018$) (aunque a su vez resultaron mejores que los que siempre se mantuvieron el grupo alto-alto). En el caso de los pacientes que cambiaban desde un grupo de RNL bajo-alto, presentaban una supervivencia libre de progresión a las 12 semanas menos favorables que los que permanecían en el grupo bajo-bajo (HR=2.04, IC 95% 1.10–3.80; $p=0.024$) (Figura 34)⁽³³⁶⁾.

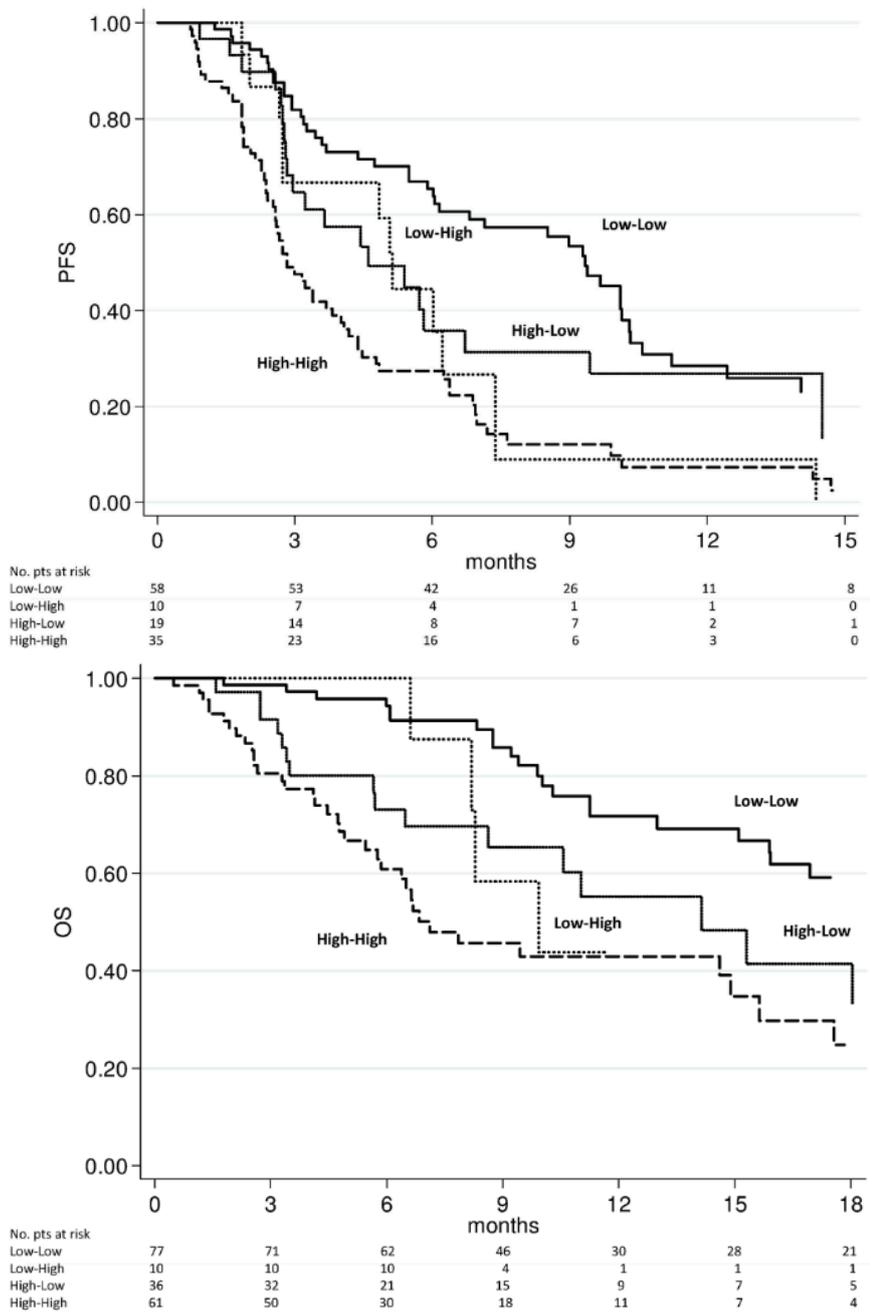


Figura 34.

-Gráfico superior. Supervivencia libre de progresión según el posible cambio de grupo evaluado con medición del RNL a las 12 semanas de inicio de tratamiento con enzalutamida (pacientes CRPCm que habían recibido previamente docetaxel)⁽³³⁶⁾.
 -Gráfico inferior. Supervivencia global según el posible cambio de grupo evaluado

con medición del RNL a las 4 semanas de inicio de tratamiento con enzalutamida (pacientes CRPCm que habían recibido previamente docetaxel)⁽³³⁶⁾.

-Low-Low: Permanecer en el grupo de $RNL \leq 3$ durante el seguimiento.

-Low-High: Pasar durante el seguimiento desde el grupo de $RNL \leq 3$ al grupo de $RNL > 3$.

-High-Low: Pasar durante el seguimiento desde el grupo de $RNL > 3$ al grupo de $RNL \leq 3$.

High-High: Permanecer en el grupo de $RNL > 3$ durante el seguimiento.

Habiendo revisado varios artículos que valoran el papel del RNL en el cáncer de próstata a través de metaanálisis, revisiones sistemáticas, explorando su valor en la fase localizada, valor en la prostatectomía, valor para el tratamiento con radioterapia, valor pronóstico en el tratamiento con docetaxel, cabazitaxel y enzalutamida, pasaremos ahora a revisar la evidencia disponible del RNL en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona.

De los artículos revisados, destacamos un artículo aceptado en la revista *European Urology* pero aún no publicado, en el que se realiza un subanálisis retrospectivo de los pacientes pertenecientes al estudio COU-AA-302. En este trabajo evaluaron el valor del RNL en toda la serie y en cada brazo del ensayo clínico COU-AA-302 (brazo de acetato de abiraterona con prednisona y brazo control de tratamiento con placebo más prednisona). Los autores de esta revisión objetivaron que en los pacientes con un RNL superior a 2.5 en el brazo de tratamiento con acetato de abiraterona, existía una tendencia no significativa a presentar peores supervivencias respecto a aquellos pacientes con $RNL > 2.5$ ($p=0,09$). Sin embargo, en el brazo de pacientes en tratamiento solo con prednisona y tras esta dicotomización por grupos según el RNL, tampoco se objetivó ninguna tendencia ni asociación evidente con la supervivencia global ($p=0,72$). Del mismo modo, en los pacientes con $RNL < 2.5$ en tratamiento con acetato de abiraterona existió un beneficio en supervivencia clínicamente significativo en comparación con el brazo de prednisona más placebo con $RNL < 2.5$ ($p < 0,0001$) (Figura 35). Esta dicotomización mostró una tendencia similar a la hora de predecir una progresión radiológica en el brazo de pacientes en tratamiento con abiraterona pero sin diferencias clínicamente significativas. A nivel de valoración de respuesta de PSA, aquellas personas del brazo de

tratamiento con acetato de abiraterona y dentro del grupo de RNL >2.5 , presentaban mayores posibilidades de progresión de PSA de forma más precoz ($p=0,04$). No se objetivaron diferencias en el brazo placebo según la dicotomización por grupos del RNL⁽³³⁷⁾.

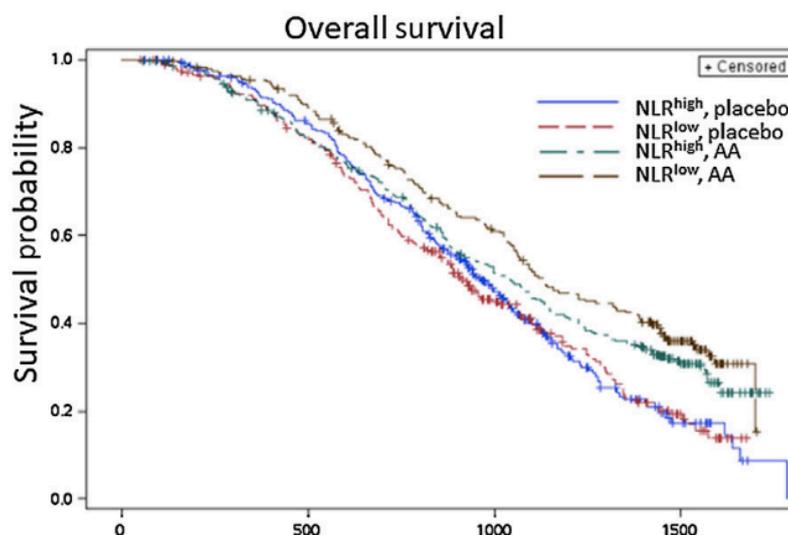


Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier evaluando supervivencia global según cada uno de los brazos del ensayo COU-AA-302 (Acetato de abiraterona + prednisona Vs Placebo + prednisona) y clasificados por grupos según el grupo por el valor del RNL (>2.5 o <2.5)⁽³³⁷⁾.

Eje de ordenadas: Probabilidad de supervivencia. Eje de abscisas: días desde la aleatorización del paciente en el ensayo.

Otro trabajo británico analizó el posible valor del RNL sobre una serie de 149 paciente con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona, destacando una población más heterogénea y posiblemente más próxima a la realizada en nuestro análisis. Del total de los pacientes analizados, el 63% de la serie no habían recibido tratamiento previo con docetaxel. Tras dicotomizar su serie en dos grupos según el valor de RNL (superior o inferior a 4), vieron como aquellos pacientes con un RNL >4 presentaban mayor posibilidad de haber fallecido al año (59% frente a 77%) ($p=0.054$). Tomando como partida los datos publicados por Soest⁽³²⁹⁾, este grupo no fue capaz de encontrar ninguna asociación entre el RNL con posible respuesta a tratamiento o disminución de

PSA durante el seguimiento en ninguno de los puntos de corte analizados (RNL 2, 3, 4 ó 5) ni entendiendo el RNL como variable continua (OR 1.05 con $p=0.172$). Los autores de este trabajo concluyen que el valor del RNL en una población fuera de ensayo clínico solo ha podido mostrar una asociación con supervivencia global sin poder afinar su papel como posible biomarcador predictivo de respuesta a abiraterona por lo que no resulta útil en el posible análisis de secuenciación de tratamientos en este perfil de pacientes⁽³³⁸⁾.

Un artículo presentado en 2017 en una población de 101 pacientes de un centro español con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona y fuera de ensayo clínico, revisó el valor pronóstico global y valor predictivo de respuesta del RNL y el RPL en esta serie. Aunque se trata de una serie de pacientes CRPCm, se desconoce el porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento con docetaxel previamente. Al igual que el resto de series, se procedió a dicotomizar la muestra según el punto de corte del RNL de 5 y RPL de 150. Según se informa, se encontró una tendencia aunque no significativa de una mejor supervivencia libre de enfermedad para aquellos pacientes con RNL <5 en comparación con aquellos con un RNL ≥ 5 ($p=0,061$). Valorando la supervivencia global, se objetivó una asociación estadísticamente significativa y más favorable para aquellos con un RNL < 5 que en los que presentaban un RNL ≥ 5 . (23.9 vs 16.3 meses, $p=0.046$). Estos mismos objetivos fueron analizados para RPL sin encontrar diferencias clínicamente significativas en supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes con RPL < 150 o RPL ≥ 150 ($p=0.59$) pero observaron una asociación estadísticamente significativa al analizar supervivencia global con estos mismos puntos de corte (media de 17.5 vs 25.9 meses, $p=0.005$). Del mismo modo, los autores del trabajo no encontraron asociación significativa entre los diferentes puntos de corte del RNL o RPL con una posible respuesta de PSA durante el seguimiento de los pacientes CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona⁽³³⁹⁾.

Por último, otro artículo de revisión publicado en 2017 sobre una serie de 96 pacientes CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona analizó igualmente el valor pronóstico del RNL basal y el cambio sobre el valor del

RNL durante el seguimiento. En la serie de pacientes, 52 recibían acetato de abiraterona de inicio mientras que los 44 restantes ya habían recibido previamente docetaxel. Tras revisión de su serie se tomó como punto de corte para análisis el valor de RNL de 5 (83.2% de los paciente presentaban un RNL <5). Analizaron el valor pronóstico del RNL basal con la supervivencia libre de progresión observando una asociación que no resultó estadísticamente significativa según el punto de corte del RNL de 5 (HR=1.6, IC 95% 1.3–2.8; p=0.11). Sin embargo este punto de corte evidenció diferencias estadísticamente significativas a nivel de supervivencia global (HR=2.3, IC 95% 1.3–4; p<0.01). Objetivaron además como variables asociadas con supervivencia global en el análisis multivariante al valor del ECOG > de 0-1 y LDH (por encima o de bajo de los valores de normalidad). Valorando el cambio del RNL a las 8 semanas del inicio de tratamiento, se observó que aquellos pacientes que partían de un RNL >5 y pasaban a un RNL <5 presentaban una supervivencia media llamativamente inferior aunque no fue estadísticamente significativo (7 vs 16 meses, p=0.12)⁽³⁴⁰⁾ (Figura 36). Aunque los resultados no fueron significativos, contrasta con lo objetivado con otras series ya que, de forma general, suelen describir una tendencia hacia la mejoría pronóstica conforme disminuye el RNL.

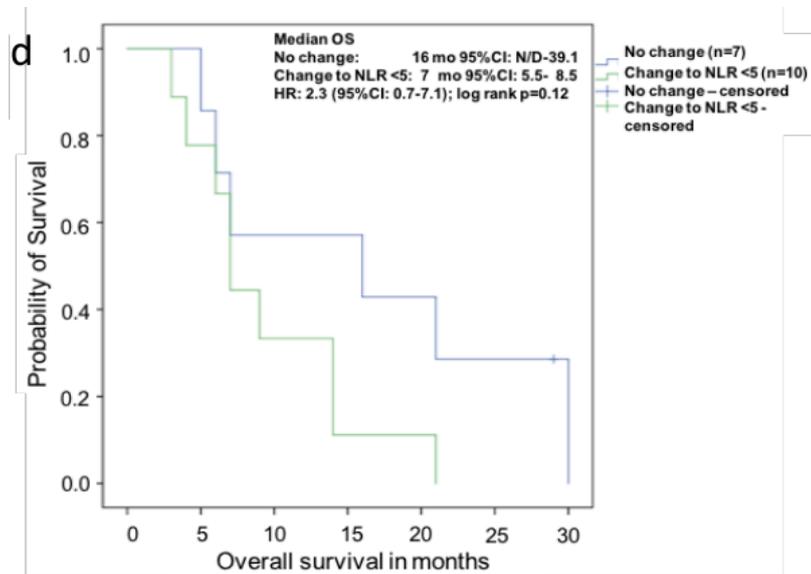


Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier analizando el valor pronóstico del cambio de grupo de un RNL inicial >5 a un RNL <5 durante el seguimiento de pacientes con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona⁽³⁴⁰⁾.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de próstata representa uno de los principales problemas de salud pública de cualquier organización sanitaria. Resulta ser la segunda enfermedad maligna más frecuentemente diagnosticada a nivel mundial y representa aproximadamente el 15% del total de los tumores del varón. En la mayoría de los casos, se trata de tumores en fase localizada, sin embargo, existe una cifra no despreciable de pacientes que debutan con enfermedad metastásica y otros que presentan recurrencia y progresión hacia una enfermedad sistémica metastásica después de un fracaso de un tratamiento primario radical. Clásicamente, en el momento del desarrollo de una enfermedad metastásica, se ha recurrido a las terapias de deprivación androgénica con el objetivo de frenar la progresión metastásica, sin embargo, la gran mayoría de los pacientes entrará en una fase de resistencia a la castración en los siguientes años. Esta fase supone la etapa final de la enfermedad e implica, en la mayoría de los casos, importantes limitaciones con repercusión sobre la calidad de vida de estos pacientes.

El número de tratamientos efectivos disponibles para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, ha sufrido una importante evolución en la última década gracias a la comprensión de mecanismos de resistencia a castración. Esto ha permitido el desarrollo y aprobación de fármacos que han logrado un aumento de la supervivencia global y supervivencia cáncer específica y también han conseguido aumentar la supervivencia libre de progresión con una mejora ostensible de la calidad de vida de estos pacientes.

Desde la aprobación en 1996 de mitoxantrona como primera quimioterapia efectiva para el cáncer de próstata y la posterior aparición en 2002 del ácido zoledrónico (bifosfonato empleado en caso de afectación ósea metastásica) junto a la aprobación en el año 2004 del docetaxel, no había

existido ningún avance significativo terapéutico en los últimos años para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. En el 2010, se logró la aprobación de nuevas líneas de quimioterapia como cabazitaxel, se desarrolló la primera terapia inmunológica efectiva para el cáncer de próstata (sipuleucel-T) y aparecieron nuevas dianas terapéuticas dirigidas a la enfermedad ósea metastásica como denosumab. Del mismo modo, en el año 2011, se logró la aprobación de acetato de abiraterona; en el 2012 la de enzalutamida como antiandrógeno de nueva generación; en el 2013 la de Ra-223 para pacientes con enfermedad ósea metastásica y en 2018 la de apalutamida en casos de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásicos en progresión bioquímica a la deprivación androgénica convencional.

Como se observa a través de esta cronología, durante las últimas décadas y en especialmente en los últimos años, ha existido una auténtica revolución terapéutica con la llegada de nuevos tratamientos efectivos y que presentan diferentes mecanismos de acción. Esto ha llevado a la situación de tener múltiples opciones terapéuticas pero sin llegar a determinar con exactitud cuál es el perfil de paciente con un mayor potencial beneficio para cada una de las nuevas alternativas terapéuticas disponibles. Es por este motivo por el que existe mucho interés por el desarrollo de biomarcadores pronósticos de supervivencia y predictivos de respuesta para cada uno de los tratamientos concretos. De forma general, un biomarcador ideal es aquel que tenga un valor pronóstico independientemente de la terapia administrada para esa enfermedad. Del mismo modo, debería presentar capacidad predictiva y poder ayudar en la mejor elección de un tratamiento para un paciente concreto. Necesitaría ser útil como marcador de respuesta al tratamiento durante el seguimiento para permitir identificar cambios precoces tras su administración con el fin de correlacionar dichos cambios con un evento de interés ya sea punto intermedio o final (progresión radiológica, progresión bioquímica, fallecimiento...).

Ningún biomarcador descubierto hasta la fecha cumple con todos estos requisitos expresados en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Existen algunos que han demostrado cierta eficacia para la valoración de aspectos concretos en estos pacientes, pero resultan complejos de determinar y en muchos casos solo disponibles de modo experimental o en ensayos clínicos. Es por ello que, de forma general, otro requisito de un biomarcador ideal debe ser su fácil accesibilidad y obtención durante la práctica clínica diaria.

Se están desarrollando ciertos biomarcadores en el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. Entre ellos, los más novedosos hasta la fecha son el recuento de células tumorales circulantes o *circulating tumor cells*, el DNA celular libre o *free cell DNA* y genes de fusión. Sin embargo, estos aún precisan de validación y su mayor limitación es la falta de disponibilidad en la práctica clínica habitual.

La inflamación ha sido descrita como un factor subrogado de actividad biológica en múltiples patologías y enfermedades ya sean infecciosas, cardiovasculares, autoinmunes o tumorales.

El ratio neutrófilos-linfocitos resulta ser un posible marcador subrogado de la inflamación sistémica que intentaría traducir el efecto inflamatorio desarrollado por el sistema inmunológico como consecuencia del tumor (mediado principalmente por neutrófilos), así como el papel de la respuesta inmunológica del organismo frente a ese tumor (mediado principalmente por linfocitos). El ratio neutrófilos-linfocitos ya se ha demostrado útil como biomarcador en otros tumores como son el carcinoma hepatocelular, gástrico, renal y colorrectal. Por ello consideramos necesario la identificación de un biomarcador accesible, reproducible y con implicaciones pronósticas para estos pacientes, pudiendo evaluar el papel del ratio neutrófilos-linfocitos como posible biomarcador en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en tratamiento con acetato de abiraterona.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. 1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El ratio neutrófilos-linfocitos puede ser un biomarcador con implicaciones pronósticas en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásicos a lo largo del tratamiento con acetato de abiraterona en primera o sucesivas líneas de tratamiento.

3. 2. OBJETIVOS

1. Análisis descriptivo de las características clínicas, bioquímicas, radiológicas y de calidad de vida de los pacientes de pacientes del registro en tratamiento con acetato de abiraterona.
2. Evaluación del valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento como variable asociada con supervivencia y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásicos en tratamiento con acetato de abiraterona. Determinación de punto de corte con valor pronóstico y evaluación de rentabilidad pronóstica según la administración previa o no de quimioterapia.
3. Evaluación del papel del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión a acetato de abiraterona como variable asociada con menores tiempos de supervivencia. Valor según el tipo de progresión.
4. Valoración de la posible asociación de las modificaciones presentes en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial a lo largo del tratamiento con acetato de abiraterona como

posible variable pronóstica asociadas con supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

5. Evaluar, según los puntos de corte seleccionados, el valor pronóstico de la posible conversión entre grupos según el valor del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento y el valor del ratio a lo largo del seguimiento como variable pronóstica asociada con supervivencia global y supervivencia libre de progresión.
6. Valoración de la asociación de modificaciones en las escalas de calidad de vida (ECOG y EVA) a lo largo del seguimiento con cambios en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento de pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona.
7. Valoración de la asociación entre las modificaciones en el valor de PSA a lo largo del seguimiento con los cambios en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos para pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona.
8. Diseño de modelos predictivos multivariados y posterior desarrollo de nomogramas pronósticos con incorporación del ratio neutrófilos-linfocitos. Diseño de nomograma predictivo de supervivencia global y supervivencia libre de progresión al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona. Nomograma predictivo de supervivencia en el momento de la progresión a acetato de abiraterona.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, transversal y retrospectivo con intención descriptiva y analítica.

4.2 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

La población objeto del estudio son varones con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona en el ámbito de la consulta urológica-oncológica hospitalaria. Se tomó como base del estudio a pacientes incluidos en el "Registro de pacientes tratados con Abiraterona" (AEU-PIEM/2016/0002) de la Plataforma de Investigación de Estudios Multicéntricos de la Asociación Española de Urología (PIEM-AEU) previa autorización del director del registro. Se trata de un registro nacional y multicéntrico. Los pacientes fueron incluidos de forma retrospectiva desde marzo a diciembre de 2016 realizando un análisis transversal de los datos para este estudio a fecha de enero 2017.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

Todos aquellos pacientes del registro que estaban o habían estado en tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona. Para su inclusión en dicho registro, los pacientes debían cumplir con la definición de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. Esta definición incluye a aquel paciente con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (metástasis ganglionares, óseas o viscerales) que aún logrando adecuados niveles de castración (niveles de testosterona <50 ng/dl o $1,7$ nmol/L) presenta una de las siguientes características:

a) Tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas al menos una semana, con dos de ellas con incrementos del 50% sobre el nadir y siempre que este incremento dé lugar a un PSA mayor de 2 ng/ml.

b) Progresión de lesiones óseas con aparición de 2 o más lesiones en la gammagrafía ósea o progresión de lesiones de tejidos blandos según los criterios de RECIST⁽¹²⁹⁾ (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Esta es entendida como aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma más pequeña valorada (generalmente el estado basal si es el valor más bajo) o un aumento absoluto de al menos 5mm o la aparición de una o más lesiones nuevas en tejidos blandos precisando confirmación a las 6 o más semanas de la primera en la que se constató el aumento.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios evaluados sobre las variables del registro:

1º) Ausencia de información sobre el estado vital según la variable del registro *exitus* (sí/no).

2º) Presencia en el registro de fechas incongruentes en relación al resto de fechas aportadas para un mismo paciente.

3º) Ausencia de información registrada en la variable denominada *ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento* en la base de datos.

4º) Pacientes identificados por la herramienta de SPSS 26.0 "*Identificar casos atípicos*" sobre la variable de análisis *ratio neutrófilos-linfocitos al inicio de tratamiento*.

5º) Ausencia de información registrada en la variable denominada *quimioterapia previa docetaxel* (si/no).

4.4. SELECCIÓN DE CASOS

Partiendo sobre una población inicial de 576 pacientes, tras aplicar los criterios de exclusión resultaron válidos para el estudio un total de 356 pacientes.

A continuación, en la figura 37 se presenta el gráfico *flow-chart* empleado para la determinación de la población de interés del estudio según los criterios de exclusión anteriormente contemplados:

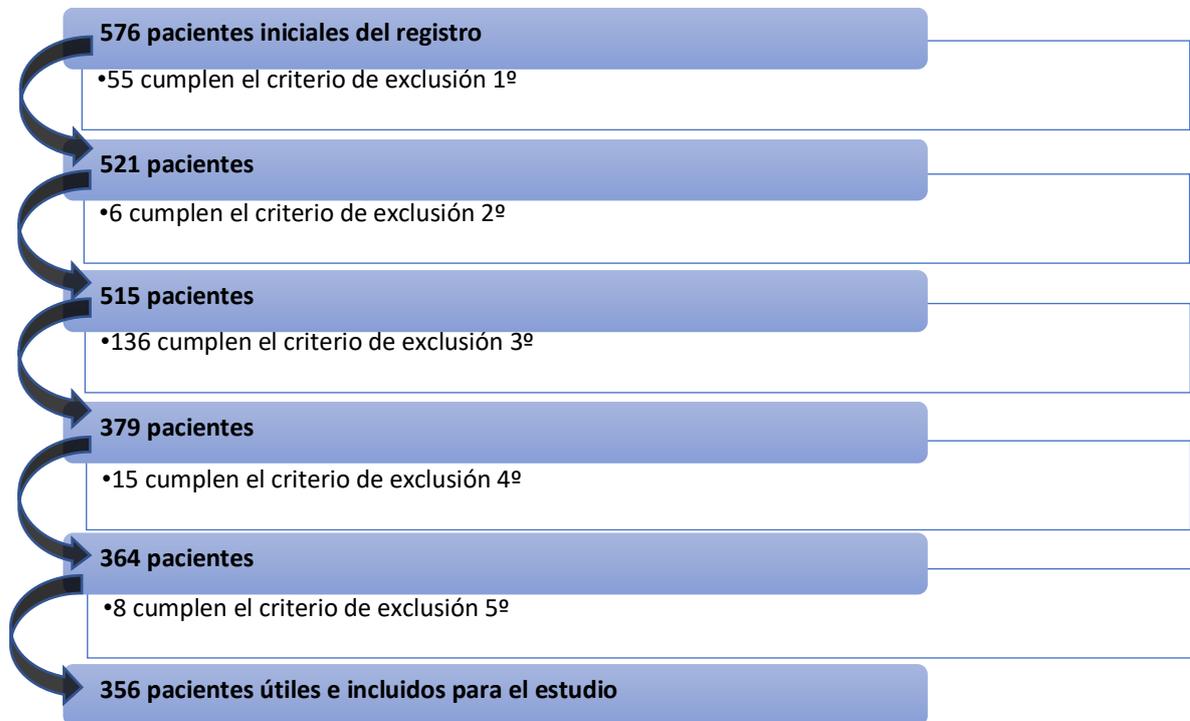


Figura 37. Gráfico de flow-chart seguido para la determinación de la población del estudio.

4.5. VARIABLES ANALIZADAS

Las variables recogidas y útiles para el desarrollo del estudio y posterior análisis fueron obtenidas de la revisión de las historias clínicas por parte de los investigadores colaboradores del registro. Se evaluaron variables sociodemográficas, antecedentes personales, clínicos, biológicos y oncológicos previos al tratamiento con acetato de abiraterona; así como variables de respuesta, progresión y supervivencia con el tratamiento con acetato de abiraterona. Estas se desglosan a continuación:

a) Variables sociodemográficas y antecedentes personales:

-Edad: registrado como años cumplidos en el momento de inclusión del paciente en el registro por el investigador.

-Peso: expresado en kilogramos.

-Talla: expresada en centímetros.

-Índice de masa corporal: cociente entre el peso dividido por la talla al cuadrado (expresada en Kg/m²).

-Tratamiento con estatinas (sí/no): paciente en tratamiento con estatinas debido a alteración del metabolismo lipídico.

-Diabético (sí/no): paciente con alteraciones del perfil glucémico (tanto diabéticos tipo 1 y tipo 2).

- Riesgo cardiovascular: (No / 1 / 2 / 3 / cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca): variable ordinal de valoración del riesgo cardiovascular según el número factores cardiovasculares adversos presentes y registrados. Entre estos, se valoran la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad y hábito tabáquico.

- "No": Ausencia de todos de los factores anteriormente descritos.

- Para los grupos "1" / "2" / "3", presencia de uno, dos o tres factores de riesgo cardiovascular respectivamente de entre los anteriormente mencionados.

- "Cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca" referido como la presencia de antecedentes registrados de cardiopatía isquémica (con o sin revascularización) o de insuficiencia cardíaca.

b) Variables clínicas y oncológicas previas al tratamiento con acetato de abiraterona:

-ECOG (0-I-II-III) previo al tratamiento con acetato de abiraterona: escala ECOG entendida como variable ordinal y que comprende a los siguientes grupos atendiendo a la actividad y limitación de calidad de vida acontecida sobre un paciente.

- "0": Paciente totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y las actividades normales de la vida diaria.

- "I": Paciente que presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña de forma normal sus actividades cotidianas y trabajos ligeros. El paciente permanece en la cama solo durante las horas de sueño nocturno.

- "II": Paciente que no es capaz de desempeñar ningún trabajo y presenta síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día pero sin superar el 50%. Es capaz de satisfacer sus necesidades personales sólo.

- "III" : Paciente que necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.

- ECOG (0-I Vs II Vs III) previo al tratamiento con acetato de abiraterona: variable categórica bajo las mismas consideraciones que "ECOG (0-I-II-III) previo al tratamiento con acetato de abiraterona" en las que se agrupa a cada paciente según los grupos propuestos tal y como se especifica previamente por

cada categoría según el ECOG al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

- *EVA (0-10)*: escala analógica visual del dolor. Variable ordinal de valoración subjetiva del dolor presente en el paciente. Puede tomar cualquier valor comprendido entre el 0 y 10 siendo 0 la ausencia del dolor y 10 el máximo dolor posible presente en el paciente.

- *Síntomas locales (sí/no)*: presencia de sintomatología locorregional sobre el tracto urinario y en estructuras vecinas como consecuencia del propio tumor y valorada por el urólogo en consulta según la historia clínica referida por el paciente.

- *Opioides: (sí/no) previo a tratamiento con abiraterona*: valoración de la necesidad de uso de opioides en pacientes previo al tratamiento con acetato de abiraterona.

- *Fecha del diagnóstico de cáncer de próstata*: fecha en la que se confirma el diagnóstico inicial del cáncer de próstata.

- *Gleason (<7 / 3+4 / 4+3 / >7)*: variable ordinal según la graduación de Gleason para los tumores prostáticos⁽⁸⁾ obtenida tras un análisis anatomopatológico de una muestra tisular del tumor.

- *Tratamiento local previo (No / Prostatectomía radical / Radioterapia / Otro)*: presencia o ausencia de algún tratamiento local previo por su cáncer de próstata.

- *Tiempo de respuesta a castración*: variable temporal, entendida como el número de meses entre el inicio del tratamiento de deprivación androgénica hasta la entrada en fase de cáncer de próstata resistente a la castración y registrada por el investigador.

- *PSA Nadir de respuesta a la castración*: valor de PSA más bajo alcanzado durante el seguimiento en pacientes con terapia de deprivación androgénica sin haber progresado a la fase de resistencia a la castración (expresada en ng/ml).

- Fecha de diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración: fecha en la que se confirma la entrada en fase de resistencia a la castración (resistencia a deprivación androgénica).

- Quimioterapia previa docetaxel (sí/no): paciente con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en el que queda reflejado en el registro el uso previo de tratamiento con quimioterapia por su proceso oncológico con la administración de docetaxel.

- Número de ciclos: número de ciclos administrados de docetaxel.

- Metástasis ganglionares (No / Pelvianas / Abdominales(independiente de la existencia asociada de pelvianas) / Torácicas): presencia de metástasis ganglionares diagnosticadas a través de pruebas complementarias de imagen en el seguimiento.

- Metástasis óseas (No / Única axial / <4 axiales / >4 axiales o al menos una extra axial): presencia y número de metástasis óseas presentes y diagnosticadas a través de pruebas complementarias de imagen durante el seguimiento. Se entiende como “metástasis en esqueleto axial” a aquella presente en pelvis ósea o columna mientras que la “metástasis extra axial” resulta ser la presencia de metástasis óseas fuera de las anteriores localizaciones.

- Metástasis óseas dicotómica (Única axial ó <4 axiales / >4 axiales o al menos una extra axial): variable dicotómica bajo las mismas consideraciones que “metástasis óseas” en las que se agrupa a cada paciente por la presencia y número de metástasis óseas indicadas tal y como se especifica en cada categoría.

- Metástasis viscerales (No / Pulmón / Hígado / Múltiples órganos / Otras): presencia de metástasis viscerales evidenciadas durante el seguimiento y diagnosticadas a través de pruebas complementarias de imagen según su localización tal y como se especifica en cada categoría.

- Fecha de inicio de inicio de acetato de abiraterona: fecha en la que un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico inicia tratamiento con acetato de abiraterona.

c) Variables analíticas y biológicas previos al tratamiento con acetato de abiraterona:

- *Analíticas*: PSA al diagnóstico del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (ng/ml); albúmina (g/dl); hemoglobina (g/dl); creatinina (mg/dl), calcio (g/dl); fosfatasa alcalina (U/l); lactato deshidrogenasa (U/l); GOT (U/l); GPT (U/l) y bilirrubina (U/L).

- *Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio de tratamiento*: entendido como el cociente entre el valor absoluto de neutrófilos dividido entre el valor absoluto de linfocitos registrados en la analítica sanguínea al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona en un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.

- *LDH al inicio del tratamiento (grupos)*: variable dicotómica en la que se clasifican a los pacientes en dos grupos según el valor de lactado deshidrogenasa presente al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona en “LDH igual o superior a 350 U/L” y “LDH inferior a 350 U/L”.

d) Variables analíticas, biológicas y de respuesta durante el seguimiento en pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona:

- *Respuesta de PSA tras tratamiento con abiraterona (sí/no)*: evidencia de disminución de PSA en el seguimiento durante el tratamiento con acetato de abiraterona respecto al valor inicial de PSA al diagnóstico de fase de resistencia a la castración.

- *Reducción del PSA >80% tras tratamiento con abiraterona (sí/no)*: variable que refleja si el paciente ha logrado una disminución de al menos el 80% del valor del PSA a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial durante el tratamiento con acetato de abiraterona.

- *Reducción del PSA >50% tras tratamiento con abiraterona (sí/no)*: variable que refleja si el paciente ha logrado una disminución de al menos el 50% del

valor del PSA a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial durante el tratamiento con acetato de abiraterona.

- PSA Nadir tras tratamiento con abiraterona: valor de PSA más bajo registrado durante el tratamiento con acetato de abiraterona, (expresado en ng/ml).

- Porcentaje de reducción de PSA tras tratamiento con abiraterona: cociente resultante entre las variables *PSA Nadir tras tratamiento con abiraterona* y *PSA al diagnóstico del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico* multiplicado por 100.

- Ratio neutrófilos-linfocitos en respuesta al tratamiento o ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento: cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos registrados en análisis de sangre de pacientes durante el seguimiento y sin evidencia de progresión al tratamiento con acetato de abiraterona.

- Analíticas: creatinina (mg/dl), calcio (g/dl), fosfatasa alcalina (U/l), lactado deshidrogenasa (U/l).

- ECOG (0-I-II-III) en tratamiento con acetato de abiraterona: valoración de la escala ECOG según las especificaciones previas pero en pacientes en tratamiento activo con acetato de abiraterona.

- EVA (0-10) en tratamiento con acetato de abiraterona: valoración de la escala EVA según las especificaciones previas pero en pacientes en tratamiento activo con acetato de abiraterona.

- Opioides: (sí/no) en tratamiento con acetato de abiraterona: valoración de la necesidad de uso de opioides en pacientes en tratamiento activo con acetato de abiraterona.

e) Variables de progresión y supervivencia:

- Progresión (sí/no): evidencia de progresión durante el seguimiento de los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona según los criterios de la PCWG2⁽¹³⁴⁾ y criterios RECIST⁽¹²⁹⁾.

- Tipo de progresión al tratamiento con acetato de abiraterona: Bioquímica / Radiológica ósea / Radiológica de partes blandas / Clínica: Los criterios de progresión del registro se basaron según los resultados analíticos, clínicos y de pruebas de imagen realizadas durante el seguimiento de paciente en tratamiento con acetato de abiraterona y atendían a las consideraciones de la PCWG2⁽¹³⁴⁾ y criterios RECIST⁽¹²⁹⁾. De tal forma, se definen los siguientes tipos de progresión a acetato de abiraterona:

- “Bioquímica”: Aquella en la que se objetiva un aumento del PSA igual o superior al 25% respecto al basal o el incremento de PSA superior a 2ng/ml sobre el PSA nadir, confirmando este a las 3 semanas. En los casos en los que no se haya objetivado descenso inicial del PSA con el tratamiento, se definirá progresión de PSA como un aumento del 25% sobre el valor inicial del PSA con un incremento absoluto al menos de 2ng/ml sobre el valor basal tras 12 semanas de tratamiento.

- “Radiológica ósea”: Aparición de dos nuevas lesiones visualizadas en cualquier control y que no estaban presentes en el control tras inicio de tratamiento o aparición de dos o más lesiones óseas en el primer control del tratamiento y confirmado posteriormente con la aparición de otras 2 lesiones más en el siguiente control realizado generalmente a las 6 semanas.

- “Radiológica visceral”: según los criterios RECIST anteriormente contemplados (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)⁽¹²⁹⁾ y definidas como un aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma más pequeña valorada (generalmente el estado basal si es el valor más bajo) o un aumento absoluto de al menos 5mm o la aparición de una o más lesiones nuevas en tejidos blandos precisando de una confirmación a las 6 o más semanas de la primera en la que se constató el aumento.

- “Clínica”: Podemos considerar que un paciente presenta progresión clínica cuando se objetiva la aparición o empeoramiento del dolor precisando del uso de analgésicos o un incremento de los mismos, traducándose en un incremento del escalón según la escala de OMS o un aumento en el BPI >3. Del mismo modo, la aparición de fracturas óseas o

eventos relacionados con el esqueleto tales como fracturas patológicas, compresión medular o la necesidad de radioterapia como terapia paliativa del dolor, deben considerarse también progresión clínica.

- Tiempo de respuesta a acetato de abiraterona: tiempo registrado y expresado en meses considerado como aquel comprendido entre el tiempo desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona hasta la evidencia progresión durante el tratamiento con acetato de abiraterona y según los criterios anteriormente establecidos. Se contabilizan únicamente a pacientes que han tenido registro de tratamiento con abiraterona superiores a un mes.

- Discontinuación de acetato de abiraterona por progresión (sí/no): retirada o no del tratamiento con acetato de abiraterona al evidenciar progresión.

- Fecha de discontinuación de acetato de abiraterona: fecha en la que el paciente deja de recibir tratamiento con acetato de abiraterona y registrada por el investigador.

- Ratio neutrófilos-linfocitos a la progresión: cociente entre el valor absoluto de neutrófilos dividido entre el valor absoluto de linfocitos registrados en la analítica sanguínea en el momento de la evidencia de progresión al tratamiento con acetato de abiraterona en caso de existir dicho acontecimiento durante el seguimiento.

- Tiempo de tratamiento con acetato de abiraterona: tiempo registrado en semanas desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona hasta la fecha registrada en la que deja de administrarse el tratamiento ya sea por progresión o intolerancia.

- Tratamiento a la progresión (soporte / enzalutamida / docetaxel / cabazitaxel / Mitoxantrona / Cr-223): tratamiento recibido en un paciente cáncer de próstata resistente a la castración metastásico al evidenciar progresión al acetato de abiraterona.

- Exitus (sí/no): fallecimiento o no del paciente durante el seguimiento.

- Supervivencia desde el diagnóstico de CRPCm: tiempo registrado y expresado en meses comprendido desde el diagnóstico del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico hasta el último seguimiento del paciente

realizado por el investigador. Se contabilizan únicamente a pacientes con registro de supervivencia superiores a un mes.

- *Supervivencia desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona*: tiempo registrado y expresado en meses desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona hasta el último seguimiento del paciente realizado por el investigador. Se contabilizan únicamente a pacientes con registro de supervivencia desde el inicio del tratamiento con abiraterona superiores a un mes.

- *Supervivencia desde la progresión a abiraterona hasta último seguimiento*: tiempo expresado en meses para los pacientes que progresaron a acetato de abiraterona a lo largo del seguimiento calculado como la diferencia entre “supervivencia desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona” y “tiempo de respuesta abiraterona”.

4.6. TRATAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se extrajeron de las historias clínicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión del registro desde los centros participantes a través de los investigadores colaboradores. Estos datos fueron volcados y codificados en un fichero para su incorporación al registro salvaguardando el anonimato de los pacientes. Los datos obtenidos y objeto del análisis han sido únicamente evaluados para resolver los fines del estudio atendiendo al compromiso de confidencialidad.

Las características basales de la población estudiada se presentan mediante la descripción de las variables. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentan como media y desviación estándar. Las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se presentan como mediana y rango intercuartílico. Con el objeto de determinar la capacidad discriminativa del ratio neutrófilos-linfocitos en los diferentes momentos de la historia evolutiva a lo largo del tratamiento, se utilizaron curvas ROC (receiver operating characteristics) y el índice de Youden. Para establecer asociaciones

con valor pronóstico con variables temporales de supervivencia y progresión, se realizaron análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con test log-rank así como análisis de regresión de cox. Otros análisis multivariantes entre variable dicotómicas son analizados a través de test de regresión logística binaria. Para la valoración de asociaciones entre variables categóricas se utilizó la prueba de la Chi- cuadrado.

Con el objetivo de elaborar los nomogramas predictores de supervivencia global al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona, supervivencia libre de progresión al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona y supervivencia global en el momento de la progresión a acetato de abiraterona, se seleccionaron las variables que resultaron factores predictores independientes en los modelos de regresión de Cox analizados según la técnica "introducir". Se empleó el software 'STATA' con el comando "nomocox" para la obtención gráfica de los nomogramas. Todos los cálculos estadísticos fueron realizados mediante el paquete estadístico SPSS Statistic versión 26.0. La significación estadística del estudio se consideró para valores de p inferiores a 0,05.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio está sujeto a los principios adoptados por la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki, 1964) y revisiones posteriores. Se adoptan y siguen las Normas de Buena Práctica Clínica dictadas por la Conferencia Internacional de Armonización de Directrices sobre Buena Práctica. El presente registro, identificado como (AEU-PIEM/2016/0002) de la Plataforma de Investigación de Estudios Multicéntricos de la Asociación Española de Urología (PIEM-AEU), ha contado con la correspondiente aprobación por el Comité Ético para su desarrollo y posible ejecución multicéntrica a nivel nacional así como la autorización por el director del registro para la ejecución del presente análisis.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA SERIE

5.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRAFICAS, CLÍNICAS Y DE CALIDAD DE VIDA

En el presente estudio se incluyeron un total de 356 pacientes que cumplieron con los criterios anteriormente descritos.

La edad media de la muestra fue de 74,1 años (DE 8,47 años), con un rango de 48-91 años. El peso medio de los pacientes fue de 80,34 Kg (DE 12,08 kg) y la talla media fue de 168 cm (DE 6,99 cm).

Se valoraron los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad y hábito tabáquico. Las comorbilidades más frecuentes fueron la presencia de diabetes mellitus en el 24,7% y dislipemia en tratamiento con estatinas en el 38,5%. El 20,5% no presentaba ningún factor de riesgo cardiovascular, el 32,3% presentaba uno de los anteriores, el 20,2% tenía dos y el 14,3% presentaba al menos tres de los anteriores factores de riesgo cardiovascular. El 12,6% de los pacientes de la muestra presentaba datos de insuficiencia cardiaca o habían tenido algún evento isquémico con o sin revascularización previamente.

La situación oncológica antes del inicio del tratamiento con acetato de abiraterona, se ha valorado mediante la escala gleason, la presencia y tipo de tratamiento local previo sobre su tumor, el tipo de castración (química o quirúrgica), los valor de PSA Nadir alcanzados durante la castración y el tiempo de respuesta a la hormonoterapia antes de la entrada en fase de resistencia a la castración. De entre los paciente evaluados, según la escala gleason (n=134), el 59% presentaban un gleason ≥ 8 (ISUP-4-5). El patrón 6 o

ISUP 1, estuvo presente en el 10,4% mientras que el patrón 7 representaba el 12,7% y 17,9% de los (3+4) o ISUP 2 y (4+3) o ISUP 3, respectivamente.

La mayoría de los pacientes (62,9%) no habían recibido ningún tratamiento local previo. Sin embargo la presencia de tratamientos previos como la prostatectomía radical y radioterapia suponía el 18,3% y 17,1% de la serie respectivamente. Otro 1,7% había recibido algún otro tipo de tratamiento local previo alternativo a los anteriores. Estos valores se resumen en la figura 38.

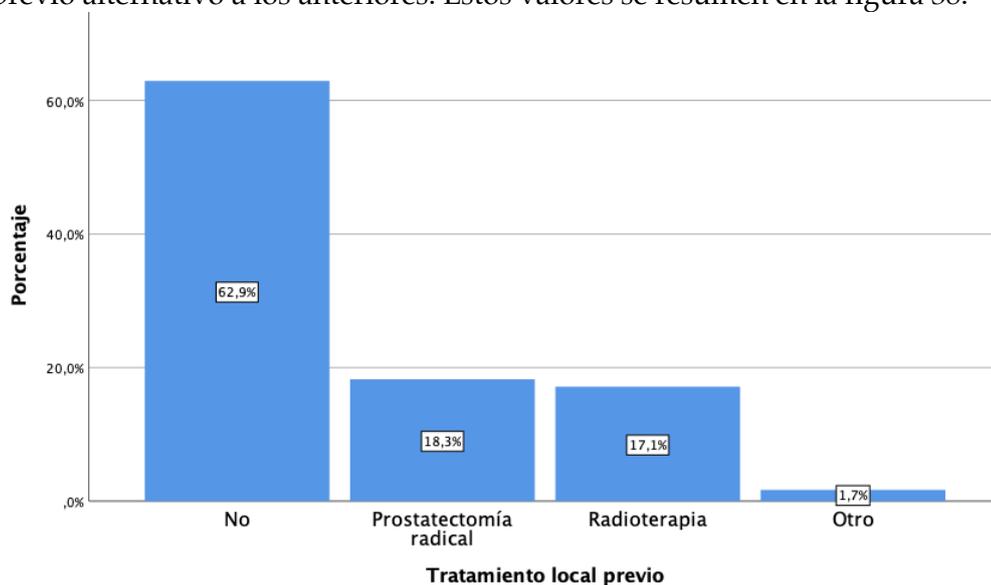


Figura 38. Presencia y tipos de tratamiento local previo del cáncer de próstata.

El tipo de castración preferida fue la castración química en el 98,6% de los pacientes, solo existiendo 5 casos (1,4%) en los que se realizó una castración quirúrgica a través de orquiectomía subalbugínea.

El valor de PSA nadir en los pacientes bajo deprivación androgénica y antes de la entrada en fase de resistencia a la castración fue de 0,49 ng/ml de mediana, rango 0,00-621ng/ml y media de 7,88ng/ml (DE 43,19 ng/ml).

El tiempo de respuesta medio a la castración hormonal previo a la entrada en fase de resistencia a la castración fue de 47,97 meses (DE 44,3) con una mediana de 33,5 meses.

La proporción de pacientes que habían recibido quimioterapia con docetaxel previo a la administración de acetato de abiraterona suponía el 21,9% de la muestra (78 pacientes). La mediana de ciclos de quimioterapia administrados fue de 8 ciclos.

Para la valoración de la situación general del paciente y su posible repercusión en la calidad de vida antes del inicio del tratamiento de acetato de abiraterona, se analizó el uso terapéutico previo de opiáceos, la situación funcional a través de la escala ECOG y el grado de dolor mediante la escala EVA. El porcentaje de pacientes en tratamiento con opiáceos fue del 12,6%. El 57,3% de los pacientes de la serie presentaban 0 puntos según la escala ECOG. El 0,8% tenía importantes limitaciones con un ECOG de 3. No se incluyó ningún paciente ECOG 4. El 34,8% y el 7% presentaban una escala ECOG 1 y 2 respectivamente. Según los datos registrados, el 69,7% presentaban un valor de EVA de 0. La proporción de pacientes con $EVA \leq 2$ fue 82,3%. Solo el 6,7% de la población presentaba un $EVA \geq 5$. Los datos se resumen en la tabla 18 y 19 mostrados a continuación.

Tabla 18. Evaluación de la situación general de los pacientes según la escala ECOG previo al inicio de tratamiento con acetato de abiraterona.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ECOG	0	204	57,3	57,3	57,3
	I	124	34,8	34,8	92,1
	II	25	7,0	7,0	99,2
	III	3	,8	,8	100,0
	IV	0	0	0	100,0
	Total	356	100,0	100,0	

Tabla 19. Evaluación de la intensidad de dolor según la escala EVA previo al inicio de tratamiento con acetato de abiraterona.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
EVA	0	248	69,7	69,7	69,7
	1	19	5,3	5,3	75,0
	2	26	7,3	7,3	82,3
	3	21	5,9	5,9	88,2
	4	18	5,1	5,1	93,3
	5	15	4,2	4,2	97,5
	6	6	1,7	1,7	99,2
	7	0	0	0	99,2
	8	3	,8	,8	100,0
	9	0	0	0	100,0
	10	0	0	0	100,0
Total		356	100,0	100,0	

Estas escalas también fueron analizadas durante el seguimiento con el objetivo de analizar el posible cambio en la calidad de vida como consecuencia del tratamiento.

En relación con la escala ECOG, se objetivó un aumento del número global de pacientes que lograron ECOG 0 con el tratamiento (n=213) aunque también aumentó ligeramente la proporción de ECOG 2 y 3 (n=33 y n=5 respectivamente). De los pacientes que inicialmente eran ECOG 0 (n=204), el 80% de ellos continuó en este mismo grupo posteriormente durante el tratamiento. De entre los pacientes inicialmente eran ECOG 2 (n=25) y los

escasos pacientes que recibieron tratamiento del grupo ECOG 3 (n=3), se objetivó una importante mejoría durante el tratamiento en hasta el 25% de los casos en este subgrupo que pasaron a ser ECOG 0 con el tratamiento (n=7). Del mismo modo, otro 32,15% de estos pacientes ECOG 2 y ECOG 3 previo al tratamiento, pasaron posteriormente a ser un ECOG 1 (n=9). Con ello, el 57,1% de los pacientes ECOG 2 y 3, lograron mejorar su calidad de vida durante el tratamiento evidenciándose esto con una disminución de al menos en un grado en la escala ECOG. Sin embargo también se observó otro 42,85% (n=12) de los casos en los que no se objetivaron cambios entre los grupos ECOG 2 y 3 en este grupo de pacientes durante el tratamiento. En la tabla 20 se representa la distribución por grupos según el ECOG en respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona.

Tabla 20. Evaluación de la situación general de los pacientes según la escala ECOG en respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ECOG	0	213	59,8	60,3	60,3
	I	102	28,7	28,9	89,2
	II	33	9,3	9,3	98,6
	III	5	1,4	1,4	100,0
	IV	0	0	0	100,0
	Total	353	99,2	100,0	
Perdidos	Sistema	3	,8		
Total		356	100,0		

La evaluación del grado de dolor en los pacientes en tratamiento activo con acetato de abiraterona fue analizado también con la escala EVA durante el seguimiento. En este análisis, se observó un aumento de la proporción de pacientes que presentaban una puntuación de EVA=0 durante el seguimiento (73,3% respecto al 69,7% inicial). Del mismo modo, el 88,4% de los pacientes

refirieron una puntuación EVA ≤ 2 respecto al 82,3% previo al tratamiento. También mejoró la proporción de pacientes con EVA ≥ 5 evidenciando una disminución en la proporción pasando a ser del 4,7% de la serie con el tratamiento respecto al 6,7% previo a este. Del grupo de pacientes con escalas iniciales de EVA ≥ 3 (n=63), se logró que el 27% de ellos pasaron al grupo de EVA=0. Del mismo modo, en este subgrupo de pacientes, se observó una mejoría en la escala del dolor en hasta el 65,1% de los casos pasando a presentar un EVA ≤ 2 . En la tabla 21, se expone el registro y proporción de los pacientes según la escala EVA durante el tratamiento con acetato de abiraterona;

Tabla 21. Evaluación de la intensidad de dolor presente en los pacientes según la escala EVA en respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	261	73,3	73,3	73,3
	1	24	6,7	6,7	80,1
	2	30	8,4	8,4	88,5
	3	16	4,5	4,5	93,0
	4	8	2,2	2,2	95,2
	5	8	2,2	2,2	97,5
	6	3	,8	,8	98,3
	7	3	,8	,8	99,2
	8	1	,3	,3	99,4
	9	2	,6	,6	100,0
	10	0	0	0	100,0
	Total	356	100,0	100,0	

Las variables analíticas con implicaciones pronósticas en la fase del cáncer de próstata resistente a la castración también han sido evaluadas previo y posterior al tratamiento con acetato de abiraterona. Los resultados se exponen en las tablas 22 y 23.

Tabla 22. Datos analíticos previo al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

ANTES DEL TRATAMIENTO		PSA al diagnóstico de CRPCm	FA al inicio del tratamiento	LDH al inicio del tratamiento
N	Válido	355	332	299
	Perdidos	1	24	57
Media		114,7541	265,3657	322,9297
Mediana		33,4900	139,0000	248,0000
Desv. Desviación		277,93372	350,50131	259,95963
Mínimo		,20	28,00	1,85
Máximo		2900,00	3325,00	2784,00

PSA= Antígeno prostático específico; FA= fosfatasa alcalina; LDH= lactato deshidrogenasa.

Tabla 23. Datos analíticos en respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona.

EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO		PSA Nadir tras tratamiento con Acetato Abiraterona	FA en respuesta al tratamiento (valor más bajo)	LDH en respuesta al tratamiento (valor más bajo)
N	Válido	336	296	284
	Perdidos	20	60	72
Media		86,9113	221,2811	325,7183
Mediana		11,5400	116,0000	252,0000
Desv. Desviación		246,75911	327,87806	291,18194
Mínimo		,01	19,00	98,00
Máximo		2287,00	2500,00	3726,00

PSA= Antígeno prostático específico; FA= fosfatasa alcalina; LDH= lactato deshidrogenasa.

5.1.2. SEGUIMIENTO, PROGRESIÓN Y LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El tiempo de respuesta medio a la castración hormonal inicial (antes de la entrada en fase de resistencia a la castración) fue de 47,97 meses (DE 44,3 meses) con una mediana de 33,5 meses.

La supervivencia media de los pacientes desde el diagnóstico de la fase de resistencia a la castración hasta el análisis transversal de los datos en aquellos con seguimiento superior a un mes fue de 27,2 meses (DE 23,79 meses) con una mediana de supervivencia de 22 meses.

El supervivencia media desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona hasta el análisis transversal de los datos en pacientes con seguimiento superior a un mes fue de 15,9 meses (DE 9,41), mediana 14 meses.

El tiempo medio de respuesta al acetato de abiraterona en pacientes con seguimiento superior a un mes fue de 10,83 meses (DE 8,1). La evidencia de progresión al tratamiento hasta el momento del análisis transversal fue registrada en 237 (66,57% de la serie). El 33,42% (119 pacientes), no había indicios de progresión durante el seguimiento en el momento del análisis. En la tabla 24, se expone la presencia y el tipo de progresión registrado según los datos reportados:

Tabla 24. Presencia y tipo de progresión registrado a acetato de abiraterona.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No progresión	119	33,4
	Bioquímica	118	33,1
	Radiológica ósea	63	17,7
	Radiológica partes blandas	30	8,4
	Clínica	23	6,5
	Progresión no especificada	3	,8
Total		356	100,0

Hasta la fecha del análisis con el seguimiento registrado, un 42,1% de la serie había fallecido (n=150). La distribución de la enfermedad metastásica se analiza atendiendo a su localización y número de metástasis cuando fuera posible.

La presencia de metástasis óseas previo al tratamiento con acetato de abiraterona afectaba a un total de 309 pacientes (86,8% de la serie). De este modo, solo el 13,2% de los pacientes no tenían datos de enfermedad metastásica ósea al inicio del tratamiento con abiraterona. Al analizar únicamente a los pacientes con afectación ósea, se evidenció que el 65,4% de estos presentaban más de 4 metástasis óseas axiales (pelvis o columna) o al menos una metástasis en esqueleto extra axial. La presencia de una única metástasis axial, estaba presente en el 8,1% de este grupo. El 26,5% de los pacientes con metástasis óseas presentaban menos de 4 lesiones en esqueleto axial en las pruebas de imagen realizadas. En la figura 39 se recogen el número y localización de las metástasis óseas según los grupos propuestos.

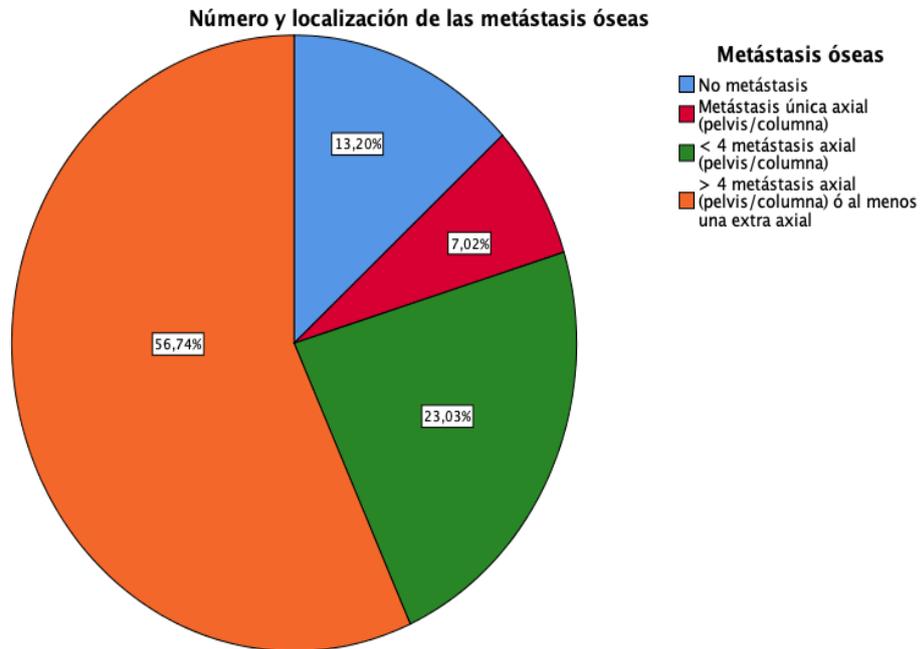


Figura 39. Número y localización de las metástasis óseas según los grupos propuesto al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

Las metástasis ganglionares fueron el segundo grupo metastásico mas frecuentemente involucrado por detrás de las metástasis óseas. Estas afectaban al 51,6% de los pacientes de la serie al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona. En el 16% (n=57), eran exclusivamente pélvicas mientras que el 25,8% (n= 92), presentaban adenopatías abdominales-retroperitoneales (independientemente de que también presentaran pélvicas). Menos frecuente fueron las adenopatías a torácicas (8,7%; n=31). La frecuencia según la localización de las metástasis ganglionares de los grupos propuestos se presenta en la figura 40.

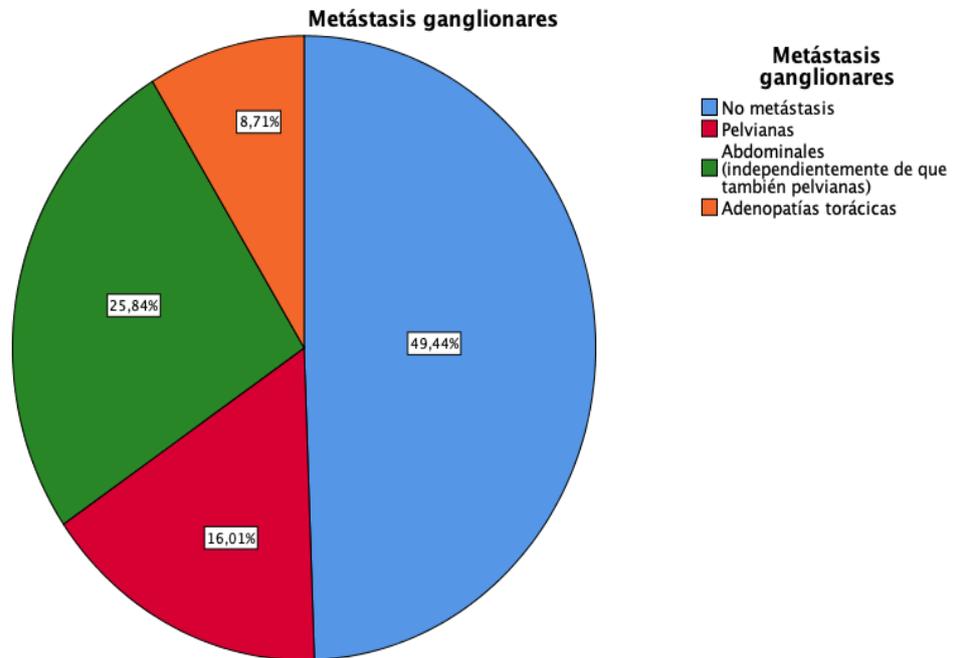


Figura 40. Prevalencia y localización de las metástasis ganglionares según los grupos propuestos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

La presencia de metástasis viscerales, solo afectaba al 10,1% de los pacientes (n=36). La localización más frecuente fue a nivel pulmonar y hepático (4,5% y 2,8% respectivamente). Otras localizaciones menos frecuentes representaban el 1,9% de la serie.

Cabe destacar que todos los pacientes de la serie con metástasis viscerales, presentaban de forma intercurrente previamente metástasis óseas o ganglionares. El 41,66% de los pacientes con metástasis viscerales al inicio del tratamiento con abiraterona habían recibido tratamiento previo con docetaxel (n=15). Con ello podemos ver que en hasta el 58,34% de estos pacientes con presencia de metástasis viscerales se llegó a emplear abiraterona sin haberse empleado quimioterapia previamente (n=21).

5.1.3. EVALUACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS

5.1.3.1 RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

El valor medio de RNL en los pacientes con CRPCm medidos al inicio del tratamiento fue registrado en todos los pacientes de la serie (n=356). Su valor medio fue de 2,87 (DE 2,07; rango 0,2-24,20). La mediana del RNL al inicio del tratamiento fue de 2,54.

La distribución de la serie según el valor del RNL inicial agrupados en números enteros se representa en la figura 41.

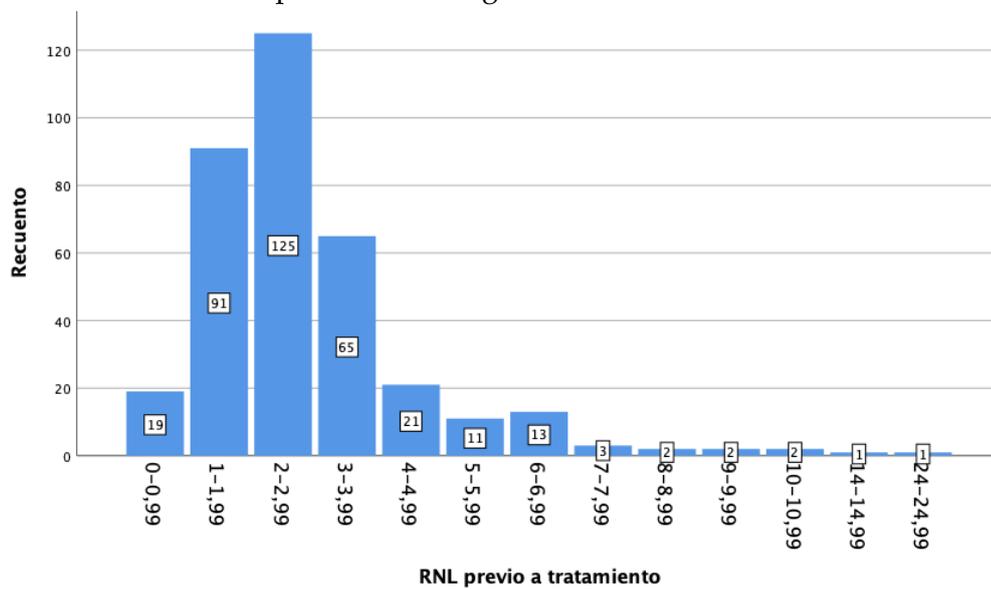


Figura 41. Distribución de frecuencias de los pacientes según el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona agrupados por números enteros.

La representación del valor del RNL al inicio del tratamiento con abiraterona según los diferentes percentiles agrupados por deciles, se muestran en la siguiente tabla 25 mostrada a continuación;

Tabla 25. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según los diferentes percentiles agrupados por deciles.

Percentiles	10	1,2000
	20	1,5380
	25	1,7225
	30	1,8850
	40	2,1700
	50	2,5450
	60	2,8400
	70	3,0740
	75	3,3575
	80	3,5920
	90	4,9720

En las siguientes tablas 26 y 27, se representa un análisis descriptivo del valor del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con abiraterona según el paciente hubiera posteriormente fallecido (tabla 26) o hubiera progresado (tabla 27) a lo largo del seguimiento a fecha del análisis del estudio.

Tabla 26. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según la posibilidad de fallecer a lo largo del seguimiento.

		Exitus		Estadístico
Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento	No (n=206)	Media		2,6308
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,4093
			Límite superior	2,8523
		Mediana		2,3500
		Varianza		2,600
		Desviación estándar		1,61249
		Mínimo		,20
		Máximo		14,90
	Sí (n=150)	Media		3,2180
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,8072
			Límite superior	3,6288
		Mediana		2,6450
		Varianza		6,482
		Desviación estándar		2,54600
Mínimo		,48		
Máximo		24,40		

Tabla 27. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento según la posibilidad de haber progresado al acetato de abiraterona a lo largo del seguimiento.

Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento	Progresión	Estadístico		
No (n=122)	Media	2,5563		
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,2635	
		Límite superior	2,8492	
	Mediana	2,5400		
	Varianza	2,669		
	Desviación estándar	1,63382		
	Mínimo	,20		
	Máximo	14,90		
	Sí (n=234)	Media	3,0460	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,7554
			Límite superior	3,3367
		Mediana	2,5500	
		Varianza	5,093	
		Desviación estándar	2,25667	
Mínimo		,41		
Máximo		24,40		

La proporción de pacientes fallecidos y pacientes que hubieran progresado, también ha sido analizada según el valor del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona agrupado por quintiles. De este modo, los resultados para en análisis de exitus así como los de progresión se muestran en la tabla 28 y 29 respectivamente.

Tabla 28. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona agrupado por quintiles iguales y fallecimiento

			Exitus		Total (n=356)
			No (n=206)	Sí (n=150)	
Ratio neutrófilos-linfocitos inicial expresado en quintiles	<1,53 (1ºquintil)	Recuento	45	25	70
		% dentro del primer quintil	64,3%	35,7%	100,0%
		% del total	12,6%	7,0%	19,7%
	1,53-2,17 (2ºquintil)	Recuento	50	20	70
		% dentro del segundo quintil	71,4%	28,6%	100,0%
		% del total	14,0%	5,6%	19,7%
	2,17-2,84 (3ºquintil)	Recuento	34	39	73
		% dentro del tercer quintil	46,6%	53,4%	100,0%
		% del total	9,6%	11,0%	20,5%
	2,84-3,59 (4ºquintil)	Recuento	41	31	72
		% dentro del cuarto quintil	56,9%	43,1%	100,0%
		% del total	11,5%	8,7%	20,2%
	>3,59 (5ºquintil)	Recuento	36	35	71
		% dentro del quinto quintil	50,7%	49,3%	100,0%
		% del total	10,1%	9,8%	19,9%
Total	Recuento	206	150	356	
	% del total	57,9%	42,1%	100,0%	

Tabla 29. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona agrupado por quintiles iguales y posterior progresión a acetato de abiraterona

		Progresión		Total	
		No (n=122)	Sí (n=234)		
Ratio neutrófilos-linfocitos inicial expresado en quintiles	<1,53 (1ºquintil)	Recuento	23	47	70
		% dentro del primer quintil	32,9%	67,1%	100,0%
		% del total	18,9%	20,1%	19,7%
	1,53-2,17 (2ºquintil)	Recuento	30	40	70
		% dentro del segundo quintil	42,9%	57,1%	100,0%
		% del total	24,6%	17,1%	19,7%
	2,17-2,84 (3ºquintil)	Recuento	25	48	73
		% dentro del tercer quintil	34,2%	65,8%	100,0%
		% del total	20,5%	20,5%	20,5%
	2,84-3,59 (4ºquintil)	Recuento	31	41	70
		% dentro del cuarto quintil	43,1%	56,9%	100,0%
		% del total	25,4%	17,5%	20,2%

Tabla 29. Continuación.

>3,59 (5°quartil)	Recuento	13	58	71
	% dentro del quinto quintil	18,3%	81,7%	100,0%
	% del total	10,7%	24,8%	19,9%
Total	Recuento	122	234	346
	% del total	34,3%	65,7%	100,0%

Los valores medios del ratio neutrófilos-linfocitos según hubieran recibido tratamiento previo o no con docetaxel, resultaban también diferentes. De este modo, la tabla 30 representan el análisis descriptivo en relación al ratio neutrófilos-linfocitos inicial en función de si hubieran recibido quimioterapia previamente o no al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona;

Tabla 30. Valores del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según hubieran tenido antecedentes de tratamiento previo con docetaxel.

Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento (n=356)	Quimioterapia previa; docetaxel		Estadístico	
	No (n=278)	Media		2,7883
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	2,5341	
		Límite superior	3,0425	
Mediana		2,3850		
Varianza		4,636		
Desviación estándar		2,15306		
Mínimo		,20		
Máximo		24,40		
Sí (n=78)		Media		3,1985
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,8050
			Límite superior	3,5919
		Mediana		2,8000
		Varianza		3,045
		Desviación estándar		1,74502
	Mínimo		1,04	
	Máximo		10,00	

5.1.3.2 RATIO NEÚTRÓFILOS-LINFCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON ACETATO DE ABIRATERONA

El ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona fue registrado en 301 de los 356 pacientes de la serie (84,55%). La distribución según el valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento y agrupado por números enteros se muestra en la figura 42.

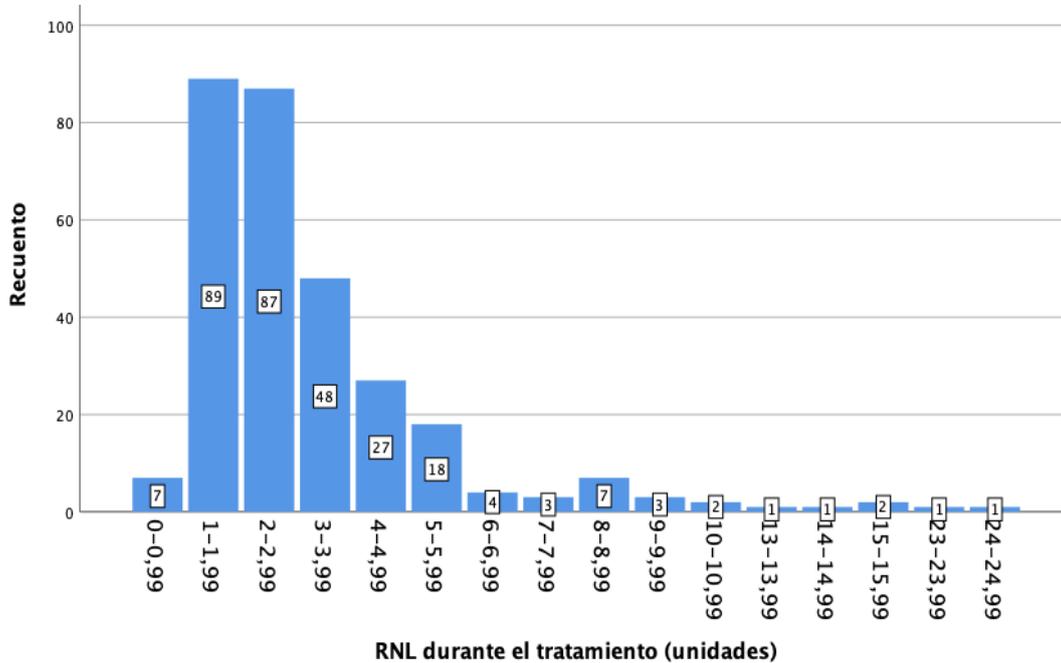


Figura 42. Distribución de frecuencias de los pacientes según el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento con acetato de abiraterona agrupados por números enteros.

El valor medio del ratio durante el tratamiento fue de 3,31 (DE 2,81, rango 0,47-24,25). La mediana fue de 2,70.

Evaluando el cambio del ratio neutrófilos linfocitos a lo largo del seguimiento comparado con el valor inicial, se ha observado que en un 40,2%

de los pacientes de la serie presentaron una disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento tras el inicio del acetato de abiraterona comparado con el valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial mientras que el 59,8% restante presentó un aumento del valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento.

De los pacientes que progresaron durante el seguimiento y tuvieron ambos valores del ratio reflejados en el registro (n=199), el 47,2% de los casos se observó una disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento frente al 52,8% de los pacientes en los que se observó un aumento de este en caso de pacientes con evidencia de progresión. En contraposición a lo anterior, de los pacientes en los que no se objetivó progresión con el tratamiento con ambos registros del ratio (n=102); se observó que más frecuente que existiera un aumento del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento (73,5%) frente a una disminución de éste (26,5%) a lo largo del seguimiento y comparado con el valor inicial.

Según los datos previos expuestos, se ha realizado un subanálisis descriptivo similar al anterior dividiendo a la serie en dos subgrupos según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos inicial (por encima o por debajo de la mediana de ratio neutrófilos-linfocitos inicial de la serie o ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior redondeado a 2,5). En éste subanálisis, tomando como referencia a los pacientes que no hubieran progresado durante el seguimiento y partían de un RNL $<2,5$ se observó que fue más común el hecho de objetivar un aumento del valor del RNL durante el seguimiento (83,3%) frente a una disminución del RNL (16,7%). Estos hallazgos también fueron observados en el grupo de pacientes que no progresaron y tenían un RNL inicial $>2,5$ aunque menos llamativo. De este modo, en este subgrupo, se observó un aumento en el 61,8% y una disminución del RNL durante el seguimiento en el 38,2% de los casos. En los pacientes en los que se había objetivado progresión al tratamiento con acetato de abiraterona y partían de un RNL inicial $<2,5$, se observó un aumento del RNL durante el seguimiento en el 61,8% de los casos y una disminución en el 38,2%. Para los pacientes que

progresaron al tratamiento con abiraterona y partían de un RNL inicial $> 2,5$, fue algo más común observar una disminución del RNL durante el seguimiento (56,7%) que un aumento del RNL (43,4%). Los datos analizados previamente se exponen en la tabla 31 mostrada a continuación.

Tabla 31. Valoración del aumento o disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial con la presencia de progresión (Si/No) y según presentaran un valor de ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior a 2,5 (mediana de la serie).

		Progresión		Total (n=301)		
		No (n=102)	Sí (n=199)			
RNL inicial $< 2,5$ (n=150)	Disminución (n=47)	Recuento	8	39	47	
		% dentro del grupo de disminución con RNL $< 2,5$	17,0%	83,0%	100,0%	
		% dentro de Progresión (Si/No) con RNL $< 2,5$	16,7%	38,2%	31,3%	
		% del total si RNL $< 2,5$	5,3%	26,0%	31,3%	
	Aumento (n=103)	Recuento	40	63	103	
		% dentro del grupo aumento con RNL $< 2,5$	38,8%	61,2%	100,0%	
		% dentro de Progresión (Si/No) con RNL $< 2,5$	83,3%	61,8%	68,7%	
		% del total si RNL $< 2,5$	26,7%	42,0%	68,7%	
		Total en RNL $< 2,5$		48	102	150
		% del total si RNL $< 2,5$		32,0%	68,0%	100,0%

Tabla 31. Continuación.

RNL inicial >2,5 (n=151)	Aumento o disminución del RNL durante el seguimiento con respecto al RNL inicial	Disminución (n=74)	Recuento	19	55	74	
			% dentro del grupo de disminución con RNL >2,5	25,7%	74,3%	100,0%	
			% dentro de Progresión con RNL >2,5	35,2%	56,7%	49,0%	
				% del total si RNL >2,5	12,6%	36,4%	49,7%
		Aumento (n=77)		Recuento	35	42	77
			% dentro de grupo de aumento de RNL >2,5	45,5%	54,5%	100,0%	
			% dentro de Progresión con RNL >2,5	64,8%	43,3%	51,0%	
	% del total si RNL >2,5		23,2%	27,8%	51,0%		
	Total en RNL >2,5		Recuento	54	97	151	
		% del total con RNL >2,5	35,8%	64,2%	100,0%		

De los pacientes que habían fallecido y en los que estaba registrado tanto el valor de RNL inicial como el RNL durante el seguimiento (n=121), en el 43,8% de los casos, se había producido una disminución del RNL durante el seguimiento frente al 56,2% de los fallecidos en los que se produjo un aumento del mismo durante el seguimiento. En los pacientes que seguían vivos durante el seguimiento (n=180) se observó un aumento del valor del RNL durante el seguimiento (62,2%) frente al (37,8%) de los casos en los que se produjo una disminución del ratio. Los datos se resumen en la tabla 32.

Tabla 32. Valoración del aumento o disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial con fallecimiento.

		Exitus		Total (n=301)	
		No (n=180)	Sí (n=121)		
Aumento o disminución del RNL durante el seguimiento con respeto al RNL inicial	Disminución (n=121)	Recuento	68	53	121
		% dentro del grupo de disminución	56,2%	43,8%	100,0%
		% dentro de Exitus (si/no)	37,8%	43,8%	40,2%
	Aumento (n=180)	Recuento	112	68	180
		% dentro de aumento	62,2%	37,8%	100,0%
		% dentro de Exitus (si/no)	62,2%	56,2%	59,8%
Total	Recuento	180	121	301	
	% dentro de aumento o disminución de RNL	59,8%	40,2%	100,0%	
	% dentro de Exitus	100,0%	100,0%	100,0%	

Se realizó un subanálisis según la mediana de RNL inicial aproximada en la serie (RNL superior o inferior a 2,5) con la presencia de aumento o disminución del RNL durante el seguimiento en comparación con el valor inicial y la posterior frecuencia observada de exitus. De los pacientes con RNL inicial <2,5 se observó un aumento del RNL durante el seguimiento tanto en el grupo de pacientes que estaban vivos o los que fallecían (71,6% frente a 63,6% respectivamente). Estos hallazgos fueron también observados en el grupo de

pacientes que partían de un RNL inicial $>2,5$ en los que se observó un aumento en el 51,8% de los casos que seguían vivos frente a un 50% de los casos en los que se observó un aumento del RNL durante el seguimiento y habían fallecido. En la tabla 33 se resumen los hallazgos observados por grupos.

Tabla 33. Valoración del aumento o disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial con la presencia de fallecimiento y según presentaran un valor de ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior a 2,5 (mediana de la serie).

			Exitus		Total (n=301)	
			No (n=180)	Sí (n=121)		
RNL inicial $<2,5$ (n=150)	Aumento o disminución del RNL durante el seguimiento o con respecto al RNL inicial	Disminución (n=47)	Recuento	27	20	47
			% dentro del grupo de disminución con RNL $<2,5$	57,4%	42,6%	100,0%
			% dentro de Exitus (Si/No) con RNL $<2,5$	28,4%	36,4%	31,3%
			% del total si RNL $<2,5$	18,0%	13,3%	31,3%
		Aumento (n=103)	Recuento	68	35	103
		% dentro del grupo de aumento con RNL $<2,5$	66,0%	34,0%	100,0%	
		% dentro de Exitus (Si/No) con RNL $<2,5$	71,6%	63,6%	68,7%	
		% del total si RNL $<2,5$	45,3%	23,3%	68,7%	
Total en RNL $<2,5$		Recuento	95 (63,3%)	55 (36,5%)	150 (100%)	

Tabla 33. Continuación.

RNL inicial >2,5 (n=151)	Aumento o disminución del RNL durante el seguimiento o con respecto al RNL inicial	Disminución (n=74)	Recuento	41	33	74
			% dentro del grupo de disminución con RNL >2,5	55,4%	44,6%	100,0%
			% dentro de Exitus (Si/No) con RNL >2,5	48,2%	50,0%	49,0%
			% del total si RNL >2,5	27,2%	21,9%	49,0%
		Aumento (n=77)	Recuento	44	33	77
			% dentro del grupo de aumento con RNL >2,5	57,1%	42,9%	100,0%
			% dentro de Exitus (Si/No) con RNL >2,5	51,8%	50,0%	51,0%
			% del total si RNL >2,5	29,1%	21,9%	51,0%
Total en RNL >2,5			Recuento	85	66	151
			% del total con RNL >2,5	56,3%	43,7%	100,0%

De los 301 paciente con datos registrados tanto del RNL inicial y el valor durante el seguimiento (sin evidencia de progresión), se ha analizado ambas tendencias posibles del cambio (aumento o disminución) comparando si existían diferencias en el tiempo de supervivencia desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona así como el tiempo de respuesta al mismo. De este modo, los pacientes que lograron disminuir el valor del RNL durante el seguimiento del tratamiento respecto al valor inicial, presentaban supervivencias de mediana de un mes superiores respecto a los que habían presentado un aumento del RNL durante el seguimiento (mediana de 16 frente a 15 meses).

Por otra parte, los pacientes que también presentaron una disminución del RNL durante el tratamiento, estaban posteriormente mayores tiempos de respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona frente a los casos en los que se observó un aumento del mismo (mediana de respuesta de 10 meses frente a mediana de 9 meses respectivamente).

El cambio absoluto del valor de RNL durante el seguimiento y a lo largo del tratamiento respecto al valor del RNL inicial sobre el total de la serie, fue de un aumento global del valor del RNL de media de +0,42 (DE 2,391) y un aumento del cociente en +0,09 de mediana. Analizando por separado según la tendencia hacia el aumento o la disminución en el RNL durante el seguimiento durante el tratamiento respecto al valor inicial, se observa los siguientes resultados según las tendencias del cambio (tabla 34).

Tabla 34.

-Tabla superior: análisis del cambio absoluto del valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial analizando únicamente a los que presentaban disminución del mismo.

-Tabla inferior: análisis del cambio absoluto del valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial analizando únicamente a los que presentaban aumento del mismo.

N	Válido	121
	Perdidos	0
Media		-1,0681
Mediana		-,6000
Desv. Desviación		1,19578
Rango		5,49
Mínimo		-5,50
Máximo		-,01

N	Válido	180
	Perdidos	0
Media		1,4300
Mediana		,6450
Desv. Desviación		2,47066
Rango		21,57
Mínimo		,01
Máximo		21,57

Valorando el porcentaje medio de cambio entre el ratio neutrófilos-linfocitos en seguimiento durante el tratamiento respecto al valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial, se observa como para toda la serie existe un aumento medio del valor del ratio neutrófilos-linfocitos de un 31,79% respecto al valor inicial con una mediana de cambio global de hacia un aumento del 3,76%. El rango de la proporción del cambio observado comprendía desde una disminución del 80,58% hasta un aumento del 925,75% siempre comparado con el valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial al inicio del tratamiento. Realizando ahora el mismo subanálisis según la tendencia hacia un aumento o disminución del ratio neutrófilos-linfocitos se observa las siguientes tendencias reflejadas en la tabla 35.

Tabla 35.

-Tabla superior: análisis del cambio en proporción o porcentaje del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento analizando únicamente a los que presentaban una aumento respecto al valor inicial.

-Tabla inferior: análisis del cambio en proporción o porcentaje del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento analizando únicamente a los que presentaban disminución respecto al valor inicial.

N	Válido	180
	Perdidos	0
Media (porcentaje)		71,7865
Mediana (porcentaje)		33,6066
Desv. Desviación (porcentaje)		119,63846
Rango (porcentaje)		925,75
Mínimo (porcentaje)		,00
Máximo(porcentaje)		925,75

Tabla 35. Continuación.

N	Válido	121
	Perdidos	0
Media (porcentaje)		-27,6949
Mediana (porcentaje)		-24,0175
Desv. Desviación (porcentaje)		20,41872
Rango (porcentaje)		80,09
Mínimo (porcentaje)		-80,58
Máximo (porcentaje)		-,48

Del mismo modo, se representa la frecuencia de distribución de la serie según el porcentaje del cambio observado entre el RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial. Los datos se representan en la tabla 36.

Tabla 36. Frecuencia de distribución según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial tras el tratamiento con acetato de abiraterona.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Proporción del cambio del RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial (grupos)	Disminución mayor 100%	0	0	0
	Disminución entre el 50 y el 100%	20	6,6	6,6
	Disminución entre el 20 y 50%	50	16,6	23,3
	Disminución entre el 10 y 20%	25	8,3	31,6
	Disminución entre el 0 y 10%	26	8,6	40,2
	Aumento entre el 0% y el 10%	50	16,6	56,8
	Aumento entre el 10% y 20%	16	5,3	62,1
	Aumento entre el 20% y 50%	46	15,3	77,4
	Aumento entre el 50% y 100%	30	10,0	87,4
	Aumento superior al 100%	38	12,6	100,0
	Total	301	100,0	

Los mismos análisis descriptivos de supervivencia desde el inicio del tratamiento y del tiempo de respuesta al tratamiento con acetato de abiraterona fueron realizados según los diferentes grupos expuestos en función del cambio del RNL expresado en porcentaje.

Analizando primero los tiempos de supervivencia desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona en los pacientes que habían logrado una disminución del RNL durante el seguimiento respecto al valor inicial, se observó una supervivencia media mayor para aquellos en los que lograron una disminución de entre el 20% y el 50%. Sin embargo, según la mediana, menos influenciada por valores extremos, se observaron valores más elevados de supervivencia para aquellos grupos que lograron mayor disminución expresado en porcentaje respecto al valor del RNL inicial. De esta manera la mediana para aquellos que habían logrado una disminución del RNL de entre el 50%-100% era de 17 meses frente a una mediana de 16 meses para los que habían logrado una disminución entre el 20%-50%. La mediana de supervivencia para el grupo de disminución entre el 10% -20% fue de 12 meses. Estos datos son mostrados en la tabla 37.

Tabla 37. Supervivencia desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial. Análisis de los pacientes con disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento.

				Estadístico	Error Estandar
Supervivencia desde inicio de tratamiento con Acetato Abiraterona en el grupo de disminución del RNL	Disminución entre el 50 y el 100% (n=20)	Media		16,6316	1,44936
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	13,5866	
			Límite superior	19,6766	
		Mediana		17,0000	
		Desviación estándar		6,31762	
	Disminución entre el 20% y el 50% (n=50)	Media		18,3854	1,17300
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	16,0256	
			Límite superior	20,7452	
		Mediana		16,0000	
		Desviación estándar		8,12681	

Tabla 37. Continuación.

Disminución entre el 10% y el 20% (n=25)	Media		15,0335	2,05301
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	10,7758	
		Límite superior	19,2912	
	Mediana		12,0000	
	Desviación estándar		9,84587	
Disminución entre el 0% y el 10% (n=26)	Media		17,4273	2,28127
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	12,6831	
		Límite superior	22,1714	
	Mediana		15,0000	
	Desviación estándar		10,70012	

Fijándonos ahora en los tiempos de supervivencia desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona en los pacientes que habían presentado un aumento del RNL durante el seguimiento respecto al valor inicial, se observó una supervivencia media mayor para aquellos en los que presentaron un aumento del valor del ratio máximo de un 10% (supervivencia media de 17,22 meses). Sin embargo, según la mediana, menos influenciada por valores extremos, los datos más favorables en cuanto a supervivencia eran para los que

hubieran presentado un aumento del valor del ratio de un 20-50% (mediana de supervivencia de 17 meses). Estos datos son mostrados en la tabla 38.

Tabla 38. Supervivencia desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial. Análisis de los pacientes con aumento del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento.

				Estadístico	Error Estándar
Supervivencia desde inicio de tratamiento con Acetato Abiraterona en el grupo de aumento del RNL	Aumento entre el 0% hasta 10% (n=50)	Media		17,2250	1,69671
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	13,7931	
			Límite superior	20,6569	
		Mediana		14,5000	
		Desviación estándar		10,73095	
	Aumento entre el 10% hasta 20% (n=16)	Media		16,9800	2,45652
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	11,6277	
			Límite superior	22,3323	
		Mediana		14,0000	
		Desviación estándar		8,85712	

Tabla 38. Continuación.

Aumento entre el 20% hasta 50% (n=46)	Media		15,7325	1,29254
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	13,1181	
		Límite superior	18,3469	
	Mediana		17,0000	
	Desviación estándar		8,17474	
Aumento entre el 50% hasta 100% (n=30)	Media		14,7785	1,78089
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	11,1106	
		Límite superior	18,4463	
	Mediana		14,0000	
	Desviación estándar		9,08080	
Aumento superior al 100% (n=38)	Media		16,1429	1,76003
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	12,5660	
		Límite superior	19,7197	
	Mediana		14,0000	
	Desviación estándar		10,41250	

Analizando ahora los tiempos de respuesta a acetato de abiraterona y valorando inicialmente los pacientes con una disminución del RNL durante el seguimiento respecto al valor inicial, se observaron tiempos en tratamiento con acetato de abiraterona similares según la mediana para todos los grupos con disminución del RNL (mediana de 9-10 meses). Estos resultados son mostrados en la tabla 39.

Tabla 39. Tiempo de respuesta a acetato de abiraterona según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial. Análisis de los pacientes con disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial.

				Estadístico	Error Estándar
Tiempo de respuesta a Acetato de Abiraterona en el grupo de disminución del RNL (n=121)	Disminución entre el 50 y el 100% (n=20)	Media		10,0150	1,6845
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	6,4893	
			Límite superior	13,5407	
		Mediana		9,0000	
		Desviación estándar		7,53338	
		Disminución entre el 20% y el 50% (n=50)	Media		11,1489
	95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	9,1450	
			Límite superior	13,1528	
	Mediana		10,0000		
	Desviación estándar		6,66997		
	Disminución entre el 10% y el 20% (n=25)		Media		9,2632
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	6,7595	
			Límite superior	11,7668	
		Mediana		10,0000	
		Desviación estándar		5,19446	

En el subgrupo de pacientes con aumento del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial, también se observaron

tiempos de respuesta similares entre los diferentes grupos propuestos excepto en el del aumento de más del 100%. Estos resultados son mostrados en la tabla 40.

Tabla 40. Tiempo de respuesta a acetato de abiraterona según el porcentaje del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial. Análisis de los pacientes con aumento del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial.

				Estadístico	Error estándar
Tiempo de tratamiento con Acetato de Abiraterona en el grupo de aumento del RNL (n=180)	Aumento entre el 0% hasta 10% (n=50)	Media		12,0435	1,28836
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,4486	
			Límite superior	14,6384	
		Mediana		10,0000	
		Desviación estándar		8,73806	
	Aumento entre el 10% hasta 20% (n=16)	Media		9,9071	1,93233
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	5,7326	
			Límite superior	14,0817	
		Mediana		7,5000	
		Desviación estándar		7,23011	

Tabla 40. Continuación.

Aumento desde el 20% hasta 50% (n=46)	Media		11,5524	1,23715
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,0521	
		Límite superior	14,0528	
	Mediana		10,5500	
	Desviación estándar		7,92165	
Aumento desde el 50% hasta 100% (n=30)	Media		11,4893	1,47669
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8,4594	
		Límite superior	14,5192	
	Mediana		10,0000	
	Desviación estándar		7,81392	
Aumento superior al 100% (n=38)	Media		10,6000	1,67985
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7,1897	
		Límite superior	14,0103	
	Mediana		6,8000	
	Desviación estándar		10,07912	

5.1.3.3 RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN

El ratio neutrófilos linfocitos al final del tratamiento (a la progresión) ha sido registrado en un total de 199 de los 237 pacientes de la serie que progresaron durante el seguimiento. La distribución de los pacientes según el RNL a la progresión y agrupado por números enteros se muestra en la figura 43.

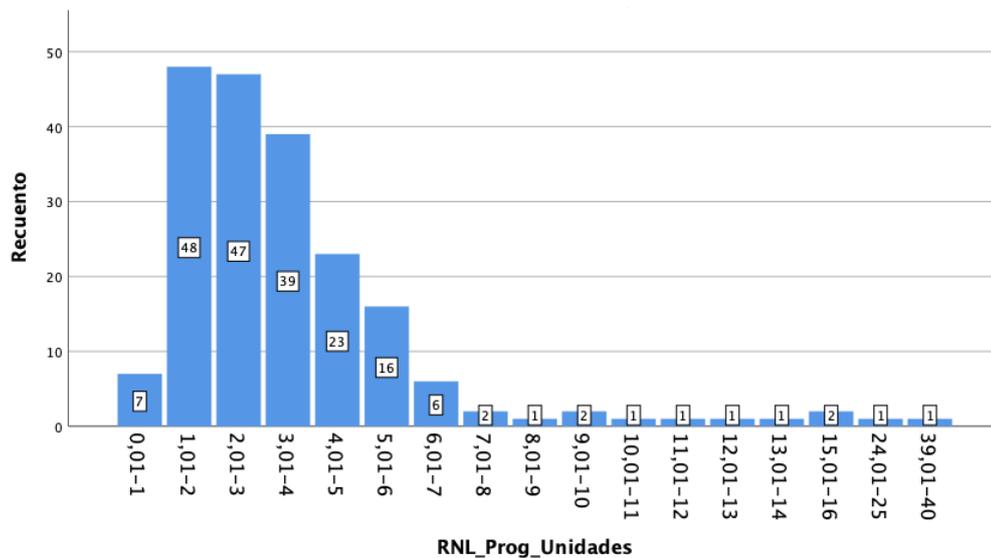


Figura 43. Distribución de frecuencias de los pacientes según el ratio neutrófilos-linfocitos a la progresión a acetato de abiraterona agrupados por números enteros.

El valor medio del ratio neutrófilos-linfocitos a la progresión fue de 3,76 con una mediana de 2,95 y rango desde 0,47 a 39,58.

Se ha analizado el valor del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión en comparación con el valor del ratio durante el tratamiento con acetato de abiraterona. Ambos registros del valor del ratio

estaban disponibles en un total de 160 pacientes de los 237 casos con evidencia de progresión al acetato de abiraterona.

Se observó un aumento del valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión respecto al valor en respuesta al tratamiento de un incremento medio del ratio de +0,385 (DE 3,73) y un aumento del valor del ratio de mediana de +0,05.

De entre las tendencias o direcciones de cambio, se objetivó como opción más frecuente el aumento del ratio en el momento de la progresión respecto al valor en respuesta al tratamiento. Esta tendencia estuvo presente en 94 pacientes (58,8%) del total de los que progresaron. Se observó una disminución del ratio en el momento de la progresión en 66 pacientes (41,3%).

De entre los pacientes que progresaron, se compararon las diferentes supervivencias observadas según se hubiera presentado un aumento o disminución del RNL en el momento de la progresión comparado con el valor del RNL en respuesta al tratamiento. De esta manera, se observó que los pacientes que presentaban una disminución del RNL en el momento de la progresión éste era de media una disminución de valor del ratio de -1,63 con disminución de mediana de -0,64 respecto al valor del RNL en respuesta. En los casos con aumento del ratio en el momento de la progresión, se objetivó que el aumento medio del valor del ratio era de +1,87 con aumento de mediana de +0,70.

La supervivencia global en los pacientes con disminución del valor del ratio en el momento de la progresión en comparación con el valor en respuesta era de media de 16,91 meses frente a los 17,82 meses de media observados en los pacientes con aumento del RNL en el momento de la progresión respecto al RNL en respuesta al tratamiento. Estos mismos hechos también se observaron tomando como referencia la mediana de supervivencia en la que se observaba una diferencia de 1 mes menos en los pacientes en los que presentaban una

disminución del RNL en el momento de la progresión comparado con los que se evidenciaba un aumento del mismo (mediana de 15 meses frente a 16 meses respectivamente). Estos datos son recogidos en la tabla 41 expuesta a continuación.

Tabla 41. Supervivencias desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona en los pacientes que progresaron diferenciando según hubieran presentado un aumento o disminución en el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión comparado con el valor en respuesta al tratamiento.

			Estadístico	
Supervivencia desde inicio de tratamiento con Acetato Abiraterona en los pacientes que progresaron y con registro del RNL a la progresión y en respuesta al tratamiento	Disminución del RNL en la progresión respecto al RNL de respuesta al tratamiento	Media	16,9138	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	14,4609
			Límite superior	19,3667
		Media recortada al 5%	16,3448	
		Mediana	15,0000	
	Desviación estándar	9,32885		
	Aumento del RNL en la progresión respecto al RNL en respuesta al tratamiento	Media	17,8257	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	15,8713
			Límite superior	19,7801
		Media recortada al 5%	17,3955	
Mediana		16,0000		
Desviación estándar	9,11570			

Se analizó el tipo de progresión registrado durante el tratamiento con acetato de abiraterona en relación con los valores registrados del RNL en el momento de la progresión. Se observaron valores de RNL en el momento de la progresión más altos de media y mediana en los casos de progresión

radiológica ósea comparado con el resto de las alternativas de progresión analizadas (RNL en la progresión de 4,53 de media; DE 3,03 ; mediana 3,15). Los datos estadísticos según las alternativas de progresión son mostrados en la tabla 42 expuesta a continuación.

Tabla 42. Análisis descriptivo del valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión según el tipo de progresión a acetato de abiraterona registrada.

		Tipo de progresión		Estadístico	Error estándar
RNL al final del tratamiento (a la progresión) (n=198)	Bioquímica (n=99)	Media		3,5097	0,30508
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,9043	
			Límite superior	4,1151	
		Mediana		2,8000	
		Desviación estándar		3,03548	
		Mínimo		,82	
		Máximo		24,62	
		Radiológica ósea (n=52)	Media		4,5333
	95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	2,9194	
			Límite superior	6,1472	
	Mediana		3,1500		
	Desviación estándar		5,7969		
	Mínimo		,96		
	Máximo		39,58		

Tabla 42. Continuación.

Radiológica partes blandas (n=28)	Media		3,1993	0,32617
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,5300	
		Límite superior	3,8685	
	Mediana		3,0500	
	Desviación estándar		1,72595	
	Mínimo		,47	
	Máximo		8,00	
	Clínica (n=19)	Media		4,0289
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	2,5723	
		Límite superior	5,4856	
Mediana			2,9200	
Desviación estándar			3,02223	
Mínimo			1,13	
Máximo			13,81	

El cambio absoluto del valor del RNL en el momento de la progresión respecto al valor del RNL en respuesta al tratamiento también ha sido evaluado según el tipo de progresión registrada. Teniendo en cuenta esto y de entre los pacientes que habían progresado y tenían registrado tanto el RNL en respuesta al tratamiento y el RNL en el momento de la progresión, fueron válidos para el análisis 176 pacientes de los 237 que habían progresado. Aunque los valores del

cambio de mediana difirieron poco según el tipo de progresión, en todos ellos se observó una tendencia hacia el aumento (desde 0,0 hasta 0,2 de mediana).

Analizando el valor absoluto del cambio, se objetivó como de media era muy similar el RNL en el momento de la progresión con el RNL en respuesta al tratamiento salvo para el caso de la progresión radiológica ósea. En este tipo concreto, se objetivó un aumento medio del valor del ratio neutrófilos-linfocitos de +1,49. Sin embargo, el cambio observado en función del tipo de progresión atendiendo a la mediana ha mostrado resultados similares indistintamente del tipo de progresión evidenciado.

En la tabla 43 se recogen las variaciones absolutas del ratio neutrófilos-linfocitos registradas desde el RNL en el momento de la progresión y el valor del RNL en respuesta al tratamiento en función del tipo de progresión a acetato de abiraterona registrado.

Tabla 43. Análisis descriptivo del cambio absoluto del valor del ratio neutrófilos-linfocitos en progresión respecto al valor del ratio en respuesta al tratamiento según el tipo de progresión.

	Tipo de progresión		Estadístico	Error estándar		
Diferencia entre el RNL en progresión y el RNL en respuesta al tratamiento para los pacientes con progresión registrada (n=176)	Bioquímica (n=91)	Media		-,0029	,23883	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-,4773		
			Límite superior	,4716		
		Media recortada al 5%		,1483		
		Mediana		,1200		
		Desviación estándar		2,27834		
		Mínimo		-12,50		
		Máximo		4,26		
		Radiológica ósea (n=46)	Media		1,4954	,88280
			95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-,2826	
	Límite superior			3,2735		
	Media recortada al 5%			,7091		
	Mediana			,0650		
	Desviación estándar			5,98747		
	Mínimo			-6,81		
	Máximo			36,54		

Tabla 43. Continuación.

Radiológica partes blandas (n=22)	Media		,0318	,44498
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-,8936	
		Límite superior	,9572	
	Media recortada al 5%		,2840	
	Mediana		,1600	
	Desviación estándar		2,08715	
	Mínimo		-8,00	
	Máximo		3,00	
Clínica (n=17)	Media		-,0629	,86256
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-1,8915	
		Límite superior	1,7656	
	Media recortada al 5%		-,3177	
	Mediana		,0000	
	Desviación estándar		3,55642	
	Mínimo		-6,90	
	Máximo		11,36	

5.1.3.4. RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN METASTÁSICA

Se analizaron los valores medios del ratio neutrófilos-linfocitos inicial atendiendo a la localización y número de metástasis.

En los pacientes sin enfermedad metastásica ósea presentaban unos valores de mediana de ratio neutrófilos-linfocitos inicial de 2,12. Esto es, según la mediana, aproximadamente 0,5-0,6 unidades inferior a los casos con enfermedad metastásica ósea. Los valores de ratio neutrófilos-linfocitos inicial según la localización metastásica ósea resultaron similares de mediana según las localizaciones y número de metástasis óseas analizadas en la serie (mediana 2,6-2,7 aproximadamente). Estos datos se resumen en la tabla 44 expuesta a continuación.

Tabla 44. Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento según la presencia y localización de metástasis óseas al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

			Estadístico	Error estándar	
Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento (n=356)	No metástasis óseas (n=47)	Media	2,3738	,19235	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1,9867	
			Límite superior	2,7610	
		Mediana	2,1200		
		Desviación estándar	1,31866		
		Mínimo	,76		
		Máximo	6,80		

Tabla 44. Continuación.

Metástasis ósea única axial (pelvis/columna) (n=25)	Media		3,3304	,59213
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,1083	
		Límite superior	4,5525	
	Mediana		2,7200	
	Desviación estándar		2,96064	
	Mínimo		,70	
	Máximo		14,90	
< 4 metástasis óseas axiales (pelvis/columna) (n=82)	Media		2,8279	,15986
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,5098	
		Límite superior	3,1460	
	Mediana		2,6650	
	Desviación estándar		1,44763	
	Mínimo		,41	
	Máximo		8,10	
> 4 metástasis óseas axiales (pelvis/columna) ó al menos una extra axial (n=202)	Media		2,9600	,16082
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,6429	
		Límite superior	3,2771	
	Mediana		2,6100	
	Desviación estándar		2,28565	
	Mínimo		,20	
	Máximo		24,40	

Atendiendo a los pacientes sin metástasis ganglionares, se objetivó como la mediana de ratio neutrófilos-linfocitos inicial era de 2,7. En los casos de metástasis ganglionares, se observó un aumento progresivo del valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial conforme estas metástasis estuvieran más alejadas de la próstata. De este modo la mediana de ratio neutrófilos-linfocitos inicial para las metástasis ganglionares pélvicas fue de 2,16; en el caso de las metástasis en adenopáticas abdominales (independientemente de la presencia de adenopatías pélvicas asociadas) era de 2,32 y en el caso de metástasis adenopáticas torácicas el ratio neutrófilos-linfocitos inicial de mediana ascendió a 2,69. Se observa un aumento del ratio neutrófilos-linfocitos inicial de aproximadamente 0,2-0,4 según la mediana de la serie por cada aumento de localización analizada. Estos datos son resumidos en la tabla 45.

Tabla 45. Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento según presencia y localización de metástasis ganglionares al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

				Estadístico	Error estándar
RNL al inicio del tratamiento (n=356)	No metástasis ganglionares (n=176)	Media		3,1073	,17797
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,7560	
			Límite superior	3,4585	
		Mediana		2,7000	
		Desviación estándar		2,36110	
		Mínimo		,37	
		Máximo		24,40	
		Metástasis ganglionares pelvianas (n=57)	Media		2,3788
	95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	1,9691	
			Límite superior	2,7884	
	Mediana		2,1600		
	Desviación estándar		1,54390		
	Mínimo		,48		
	Máximo		10,00		

Tabla 45. Continuación.

Metástasis ganglionares abdominales (independientemente de posibles pelvianas asociadas) (n=92)	Media		2,6827	,17976
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,3256	
		Límite superior	3,0398	
	Mediana		2,3200	
	Desviación estándar		1,72419	
	Mínimo		,20	
	Máximo		9,14	
Adenopatías torácicas (n=31)	Media		3,0761	,36073
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,3394	
		Límite superior	3,8128	
	Mediana		2,6900	
	Desviación estándar		2,00844	
	Mínimo		1,06	
	Máximo		10,00	

Analizando a los pacientes con enfermedad metastásica visceral, se objetivaron de mediana unos valores de ratio neutrófilos-linfocitos iniciales ligeramente superiores que en el resto de las localizaciones metastásicas previamente analizadas. Entre ellas destaca en la serie el valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial en caso de los pacientes con metástasis hepáticas aunque debemos señalar que solo están presentes en 10 de los 356 pacientes analizados (mediana de ratio neutrófilos-linfocitos inicial de 3,69). La mediana para los pacientes sin metástasis viscerales fue de 2,45. Esta mediana aumento para los casos con metástasis pulmonares a 2,67 y 2,9 en el caso de enfermedad

metastásica visceral múltiple. En la tabla 46 se exponen los resultados según la localización de las metástasis viscerales.

Tabla 46. Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento según presencia y localización de metástasis viscerales al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

			Estadístico	Error estándar	
RNL al inicio del tratamiento (n=356)	No metástasis viscerales (n=320)	Media	2,7541	,09462	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior		2,5680
			Límite superior		2,9403
		Mediana	2,4500		
		Desviación estándar	1,69254		
		Mínimo	,20		
		Máximo	14,90		
	Metástasis Pulmón (n=16)	Media	4,1787	1,41927	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1,1537	
			Límite superior	7,2038	
		Mediana	2,6700		
		Desviación estándar	5,67707		
		Mínimo	,80		
Máximo	24,40				

Tabla 46. Continuación.

Metástasis Hígado (n=10)	Media		4,2590	,69986
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,6758	
		Límite superior	5,8422	
	Mediana		3,6900	
	Desviación estándar		2,21316	
	Mínimo		1,50	
	Máximo		9,10	
Metástasis Múltiples órganos (n=3)	Media		2,4233	,70735
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	,6201	
		Límite superior	5,4668	
	Mediana		2,4000	
	Desviación estándar		1,22517	
	Mínimo		1,21	
	Máximo		3,66	
Otras localizaciones metastásicas viscerales (n=7)	Media		3,8000	,79903
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1,8448	
		Límite superior	5,7552	
	Mediana		2,9000	
	Desviación estándar		2,11403	
	Mínimo		1,25	
	Máximo		6,80	

5.2. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO COMO POSIBLE VARIABLE PRÓNOSTICA

El objetivo de este punto es evaluar el valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona, entendida como variable continua y determinar un posible punto de corte óptimo con valor pronóstico asociado tanto con el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (tiempo hasta progresión) y supervivencia desde el inicio del tratamiento.

5.2.1. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y PROGRESIÓN

El ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona, fue analizado para estudiar su posible asociación con la progresión al tratamiento según el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona. Se han incluido los pacientes que a fecha del análisis, continuaban en tratamiento con abiraterona ante ausencia de progresión junto a aquellos que hubieran estado en tratamiento más de un mes y lo abandonaron durante el seguimiento por progresión.

Para ello, se ha realizado una análisis de regresión de Cox tomando como variable dependiente la progresión registrada (Sí/No) y como variable independiente el valor del ratio neutrófilos-linfocitos reflejado al inicio del tratamiento (entendido como variable continua). Para el análisis de regresión se empleó el tiempo de respuesta al tratamiento.

Para el análisis fueron válidos todos los pacientes de la serie. Se observó progresión en 237 de los 356 pacientes (66,6%) frente a 119 de los 356 pacientes (33,4%) en los que ésta aún no se había desarrollado. El análisis evidenció que el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento presentaba una asociación

estadísticamente significativa con el tiempo de respuesta al acetato de abiraterona; $p=0,018$; $HR=1,065$; $IC\ 95\%$ (1,011-1,122). De este modo, por cada aumento de una unidad en el valor de ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con abiraterona, se observó un aumento de la velocidad de desarrollo de progresión de un 6,5% (resultados se exponen en la tabla 47).

Tabla 47. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (todos los pacientes de la serie).

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento	,063	,027	5,63	1	,018	1,065	1,011	1,122

Al igual que lo anterior, también se ha analizado el valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos inicial (entendido como variable continua) y su posible asociación con el tiempo hasta progresión al tratamiento con abiraterona diferenciando a los pacientes según hubieran recibido tratamiento previo con quimioterapia (docetaxel).

Analizando por separado al grupo de pacientes que hubieran recibido tratamiento con docetaxel previo al acetato de abiraterona ($n=78$), se realizó una regresión de Cox tomando como variable dependiente la variable "Progresión" (Sí/No) y como variable independiente el valor numérico del ratio neutrófilos-linfocitos reflejado al inicio del tratamiento y entendido para este análisis como variable continua. Para el análisis de regresión se empleó el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona. Hasta la fecha del análisis, la progresión a abiraterona

fue evidenciada en este subgrupo en 65 de los 78 pacientes (83,3% de los pacientes con antecedentes de quimioterapia).

Según los resultados, el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona y entendida como variable continua para el subgrupo con tratamiento previo con docetaxel antes del tratamiento con abiraterona, no mostró una asociación estadísticamente significativa con un menor tiempo de respuesta a acetato de abiraterona aunque sí una tendencia hacia la asociación; $p=0,13$; $HR=1,10$; IC 95% (0,97-1,26). Los resultados son expresados en la tabla 48 mostrada a continuación.

Tabla 48. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (solo los pacientes con tratamiento previo con docetaxel).

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento	,101	,067	2,291	1	,130	1,107	,971	1,246

Del mismo modo que el análisis previo, se ha analizado también el valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos inicial y su posible asociación con el tiempo hasta progresión al tratamiento con abiraterona centrándonos ahora solo en el subgrupo de pacientes que hubieran recibido abiraterona sin haber recibido previamente quimioterapia con docetaxel ($n=278$). En este caso, la progresión a abiraterona fue evidenciada en 172 de los 278 pacientes (61,9%), existiendo 106 casos sin progresión a fecha del análisis (38,1%).

Se realizó una regresión de Cox tomando como variable dependiente la variable "Progresión" (Sí/No) y como variable independiente el valor numérico del RNL reflejado al inicio del tratamiento y entendido para este análisis como variable continua. Para el análisis de regresión se empleó el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona.

El análisis mostró que el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona y entendida como variable continua para el subgrupo de pacientes en los que recibían abiraterona sin haber recibido previamente quimioterapia, no estaba asociado de forma estadísticamente significativa con un menor tiempo de respuesta a acetato de abiraterona; $p=0,10$; $HR=1,053$; IC 95% (0,99-1,12) aunque al igual que el anterior mostraba una tendencia hacia la asociación. Los resultados estadísticos se muestran en la tabla 49 expuesta a continuación.

Tabla 49. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (solo los pacientes sin tratamiento previo con docetaxel).

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento	,052	,032	2,662	1	,103	1,053	,990	1,121

5.2.2. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

El ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona, fue analizado para estudiar su posible asociación con la supervivencia global en los pacientes con CRPCm en tratamiento posterior con acetato de abiraterona.

Para ello, se ha realizado una regresión de cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente el valor numérico del ratio neutrófilos-linfocitos reflejado al inicio del tratamiento y entendido para este análisis como variable continua. Para el análisis de regresión, se empleó el tiempo de supervivencia desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona. A fecha del análisis, el fallecimiento se desarrolló en 150 de los 356 pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona (42,1% de la serie), continuando vivos 206 pacientes (57,9% de la serie).

El análisis mostró que el RNL al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona y entendida como variable continua, no presentó una asociación estadísticamente significativa con la posterior supervivencia global en la serie; $p=0,16$; $HR=1,034$; $IC\ 95\% (0,98-1,08)$. Los resultados del análisis estadístico se exponen en la tabla 50 mostrada a continuación.

Tabla 50. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), éxitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (todos los pacientes de la serie).

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento	,033	,024	1,93	1	,165	1,034	,986	1,083

Al igual que lo realizado en el análisis de asociación con progresión, se han realizado subanálisis valorando la posible asociación entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento y supervivencia global diferenciando según los pacientes hubieran estado en tratamiento previo con docetaxel antes de la administración de acetato de abiraterona.

De este modo, analizando por separado al grupo de pacientes que hubieran recibido tratamiento con docetaxel previo al acetato de abiraterona (n=78), habían fallecido 54 de los 78 pacientes a fecha del análisis (69,2% de la serie). Se ha realizado una regresión de Cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente el valor numérico del ratio neutrófilos-linfocitos reflejado al inicio del tratamiento y entendido para este análisis como variable continua. Para el análisis de regresión se empleó el tiempo de supervivencia desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona.

El análisis mostró que el RNL al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona y entendida como variable continua para el subgrupo de pacientes en los que habían recibido previamente tratamiento con quimioterapia, estaba asociado de forma estadísticamente significativa con supervivencia global

$p < 0,001$; HR=1,29; IC 95% (1,13-1,47). De este modo, se ha observado que por cada aumento de una unidad en el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento, existía un aumento de la velocidad de fallecimiento del 28% superior en los pacientes que hubieran recibido previamente quimioterapia con docetaxel. Los resultados estadísticos se muestran en la tabla 51 expuesta a continuación.

Tabla 51. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), éxitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (solo los pacientes con tratamiento previo con docetaxel).

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento	,247	,068	14,447	1	,000	1,294	1,133	1,477

El posterior análisis se centra el subgrupo de pacientes que hubieran iniciado tratamiento con acetato de abiraterona sin haber recibido previamente quimioterapia con docetaxel (n=278). En este caso habían fallecido a fecha del análisis 96 de los 278 pacientes (34,5% de la serie).

Se ha realizado un análisis de regresión de Cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente el valor numérico del ratio neutrófilos-linfocitos reflejado al inicio del tratamiento y entendido para este análisis como variable continua. Para el análisis de regresión se empleó el tiempo de supervivencia desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona.

El análisis mostró que el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona y entendida como variable continua para el subgrupo de pacientes en los que recibían acetato de abiraterona sin haber recibido previamente quimioterapia, no estaba asociado de forma estadísticamente significativa con supervivencia global en la serie $p=0,73$; HR=1,01; IC 95% (0,95-1,07). Los resultados estadísticos se muestran en la tabla 52 expuesta a continuación.

Tabla 52. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (entendida como variable continua), éxito y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (solo los pacientes sin tratamiento previo con docetaxel).

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inf erior	Superior
Ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento	,011	,032	,118	1	,731	1,011	,950	1,076

5.2.3. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO, ELECCIÓN DE UN PUNTO DE CORTE

El valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona ha sido analizado en la mayoría de los artículos a través de la división en un grupo pronóstico favorable y otro desfavorable, generalmente tras dicotomización de la serie. En la mayoría de los casos, este punto de corte ha sido determinado a través de una curva ROC.

La curva ROC realizada según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos inicial y la posibilidad de fallecer a lo largo del seguimiento mostró un valor de área bajo la curva de 0,574, siendo esta estadísticamente significativa; $p=0,017$; IC 95% (0,514-0,635); (Figura 44).

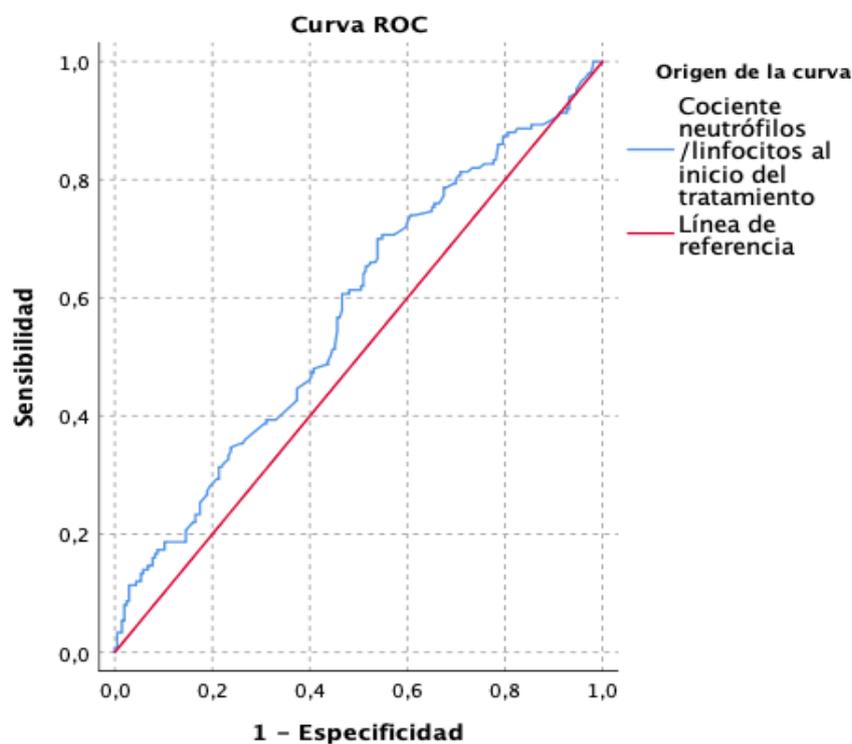


Figura 44. Curva ROC del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento y exitus (toda la serie).

A partir de la curva ROC se determinó a través de índice de youden el valor de máxima rentabilidad en la serie en relación con la supervivencia global. Los resultados del análisis mostraron como punto de corte óptimo del ratio neutrófilos-linfocitos inicial previo al tratamiento para su relación con supervivencia global el valor de RNL de 2,16.

Tomando este punto de corte se ha dicotomizado la serie observando que existían 138 pacientes que presentaban un ratio neutrófilos-linfocitos inicial $< 2,16$ (38,8% de la serie) frente a 218 que tenían valores de ratio neutrófilos-linfocitos inicial $> 2,16$ (61,2% de la serie). Se ha utilizado el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para valorar las posibles diferencias entre ambos grupos según el punto de corte establecido con el test estadístico log-rank. Se observó como la estimación de supervivencia resultante del análisis de Kaplan-Meier del grupo de RNL $< 2,16$ fue de 25,9 meses (IC 95% 23,22-28,64 meses) frente a la media de supervivencia estimada del grupo de RNL $> 2,16$ de 23,38 meses (IC 95% 20,58-26,17 meses). El análisis evidenció diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global según los grupos anteriormente propuestos mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y test log-rank ($p=0,022$). La curva de supervivencia del modelo propuesto se representa en la figura 45. Se realizó también un análisis de regresión de Cox obteniendo unas diferencias estadísticamente significativas según los dos grupos propuestos $p=0,025$; HR=1,509; IC 95% (1,052-2,139). De este modo, podemos afirmar que para el seguimiento de la serie, el grupo con un RNL inicial superior a 2,16 presenta una velocidad de defunción un 50,9% superior que el grupo que partía con un RNL inicial $< 2,16$. Los resultados son expuestos en la tabla 53.

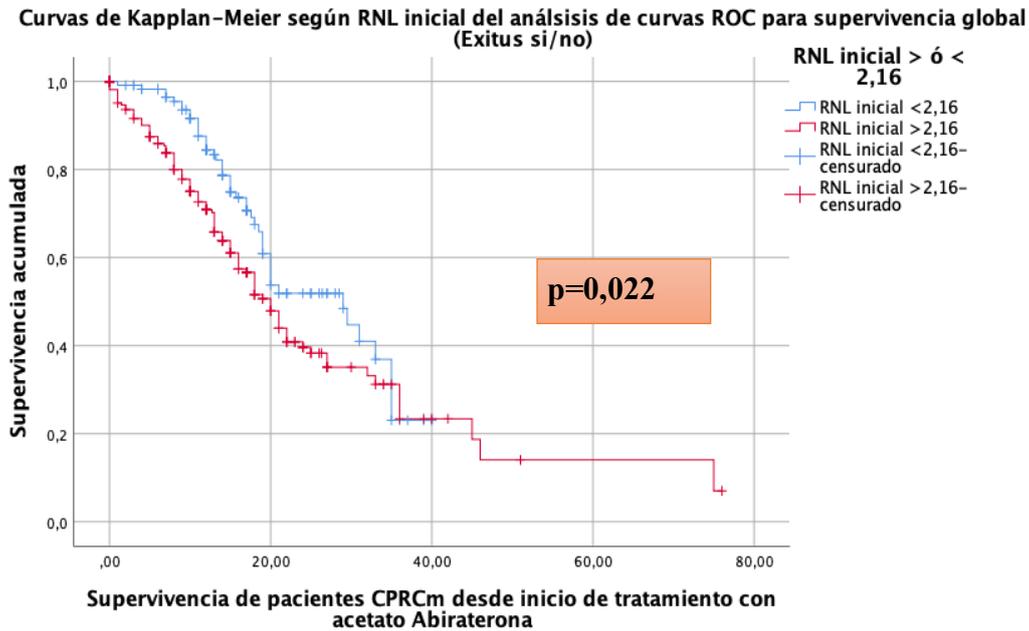


Figura 45. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 2,16), exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (toda la serie).

Tabla 53. Análisis de regresión de cox según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 2,16); exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (toda la serie).

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
RNL inicial superior o inferior a 2,16	,405	,181	5,010	1	,025	1,509	1,052	2,139

Este mismo análisis ha sido realizado para objetivar el punto de corte con mayor rentabilidad del valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial según el tiempo de respuesta a abiraterona registrado o tiempo hasta evidencia de progresión. Se ha realizado una curva ROC y cálculo del punto de corte a través del índice de youden. Los resultados del análisis, mostraron como punto de

corte óptimo del ratio neutrófilos-linfocitos inicial previo al tratamiento para su relación con el tiempo de respuesta a abiraterona o tiempo hasta progresión al valor de ratio neutrófilos linfocitos de 3,32. Sobre este valor se propone la posterior dicotomización de la serie

La curva ROC realizada según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos inicial y progresión, mostró un valor área bajo la curva de 0,561, siendo esta en el límite de la significación estadística; $p=0,052$; IC 95% (0,500-0,622); (Figura 46)

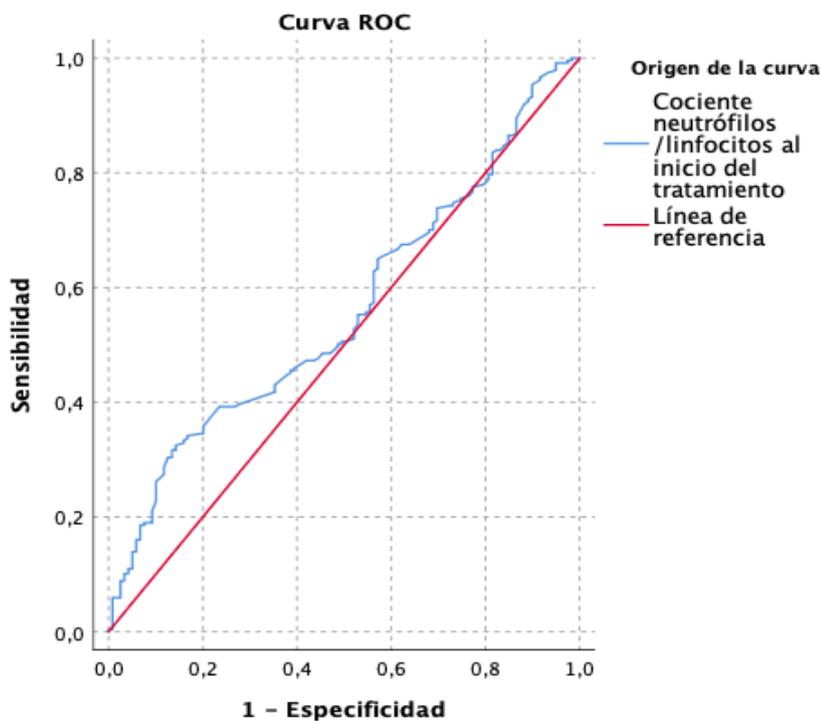


Figura 46. Curva ROC del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento y progresión (toda la serie).

Tomando este punto de corte, se observó que existían 265 pacientes que presentaban un RNL inicial $< 3,32$ (74,4% de la serie) frente a 91 que tenían valores de RNL inicial $> 3,32$ (25,6% de la serie). Este punto de corte se ha utilizado para el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y análisis mediante test de log-rank. La estimación de supervivencia libre de progresión del análisis de Kaplan-Meier mostró tiempos medios de respuesta a abiraterona del grupo

de RNL inicial $<3,32$ de 16,26 meses (IC 95% 14,29-18,23 meses) frente a 13,03 meses del grupo con RNL inicial $>3,32$ (IC 95% 9,49-16,57 meses). El análisis mostró diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de respuesta a abiraterona según los grupos anteriormente propuestos mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y test log-rank; $p=0,02$, (total de la serie). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con los grupos propuestos son representadas en la figura 47.

El análisis de regresión de cox mostró unas diferencias estadísticamente significativas según los dos grupos propuestos, $p=0,015$; HR=1,448; IC 95% (1,073-1,954). De este modo, podemos afirmar que para el seguimiento de la serie, el grupo con un RNL inicial superior a 3,32 presenta una velocidad de progresión un 44,8% superior que el grupo que partía con un RNL inicial $<3,32$. Los resultados estadísticos son mostrados en la tabla 54.

Curvas de Kaplan-Meier según el RNL inicial del análisis de curvas ROC para tiempo de respuesta a abiraterona (Progresión si/no)

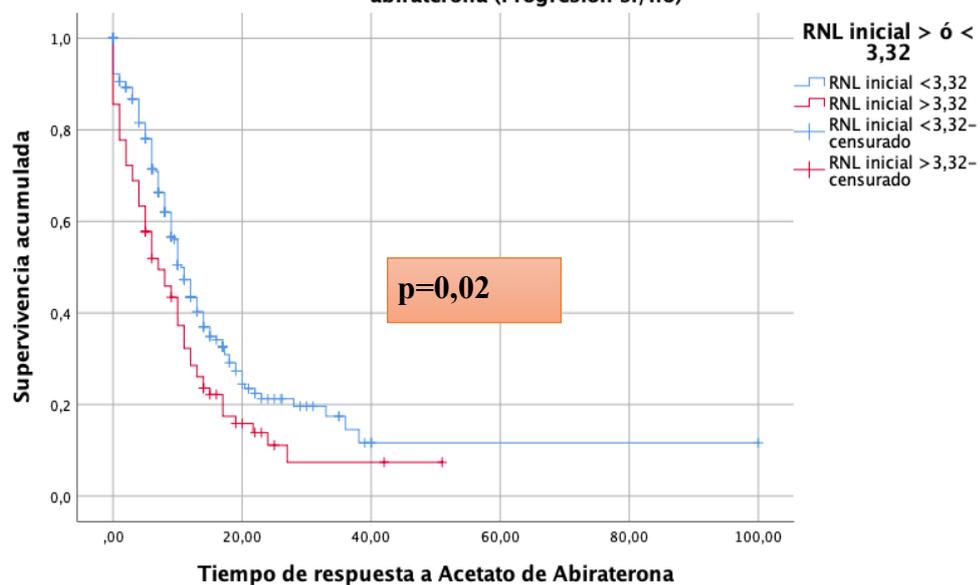


Figura 47. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,32), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (toda la serie).

Tabla 54. Análisis de regresión de cox según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,32); progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona (toda la serie).

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
RNL inicial superior o inferior a 3,32	,370	,153	5,86	1	,015	1,448	1,073	1,954

Con estos resultados mostrados, se ha logrado encontrar puntos de corte óptimos diferentes según ratio neutrófilos-linfocitos inicial y que estuvieran asociados con tiempo de supervivencia global desde el inicio del tratamiento con abiraterona y fallecimiento así como tiempo de respuesta al tratamiento con abiraterona y progresión. Sin embargo, aunque se objetivaron resultados estadísticamente significativos cada uno con un punto de corte distinto, se observó que el punto de corte ideal del ratio neutrófilos-linfocitos inicial en asociación con tiempo de respuesta a abiraterona y posibilidad de progresión (ratio neutrófilos-linfocitos inicial superior o inferior a 3,32) no estaba asociado significativamente con el tiempo de supervivencia desde el inicio de abiraterona y fallecimiento; $p=0,061$; HR= 1,39; IC 95% (0,985-1,977) según un nuevo análisis de regresión de cox realizado para ese fin. Al igual que lo anterior, el punto de corte del ratio neutrófilos-linfocitos inicial con mayor rentabilidad de la serie en asociación entre tiempo de supervivencia global y exitus (ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior a 2,16) tampoco se objetivó en el análisis de regresión de cox una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de respuesta a abiraterona y progresión; $p=0,43$; HR=1,12; IC95% (0,84-1,48).

En relación con lo previamente descrito, se ha buscado un punto de corte ideal que combine los mejores resultados posibles y con posible significación estadística tanto para tiempo de supervivencia/fallecimiento y tiempo de respuesta a abiraterona/progresión. Por ello, se ha realizado una combinación de ambos puntos de coordenadas de las curvas ROC y combinación de ambos índices de Youden encontrando como punto de corte óptimo de análisis el valor de ratio neutrófilos-linfocitos inicial de 3,12.

La distribución y frecuencia de pacientes según las variables clínico-patológicas de interés ha sido analizada según este punto de corte. De este modo, las características basales de los pacientes con CRPCm en tratamiento con acetato abiraterona según índice neutrófilo/linfocito $< 0 > 3,12$ se exponen en la tabla 55.

Tabla 55. Características basales de los pacientes con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona según el ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento superior o inferior a 3,12.

VARIABLE	Mediana o N	RNL INICIAL <3.12 (n o mediana)	RNL INICIAL >3.12 (n o mediana)	(p)
Metástasis ganglionares				0,011
No metástasis ganglionares	176	115	61	
Pelvianas	57	43	14	
Abdominales	92	77	15	
Torácicas	31	20	11	
Metástasis viscerales				0,144
No metástasis viscerales	320	235	85	
Pulmón	16	10	6	
Hígado	10	4	6	
Múltiples órganos	3	2	1	
Otras	7	4	3	
Metástasis óseas				0,124
No metástasis óseas	47	40	7	
Única axial	25	16	9	
<4 axiales	82	55	27	
>4 axiales o al menos una extra axial	202	144	58	
Gleason				0,332
<7	14	7	7	
7 (3+4)	17	13	4	
7 (4+3)	24	13	11	
>7	79	52	27	
Tratamiento local previo				0,178

Tabla 55. Continuación.

No tratamiento local previo	224	153	71	
Prostatectomía radical	65	50	15	
Radioterapia	61	46	15	
Otros	6	6	0	
Tipo de castración				0,186
Química	351	250	101	
Quirúrgica	5	5	0	
Quimioterapia previa (docetaxel)				0,025
No	278	207	71	
Sí	78	48	30	
ECOG previo al tratamiento				0,023
0	204	158	46	
I	124	79	45	
II	25	17	8	
III	3	1	2	
EVA al inicio del tratamiento	248	178	70	0,80
Uso de opiáceos al inicio del tratamiento				0,033
No	295	216	79	
Sí	45	26	19	
PSA al diagnóstico de CRPCm (ng/ml)		32,6	34,0	0,898
Hb al inicio del tratamiento (g/dl)		13,0	12,3	0,053
FA al inicio del tratamiento (U/l)		144	128	0,976
ALB al inicio del tratamiento (g/dl)		4,3	4,2	0,57
LDH al inicio del tratamiento (U/l)		245	269	0,017
Edad (años)		75	75,5	0,749
IMC (kg/m ²)		28,12	28,01	0,916
Tiempo en hormonosensibilidad previo a fase de CRPC (meses)		35	33	0,344

Tomando como punto de corte el valor de ratio neutrófilos-linfocitos de 3,12, se ha analizado a través de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, test log-rank y análisis de regresión de cox su posible asociación con el tiempo de respuesta a abiraterona/progresión y tiempo de supervivencia desde el inicio de abiraterona/exitus. La dicotomización según RNL superior o inferior a 3,12 mostró en el análisis de regresión de cox valores estadísticamente significativos en relación al tiempo de respuesta a abiraterona/progresión; $p=0,02$; $HR=1,41$; $IC95\%$ (1,05-1,89) y también en relación con su asociación con tiempo de supervivencia desde el inicio de abiraterona/exitus; $p=0,035$; $HR=1,44$; $IC95\%$ (1,02-2,02).

Otros puntos de corte alternativos fueron analizados en la serie pero ninguno de los valorados obtuvo resultados más favorables en el análisis de combinación entre el tiempo de respuesta a abiraterona y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona ni fueron útiles en la práctica clínica habitual al dejar a la mayoría de los pacientes de la serie fuera del grupo de interés.

Por tanto, dicotomizando a la serie sobre el valor de ratio neutrófilos-linfocitos inicial de 3,12 se agrupan a 255 pacientes con un ratio inicial inferior a 3,12 (71,6% de la serie) y 101 casos con ratio superior a 3,12 (28,4% de la serie).

Bajo el punto de corte de 3,12 y según la HR calculada, se observó que existía un aumento en la velocidad de progresión al tratamiento de hasta un 41% superior en los pacientes que partían de un RNL inicial superior a 3,12 y una velocidad de fallecimiento un 44% superior en comparación con los que partían de un valor inicial del RNL inferior a 3,12.

En las figuras 48 y 49 expuestas a continuación se presentan ambas curvas de supervivencia según los resultados del análisis de Kaplan-Meier bajo el punto de corte del ratio neutrófilos-linfocitos de 3,12.

Curvas de Kaplan-Meier según el RNL inicial superior o inferior a 3,12; Progresión (Sí/No) y Tiempo de respuesta a acetato de abiraterona

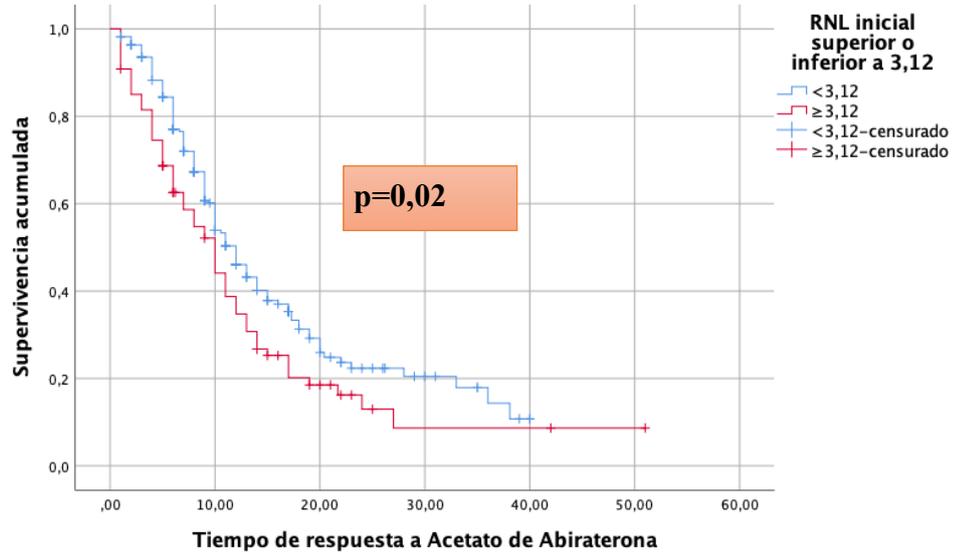


Figura 48. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), progresión y tiempo de respuesta a acetato de abiraterona.

Curvas de Kaplan-Meier según el RNL inicial superior o inferior a 3,12; Exitus (Sí/No) y Supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona

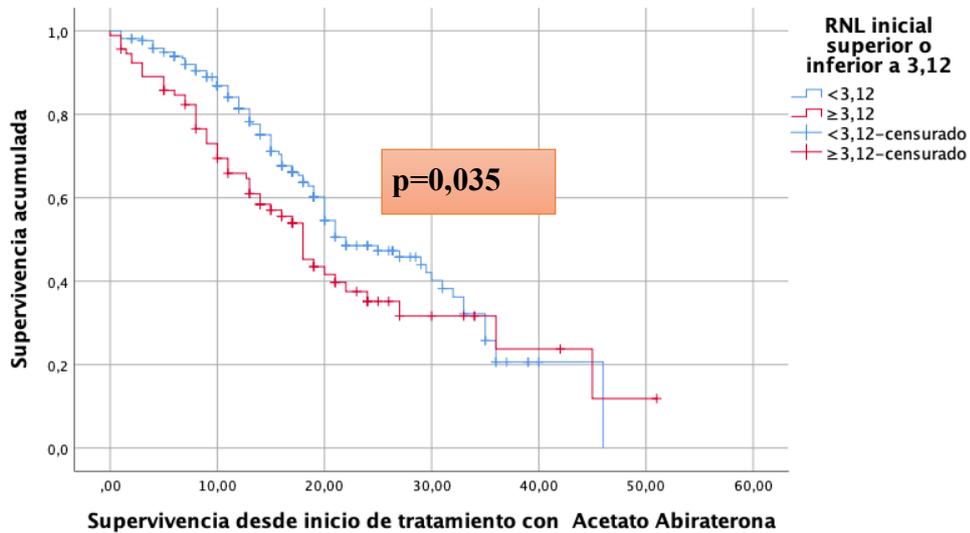


Figura 49. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), exitus y tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.

5.3. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS INICIAL COMO VARIABLE PRONÓSTICA SEGÚN EL PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO Y LA ADMINISTRACIÓN PREVIA O NO DE QUIMIOTERAPIA

Tras haber determinado un punto de corte del ratio neutrófilos-linfocitos inicial con valor pronóstico con tiempo libre de progresión y supervivencia global, se propone analizar el valor pronóstico de este punto de corte dividiendo a los pacientes en dos grupos según hubieran recibido tratamiento con docetaxel previamente o no.

Para ello, se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y análisis de regresión de cox tomando como variables dependientes las variables "Exitus" (Sí/No) y "Progresión" (Si/No) y como variable independiente a cada uno de los grupos resultantes de la dicotomización de la serie (ratio inicial superior o inferior a 3,12). Se obtuvieron curvas de supervivencia desde el análisis de Kaplan-Meier y se complementó con un modelo de regresión de cox. Como variables temporales, se emplearon el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona para el análisis de supervivencia libre de progresión y el tiempo de supervivencia desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona para el análisis de supervivencia.

Si valoramos bajo este punto de corte de forma independiente únicamente a los pacientes que hubieran recibido tratamiento con acetato de abiraterona y que hubieran estado previamente en tratamiento con docetaxel (n=78), observamos que no existió una asociación estadísticamente significativa en el tiempo de respuesta a abiraterona; $p=0,173$; $HR=1,48$; $IC95\%$ (0,84-2,63) pero si en cuanto a la valoración de supervivencia global; $p=0,006$; $HR= 2,16$; $IC 95\%$ (1,27-3,75) según el punto de corte de ratio neutrófilos-linfocitos inicial superior o inferior a 3,12. De este modo, en aquellos pacientes de la serie que presentaban un ratio neutrófilos-linfocitos inicial superior a 3,12 y que hubieran recibido previamente docetaxel, presentaban un aumento de la velocidad de

fallecimiento de un 116% superior respecto al grupo de pacientes con un RNL inicial inferior a 3,12.

En la figura 50 y 51 se presentan las curvas de Kaplan-Meier según los grupos propuestos en función del tiempo de respuesta a acetato de abiraterona y progresión así como el tiempo de supervivencia global y mortalidad para los pacientes que hubieran estado en tratamiento previo con docetaxel respectivamente.

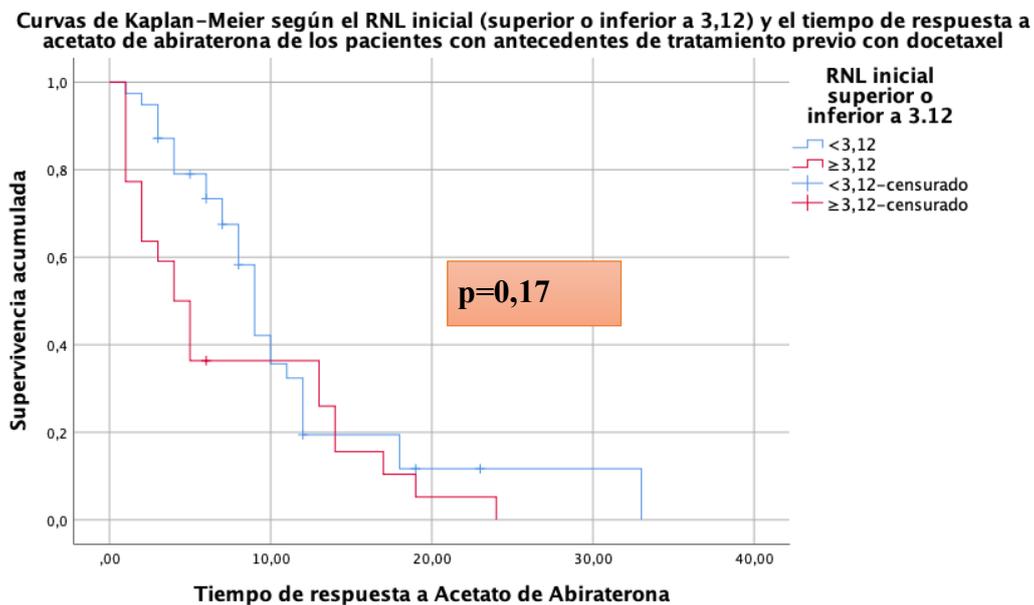


Figura 50. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), para progresión según el tiempo libre hasta progresión a acetato de abiraterona (pacientes con antecedentes de tratamiento con docetaxel).

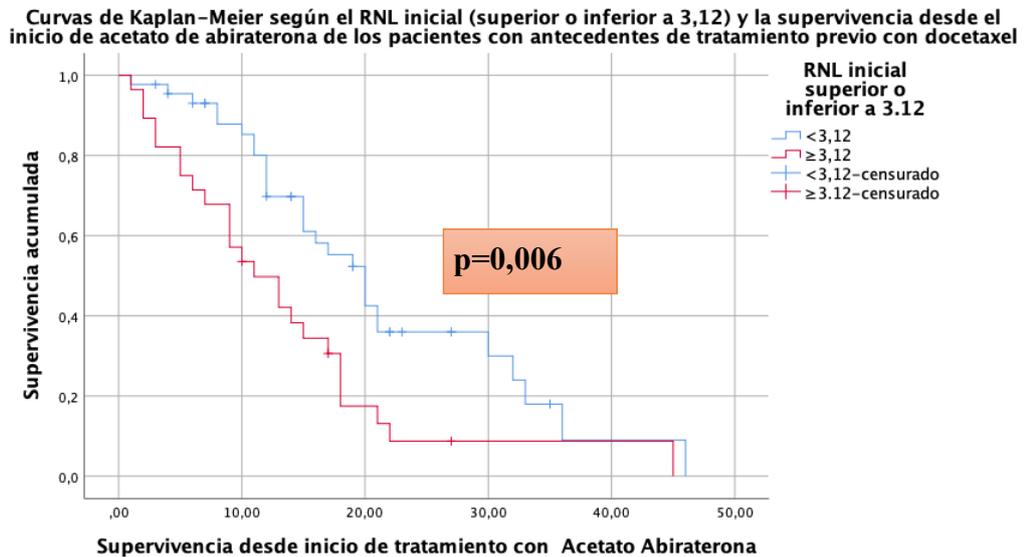


Figura 51. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), para exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (pacientes con antecedentes de tratamiento con docetaxel).

Si ahora valoramos de forma independiente únicamente a los pacientes que hubieran recibido tratamiento con acetato de abiraterona sin antecedentes previos de tratamiento con docetaxel ($n=276$), observamos que no existió una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona $p=0,121$; $HR=1,31$; $IC95\%$ (0,93-1,86) ni en el tiempo de supervivencia desde el inicio de abiraterona; $p=0,59$; $HR= 1,12$; $IC 95\%$ (0,72-1,76) según el punto de corte de ratio neutrófilos-linfocitos inicial superior o inferior a 3,12 y la posibilidad de progresar y fallecer respectivamente.

En la figura 52 se presentan las curvas de Kaplan-Meier según los grupos propuestos para los análisis de progresión en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona sin antecedentes previos de tratamiento con docetaxel.

En la figura 53 se presentan las curvas de Kaplan-Meier según los grupos propuestos para los análisis de supervivencia global en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona sin antecedentes previos de tratamiento con docetaxel.

Curvas de Kaplan-Meier según el RNL inicial (superior o inferior a 3,12); tiempo de respuesta a acetato de abiraterona y progresión (Sí/No) para los pacientes sin antecedentes de tratamiento previo con docetaxel

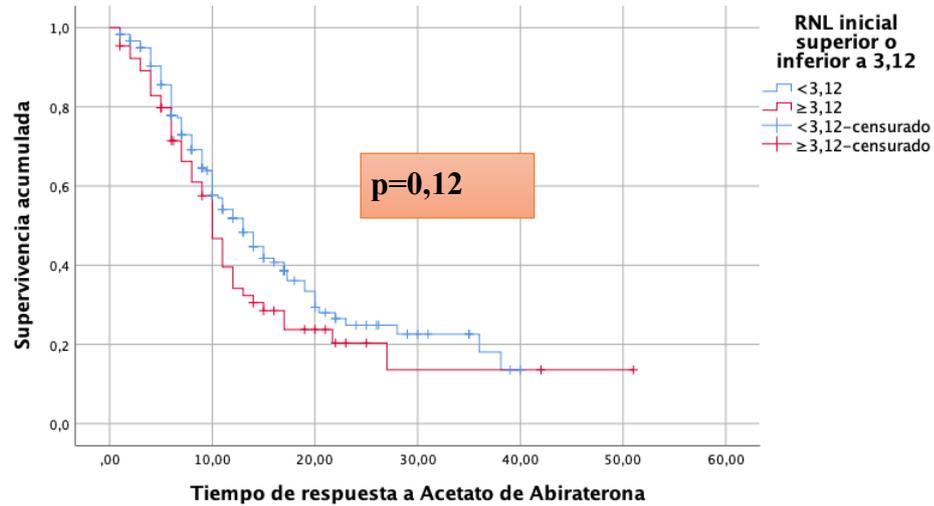


Figura 52. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), para progresión según el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona sin antecedentes de quimioterapia con docetaxel.

Curvas de Kaplan-Meier según el RNL inicial (superior o inferior a 3,12); tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona y éxito (Sí/No) para los pacientes sin antecedentes de tratamiento previo con docetaxel



Figura 53. Curvas de Kaplan-Meier según el ratio neutrófilos-linfocitos inicial dicotomizado (superior o inferior a 3,12), para éxito según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona para los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona sin antecedentes de quimioterapia con docetaxel.

Como resumen, se muestra en la tabla 56 cada uno de los resultados del análisis de regresión de cox según la presencia o no de tratamiento previo con docetaxel en función del punto de corte de RNL inicial de 3,12 tanto para tiempo de respuesta a abiraterona y tiempo de supervivencia.

Tabla 56. Resumen de resultados del análisis estadístico de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos inicial (superior o inferior a 3,12) para progresión y supervivencia global en función de los antecedentes o no de tratamiento con docetaxel.

	PROGRESIÓN	SUPERVIVENCIA
No antecedentes de quimioterapia	p=0,12 (HR=1,31; IC95% 0,93-1,86)	p=0,59 (HR=1,12; IC95% 0,72-1,76)
Antecedentes de quimioterapia	p=0,173 (HR=1,48; IC95% 0,84-2,63)	p=0,006 (HR=2,16; IC95% 1,27-3,75)

Como se puede ver, el análisis con punto de corte de ratio neutrófilos-linfocitos inicial superior o inferior a 3,12 ha sido capaz de mostrar una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de supervivencia global en los pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel pero no con tiempo de respuesta a abiraterona. Del mismo modo, en los pacientes que recibían abiraterona sin haber recibido previamente quimioterapia, este punto de corte al inicio del tratamiento no se mostró eficaz como posible biomarcador asociado ni con supervivencia global ni con tiempo de respuesta hasta la progresión.

5.4. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN COMO POSIBLE VARIABLE ASOCIADA CON MORTALIDAD

Al igual que el análisis previo, también se ha considerado oportuno valorar el posible valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión al acetato de abiraterona principalmente como variable de interés en su posible asociación con mortalidad. Para este análisis, solo resultan válidos los pacientes de la serie en los que se ha observado progresión (n=237) pero en los que además estuviera registrado el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (n=199) y tuvieran registrado a su vez la supervivencia desde la progresión a abiraterona hasta el último seguimiento (n=173).

Para ello, se ha realizado un análisis de regresión de cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente el valor del ratio neutrófilos-linfocitos reflejado en el momento de la progresión (entendido como variable continua). Como variable temporal para el análisis, se utilizó la supervivencia desde la progresión a abiraterona hasta el último seguimiento.

El análisis de regresión de cox realizado sobre la serie global, mostró que el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión a acetato de abiraterona (entendido como variable continua), no mostró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad; $p=0,096$; $HR=1,03$; $IC\ 95\% (0,99-1,07)$. Estos resultados son expuestos en la tabla 57 expuesta a continuación.

Tabla 57. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en la progresión a acetato de abiraterona (entendida como variable continua), exitus y tiempo de supervivencia desde la progresión hasta el último seguimiento (toda la serie).

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cociente neutrófilos /linfocitos al final del tratamiento (a la progresión)	,033	,020	2,768	1	,096	1,034	,994	1,075

Al igual que en análisis previos, se ha querido valorar el posible valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión en relación con el fallecimiento, diferenciando a los pacientes según hubieran recibido tratamiento previo con quimioterapia o no.

De este modo, centrándonos ahora en los pacientes con progresión registrada al acetato de abiraterona sin antecedentes de tratamiento previo con quimioterapia (172 de los 278 pacientes) y que estuviera registrado tanto el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión como la supervivencia desde la progresión a abiraterona hasta el último seguimiento (117 de los 172), se pudo observar que en esta subpoblación, tampoco existió una asociación estadísticamente significativa entre el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (entendida como variable continua) con el fallecimiento; $p=0,287$; $HR=1,02$; $IC\ 95\%(0,97-1,07)$. Estos resultados son expuestos en la tabla 58 mostrada a continuación.

Tabla 58. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en la progresión a acetato de abiraterona (entendida como variable continua), exitus y tiempo de supervivencia desde la progresión hasta el último seguimiento (sólo pacientes sin antecedentes de tratamiento con docetaxel).

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cociente neutrófilos /linfocitos al final del tratamiento (a la progresión)	,026	,024	1,133	1	,287	1,026	,979	1,075

Al analizar únicamente a los pacientes con progresión registrada al acetato de abiraterona con antecedentes de tratamiento previo con quimioterapia con docetaxel (65 de los 78 pacientes) y en los estaba registrado el ratio neutrófilos-linfocitos al momento de la progresión (48 de los 65 casos con progresión), se pudo observar una asociación estadísticamente significativa entre el valor del ratio neutrófilos-linfocitos (entendida como variable continua) y fallecimiento; $p=0,035$; HR=1,131; IC 95% (1,009-1,268). Estos resultados son expuestos en la tabla 59.

Tabla 59. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en la progresión a acetato de abiraterona (entendida como variable continua), exitus y tiempo de supervivencia desde la progresión hasta el último seguimiento (sólo pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel).

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cociente neutrófilos /linfocitos al final del tratamiento (a la progresión)	,123	,058	4,449	1	,035	1,131	1,009	1,268

5.4.1. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN COMO VARIABLE ASOCIADA CON MORTALIDAD SEGÚN LOS PUNTOS DE CORTE ESTABLECIDOS

Habiendo valorado previamente la asociación del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión con mortalidad (entendiendo el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión como variable continua), se ha decidido ahora estudiar su posible asociación con mortalidad pero en este caso decidiendo agrupar a los pacientes según el valor del ratio neutrófilos-linfocitos empleado en los análisis previos. De este modo, aunque el punto de corte previo de ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior a 3,12 fue obtenido de los análisis de las curvas ROC e índice de youden desde los valores del ratio neutrófilos-linfocitos inicial, se ha tomado también este punto de corte en el análisis de la serie en los pacientes según el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión con el objetivo evitar tener múltiples puntos de corte diferentes en distinto momentos evolutivos de la enfermedad.

Del total de los pacientes válidos para este análisis (155 con registro tanto del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión así como supervivencia desde la progresión a acetato de abiraterona sobre los 237 pacientes que progresaron durante el seguimiento), 83 pacientes presentaban un ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión $< 3,12$ (53,55%) frente a 72 pacientes que tenían un ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión $\geq 3,12$ (46,45%). Se agruparon a los pacientes en los dos grupos anteriormente propuestos según hubieran recibido tratamiento previo con quimioterapia o no.

Para el análisis se ha realizado un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y test de log-rank. Se ha tomado como variable dependiente la variable exitus (Sí/No) y como variable independiente a cada uno de los grupos de según el ratio neutrófilos-linfocitos a la progresión (superior o inferior a 3,12) entendida como variable dicotómica. Como variable temporal para el análisis,

se utilizó la supervivencia desde la progresión a abiraterona hasta el último seguimiento.

Tras analizar a todos los pacientes con registro de ratio neutrófilos linfocitos en el momento de la progresión bajo este punto de corte y con tiempo de supervivencia registrada, se pudo observar que el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (superior o inferior a 3,12) y la mortalidad no mostró una asociación estadísticamente significativa en el total de la serie aunque si una tendencia hacia la asociación ($X^2=3,765$; test log-rank con $p=0,052$). Las curvas de Kaplan-Meier según los grupos propuestos se expone en la figura 54.

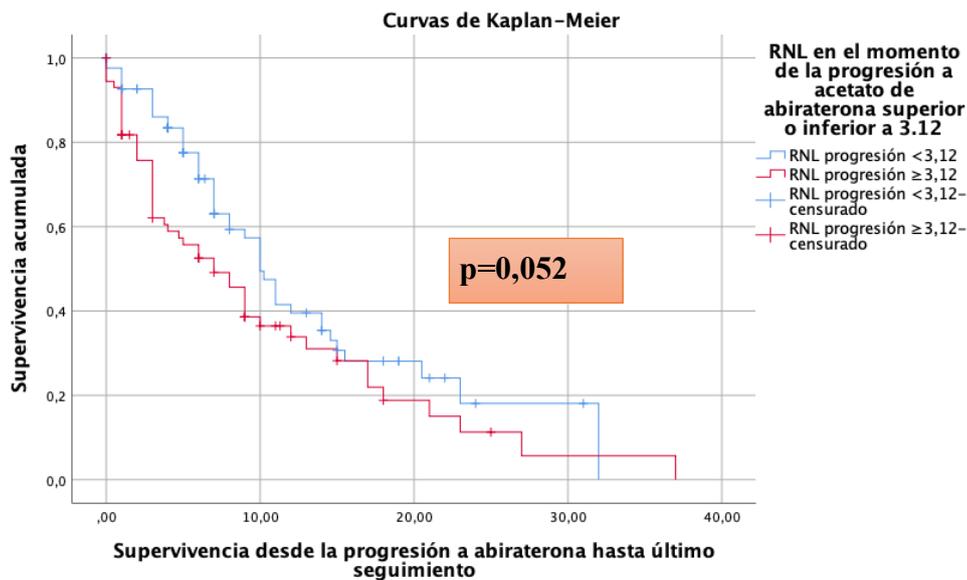


Figura 54. Curvas de Kaplan-Meier según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (superior o inferior a 3,12) y mortalidad sobre el total de la serie.

Al analizar cada uno de los grupos según la administración de quimioterapia previa o no, valorando únicamente a los pacientes sin antecedentes de tratamiento con quimioterapia previa con docetaxel, fueron válidos 107 pacientes de este subgrupo (57,4% con RNL a la progresión inferior

a 3,12 y 34,8% con RNL en el momento de la progresión superior a 3,12). En este caso, el RNL en el momento de la progresión según el punto de corte propuesto (superior o inferior a 3,12) y fallecimiento en los pacientes sin antecedentes de tratamiento previo con docetaxel, tampoco mostró una asociación estadísticamente significativa aunque si una tendencia evidente ($X^2=3,749$; test log-rank con $p=0,053$). Las curvas de Kaplan-Meier según los grupos propuestos se exponen en la figura 55 expuesta a continuación.

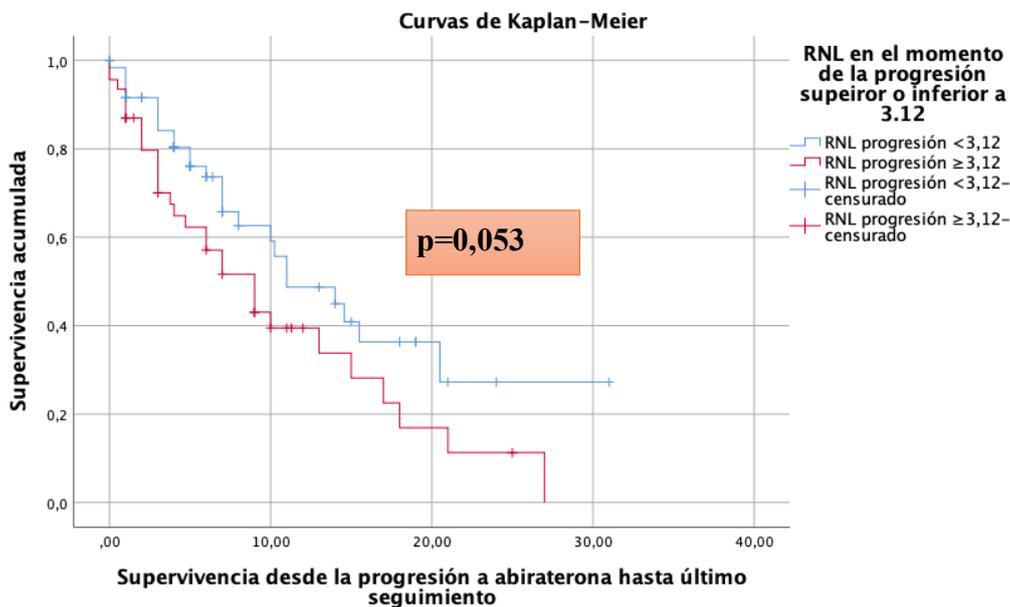


Figura 55. Curvas de Kaplan-Meier según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (superior o inferior a 3,12) y exitus sobre los pacientes sin antecedentes de tratamiento previo con docetaxel.

Si ahora se realiza el mismo análisis en el grupo de pacientes que progresaban a abiraterona y en los que habían recibido previamente tratamiento con quimioterapia y que presentaban registro tanto del valor del ratio en el momento de la progresión y supervivencia desde la progresión a abiraterona, fueron válidos 48 pacientes. De éstos 22 presentaban un ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión inferior a 3,12 mientras que 26 presentaban un valor superior. El análisis estadístico no fue capaz de mostrar una asociación estadísticamente significativa entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión según los grupos propuestos con

mortalidad ($X^2=0,43$; test log-rank con $p=0,512$). Las curvas de Kaplan-Meier según los grupos propuestos se exponen en la figura 56.

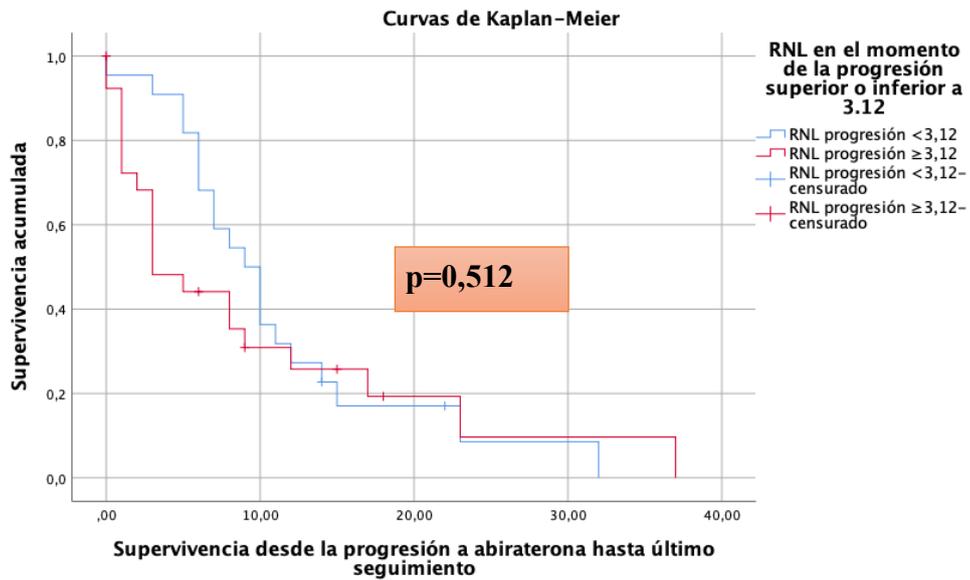


Figura 56. Curvas de Kaplan-Meier según el valor de ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (superior o inferior a 3,12) y exitus sobre los pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel.

5.4.2. ANÁLISIS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN COMO VARIABLE ASOCIADA CON MORTALIDAD SEGÚN EL TIPO DE PROGRESIÓN

En este análisis se valora la asociación entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión y mortalidad pero diferenciando en función del tipo de progresión registrada (bioquímica, clínica, radiológica ósea o radiológica de partes blandas).

Sobre el total de la serie analizada, un total de 237 casos presentaron progresión a acetato de abiraterona hasta la fecha del análisis. De entre los diferentes tipos de progresión a acetato de abiraterona propuestos, el más común fue la progresión bioquímica en el 49,78% de la serie (n=118), seguida en orden por la progresión radiológica ósea y de partes blandas en el 26,58% (n=63) y 12,65% (n=30) de la serie respectivamente. La progresión clínica supuso un 9,7% de los casos registrados de progresión (n=23).

5.4.2.1 RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN, EN CASO DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA, COMO VARIABLE ASOCIADA CON MORTALIDAD

Para los siguientes apartados, se ha realizado un análisis de regresión de cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente el valor del ratio neutrófilos-linfocitos reflejado en el momento de la progresión (entendido como variable continua y posteriormente según el punto de corte empleado en análisis previos). Como variable temporal de supervivencia, se ha tomado la supervivencia registrada desde la progresión a abiraterona hasta el último seguimiento o fallecimiento. Se ha realizado análisis por separado en caso de progresión bioquímica sobre el total de la serie y posteriormente diferenciando según hubieran recibido o no tratamiento con quimioterapia previa.

De los 118 casos con evidencia de progresión bioquímica al acetato de abiraterona, existieron 19 casos en los que no estaban reflejados el valor del ratio en el momento de la progresión y 30 en los que no existían datos de supervivencia desde la progresión a acetato de abiraterona hasta el último seguimiento por lo que finalmente, solo han sido válidos para este subanálisis 80 de los 118 pacientes con evidencia de progresión bioquímica.

El análisis de regresión de cox, mostró que el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión a abiraterona y entendida como variable continua, no mostró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad en caso de progresión bioquímica sobre el total de la serie; $p=0,357$; $HR=0,966$; $IC\ 95\%(0,89-1,03)$.

Al valorar la asociación entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión, solo en caso de progresión bioquímica y según el punto de corte establecido en la serie (superior o inferior a 3,12) en su posible asociación con mortalidad, se objetivó que el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión y según los grupos propuestos, no mostraba una asociación estadísticamente significativa con mortalidad; $p=0,246$; $HR=1,375$; $IC\ 95\%(0,803-2,354)$.

Habiendo visto estos hallazgos, se ha querido explorar su posible asociación pronóstica diferenciando a los pacientes según hubieran recibido previamente tratamiento o no con quimioterapia.

Como se ha comentado previamente, han resultado válidos para este análisis un total de 80 de los 118 casos con evidencia de progresión bioquímica al acetato de abiraterona y existencia de valor registrado tanto en el ratio neutrófilos linfocitos en el momento de la progresión así como tiempo de supervivencia desde la progresión a abiraterona. De éstos, un total de 31 habían recibido tratamiento previo con docetaxel previo al tratamiento con abiraterona y 49 no tenían antecedentes de administración previa de quimioterapia.

Realizando un subanálisis solo de los pacientes sin antecedentes de quimioterapia (n=49), se ha podido observar que el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión y entendido como variable continua, tampoco mostró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad en los pacientes que presentaran progresión bioquímica a acetato de abiraterona; $p=0,462$; $HR=0,96$; $IC\ 95\%(0,885-1,057)$. Al diferenciar a los pacientes en los grupos según el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión propuestos (superior o inferior a 3,12), tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en esta subpoblación; $p=0,134$; $HR=1,772$; $IC\ 95\% (0,839-3,743)$.

A continuación se ha realizado el mismo subanálisis pero solo en los pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel. Para este subanálisis contamos con un total de 31 pacientes. Se ha podido observar que el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión para los casos de progresión bioquímica y entendido como variable continua, tampoco mostró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad; $p=0,429$; $HR=1,071$; $IC\ 95\% (0,904-1,270)$ ni con los anteriores puntos de corte propuestos (superior o inferior a 3,12); $p=0,581$; $HR=1,24$; $IC\ 95\% (0,568-2,742)$.

5.4.2.2 RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN, EN CASO DE PROGRESIÓN RADIOLÓGICA ÓSEA, COMO VARIABLE ASOCIADA CON MORTALIDAD

Para los siguientes análisis, se ha realizado un análisis de regresión de cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente el valor del ratio neutrófilos linfocitos reflejado en el momento de la progresión (entendido como variable continua y posteriormente según el punto de corte empleado en análisis previos).

Como variable temporal de supervivencia, se ha tomado la supervivencia registrada desde la progresión a abiraterona hasta el último seguimiento o fallecimiento. Se ha realizado análisis por separado solo en caso de evidencia de progresión radiológica ósea sobre el total de la serie y posteriormente diferenciando según hubieran recibido o no tratamiento con quimioterapia previamente.

De los 63 casos con evidencia de progresión radiológica ósea al acetato de abiraterona durante el seguimiento, existieron 11 casos en los que no estaban reflejados el valor del RNL en el momento de la progresión y 19 sin registro de tiempo de supervivencia desde la progresión a abiraterona. Finalmente han sido válidos para este subanálisis 37 pacientes.

El análisis ha mostrado que el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (entendida como variable continua) mostró asociación estadísticamente significativa con mortalidad en caso de progresión ósea en el total de la serie ($p=0,008$; $HR=1,080$; IC 95% (1,020-1,143)). Este mismo análisis y según los grupos propuestos anteriormente (ratio en el momento de la progresión superior o inferior a 3,12) no mostró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad ($p=0,682$; $HR=1,199$; IC 95%

(0,504-2,853). Por tanto, el análisis ha mostrado que existe un aumento del riesgo de fallecer del 8% superior por cada aumento de unidad en el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión para los pacientes en los que hubieran presentado progresión radiológica ósea. Estos resultados son expuestos en la tabla 60 a continuación.

Tabla 60. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (entendida como variable continua) y exitus según el tiempo de supervivencia desde el momento de la progresión a abiraterona; análisis de los pacientes con evidencia de progresión radiológica ósea al acetato de abiraterona.

	B	Error estándar	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Ratio neutrófilos-linfocitos al final del tratamiento (a la progresión) y entendida como variable continua con progresión radiológica ósea	,077	,029	7,030	1	,008	1,080	1,020	1,143

Al igual que en el análisis previo, se ha querido evaluar la rentabilidad del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión radiológica según los antecedentes de administración previa de quimioterapia con docetaxel. Del total de los 37 casos válidos para el análisis, 7 habían recibido docetaxel previa a la administración de acetato de abiraterona y 30 abiraterona sin quimioterapia previa con docetaxel.

Analizando en este caso solo al subgrupo de pacientes sin antecedentes de tratamiento previo con quimioterapia (n=30), se observó una asociación estadísticamente significativa entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión y entendida como variable continua, con mortalidad en caso de pacientes con progresión radiológica ósea $p=0,03$; HR=1,085; IC 95% (1,008-1,168). Sin embargo, este mismo análisis según los grupos del ratio neutrófilos-linfocitos propuesto (superior o inferior a 3,12), no mostró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad; $p=0,849$; HR=1,101; IC95%(0,407-2,979). Por tanto, el análisis ha mostrado que existe un aumento del riesgo de fallecer del 8,5% superior por cada aumento en cada unidad del

valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión para los pacientes en los que hubieran presentado progresión radiológica ósea al acetato de abiraterona sin antecedentes de tratamiento previo con docetaxel. Estos resultados son expuestos en la tabla 61 expuesta a continuación.

Tabla 61. Análisis de regresión de cox entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión (entendida como variable continua) y exitus según el tiempo de supervivencia desde el momento de la progresión a abiraterona; análisis de los pacientes con evidencia de progresión radiológica ósea al acetato de abiraterona sin antecedentes previos de tratamiento con docetaxel.

	B	Error estándar	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Ratio neutrófilos-linfocitos al final del tratamiento (a la progresión), entendida como variable continua en pacientes sin antecedentes de quimioterapia y progresión radiológica ósea	,082	,038	4,717	1	,030	1,085	1,,008	1,168

En el análisis del subgrupo de pacientes con progresión radiológica ósea a abiraterona y antecedentes de tratamiento previo con quimioterapia (n=7), no se pudo observar una asociación estadísticamente significativa entre el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión con mortalidad considerando ésta como variable continua; $p=0,168$; HR=2,182; IC 95% (0,719-6,622) ni por los grupos propuestos (superior o inferior a 3,12); $p=0,504$ aunque la muestra ha resultado muy escasa para su valoración.

5.4.2.3 RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN EN CASO DE PROGRESIÓN RADIOLÓGICA VISCERAL COMO VARIABLE ASOCIADA CON MORTALIDAD

Para los siguientes análisis, se ha realizado un análisis de regresión de cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente el valor del ratio neutrófilos linfocitos reflejado en el momento de la progresión radiológica visceral (entendido como variable continua y posteriormente según el punto de corte empleado en análisis previos). Como variable temporal de supervivencia, se ha tomado la supervivencia registrada desde la progresión a abiraterona hasta el último seguimiento o fallecimiento. Se ha realizado análisis por separado solo en caso de evidencia de progresión radiológica visceral sobre el total de la serie. No se propone subanálisis según la administración previa o no de quimioterapia dado la escasa representación de pacientes dentro de este grupo.

De los 30 casos con evidencia de progresión radiológica visceral al acetato de abiraterona durante el seguimiento, existieron 2 casos en los que no estaban reflejados el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión en caso de progresión radiológica visceral y 4 sin registro del tiempo de supervivencia desde el momento de la progresión a abiraterona por lo que solo han sido válidos para este subanálisis finalmente 25 pacientes. De este modo, el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión radiológica visceral (entendida como variable continua) no mostró asociación estadísticamente significativa con mortalidad en el total de la serie; $p=0,11$; $HR=1,338$; $IC\ 95\% (0,930-1,192)$. Este mismo análisis, al igual que en los modelos previos ha sido también realizado según los grupos de ratio propuesto (superior o inferior a 3,12) no objetivando tampoco una asociación estadísticamente significativa con mortalidad; $p=0,405$; $HR=1,757$; $IC\ 95\% (0,466-6,625)$. Dada la escasa representación de pacientes en este subgrupo ($n=25$), se ha considerado que un nuevo subanálisis según los antecedentes de

la presencia o ausencia de antecedentes de tratamientos previos con docetaxel, resultaría poco representativo para llegar a resultados con valor significativo real.

5.4.2.4 RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN EN CASO DE PROGRESIÓN CLÍNICA COMO VARIABLE ASOCIADA CON MORTALIDAD

Para los siguientes análisis, se ha realizado un análisis de regresión de cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente el valor del ratio neutrófilos-linfocitos reflejado en el momento de la progresión clínica (entendido como variable continua y posteriormente según el punto de corte empleado en análisis previos). Como variable temporal de supervivencia, se ha tomado la supervivencia registrada desde la progresión a abiraterona hasta el último seguimiento o fallecimiento. Se ha realizado análisis solo para el total de la serie por lo que no se propone más subanálisis según la administración previa o no de quimioterapia dado la escasa representación de pacientes presente en este subgrupo.

De los 23 casos con evidencia de progresión clínica al acetato de abiraterona durante el seguimiento, existieron 9 sin registro de la supervivencia desde la progresión a abiraterona por lo que solo han sido válidos para este subanálisis 14 pacientes. De éstos 14 pacientes con progresión clínica, 5 habían recibido previamente tratamiento con docetaxel y 9 tratamiento directo con acetato de abiraterona a la evidencia de entrada en resistencia a la castración. El análisis mostró que el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión clínica (entendida como variable continua) no mostró asociación estadísticamente significativa con mortalidad en el total de la serie; $p=0,84$; $HR=1,046$; $IC\ 95\% (0,675-1,622)$. Este mismo análisis, al igual que en los modelos previos, también ha sido también realizado según los grupos del propuestos (ratio superior o inferior a 3,12). En esta caso, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su posible asociación

con mortalidad; $p=0,325$; $HR=2,02$; IC 95% (0,497-8,238). Al igual que en el caso del subanálisis de progresión radiológica visceral, se ha decidido no realizar nuevos subanálisis en función de la posible administración previa de quimioterapia dada la escasa representación numérica de este subgrupo.

5.5. VALOR PRONÓSTICO DE LOS CAMBIOS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

El valor pronóstico del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento (antes de objetivar progresión) respecto al valor de ratio neutrófilos-linfocitos basal o inicial, ha sido estudiado como uno de los objetivos secundarios del trabajo. De este modo se ha analizado si el aumento o la disminución del ratio durante el tratamiento con acetato de abiraterona puede tener algún valor pronóstico con la supervivencia global y supervivencia libre de progresión como posible biomarcador subrogado de ausencia de respuesta a abiraterona.

Partiendo sobre el total de los 365 pacientes de la serie, el valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento fue registrado en 300 pacientes. Como se ha expuesto previamente el valor medio de ratio neutrófilos-linfocitos en los pacientes con CRPCm medidos al inicio del tratamiento fue de 2,87 con una desviación estándar de 2,07. Se ha analizado el valorar pronóstico del cambio existente en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento o en respuesta al tratamiento respecto al valor de ratio neutrófilos-linfocitos inicial. Dado que el tratamiento con acetato de abiraterona estaba asociado a prednisona y esto pudiera aumentar en parte el recuento de neutrófilos durante el seguimiento y consecuentemente aumentar el valor del ratio neutrófilos-linfocitos, se ha considerado oportuno evaluar como un posible cambio con trascendencia clínica aquel que haya supuesto durante el seguimiento un cambio en magnitud superior a una desviación estándar de la media del registro respecto al valor de ratio neutrófilos-linfocitos inicial (incremento o disminución del RNL de más de 2,07 respecto al RNL inicial).

5.5.1 VALOR PRONÓSTICO DE LOS CAMBIOS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON SUPERVIVENCIA GLOBAL

Se ha realizado un análisis dicotomizando a los pacientes de la serie en dos grupos en función de si hubieran presentado un cambio en el valor de ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superior o inferior a una desviación estándar vs cambio no superior a una desviación estándar respecto al valor inicial. Sobre el total de los 300 pacientes con registro de ambos valores del ratio, se excluyeron del análisis aquellos con un seguimiento inferior a un mes, siendo válidos para el análisis 265 pacientes. De éstos, 46 (17,36%) habían presentado cambios del ratio a lo largo del seguimiento de más de una desviación estándar de la media del registro frente a 219 (82,64%) que presentaron cambios inferiores a una desviación estándar de la media del registro en comparación con el valor del ratio inicial. Se ha evaluado la posible asociación entre estos cambios y su asociación con la supervivencia a través de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y test de log-rank y representación gráfica de las curvas de supervivencia para cada uno de los dos grupos propuestos. Se ha realizado del mismo modo una análisis de regresión de Cox y cálculo de la hazard ratio para cada uno de los grupos. Se ha tomado como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente a cada uno de los grupos resultantes de la dicotomización de la serie según el cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superior o inferior a una desviación estándar respecto al ratio neutrófilos-linfocitos inicial (cambios de más de 1 DE respecto al RNL inicial o cambio inferior a 1 DE respecto al RNL inicial). Como variables temporal de supervivencia, se ha tomado la supervivencia registrada desde el inicio de acetato de abiraterona en la serie. La frecuencia de distribución y valores medios de supervivencia estimada según los subgrupos propuestos se exponen a continuación en las tabla 62.

Tabla 62. Análisis de Kaplan-Meier con estimadores de supervivencia según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos propuesto (cambios durante el seguimiento superior a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial Vs cambios inferiores a una desviación estándar respecto al valor inicial).

	Estimación	Media		
		Desv. estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Cambio de más de 1 DE de la media en el RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial	19,968	2,127	15,800	24,136
Cambio inferior a 1 DE de la media en el RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial	27,259	1,382	24,550	29,967

El análisis de regresión de cox mostró que existe una asociación estadísticamente significativa cuando se observan cambios del RNL durante el tratamiento mayores a una desviación estándar de la media del registro en comparación con el valor del RNL inicial y la supervivencia global frente a aquellos en los que se observó un cambio inferior a una desviación estándar de la media; $p=0,008$; $HR=1,805$; $IC95\%$ (1,164-2,799). De este modo, se ha observado que los pacientes de la serie han presentado un aumento de la velocidad de fallecimiento de un 80,5% superior en caso de objetivar cambios del ratio neutrófilos-linfocitos en magnitud superiores a 2,07 respecto al valor inicial a lo largo del seguimiento y antes de la existencia de progresión (cambios mayores a una desviación estándar de la media del RNL inicial del registro, entre los que se incluye aumento o disminución en más de una desviación estándar). Las curvas de Kaplan-Meier y resultados de los test se muestran a continuación en la figura 57 y tabla 63.

Curvas de supervivencia del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según los grupos propuestos

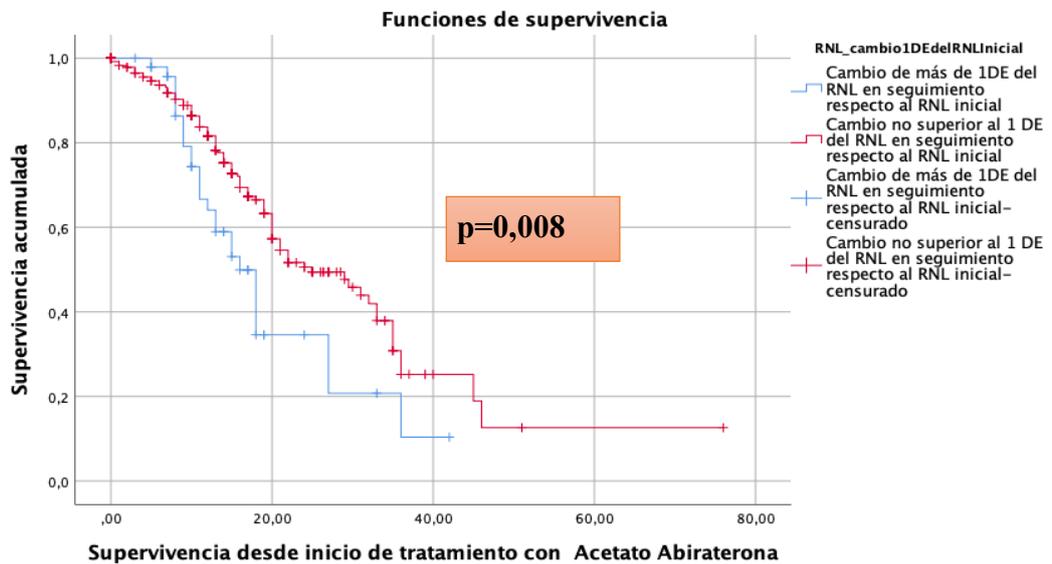


Figura 57. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial.

Tabla 63. Análisis de regresión de cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores o inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cambio del RNL durante el seguimiento superior o inferior a 1DE respecto al RNL Inicial	,591	,224	6,962	1	,008	1,805	1,164	2,799

Ante estos hallazgos, se ha analizado el valor pronóstico por separado del “aumento en más de una desviación estándar de la media” frente a “disminución en más de una desviación estándar de la media” frente a “cambios de menos de una desviación estándar de la media” para valorar su posible asociación con la supervivencia global desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona.

Para el análisis, se ha realizado una regresión de cox tomando como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente cada uno de los grupos propuestos según el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento (Aumento en más de 1 DE / Disminución en más de 1 DE / Cambio inferior a 1 DE). Para el análisis de regresión se ha empleado el tiempo de supervivencia registrado en meses desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona. La distribución de los pacientes según cada uno de los grupos propuestos para este análisis fue 16 con un cambio con disminución del ratio de más de una desviación estándar respecto al valor inicial (6%) , 30 con cambio con aumento de más de una desviación estándar de la media respecto al valor del ratio inicial (11,3%).

El análisis de regresión de cox según en el modelo propuesto, también evidenció una asociación estadísticamente significativa con supervivencia global para los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona ($p=0,024$). Como grupo de referencia comparador se empleó el grupo con cambio inferior a una desviación estándar. Tras analizar cada uno de los grupos, solo se ha observado una asociación estadísticamente significativa con valor pronóstico desfavorable con el hecho de haber aumentado en más de una desviación estándar el valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento respecto al valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial; $p=0,009$; $HR=1,94$; $IC95\%$ (1,18-3,20). El grupo en el que se observó una disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento de más de una desviación estándar de la media, no mostró una asociación estadísticamente significativa con peores pronósticos de supervivencia, aunque se debe subrayar la escasa representación de pacientes en este grupo ($n=16$). En la tabla 64, se muestran los resultados del análisis de regresión de cox según los grupos propuestos. La figura 58 muestra una curva de función de supervivencia según la supervivencia acumulada por cada uno de los grupos propuestos obtenida del análisis de regresión de cox.

Tabla 64. Análisis de regresión de cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento con aumento en más de una desviación estándar de la media / disminución de más de una desviación estándar de la media / cambios inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cambio del RNL durante el tratamiento mayor o menor a una desviación estándar (aumento / disminución / cambio inferior a una desviación estándar)			7,486	2	,024			
Cambio del RNL durante el tratamiento con DISMINUCIÓN de más de una Desviación estándar respecto al RNL inicial	,420	,371	1,281	1	,258	1,522	,735	3,152
Cambio del RNL durante el tratamiento con AUMENTO de más de una Desviación estándar respecto al RNL inicial	,676	,26	6,780	1	,009	1,967	1,182	3,273

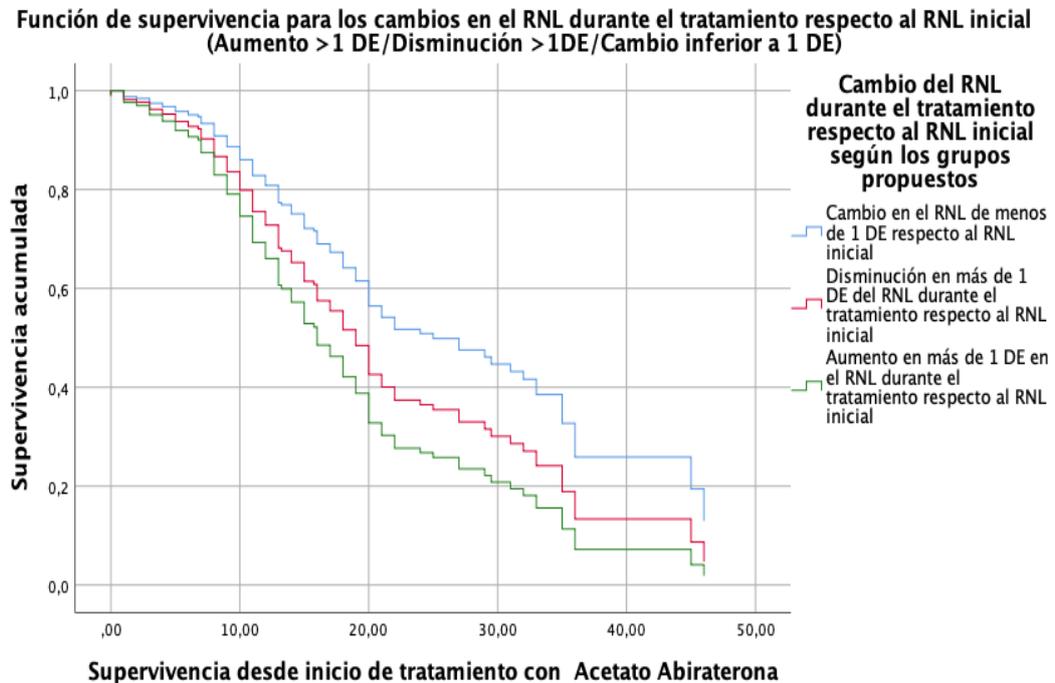


Figura 58. Curvas de supervivencia acumulada del análisis de regresión de cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento con aumento en más de una desviación estándar de la media / disminución de más de una desviación estándar de la media / cambios inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y exitus, según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.

A la luz de estos resultados, se ha querido también analizar el valor pronóstico del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento respecto al valor inicial pero entendido como un cambio en porcentaje del valor del ratio. Esto, a diferencia del modelo previo, resulta un valor propio de cada paciente y es proporcional al valor del ratio neutrófilos-linfocitos del inicio de tratamiento de cada individuo independientemente de que fuera un valor alto o bajo inicialmente. Dada la interferencias que puede jugar la adición de prednisona al tratamiento con acetato de abiraterona, se ha considerado como un cambio con trascendencia clínica a aquel que haya supuesto en cada paciente un cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento de más del 100% respecto al valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial previo al inicio de acetato de abiraterona con prednisona. Por ello, se procede a analizar si un cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento (antes de la

evidencia de progresión) superior al 100% respecto al valor inicial del ratio neutrófilos-linfocitos para cada paciente, puede tener una asociación con implicaciones en la supervivencia global durante el tratamiento con acetato de abiraterona.

Para este punto se ha realizado un análisis de Kaplan-Meier con obtención de curvas de supervivencia así como análisis de regresión de Cox y para cálculo de las HR. El cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento en más del 100% ha sido observado en 38 de pacientes (14,3%). Para el análisis, se ha tomado como variable dependiente la variable "Exitus" (Sí/No) y como variable independiente cada uno de los grupos propuestos según el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento "cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento en más del 100% respecto al valor inicial Vs cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento en menos del 100% respecto al valor inicial". Para el análisis de supervivencia, se ha empleado el tiempo de supervivencia registrado en meses desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona. A continuación se muestra en la tabla 65 la estimación de supervivencia media del análisis de Kaplan-Meier por cada uno de los grupos propuestos. La tabla 66 los resultados del análisis de cox. La figura 59 las curvas de supervivencia del modelo de Kaplan-Meier en el modelo propuesto.

Tabla 65. Estimación de supervivencia media obtenidos del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos propuesto (cambios durante el tratamiento superior al 100% respecto al valor inicial Vs cambios inferior al 100% al valor inicial).

	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Cambio del RNL durante el tratamiento inferior al 100% respecto al valor de RNL inicial	26,986	1,396	24,251	29,722
Cambio del RNL durante el tratamiento superior al 100% respecto al valor de RNL inicial	20,886	2,367	16,246	25,526
Global	26,120	1,239	23,619	28,545

Tabla 66. Análisis de regresión de cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores al 100% respecto al valor inicial y exitus según el tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cambio superior o inferior al 100% del RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial (cambio propio en cada paciente)	,471	,238	3,911	1	0,048	1,602	1,004	2,555

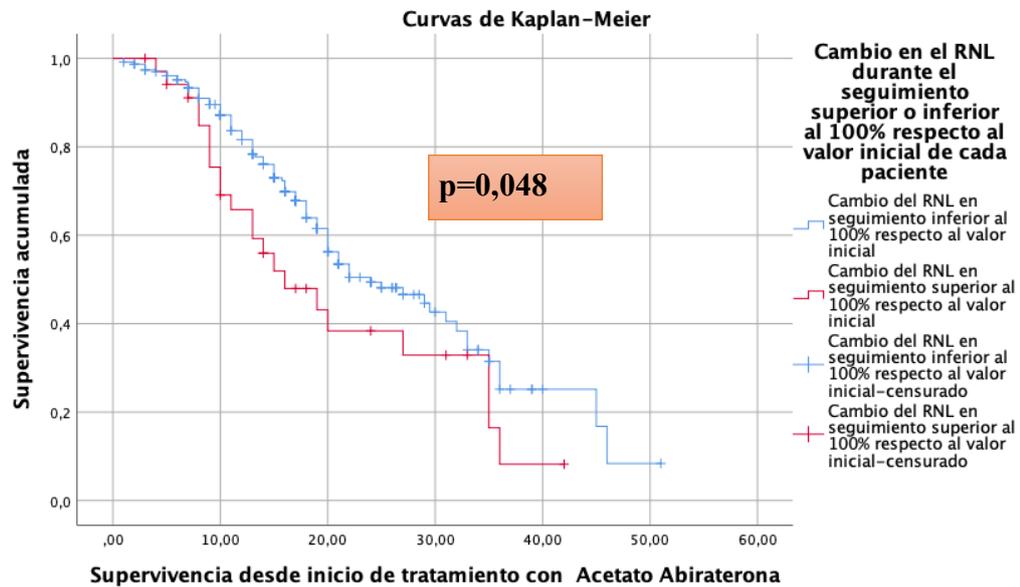


Figura 59. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en función de cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos superiores o inferiores al 100% respecto al valor inicial.

Como se puede observar, se observó una asociación estadísticamente significativa con el hecho de observar en cada paciente cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento por encima del 100% respecto al valor inicial (antes de acontecer progresión) en su asociación con el desarrollo de fallecimiento; $p=0,048$; $HR=1,602$; $IC95\%$ (1,004-2,555). De este modo, se observa un aumento de la velocidad de fallecimiento del 60,2% superior en los pacientes que presentan cambios en el valor del RNL durante el seguimiento superiores al 100% del valor inicial en comparación con los que presentan cambios de menor magnitud.

5.5.2. VALOR PRONÓSTICO DE LOS CAMBIOS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Habiendo valorado el valor pronóstico de los cambios sobre el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento respecto al valor del ratio inicial con supervivencia, también se ha procedido a realizar un análisis con el fin de valorar si estos cambios pueden estar asociados con menores tiempos hasta progresión a acetato de abiraterona. De los pacientes con registro de ambos valores del ratio a lo largo del seguimiento así como tiempo de respuesta a abiraterona registrado superior a un mes, fueron válidos 273 pacientes consecutivos para el presente análisis.

Se han formado dos grupos en función de si hubieran supuesto un cambio del valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superior o inferior a una desviación estándar frente a un cambio no superior a una desviación estándar de la media del registro con el objetivo de evaluar su posible asociación con supervivencia libre de progresión.

De este modo, existió un total de 51 pacientes con un cambio del ratio neutrófilos-linfocitos superior a una desviación estándar de la media durante el seguimiento respecto al valor inicial (18,7%); (38 con evidencia de progresión a fecha del análisis) y 222 con cambios inferiores en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (81,3%); (140 con evidencia de progresión a fecha del análisis). Para ello se ha realizado un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con representación gráfica de las curvas de supervivencia para cada uno de los dos grupos propuestos junto a un análisis de regresión de Cox y cálculo de la HR. Se ha tomado como variable dependiente la variable "Progresión" (Sí/No) y como variable independiente el cambio del ratio neutrófilos linfocitos durante el seguimiento superior o

inferior a una desviación estándar de la media del registro respecto al valor del ratio neutrófilos linfocitos inicial (cambios de más de una DE respecto al valor inicial o cambios inferiores a una DE respecto al valor del ratio inicial). Como variables temporal para el análisis de supervivencia, se ha tomado el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona registrada desde el inicio del tratamiento de cada paciente. En la tabla 67 se muestran la supervivencia libre de progresión estimada media para cada uno de los grupos propuestos del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y en la tabla 68 los resultados del análisis de regresión de cox. En la figura 60 se muestran las curvas de supervivencia para cada uno de los grupos.

Tabla 67. Estimación de tiempo de respuesta a acetato de abiraterona media obtenidos del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos propuesto (cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento de más de una desviación estándar de la media respecto al valor inicial Vs cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento no superiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial).

	Estimación	Desv. Error	Media Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Cambio de más de 1 DE del RNL en seguimiento respecto al RNL inicial	11,844	1,892	8,135	15,553
Cambio no superior al 1 DE del RNL en seguimiento respecto al RNL inicial	16,901	1,287	14,378	19,424
Global	16,1965	1,150	13,941	18,450

Tabla 68. Análisis de regresión de cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores o inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y progresión según el tiempo libre de progresión desde el inicio de acetato de abiraterona.

	B	SE	Wal d	df	Sig.	Exp(B))	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferio r	Superior
Cambio del RNL durante el seguimiento superior o inferior a 1DE respecto al RNL inicial	,48	,18	6,91	1	,009	1,621	1,131	2,323

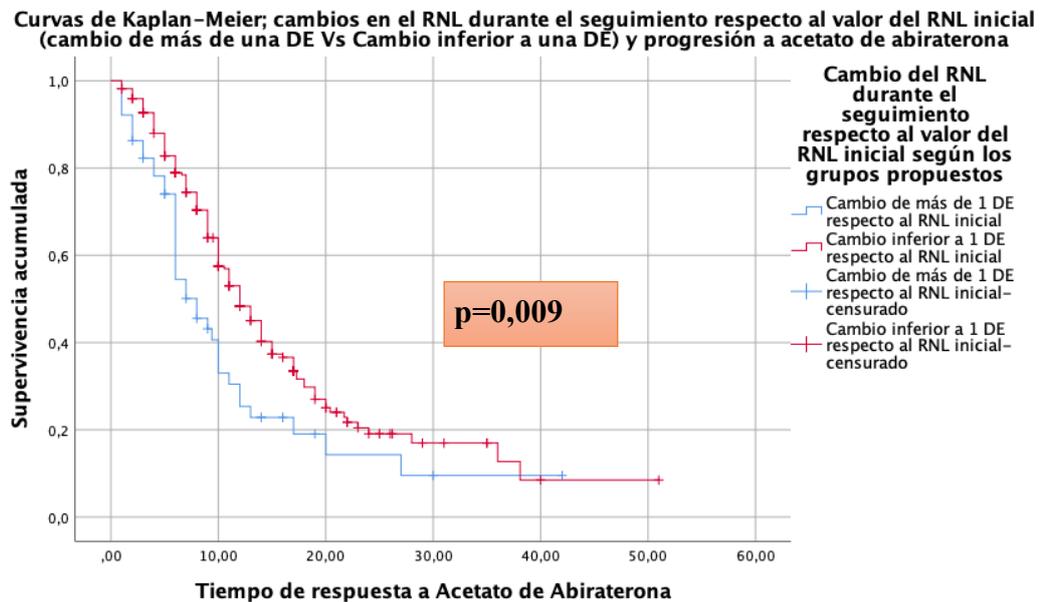


Figura 60. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos superiores o inferiores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial.

Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento superiores o inferiores a una desviación estándar de la media del registro respecto al valor del ratio inicial con supervivencia libre de progresión al tratamiento con acetato de abiraterona; $p=0,009$; $HR=1,62$; $IC95\%$ 1,13-2,32). De este modo, el análisis muestra que en el grupo de pacientes con un cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superior a una desviación estándar de la media, presentan una velocidad de progresión al acetato de abiraterona de un 62% superior en comparación con aquellos en los que no se objetivó un cambio durante el tratamiento superior a una desviación estándar de la media (cambios del ratio neutrófilos-linfocitos superiores a 2,07 respecto al valor inicial de cada paciente).

Al igual que lo anterior, se ha querido analizar el valor pronóstico por separado que puede representar el aumento en más de una desviación estándar, la disminución en más de una desviación estándar de la media o los

cambios de menos de una desviación estándar de la media sobre el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento con respecto al valor inicial y con posible asociación con tiempo de respuesta a acetato de abiraterona o tiempo libre de progresión. Para este análisis se ha realizado un análisis de regresión de cox tomando como variable dependiente la variable "Progresión" (Sí/No) y como variable independiente cada uno de los grupos propuestos según el cambio en el RNL durante el tratamiento (Aumento en más de 1 DE / Disminución en más de 1 DE / Cambio inferior a 1 DE). Para el análisis de regresión se ha empleado el tiempo de respuesta a abiraterona en meses registrado desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona para cada paciente con registro superior a un mes. La frecuencia de distribución por cada uno de los grupos mostró un total de 222 pacientes con cambios inferiores a 1 DE respecto al valor inicial ; 17 con disminución en más de 1 DE respecto al valor inicial y 34 con aumento de más de 1 DE respecto al valor inicial. Los resultados del análisis de regresión de cox se muestran en la tabla 69 expuesta a continuación.

Tabla 69. Análisis de regresión de cox entre cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento con aumento de más de una desviación estándar de la media respecto al valor inicial / cambios con disminución de más de una desviación estándar de la media respecto al valor inicial / cambios menores a una desviación estándar de la media respecto al valor inicial y progresión según el tiempo de progresión desde el inicio de acetato de abiraterona.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cambio del RNL durante el tratamiento mayor o menor a una desviación estándar (aumento/disminución/cambio inferior a una desviación estándar)			8,189	2	,017			
Cambio del RNL durante el tratamiento con DISMINUCIÓN de más de una Desviación estándar respecto al RNL inicial	,700	,280	6,204	1	,013	2,014	1,161	3,495
Cambio del RNL durante el tratamiento con AUMENTO de más de una Desviación estándar respecto al RNL inicial	,375	,222	2,856	1	,091	1,455	,942	2,247

Como se puede observar en el modelo propuesto de tres grupos, existe una asociación estadísticamente significativa en los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial con el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona según los grupos propuestos en el caso de observar durante el seguimiento una disminución del valor del ratio de más de una desviación estándar de la media del registro comparado con el valor inicial; $p=0,01$; $HR=2,01$; $IC95\%$ (1,16-3,49). Estos datos deben ser interpretados con cautela debido a la escasa representación en este grupo ($n=17$). Del mismo modo, en el caso de observar un aumento del valor del RNL durante el seguimiento de más de una desviación estándar de la media respecto al valor inicial, mostró una tendencia hacia la asociación que no fue estadísticamente significativa con peores tiempos de respuesta a acetato de abiraterona; $p=0,09$; $HR 1,45$; $IC95\%$ (0,94-2,24).

Por otra parte, se ha querido analizar el valor pronóstico del cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento respecto al valor inicial pero entendido como un cambio en porcentaje del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del tratamiento y propio de cada paciente. Al igual que en el modelo anterior, se ha considerado como un cambio con trascendencia clínica a aquel que haya supuesto un cambio del valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento de más del 100% respecto al valor inicial previo al inicio de acetato de abiraterona. Se analiza si un cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento (sin evidencia de progresión) superior o inferior al 100% respecto al valor inicial, puede tener una asociación con tiempo de respuesta a acetato de abiraterona.

Para este apartado, se ha realizado un análisis de regresión de Cox y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con obtención de curvas de supervivencia para cada una de los grupos propuestos. Para el análisis de los mismos 273 pacientes válidos con registro de ambos valores del ratio y así como tiempo de respuesta superior a un mes, se ha observado que 36 pacientes presentaron un cambio en el valor del RNL a lo largo del seguimiento superior al 100% (13,18% de los casos). Para el análisis, se ha tomando como variable

dependiente la variable “Progresión” (Sí/No) y como variable independiente cada uno de los grupos propuestos según el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento respecto al valor inicial (cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento en más del 100% respecto al valor inicial Vs cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento en menos del 100% respecto al valor inicial). Para el análisis de supervivencia se ha empleado como variable temporal el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona de cada paciente. Los resultados de estimadores de supervivencia del análisis del Kaplan-Meier según los grupos propuestos se muestran en la tabla 70 junto a los resultados del análisis de regresión de cox en la tabla 71. Las curvas de supervivencia para el modelo propuesto corresponden con la figura 61.

Tabla 70. Estimación media de supervivencia libre de progresión obtenida del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores al 100%).

	Media			
	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
Cambio del RNL durante el tratamiento inferior al 100% respecto al valor de RNL inicial	15,857	1,161	13,582	18,132
Cambio del RNL durante el tratamiento superior al 100% respecto al valor de RNL inicial	15,840	2,848	10,257	21,422

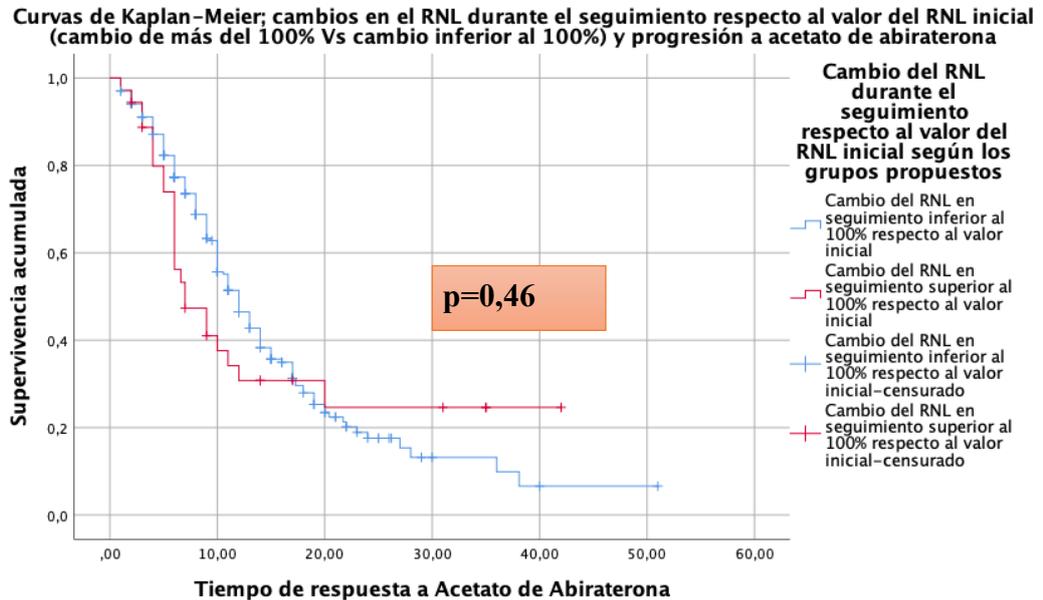


Figura 61. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores al 100%).

Tabla 71. Análisis de regresión de cox según los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores o inferiores al 100% respecto al valor inicial y progresión según el tiempo libre de progresión desde el inicio de acetato de abiraterona.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cambio del RNL durante el tratamiento superior o inferior al 100% respecto al RNL inicial	,163	,221	,547	1	,460	1,177	,764	1,815

Como se puede observar, no ha existido una asociación estadísticamente significativa entre el aumento superior o al 100% del RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial con peores tiempos de respuesta a acetato de abiraterona; $p=0,46$; $HR=1,17$; IC 95% (0,76-1,81).

5.5.3. VALOR PRONÓSTICO DE LOS CAMBIOS DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN. ANÁLISIS SEGÚN EL TIPO DE PROGRESIÓN REGISTRADO (BIOQUÍMICA/RADIOLÓGICA/CLÍNICA)

Según lo analizado previamente, el único modelo con implicación pronóstica estadísticamente significativa en su asociación con tiempo libre de progresión a acetato de abiraterona ha sido el de cambios durante el seguimiento del ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior a una desviación estándar de la media del registro frente a cambios inferiores a una desviación estándar. Se ha realizado un subanálisis en el que se valora la posible asociación entre los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento (superior o inferior a una DE de la media Vs cambios menores a una DE) según el tipo de progresión registrado (progresión bioquímica / radiológica / clínica). Se ha realizado un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con test de log-rank y desarrollo de curvas de supervivencia para cada uno de los tipos de progresión registrados. Se ha tomado como variable dependiente la variable "Progresión" (Sí/No) y como variable independiente cada uno de los grupos propuestos según el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial y sin evidencia de progresión (cambio en más de 1 DE Vs cambio inferior a 1 DE). Para el análisis de supervivencia se ha empleado el tiempo de respuesta a abiraterona registrado desde el inicio de tratamiento de cada paciente. Este análisis ha sido repetido según cada uno de los tipos de progresión registrados.

Se incluyeron en el análisis a 93 pacientes de los 118 con progresión bioquímica, que presentaban registro el RNL durante el seguimiento para poder ser comparado con el RNL inicial y tiempos de respuesta a abiraterona superiores a un mes. Se analizó el valor pronóstico del modelo propuesto previamente y su posible asociación con el tiempo de respuesta en tratamiento con abiraterona para estos pacientes. El análisis no mostró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cambios en el RNL durante

el seguimiento superiores o inferiores a 1 DE de la media respecto al valor inicial, con peores tiempos de respuesta a abiraterona ($X^2 = 1,280$; $p=0,258$). A continuación, en la tabla 72 se representan los estimadores de supervivencia libre de progresión de cada uno de los grupos según los resultados del análisis de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia de cada uno de los grupos se muestra en la figura 62.

Tabla 72. Estimación media de supervivencia libre de progresión obtenidas del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar). Análisis de casos de posterior progresión bioquímica.

	Estimación	Desv. Error	Media	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Cambio de más de 1DE del RNL en seguimiento respecto al RNL inicial	7,826	1,380	5,122	10,530
Cambio no superior al 1 DE del RNL en seguimiento respecto al RNL inicial	9,851	,705	8,468	11,233
Global	9,350	,634	8,108	10,592

Curvas de Kaplan-Meier; Progresión Bioquímica. Cambios del RNL durante el seguimiento respecto al valor de RNL inicial (cambio de más de una DE Vs cambio inferior a una DE) y progresión a acetato de abiraterona

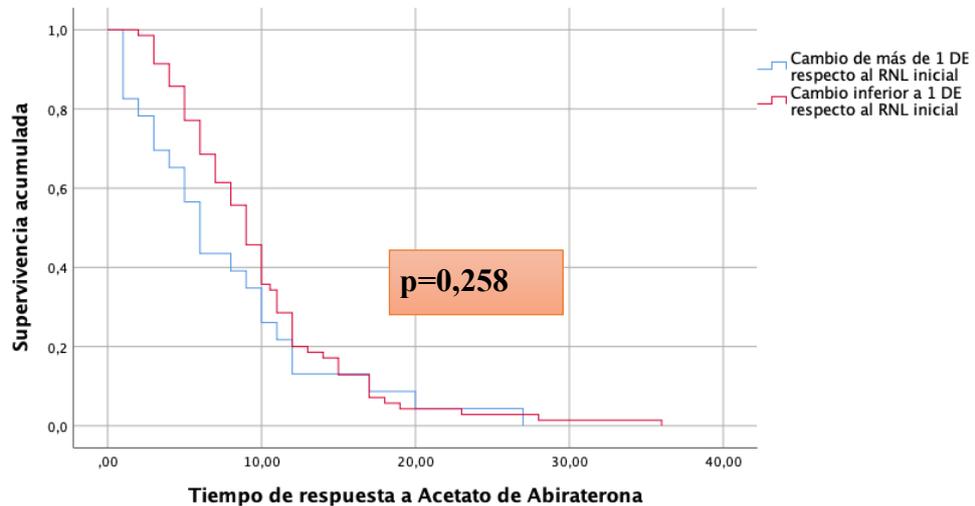


Figura 62. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión bioquímica.

Analizando ahora el valor pronóstico según del modelo propuesto con su posible asociación con el tiempo de respuesta en tratamiento con abiraterona para los pacientes que desarrollaran progresión radiológica (ósea y visceral), el análisis mostró un asociación estadísticamente significativa entre el hecho de objetivar cambios en el RNL durante el seguimiento superiores a una desviación estándar de la media con peores tiempos de respuesta abiraterona para los pacientes que posteriormente desarrollaran progresión radiológica ($X^2 = 5,793$; $p=0,01$). Para éste análisis fueron válidos 68 de los 93 casos con progresión radiológica de la serie, al tener registro en ambos momentos del valor del ratio así como tiempos de respuesta a abiraterona superiores a un mes. De estos, 12 pertenecían al grupo de cambios de más de una desviación estándar de la media y 56 a cambios de menos de una desviación estándar). A continuación se presentan en la tabla 73 la estimación de tiempo libre de progresión bioquímica del análisis de Kaplan-Meier para cada uno de los grupos propuestos y en la figura 63 las correspondientes curvas de supervivencia de dicho análisis.

Tabla 73. Estimación media y mediana de supervivencia libre de progresión obtenidas del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión radiológica.

	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Cambio de más de 1DE del RNL en seguimiento respecto al RNL inicial	7,367	,697	6,000	8,733
Cambio no superior al 1 DE del RNL en seguimiento respecto al RNL inicial	10,836	,937	8,999	12,673
Global	10,224	,796	8,663	11,784

Curvas de Kaplan-Meier; Progresión radiológica (ósea y visceral). Cambios del RNL durante el seguimiento respecto al valor del RNL inicial (cambio de más de una DE vs cambio inferior a una DE) y progresión a acetato de abiraterona



Figura 63. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar). Análisis de casos de posterior progresión radiológica.

Analizando ahora el valor pronóstico del modelo propuesto y su posible asociación con el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona para los

pacientes que desarrollaran progresión clínica (válidos 15 de los 23 casos con progresión clínica de la serie, al tener registro del ratio-neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento para comparar con el RNL inicial y tiempos de respuesta a abiraterona superiores a un mes); el análisis no mostró una asociación estadísticamente significativa entre el hecho de objetivar cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento superiores a una desviación estándar de la media con peores tiempos de respuesta abiraterona para los pacientes que posteriormente desarrollarán progresión clínica ($X^2 = 2,763$; $p=0,096$). Estos resultados deben ser interpretados con cautela dada la baja representación de pacientes en cada uno de los grupos de comparación. A continuación se presentan en la tabla 74 la estimación de tiempo libre de progresión clínica para cada uno de los grupos propuestos resultante del análisis de Kaplan-Meier y en la figura 64 las correspondientes curvas de supervivencia cada uno de los grupos del modelo.

Tabla 74. Estimación media y mediana de supervivencia libre de progresión obtenidas del análisis de Kaplan-Meier según los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión clínica.

	Estimación	Desv Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Cambio de más de 1DE del RNL en seguimiento respecto al RNL inicial	3,333	1,333	,720	5,947
Cambio no superior al 1 DE del RNL en seguimiento respecto al RNL inicial	7,550	1,650	4,315	10,785
Global	6,707	1,402	3,958	9,455

Curvas de Kaplan-Meier; Progresión clínica. Cambios del RNL durante el seguimiento respecto al valor del RNL inicial (cambio de más de una DE Vs cambios inferiores a una DE) y progresión a acetato de abiraterona

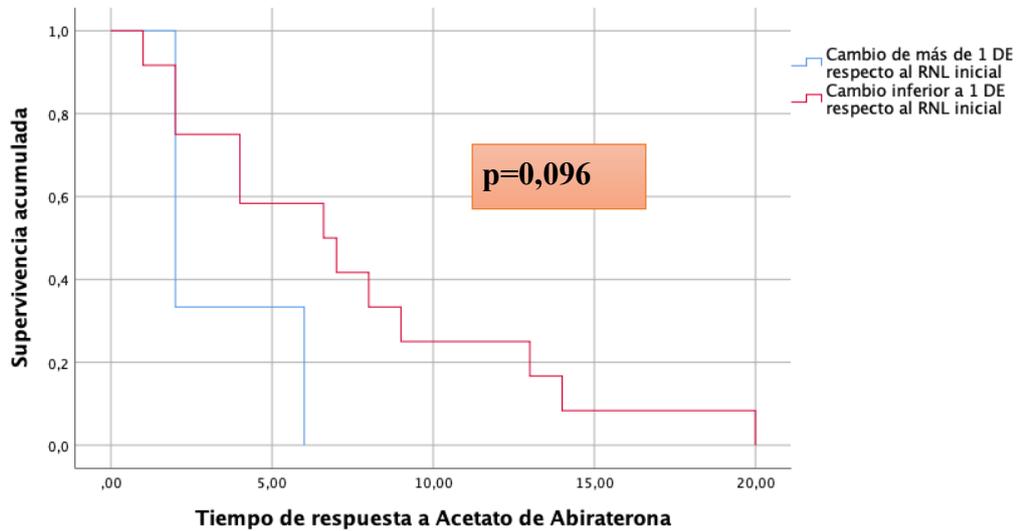


Figura 64. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (cambios del ratio superiores o inferiores a una desviación estándar de la media). Análisis de casos de posterior progresión clínica.

5.6. EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DEL CAMBIO O CONVERSIÓN ENTRE GRUPOS SEGÚN EL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO RESPECTO AL VALOR DE RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS INICIAL

El objetivo del presente apartado es la evaluación del posible valor pronóstico de la conversión entre grupos del RNL a lo largo del seguimiento (desde el valor inicial al valor en seguimiento durante el tratamiento) como variable posiblemente asociada con supervivencia libre de progresión y supervivencia global para los pacientes CRPCm en seguimiento tras inicio de tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona.

Para la determinación del punto de corte entre los grupos, se ha tomado el valor de 3,12 tal y como fue analizado en apartados previos según análisis de curvas ROC y el índice de Youden. De este modo, los futuros resultados expuestos considerarán un valor de RNL inferior a 3,12 como "RNL Bajo" y un valor de RNL superior a 3,12 como "RNL Alto". Dado que esta medición ha sido realizada al inicio y durante el seguimiento durante el tratamiento, se plantean en total cuatro grupos o escenarios posibles según el cambio objetivado a lo largo del seguimiento del tratamiento. Estos son, el grupo de RNL inicial alto y RNL de seguimiento alto (ambos RNL superiores a 3,12) y especificado como "RNL Alto-Alto". El grupo de RNL inicial alto y RNL de seguimiento bajo (RNL inicial superior a 3,12 con RNL de seguimiento inferior a 3,12) y especificado como "RNL Alto-Bajo". El grupo de RNL inicial bajo y RNL de seguimiento alto (RNL inicial inferior a 3,12 con RNL de seguimiento superior a 3,12) y especificado como "RNL Bajo-Alto". Por último, el grupo de RNL inicial bajo y RNL de seguimiento bajo (ambos RNL inferiores a 3,12) y especificado como "RNL Bajo-Bajo" y que será tomado como categoría de referencia en la comparación entre grupos para los respectivos análisis.

5.6.1. EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DEL CAMBIO O CONVERSIÓN ENTRE GRUPOS SEGÚN EL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO RESPECTO AL VALOR DE RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS INICIAL. ASOCIACIÓN CON SUPERVIVENCIA GLOBAL

En el presente apartado se ha realizado un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con test de log-rank y representación gráfica de las curvas de supervivencia para cada uno de los 4 modelos propuestos. Se ha realizado del mismo modo un análisis de regresión del Cox y cálculo de las hazard ratios para cada uno de los grupos de conversión propuestos. Se ha tomado como variable dependiente la variable "Exitus" (Si/No) y como variable independiente a cada uno de los grupos resultantes de la conversión entre grupos propuestos previamente. Como tiempo de supervivencia, se ha tomado la supervivencia registrada desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona de cada paciente con supervivencias superiores a un mes desde el inicio del tratamiento. El análisis se estratifica según la presencia previa o no de tratamiento con quimioterapia. En el análisis han sido válidos los mismos 265 pacientes con registro de ambos valores del ratio a lo largo del seguimiento así como tiempos de supervivencia desde el inicio del tratamiento superior a un mes. A continuación en la tabla 75 y 76 se representan la distribución del ratio neutrófilos linfocitos por cada uno de los grupos de conversión propuestos y la estimación de supervivencia media respetivamente.

Tabla 75. Distribución de pacientes según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial y desarrollo de exitus (clasificados según los antecedentes de administración de quimioterapia).

Antecedentes de tratamiento con quimioterapia; docetaxel	Cambio del RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial según los grupos propuestos	N total	N de eventos	Censurado	
				N	Porcentaje
No (n=202)	RNL ALTO-ALTO	35	15	20	57,1%
	RNL ALTO-BAJO	17	4	13	76,5%
	RNL BAJO-ALTO	36	16	20	55,6%
	RNL BAJO-BAJO	114	38	76	66,7%
	Global	202	73	129	63,9%
Sí (n=63)	RNL ALTO-ALTO	13	12	1	7,7%
	RNL ALTO-BAJO	11	9	2	18,2%
	RNL BAJO-ALTO	9	7	2	22,2%
	RNL BAJO-BAJO	30	17	13	43,3%
	Global	63	45	18	28,6%
Global	Global	265	118	147	55,5%

Tabla 76. Estimación media de supervivencia global obtenida del análisis de Kaplan-Meier según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y clasificados según los antecedentes de tratamiento con docetaxel.

Antecedentes de tratamiento con quimioterapia; docetaxel	Cambio del RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial según los grupos propuestos	Estimación	Desv. Error	Media	
				Límite inferior	Límite superior
No (n=202)	RNL ALTO-ALTO	29,305	3,835	21,788	36,822
	RNL ALTO-BAJO	23,825	1,882	20,137	27,513
	RNL BAJO-ALTO	20,545	2,018	16,589	24,501
	RNL BAJO-BAJO	27,605	1,403	24,855	30,355
	Global	29,198	1,667	25,931	32,464
Sí (n=63)	RNL ALTO-ALTO	10,423	2,052	6,400	14,446
	RNL ALTO-BAJO	20,239	4,340	11,731	28,746
	RNL BAJO-ALTO	18,978	4,065	11,009	26,946
	RNL BAJO-BAJO	24,678	2,984	18,829	30,527
	Global	19,932	1,832	16,342	23,522
Global	Global	26,076	1,239	23,648	28,504

El análisis según los cuatro grupos propuestos y ajustado según el tratamiento previo con quimioterapia, muestra que existe una asociación estadísticamente significativa entre el cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento respecto al valor inicial y supervivencia global para los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona ($X^2=9,032$; $p=0,029$ en el test de log-rank y $p=0,036$ en análisis de regresión de Cox).

Dentro del modelo de regresión de Cox, se observaron diferencias estadísticamente significativas según los grupos propuestos en su asociación con supervivencia entre el grupo "RNL BAJO-BAJO" y "RNL ALTO-ALTO" ($p=0,017$ HR=1,76 IC95% 1,10-2,81) así como entre el grupo RNL BAJO-BAJO" y "RNL BAJO-ALTO" ($p=0,024$ HR=1,76 IC95% 1,07-2,89).

Con ello se puede observar que el hecho de partir de un RNL "bajo" y pasar a lo largo del seguimiento al grupo de RNL "alto" presenta un valor pronóstico desfavorable al igual que si hubiera mantenido dentro de un valor de RNL "alto" desde el inicio del tratamiento. De los pacientes que presentaron un valor inicial de RNL "alto" pero durante el seguimiento pasaban a un valor de RNL "bajo" no hubo diferencias estadísticamente significativas en supervivencia con respecto a los pacientes con valores continuados dentro del grupo de RNL bajo.

Según los resultados de la serie, podemos observar que existe un aumento de la velocidad de ocurrencia de fallecimiento del 71% y 73% si comparamos tanto al grupo "RNL ALTO-ALTO" y "RNL BAJO-ALTO" con el "RNL BAJO-BAJO" respectivamente. Los resultados del análisis de regresión de Cox son mostrados en la tabla 77 mientras que las curvas de Kaplan-Meier son mostradas en las figuras 65, 66 y 67 correspondiendo cada una de ellas al total de los pacientes, pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel y pacientes sin antecedentes de tratamiento con docetaxel respectivamente.

Tabla 77. Análisis de regresión de cox según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y exitus en función del tiempo de supervivencia desde el inicio de acetato de abiraterona (grupo de referencia para el análisis ha sido el "RNL BAJO-BAJO").

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cambio del RNL durante el seguimiento según los grupos propuestos			8,520	3	,036			
RNL ALTO-ALTO	,567	,238	5,688	1	,017	1,764	1,106	2,811
RNL ALTO-BAJO	,122	,315	,150	1	,698	1,130	,609	2,097
RNL BAJO-ALTO	,569	,252	5,107	1	,024	1,767	1,078	2,896

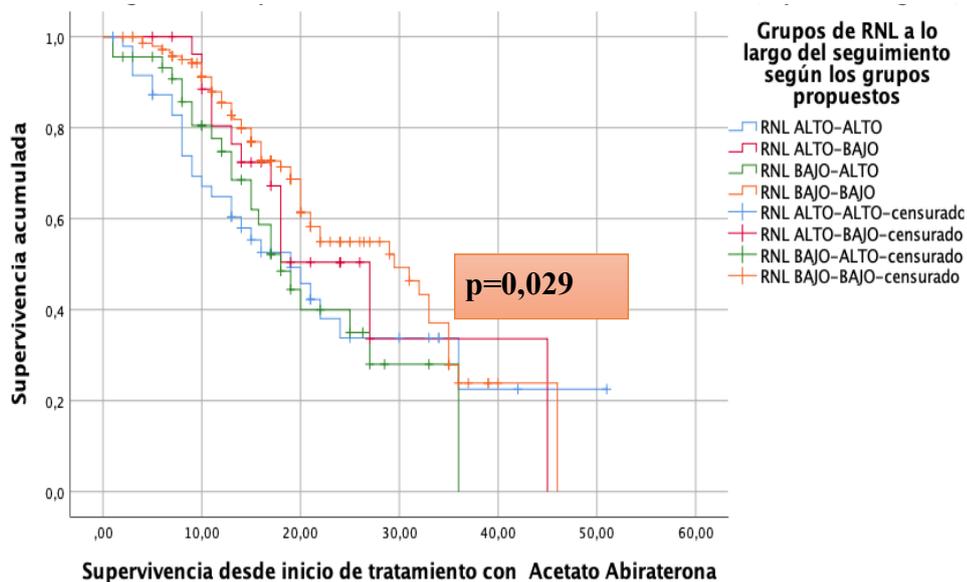


Figura 65. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia global en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (total de los pacientes).

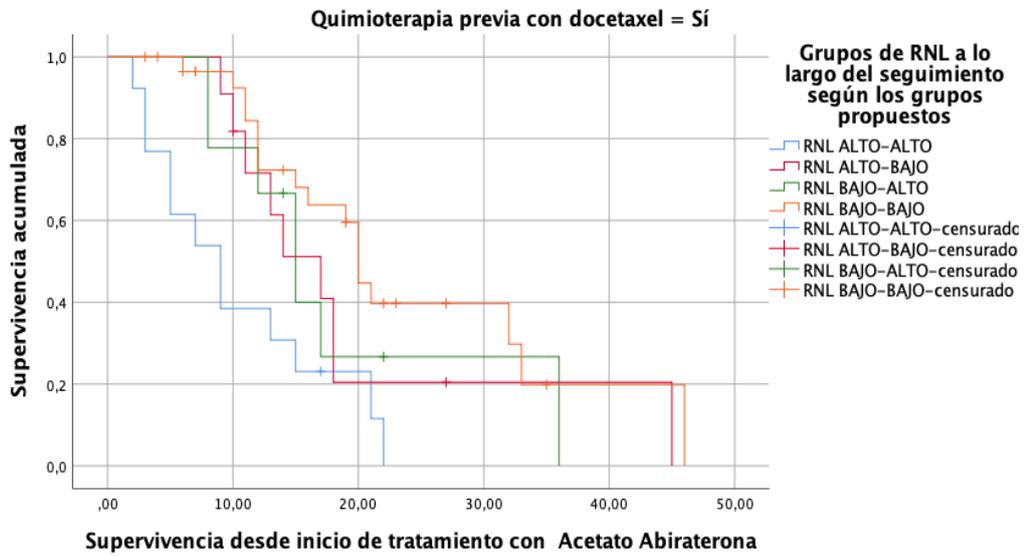


Figura 66. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia global en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (solo pacientes con antecedentes de tratamiento con docetaxel).

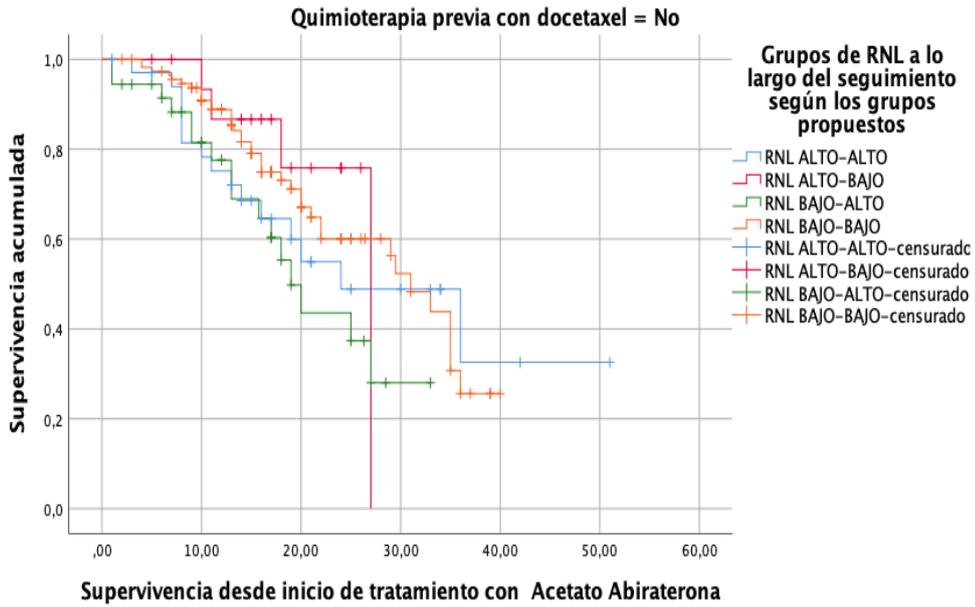


Figura 67. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia global en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (solo pacientes sin antecedentes de tratamiento con docetaxel).

5.6.2. EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DEL CAMBIO O CONVERSIÓN ENTRE GRUPOS SEGÚN EL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO RESPECTO AL VALOR DE RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS INICIAL. ASOCIACIÓN CON SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Para el análisis estadístico del presente apartado, se ha realizado un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con test de log-rank y representación gráfica de las curvas de supervivencia para cada uno de los 4 modelos propuestos. Se ha realizado del mismo modo un análisis de regresión del Cox y cálculo de las hazard ratios para cada uno de los grupos de conversión posibles. Para el análisis se han tomado los mismos 273 pacientes consecutivos válidos con registro de ambos valores del ratio y así como tiempo de respuesta a abiraterona superior a un mes. Se ha tomado como variable dependiente la variable "Progresión" (Si/No) y como variable independiente a cada uno de los grupos resultantes de la conversión entre grupos propuestos previamente. Como variables de supervivencia, se ha tomado el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona. El análisis se estratifica según la presencia previa o no de tratamiento con quimioterapia. A continuación en la tabla 78 y 79 se representan la distribución del ratio neutrófilos linfocitos por cada uno de los grupos de conversión propuestos y la estimación de supervivencia media respetivamente.

Tabla 78. Distribución de pacientes y eventos obtenidos del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial y con desarrollo de progresión (clasificados según los antecedentes de administración de quimioterapia).

Antecedentes de tratamiento con Quimioterapia previa; docetaxel	Cambio del RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial según los grupos propuestos	N total	N de eventos	Censurado	
				N	Porcentaje
No (n=218)	RNL ALTO-ALTO	38	25	13	34,2%
	RNL ALTO-BAJO	18	14	4	22,2%
	RNL BAJO-ALTO	41	22	19	46,3%
	RNL BAJO-BAJO	121	72	49	40,5%
	Global	218	133	85	39,0%
Sí (n=55)	RNL ALTO-ALTO	10	10	0	0,0%
	RNL ALTO-BAJO	10	9	1	10,0%
	RNL BAJO-ALTO	7	6	1	14,3%
	RNL BAJO-BAJO	28	20	8	28,6%
	Global	55	45	10	18,2%
Global	Global	273	178	95	34,8%

Tabla 79. Estimación media de supervivencia libre de progresión obtenida del análisis de Kaplan-Meier según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y clasificados según los antecedentes de tratamiento con docetaxel.

Antecedentes de tratamiento con Quimioterapia previa; docetaxel	Cambio del RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial según los grupos propuestos	Media		Intervalo de confianza de 95 %	
		Estimación	Desv Error	Límite inferior	Límite superior
No (n=218)	RNL ALTO-ALTO	19,461	3,369	12,859	26,064
	RNL ALTO-BAJO	13,250	1,893	9,539	16,961
	RNL BAJO-ALTO	18,044	2,700	12,752	23,337
	RNL BAJO-BAJO	17,025	1,342	14,395	19,654
	Global	18,080	1,395	15,346	20,813
Sí (n=55)	RNL ALTO-ALTO	6,900	2,157	2,671	11,129
	RNL ALTO-BAJO	9,325	2,634	4,161	14,489
	RNL BAJO-ALTO	7,857	1,677	4,570	11,144
	RNL BAJO-BAJO	10,160	1,246	7,717	12,603
	Global	9,312	,944	7,462	11,161
Global	Global	16,289	1,157	14,021	18,558

En análisis según los cuatro grupos propuestos y ajustado según los antecedentes de tratamiento previo con quimioterapia, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el cambio o conversión según los grupos propuestos y la supervivencia libre de progresión a acetato de abiraterona ($X^2=1,942$; $p=0,584$ en el test de log-rank y $p=0,612$ en el análisis de regresión de Cox).

Los resultados del análisis de regresión de Cox son mostrados en la tabla 80 mientras que las curvas de Kaplan-Meier son mostradas en las figuras 68, 69 y 70 correspondiendo cada una de ellas al total de los pacientes, pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel y pacientes sin antecedentes de tratamiento con docetaxel.

Tabla 80. Análisis de regresión de cox según los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y progresión en función del tiempo de supervivencia libre de progresión a acetato de abiraterona (el grupo de referencia para análisis de comparación ha sido el "RNL BAJO-BAJO").

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cambio del RNL durante el seguimiento según los grupos propuestos			1,811	3	,612			
RNL ALTO-ALTO	,248	,200	1,536	1	,215	1,281	,866	1,895
RNL ALTO-BAJO	,192	,241	,632	1	,426	1,211	,755	1,943
RNL BAJO-ALTO	,074	,217	,118	1	,732	1,077	,704	1,647

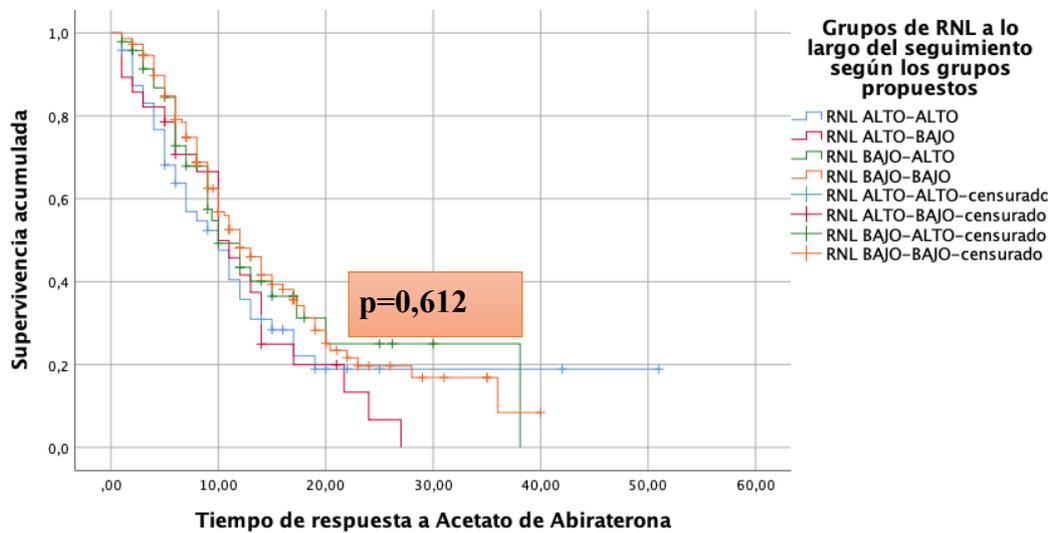


Figura 68. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (total de los pacientes).

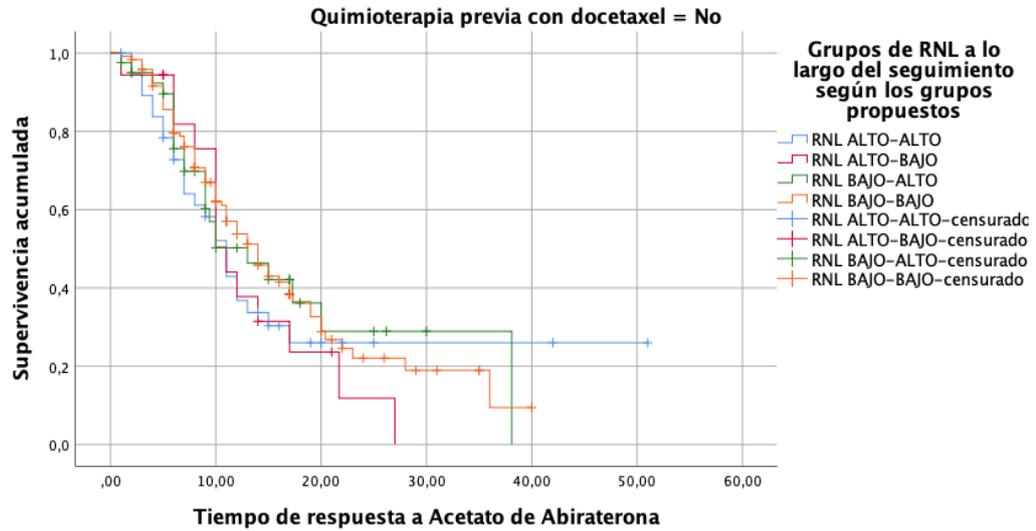


Figura 69. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (pacientes sin antecedentes de tratamiento con quimioterapia).

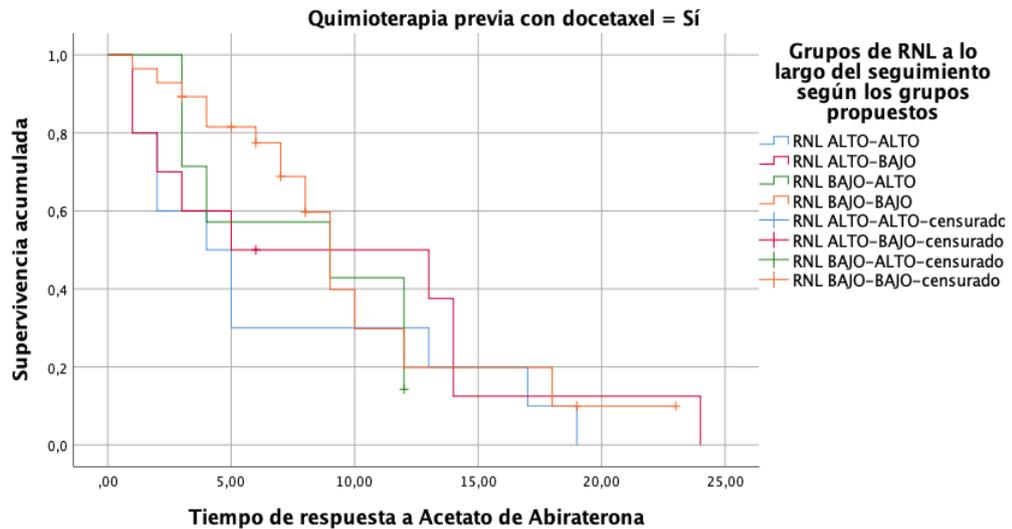


Figura 70. Curvas de Kaplan-Meier según la supervivencia libre de progresión en función de los grupos de conversión del ratio neutrófilos-linfocitos propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial (pacientes con antecedentes de tratamiento con quimioterapia).

5.7. EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO Y MODIFICACIONES EN VARIABLES DE MONITORIZACION DE CALIDAD DE VIDA

El objetivo de este análisis es evaluar si el cambio en el RNL a lo largo del seguimiento y comparado con el RNL inicial presenta una posible asociación con mejora en la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona. Estos cambios han sido analizados a través de cambios acontecidos durante el seguimiento en los pacientes a través de evaluación en la escala ECOG y EVA.

El presente análisis ha considerado el cambio entre el valor de ratio neutrófilos-linfocitos desde el inicio al valor registrado del RNL durante el seguimiento diferenciando según hubiera supuesto un aumento del valor del ratio a lo largo del seguimiento comparado con el valor inicial o una disminución del mismo. Por ello, el posible cambio en el ratio a lo largo del seguimiento ha sido analizado como la diferencia entre ambos registros y ha sido agrupando de manera dicotómica en “disminución del RNL durante el seguimiento” o “aumento o no variación del RNL durante el seguimiento”. Del mismo modo, se ha considerado la puntuación en la escala ECOG al inicio del tratamiento y durante el seguimiento agrupando a los pacientes en la variable dicotómica del cambio en la puntuación de la escala ECOG según “disminución de ECOG durante el seguimiento” e “igual o aumento de la escala ECOG durante el seguimiento”. En el caso de la valoración del EVA, también se han creado los grupos: “disminución de EVA durante el seguimiento” e “aumento de EVA durante el seguimiento” y “ausencia de cambios en EVA durante el seguimiento”. En el análisis de la escala EVA, solo se han incluido a pacientes que presentaran registros de EVA antes del inicio del tratamiento con abiraterona diferentes a 0 con el fin de identificar asociaciones con posibles modificaciones en la percepción del dolor cuando éste estuviera presente.

Para el presente análisis y tras comprobar la distribución normal, se ha realizado un análisis de Chi-cuadrado tomando como variable independiente o predictiva el cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento y como variables dependientes el cambio de ECOG y cambio de EVA durante el seguimiento respectivamente.

Los resultados del análisis estadístico de los cambios en la escala ECOG durante el seguimiento y según los grupos propuestos fue registrado en 298 pacientes de la serie. Se presenta en la tabla 81 una tabla cruzada entre los cambios acontecidos en el ratio neutrófilos linfocitos a lo largo del seguimiento y su correlación con los cambios en la puntuación de la escala ECOG a lo largo del seguimiento.

Tabla 81. Tabla cruzada entre el cambio en la escala ECOG durante el seguimiento (disminución vs igual o aumento) y el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento).

		Cambio de RNL durante el seguimiento	Cambio de RNL durante el seguimiento		Total
			Disminución	Igual o aumento	
Cambio de ECOG durante el seguimiento	Disminución	Recuento	29	24	53
		Recuento esperado	21,5	31,5	53,0
		% dentro de Cambio de ECOG durante el seguimiento	54,7%	45,3%	100,0%
		% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	24,0%	13,6%	17,8%
	Igual o aumento	Recuento	92	153	245
		Recuento esperado	99,5	145,5	245,0
		% dentro de Cambio de ECOG durante el seguimiento	37,6%	62,4%	100,0%
		% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	76,0%	86,4%	82,2%

Tabla 81. Continuación.

Total	Recuento	121	177	298
	Recuento esperado	121,0	177,0	298,0
	% dentro de Cambio de ECOG durante el seguimiento	40,6%	59,4%	100,0%
	% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	100,0%	100,0%	100,0%

El análisis según los grupos propuestos, muestra una asociación estadísticamente significativa entre los cambios del RNL y los cambios en la escala ECOG durante el seguimiento en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona ($\chi^2= 5,324$; $p=0,021$).

Los resultados del análisis estadístico de los cambios en la escala EVA durante el seguimiento han sido analizados en los pacientes en los que presentaban cualquier valor de EVA diferente a cero al inicio del tratamiento. Con ello, han sido válidos para el análisis un total de 100 pacientes que presentaran valores de EVA al inicio del tratamiento diferentes a cero y también tuvieran registro del valor de EVA a lo largo del seguimiento. Se presenta en la tabla 82 una tabla cruzada entre los cambios acontecidos en el ratio neutrófilos linfocitos a lo largo del seguimiento y su correlación con los cambios en la puntuación de la escala EVA según los grupos propuestos.

Tabla 82. Tabla cruzada entre el cambio en la escala EVA durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento vs ausencia de cambios) y el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento o ausencia de cambios).

			Cambio de RNL durante el seguimiento		Total
			Disminución	Igual o aumento	
Cambio de EVA durante el seguimiento	Disminución en EVA durante el seguimiento	Recuento	27	36	63
		Recuento esperado	23,3	39,7	63,0
		% dentro de Cambio de EVA durante el seguimiento (aumento Vs disminución)	42,9%	57,1%	100,0%
		% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	73,0%	57,1%	63,0%
		% del total	27,0%	36,0%	63,0%
	Aumento en EVA durante el seguimiento	Recuento	10	18	28
		Recuento esperado	10,4	17,6	28,0
		% dentro de Cambio de EVA durante el seguimiento (aumento Vs disminución)	35,7%	64,3%	100,0%
		% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	27,0%	28,6%	28,0%
		% del total	10,0%	18,0%	28,0%

Tabla 82. Continuación.

Ausencia de cambios en EVA durante el seguimiento	Recuento	0	9	9
	Recuento esperado	3,3	5,7	9,0
	% dentro de Cambio de EVA durante el seguimiento (aumento Vs disminución)	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	0,0%	14,3%	9,0%
	% del total	0,0%	9,0%	9,0%
Total	Recuento	37	63	100
	Recuento esperado	37,0	63,0	100,0
	% dentro de Cambio de EVA durante el seguimiento (aumento Vs disminución)	37,0%	63,0%	100,0%
	% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	37,0%	63,0%	100,0%

En este caso, el análisis según los grupos propuestos muestra una asociación estadísticamente significativa entre los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial y los cambios en la escala EVA en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona cuando presentaban EVA inicial diferentes a cero; ($X^2= 6,233$; $p=0,044$).

5.8. EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN EL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO Y MODIFICACIONES EN EL PSA

El objetivo de este análisis ha sido evaluar si el cambio en el ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento y comparado con el ratio neutrófilos-linfocitos inicial presenta una asociación con los cambios en los valores de PSA a lo largo del seguimiento en los pacientes CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona.

El presente análisis ha considerado los cambios de PSA en función de “cambio de PSA >50%” y “cambio de PSA >80%” a lo largo del seguimiento respecto al valor de PSA inicial previo al inicio de acetato de abiraterona y entendidas como variables dicotómicas (Si vs No).

El cambio registrado en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos desde el inicio al valor durante el seguimiento, ha sido analizado de dos formas diferentes. En primer lugar, se analiza como la diferencia registrada entre ambas mediciones siendo agrupada de manera dicotómica en “disminución del RNL durante el seguimiento” e “igual o aumento del RNL durante el seguimiento”. Del mismo y en segundo lugar, se ha evaluado el valor pronóstico del cambio del RNL según el punto de corte previamente propuesto de 3,12 tal y como fue analizado en apartados previos según el análisis de curvas ROC e índice de Youden creando cuatro grupos según el cambio observado durante el seguimiento del ratio respecto al valor inicial. Los grupos analizados, al igual que en apartados previos, comprender: el grupo de RNL inicial alto y RNL de seguimiento alto (ambos RNL superiores a 3,12) especificado como “RNL Alto-Alto”. El grupo de RNL inicial alto y RNL de seguimiento bajo (RNL inicial superior a 3,12 con RNL de seguimiento inferior a 3,12) especificado como “RNL Alto - Bajo”. El grupo de RNL inicial bajo y RNL de seguimiento alto (RNL inicial inferior a 3,12 con RNL de seguimiento superior a 3,12) especificado como “RNL Bajo - Alto”. Por último, el grupo de

RNL inicial bajo y RNL de seguimiento bajo (ambos RNL inferiores a 3,12) especificado como "RNL Bajo - Bajo" y que será tomado como categoría de referencia en el análisis de comparación entre grupos.

Para el análisis del primer apartado, se ha realizado un análisis de chi-cuadrado tomando como variables de análisis el cambio del RNL durante el seguimiento ("Disminución" Vs "Igual o aumento") y el cambio de PSA >50% y cambio de PSA >80% durante el seguimiento respectivamente. Para el análisis del segundo apartado, se ha realizado un análisis de regresión logística binaria tomando como variable dependiente la reducción de PSA >50% y reducción de PSA >80% y como variable independiente la variable de "cambio del RNL durante el seguimiento respecto al RNL inicial según los grupos propuestos". La frecuencia de pacientes con registro de PSA a lo largo del seguimiento según los grupos propuestos dicotomizaba a la serie en 144 pacientes con cambios de PSA con reducción inferior al 50% del valor original y 152 pacientes con cambios de PSA superiores al 50% respecto al valor inicial. Del mismo modo, según el otro grupo de disminución de PSA superior al 80% mostraba que 91 pacientes de la serie lograron este hecho a lo largo del seguimiento mientras que 205 de ellos no lograron una disminución de al menos el 80% de PSA comparado con el valor original previo al tratamiento.

De este modo, la frecuencia de distribución por cada grupo; cambio en del RNL durante el seguimiento ("Disminución" Vs "Igual o aumento") y la posible reducción de PSA >50% y reducción de PSA >80% se expone a continuación en las tablas 83 y 84 respectivamente.

Tabla 83. Tabla cruzada entre la presencia de disminución de PSA superior o inferior al 50% y cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento).

			Cambio de RNL durante el seguimiento		Total
			Disminución	Aumento	
Reducción PSA 50%	No (Cambio de PSA <50%)	Recuento	58	86	144
		Recuento esperado	57,9	86,1	144,0
		% dentro de Reducción PSA 50%	40,3%	59,7%	100,0%
		% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	48,7%	48,6%	48,6%
		% del total	19,6%	29,1%	48,6%
	Si (Cambio de PSA >50%)	Recuento	61	91	152
	Recuento esperado	61,1	90,9	152,0	
	% dentro de Reducción PSA 50%	40,1%	59,9%	100,0%	
	% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	51,3%	51,4%	51,4%	
	% del total	20,6%	30,7%	51,4%	

Tabla 83. Continuación.

Total	Recuento	119	177	296
	Recuento esperado	119,0	177,0	296,0
	% dentro de Reducción PSA 50%	40,2%	59,8%	100,0 %
	% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	100,0%	100,0%	100,0 %
	% del total	40,2%	59,8%	100,0 %

El análisis no mostró una asociación estadísticamente significativa entre la disminución de PSA a lo largo del seguimiento (disminución de PSA superior o inferior al 50%) con la posible disminución del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,98$).

Tabla 84. Tabla cruzada entre la presencia de disminución de PSA superior o inferior al 80% y cambios en el ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (disminución vs aumento).

			Cambio de RNL durante el seguimiento		Total
			Disminución	Aumento	
Reducción PSA 80%	No (Cambio de PSA < 80%)	Recuento	84	121	205
		Recuento esperado	82,4	122,6	205,0
		% dentro de Reducción PSA 80%	41,0%	59,0%	100,0%
		% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	70,6%	68,4%	69,3%
		% del total	28,4%	40,9%	69,3%
	Si (Cambio de PSA >80%)	Recuento	35	56	91
		Recuento esperado	36,6	54,4	91,0
		% dentro de Reducción PSA 80%	38,5%	61,5%	100,0%
		% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	29,4%	31,6%	30,7%
		% del total	11,8%	18,9%	30,7%
Total	Recuento	119	177	296	
	Recuento esperado	119,0	177,0	296,0	
	% dentro de Reducción PSA 80%	40,2%	59,8%	100,0%	
	% dentro de Diferencia entre el RNL en seguimiento o respuesta y el RNL inicial (aumento o disminución)	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	40,2%	59,8%	100,0%	

El análisis no mostró una asociación estadísticamente significativa entre la disminución de PSA a lo largo del seguimiento (disminución de PSA superior o inferior al 80) con la posible disminución del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial ($\chi^2 = 0,166$; $p = 0,68$).

Para el análisis del segundo objetivo propuesto, se han tomado los grupos anteriormente descritos según los grupos posibles conversión del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento. Las tablas 85 y 86 muestran los resultados del análisis de regresión logística binaria según los cambios de PSA >50 y cambios de PSA >80% respectivamente.

Tabla 85. Análisis de regresión logística binaria según los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos en función de los grupos de conversión propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y presencia o no de una reducción del PSA >50% a lo largo del seguimiento (el grupo de referencia para el análisis ha sido el "RNL BAJO-BAJO").

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Cambio por grupos del RNL durante el tratamiento respecto al RNL inicial			2,595	3	,458			
RNL Alto-Alto	-,273	,319	,732	1	,392	,761	,408	1,422
RNL Alto-Bajo	-,601	,404	2,211	1	,137	,548	,248	1,211
RNL Bajo-Alto	-,196	,323	,366	1	,545	,822	,436	1,550
Constante	,196	,157	1,556	1	,212	1,216		

Tabla 86. Análisis de regresión logística binaria según los cambios del ratio neutrófilos-linfocitos en función de los grupos de conversión propuestos a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial y presencia o no de una reducción del PSA >80% a lo largo del seguimiento (el grupo de referencia para el análisis ha sido el "RNL BAJO-BAJO").

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Cambio por grupos del RNL durante el tratamiento respecto al RNL inicial			4,741	3	,192			
RNL Alto-Alto	,132	,332	,158	1	,691	1,141	,595	2,366
RNL Alto-Bajo	-,702	,485	2,093	1	,148	,495	,191	1,610
RNL Bajo-Alto	-,582	,379	2,351	1	,125	,559	,226	1,879
Constante	-,684	,165	17,10	1	,000	,505		
			3					

En el análisis no se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la posible disminución de PSA >50% y disminución de PSA >80% con el cambio o conversión del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento y respecto al valor inicial según los grupos propuestos ($p=0,192$).

5.9. MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA CON INCORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS- LINFOCITOS EN PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON ACETATO DE ABIRATERONA

El modelo multivariable empleado fue el análisis de regresión de cox. Para ello se han tomado como variables predictoras a aquellos factores de riesgo conocidos en estos pacientes y relacionados con supervivencia así como otros asociados de forma estadísticamente significativa del análisis de variables del registro. Para el modelo, se ha tomado como variable temporal, la supervivencia registrada desde el inicio de tratamiento con abiraterona propia de cada paciente.

Se ha obtenido un modelo estadísticamente significativo y predictor de supervivencia ($X^2 = 99,65$; $p < 0,001$) según las características presentes antes del inicio del tratamiento con acetato de abiraterona e incorporando en la misma al ratio neutrófilos-linfocitos. De las variables incluidas en el modelo, las siguientes fueron las que se asociaron de manera independiente con la supervivencia global: quimioterapia previa (dicotómico) (HR = 2,02; IC 95% [1,39 – 2,92]; $p < 0,001$); lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento (por cada U/L) (HR = 1,002; IC 95% [1,001 – 1,002]; $p < 0,001$); PSA al diagnóstico del CRPC (por cada ng/ml) (HR = 1,001; IC 95% [1,00 – 1,001]; $p = 0,001$) y RNL inicial superior o inferior a 3,12 (dicotómico) (HR = 1,60; IC 95% [1,09 – 2,36]; $p = 0,015$). Estos resultados se muestran en la tabla 87.

Tabla 87. Modelo de regresión de Cox con factores predictivos independientes de supervivencia global en pacientes que inician tratamiento con acetato de abiraterona.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Quimioterapia previa docetaxel (dicotómico)	,704	,189	13,879	1	,000	2,022	1,396	2,928
Lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento	,002	,000	41,793	1	,000	1,002	1,001	1,002
PSA al diagnóstico de CRPCm	,001	,000	10,904	1	,001	1,001	1,000	1,001
RNL inicial superior o inferior 3,12 (dicotómico)	,476	,196	5,904	1	,015	1,609	1,096	2,362

5.9.1. DISEÑO DE NOMOGRAMA PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA CON INCOORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON ACETATO DE ABIRATERONA

Se diseñó un nomograma predictor de supervivencia al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona con las variables que resultaron factores predictores independientes en el análisis multivariable: quimioterapia previa (dicotómico); lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento (expresado en U/L); PSA al diagnóstico del CRPC (expresado en ng/ml) y RNL inicial superior o inferior a 3,12 (dicotómico). El nomograma se presenta con estimaciones de probabilidad de supervivencia durante el tratamiento con acetato de abiraterona a los 12 y 24 meses del inicio del tratamiento (Figura 71).

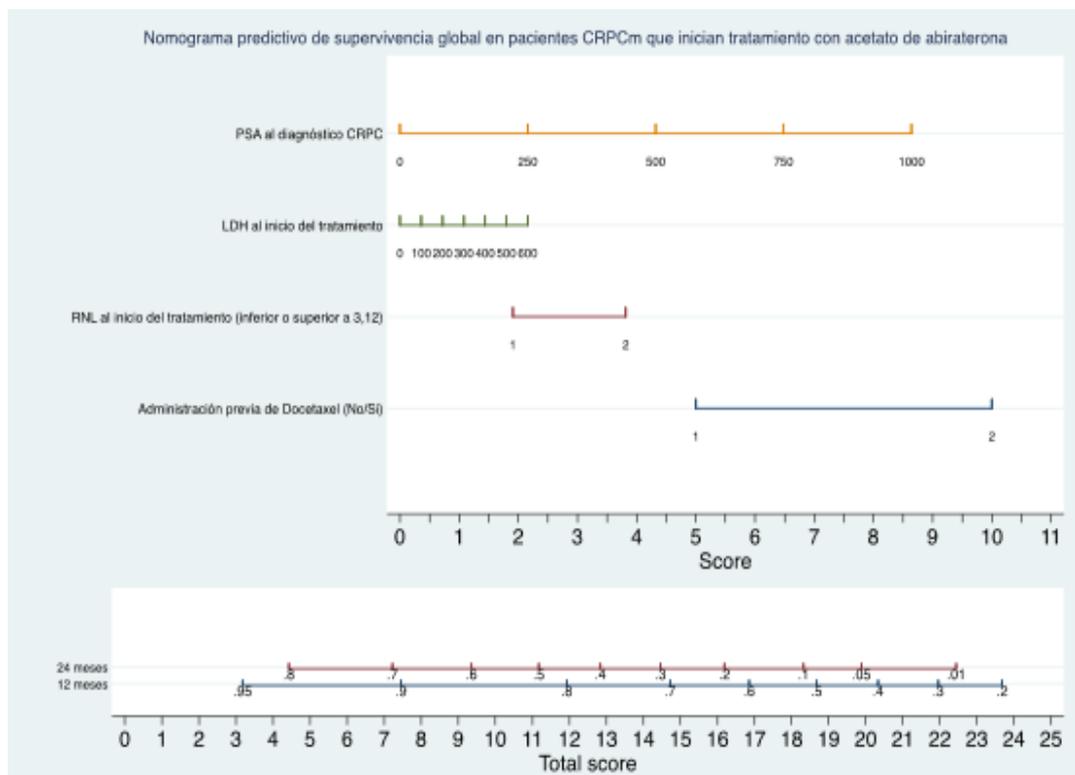


Figura 71. Nomograma multivariante predictivo de supervivencia global con incorporación de valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial según variables previas al tratamiento con acetato de abiraterona.

5.10. MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN CON INCORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON ACETATO DE ABIRATERONA

El modelo multivariable empleado fue el análisis de regresión de cox. Para ello se han tomado como variables predictoras a aquellos factores de riesgo conocidos en estos pacientes y relacionados con supervivencia libre de progresión así como otros asociados de forma estadísticamente significativa en el análisis. Para el modelo, se ha tomado como variable temporal, el tiempo de respuesta a abiraterona hasta la progresión propia de cada paciente.

Se ha obtenido un modelo estadísticamente significativo y predictor de supervivencia libre de progresión tomando como variables de análisis aquellas presentes al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona e incorporando en el mismo al ratio neutrófilos-linfocitos ($X^2 = 46,785$; $p < 0,001$). De las variables incluidas en el modelo, las siguientes fueron las que se asociaron de manera independiente a peores tiempos de respuesta al acetato de abiraterona: Quimioterapia previa con docetaxel (dicotómico) (HR = 1,77; IC 95% [1,26 – 2,49]; $p = 0,001$); lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento (dicotómico; superior o inferior a 350 U/L) (HR = 2,01; IC 95% [1,43 – 2,82]; $p < 0,001$); RNL inicial superior o inferior a 3,12 (dicotómico) (HR = 1,38; IC 95% [1,002 – 1,924]; $p = 0,04$ y ECOG (0-I Vs II Vs III) tomando como grupo de referencia el grupo de ECOG 0-I frente al grupo ECOG II (HR = 1,50; IC 95% [1,06 – 2,12]; $p = 0,02$) y grupo ECOG III (HR = 1,94; IC 95% [1,18 – 3,20]; $p = 0,009$). Estos resultados se muestran en la tabla 88.

Tabla 88. Modelo de regresión de Cox con factores predictivos independientes de supervivencia libre de progresión en pacientes que inician tratamiento con acetato de abiraterona.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% IC Inferior	Exp(B) Superior
Quimioterapia previa docetaxel (dicotómico)	,574	,174	10,808	1	,001	1,775	1,261	2,498
LDH al inicio del tratamiento (dicotómico; igual o superior vs inferior a 350 U/L)	,698	,173	16,353	1	,000	2,010	1,433	2,820
RNL inicial superior o inferior 3,12 (dicotómico)	,328	,166	3,884	1	,049	1,388	1,002	1,924
ECOG (0-I vs II vs III) previo al tratamiento con acetato de abiraterona			9,816	2	,007			
-ECOG II	,408	,176	5,385	1	,020	1,504	1,065	2,123
-ECOG III	,667	,254	6,875	1	,009	1,948	1,183	3,207

5.10.1 DISEÑO DE NOMOGRAMA PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN CON INCOORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON ACETATO DE ABIRATERONA

Se diseñó un nomograma predictor del tiempo de respuesta a acetato de abiraterona con las variables al inicio del tratamiento y que resultaron factores predictores independientes en el análisis multivariable incluyendo: Lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento (superior o inferior a 350U/L); ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (superior o inferior a 3,12); ECOG previo al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (0-I vs II vs III) y antecedentes de quimioterapia previa con docetaxel. El nomograma se presenta con estimaciones de probabilidad de progresión a acetato de abiraterona a los 6, 12 y 24 meses del inicio del tratamiento con acetato de abiraterona (Figura 72).

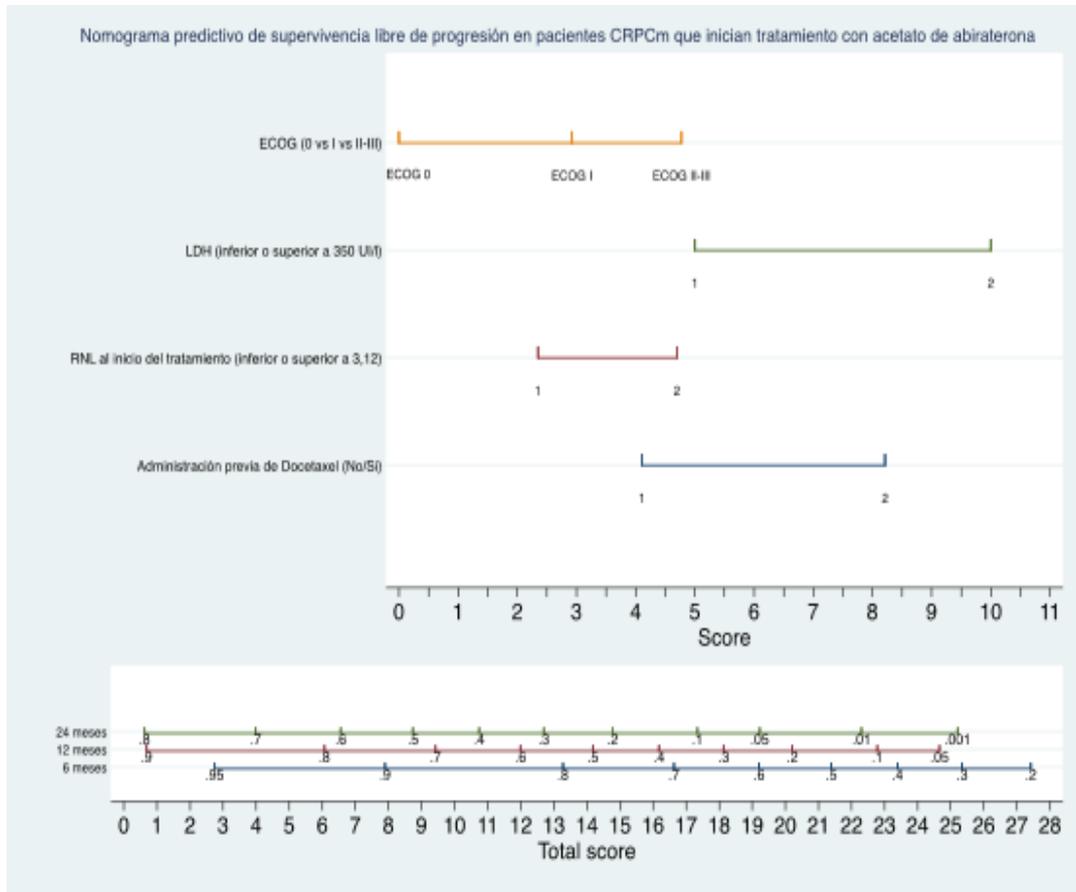


Figura 72. Nomograma multivariante predictivo de supervivencia libre de progresión con incorporación de valor del ratio neutrófilos-linfocitos inicial según variables previas al tratamiento con acetato de abiraterona.

5.11. MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN A ACETATO DE ABIRATERONA CON INCORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS- LINFOCITOS

El modelo multivariable empleado fue el análisis de regresión de cox. Para ello se han tomado como variables predictoras a aquellos factores de riesgo conocidos en estos pacientes y relacionados con supervivencia global así como otros asociados de forma estadísticamente significativa en el análisis. Para el modelo, se ha tomado como variable temporal, el tiempo de supervivencia registrado desde la progresión a acetato de abiraterona propia de cada paciente.

Se ha obtenido un modelo estadísticamente significativo y predictor de supervivencia en el momento de la progresión a acetato de abiraterona tomando del análisis aquellas presentes en el momento de la progresión al acetato de abiraterona o aquellas involucradas durante la respuesta al tratamiento incorporando en el mismo al ratio neutrófilos-linfocitos ($X^2 = 39,317$; $p < 0,001$).

De las variables incluidas en el modelo, las siguientes fueron las que se asociaron de manera independiente a peores tiempos de supervivencia en el momento de la progresión a acetato de abiraterona: quimioterapia previa con docetaxel (dicotómico) (HR = 1,74; IC 95% [1,09 – 2,80]; $p = 0,021$); lactato deshidrogenasa en respuesta al tratamiento (valor más bajo de LDH registrado durante el tratamiento con acetato de abiraterona; (por cada U/L) (HR = 1,02; IC 95% [1,001 – 1,003]; $p < 0,001$); RNL en el momento de la progresión (por cada unidad de RNL) (HR = 1,05; IC 95% [1,01 – 1,10]; $p = 0,007$ y valor de PSA Nadir alcanzado durante el tratamiento con acetato de abiraterona (por cada ng/ml) (HR = 1,001; IC 95% [1,000 – 1,001]; $p = 0,007$. Estos resultados se muestran en la tabla 89.

Tabla 89. Modelo de regresión de Cox con factores predictivos independientes de supervivencia global en pacientes que progresan a acetato de abiraterona.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% IC Inferior	Exp(B) Superior
Lactato deshidrogenasa en respuesta al tratamiento (valor más bajo))	,002	,000	23,048	1	,000	1,002	1,001	1,003
Nadir PSA tras tratamiento con Acetato Abiraterona	,001	,000	7,301	1	,007	1,001	1,000	1,001
Cociente neutrófilos / linfocitos al final del tratamiento (a la progresión)	,056	,021	7,152	1	,007	1,058	1,015	1,102
Quimioterapia previa docetaxel	,559	,241	5,367	1	,021	1,749	1,090	2,806

5.11.1. DISEÑO DE NOMOGRAMA PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA EN EL MOMENTO DE LA PROGRESIÓN A ACETATO DE ABIRATERONA CON INCOORPORACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS

Se diseñó un nomograma predictor de supervivencia en el momento de la progresión a acetato de abiraterona con las variables que resultaron factores predictores independientes en el análisis multivariable: Lactato deshidrogenasa (valor más bajo durante el tratamiento con abiraterona), ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión; valor de PSA más bajo o PSA Nadir alcanzado durante el tratamiento con abiraterona y antecedentes de quimioterapia previa con docetaxel. El nomograma se presenta con estimaciones de probabilidad de supervivencia a los 3, 6 y 12 meses desde la progresión a acetato de abiraterona (Figura 73).

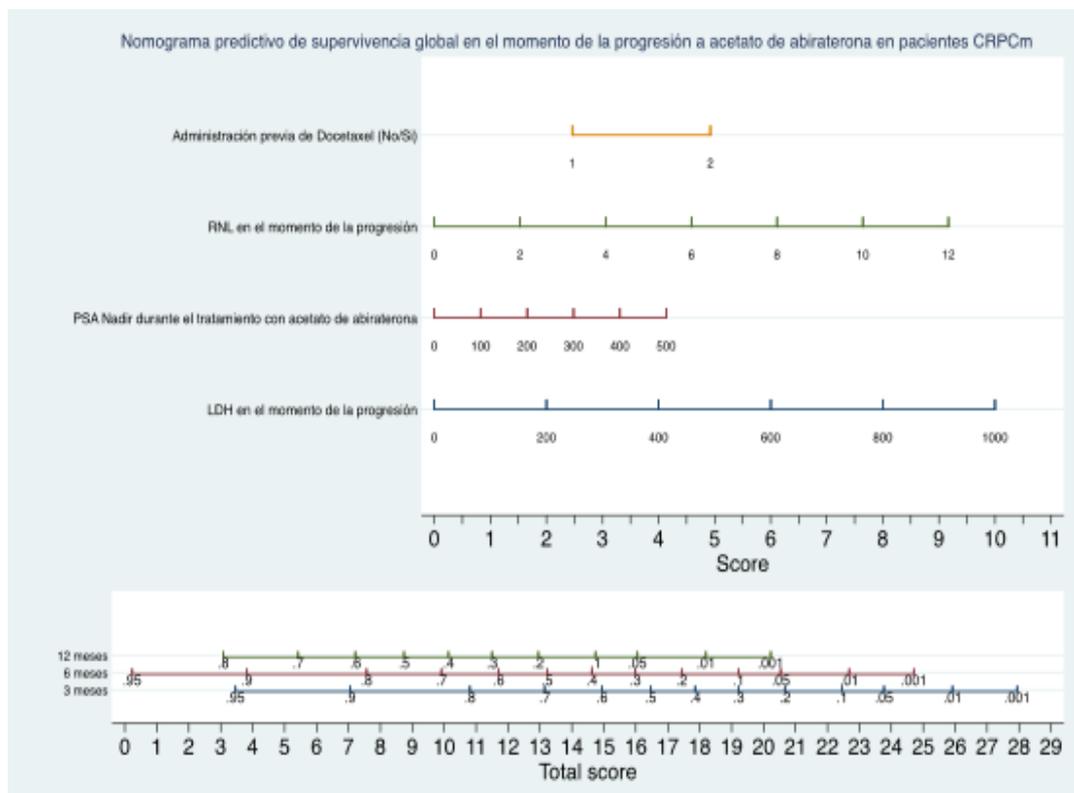


Figura 73. Nomograma multivariante predictivo de supervivencia global con incorporación de valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión, según las variables durante el tratamiento y progresión a acetato de abiraterona.

6. DISCUSIÓN

El presente trabajo ha querido evaluar el valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos como posible biomarcador asociado a progresión y supervivencia en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásicos a lo largo del tratamiento con acetato de abiraterona. Tal y como hemos comentado, ha existido y continúa existiendo, una ausencia de biomarcador "ideal" en esta fase final de la enfermedad solo estando descritos múltiples factores pronósticos influyentes.

El biomarcador ideal debería ser aquel que pueda ayudar a la toma de decisiones clínicas al estar asociado de forma significativa con el evento de interés (diagnóstico, respuesta, progresión...) y que pueda añadir nueva información sobre la ya disponible. Así mismo, debería ser de fácil obtención, con un coste económico aceptable y ampliamente reproducible en la práctica clínica habitual. Estos últimos requisitos contrastan con la observación cada vez más frecuente de potenciales candidatos a biomarcador "ideal" que únicamente pueden ser evaluados a través de sofisticadas técnicas de alta complejidad, elevados costes y escasa reproducibilidad, resultando por tanto en situaciones muy lejanas al ámbito de la práctica clínica habitual.

El biomarcador ideal debe ser capaz de reflejar la actividad existente de la enfermedad y como hemos comentado previamente, esto resulta diferente de un marcador subrogado o indirecto. El biomarcador debe tener efecto sobre el punto de interés y también ser reflejo de la respuesta del tratamiento sobre el evento. Tal y como describió Prentice, un biomarcador debe ser evaluado sobre terapias que proporcionen beneficios en supervivencia y a su vez, el tratamiento debe tener efecto sobre el biomarcador. El biomarcador debe tener efecto sobre el punto de interés a analizar y también ser capaz de captar el efecto del tratamiento sobre el evento⁽²²⁹⁾. Todos estos requisitos hacen que resulte extremadamente difícil encontrar un biomarcador "ideal".

El ratio neutrófilos-linfocitos, de forma general, resulta un cociente que traduce la respuesta inflamatoria que se está produciendo en el organismo, en nuestro caso como respuesta frente al tumor (neutrófilos como principales agentes mediadores de la inflamación) y la respuesta antitumoral llevada frente al mismo (mediada preferencialmente por linfocitos). Por tanto, bajo una consideración puramente conceptual, el ratio neutrófilos-linfocitos puede ser considerado como un biomarcador independientemente del tipo de tumor y reflejo de la actividad inflamatoria así como de los mecanismos reguladores de respuesta presentes en el organismo. Valores elevados, presupondrían peores pronósticos independientemente del tumor a analizar. Estos hechos, han sido corroborados en múltiples situaciones y patologías en el campo de la oncología tal y como se ha revisado en múltiples y recientes publicaciones⁽³¹⁴⁾. Es por ello que algunos centros de desarrollo de nuevas terapias farmacológicas como el *Royal Marsden Hospital*, uno de los centros de desarrollo de nuevas terapias más representativos a nivel mundial, ha evaluado y posteriormente incluido al ratio neutrófilos-linfocitos dentro del panel de variables con significación pronóstica y biomarcadores habitualmente empleados sobre la investigación de potenciales nuevas moléculas terapéuticas. Desde entonces, ha sido incorporado por dicha institución con el fin de optimizar la evaluación de las nuevas moléculas en los ensayos clínicos fase I y II al haber demostrado una mejora de los resultados pronósticos, independientemente del tumor evaluado y para cada una de las terapias en las diferentes fases clínicas analizadas tal y como publicaron en su revisión en 2015⁽³¹³⁾.

El presente trabajo ha analizado el valor del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento como variable continua y agrupado en grupos o categorías. De forma general, la dicotomización de los valores muy altos o extremos de ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento mostraban asociación con un aumento en el riesgo de progresión y menores tiempos de supervivencia. Sin embargo, se ha considerado poco útil poner

un punto de corte que únicamente sea válido para los valores extremos. Por este motivo se ha elegido un valor con asociación pronóstica pero que a su vez tenga trascendencia clínica en la práctica habitual. De este modo, el ratio neutrófilos-linfocitos inicial elegido fue obtenido a través de las curvas ROC de la muestra y análisis del índice de Youden. Tomando el punto de corte resultante del análisis de 3,12, aproximadamente el 70% de la muestra estaba por debajo de este valor y el 30% por encima al inicio del tratamiento. En el caso del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión, el 65% quedaban por debajo y el 35% por encima. Por tanto, este punto de corte, además de tener significación pronóstica, resulta útil en la práctica habitual al implicar frecuentemente a los pacientes entre los valores elegidos.

El punto de corte establecido sobre el que derivan la mayoría de los resultados, resulta similar al tomado por otros autores. Si analizamos series de pacientes CRPCm en tratamiento con quimioterapia, en este caso el docetaxel, Yao *et al.* estableció el punto de corte del ratio neutrófilos-linfocitos en 3,5 sobre el cual dicotomizó a los 57 pacientes de su análisis encontrando asociación pronóstica con supervivencia y menores tiempos hasta la progresión para los pacientes del grupo de ratio neutrófilos-linfocitos más elevados⁽³³⁰⁾. Del mismo modo, la serie de 238 pacientes CRPCm del *Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center* en tratamiento con docetaxel, observó resultados similares tomando como punto de corte el valor de ratio neutrófilos-linfocitos de 3⁽³³¹⁾. De las series descritas en tratamiento con otras líneas de quimioterapia a la progresión al docetaxel, destaca el artículo de Lorente *et al.*⁽³³⁵⁾. Este autor evaluó sobre la población del ensayo fase III TROPIC en tratamiento con cabacitaxel, el valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos a la progresión a docetaxel. En este caso, también se eligió como punto de corte de dicotomización al valor de ratio neutrófilos-linfocitos de 3, encontrando mejores supervivencias globales en los pacientes del grupo de ratio neutrófilos-linfocitos más bajos.

Si ahora evaluamos los artículos que analizan el valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos en pacientes CRPCm en tratamiento de base hormonal, encontramos que los puntos de corte elegidos, resultan habitualmente algo más bajos que los elegidos para los artículos de revisión de tratamiento en base de quimioterapia. De este modo, Kumano *et al.*⁽³³⁵⁾ analizó el valor del ratio en 106 pacientes en tratamiento con enzalutamida (de los que el 36% habían recibido ya docetaxel) y determinó, tras análisis de curvas ROC y el índice de Youden, el valor óptimo de 2,14 con significación pronóstica tanto a progresión como supervivencia global. Este trabajo elige puntos de corte más bajos pero también debemos considerar que el tratamiento con enzalutamida no lleva asociado ninguna pauta de corticoides que pueda aumentar el recuento de leucocitos y por tanto llevar implícito el aumento consecuente del valor global del ratio neutrófilos-linfocitos.

De los trabajos que analizan el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona, destacamos el artículo de Lubersac *et al.* pendiente de publicación en *European Urology*⁽³³⁷⁾. Como comentamos previamente, evalúa, sobre la población de los 1082 pacientes del ensayo COU-AA-302 (pacientes sin antecedentes de tratamiento con docetaxel) el valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos tomando como punto de corte de análisis el valor de 2,5. Estos autores evidenciaron un aumento del ratio neutrófilos-linfocitos en ambos brazos del ensayo (brazo control con abiraterona y placebo con prednisona) y que continuó su tendencia ascendente en el momento de la progresión. Encontraron que los pacientes que presentaban valores de ratio neutrófilos-linfocitos superiores a 2,5 tenían peores tiempos de supervivencia y peores respuesta de PSA al tratamiento con acetato de abiraterona. Otro trabajo británico que analizó el posible valor del ratio neutrófilos-linfocitos sobre una serie de 149 pacientes con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona, destacando una población más heterogénea y posiblemente más próxima a la presente en nuestro trabajo (37% de la población había tenido tratamiento previo con docetaxel), escogió como punto de corte el

valor del ratio de 4. Estos autores vieron como aquellos pacientes con un ratio neutrófilos-linfocitos >4 presentaban mayor posibilidad de haber fallecido al año (59% frente a 77%) ($p=0.054$) pero no encontraron asociación con respuesta del PSA durante el seguimiento⁽³³⁸⁾. Otro artículo nacional observó resultados similares en una muestra de 101 pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona tomando el punto de corte de ratio neutrófilos-linfocitos para la dicotomización de la serie el valor de 5. En este caso, se desconoce el porcentaje de pacientes en tratamiento previo con docetaxel⁽³³⁹⁾. Del mismo modo, este punto de corte más elevado resulta también menos útil en la práctica clínica habitual al involucrar a menos pacientes dentro del grupo de interés con valores más elevados del ratio neutrófilos-linfocitos (en nuestra serie solo hubiera implicado al 8,4% del total de pacientes).

Como se ha querido reflejar, el valor elegido en nuestro trabajo está comprendido entre los valores medios descritos en la literatura y a su vez involucran a una parte significativa de los pacientes del registro dentro de los grupos de interés. Del mismo modo, se ha observado que, de entre los artículos revisados, todos aquellos autores que han elegido puntos de corte de los valores de ratio neutrófilos-linfocitos algo más elevados para el posterior análisis, coincidían en que parte o toda su población, habían estado en tratamiento previamente con docetaxel. Del mismo modo, los trabajos que no llevaban implícitos tratamiento asociado con corticoides como es el caso de la prednisona, tomaban como valor de referencia valores del ratio más bajos como es el caso de la enzalutamida. A estos hallazgos, también debemos añadir la heterogeneidad poblacional fisiológica descrita en los valores medios del ratio neutrófilos-linfocitos. Tal y como comentamos en la introducción, tras la revisión de algunos metaanálisis, existen ciertas características invariables como son la raza o la edad que también pueden condicionar en parte el punto de corte elegido en función del origen poblacional del estudio^(316, 317).

En nuestro trabajo, el ratio neutrófilos-linfocitos inicial con punto de corte en 3,12 ha mostrado una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de respuesta a acetato de abiraterona así como tiempo de supervivencia. Bajo el punto de corte de 3,12 y según la HR calculada, se observó que, en los pacientes que partían de un ratio neutrófilos-linfocitos inicial superior a 3,12 presentaban un aumento en la velocidad de progresión de hasta un 41% superior y una velocidad de fallecimiento un 44% superior en comparación con los que partían de un valor inicial del ratio neutrófilos-linfocitos inferior a 3,12.

Esto ha mostrado que el valor presente del ratio al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona ya tiene implicaciones pronósticas importantes que puedan condicionar el pronóstico y/o manejo de cada paciente en particular. A pesar de la afirmación previa, también debemos destacar que el valor del ratio neutrófilos-linfocitos no se ha comportado de un modo estático. De este modo, la variación del ratio neutrófilos linfocitos acontecido a lo largo del tratamiento (previo a la progresión) también ha sido capaz de captar implicaciones pronósticas asociadas de forma estadísticamente significativa con supervivencia. Tal y como se ha demostrado, la conversión entre posibles grupos según el valor del ratio a lo largo del seguimiento y comparado con el valor inicial, ha tenido trascendencia pronóstica a nivel de supervivencia. Esto ha quedado reflejado con la asociación encontrada con mayor riesgo de fallecimiento no solo para los pacientes que permanecían con un valor del ratio elevado a lo largo de todo el tratamiento (RNL ALTO-ALTO) sino también en los casos de pacientes que, habiendo partido de un valor inicial bajo, pasaban durante el tratamiento al grupo de valores de ratio alto (RNL BAJO-ALTO). Con ello, se observa como el valor del ratio neutrófilos-linfocitos es capaz de captar cambios con implicación pronóstica a lo largo del seguimiento precediendo a la progresión clínica, bioquímica o radiológica. Del mismo modo, partir de un valor de ratio neutrófilos-linfocitos alto, no lleva necesariamente implícito una posible peor supervivencia si se es capaz de lograr una conversión hacia el grupo de valores más bajos a lo largo del

tratamiento (RNL ALTO-BAJO). Este grupo presentó respuestas muy similares a las observadas en el grupo de referencia (RNL BAJO-BAJO).

Estos hallazgos y asociaciones significativas con la supervivencia, no han sido capaces de traducir una asociación estadísticamente significativa con peores tiempos de respuesta a acetato de abiraterona o tiempos hasta la progresión según los criterios empleados en la actualidad y seguidos por el trabajo de la PCWG2⁽¹³⁴⁾.

También debemos considerar además que la disminución del valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento y comparado con el valor inicial, no estaba asociado con una posible reducción del PSA a lo largo del seguimiento en estos pacientes. Esto ha sido evaluado para valorar posibles asociaciones entre la reducción del ratio neutrófilos-linfocitos con reducciones de PSA superiores al 50% y al 80% respectivamente. Sin embargo, es probable que no haber observado ninguna asociación entre estas variables puede resultar más beneficioso que en el caso en que si hubiera existido una asociación. De este modo, cada una de estas variables que tienen un valor pronóstico independiente, serán capaces de aportar información diferente e independiente el uno de la otra.

Los cambios en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento también han sido analizados según hubieran supuesto un cambio superior a una desviación estándar de la media del registro (cambios superiores a 2,07; aumento o disminución en más de una desviación estándar). Estos valores de cambio, son similares a los analizados en el artículo de Lubersac *et al.* publicados en *European Urology* sobre la población del COU-AA-302⁽³³⁷⁾ en los que se analizaron su posible asociación pronóstica con cambios del valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento y comparado con el valor inicial en magnitud superior a 2 (aumento o disminución superior a 2). Los resultados de nuestro trabajo coinciden con los de la población del ensayo COU-AA-302. Al igual que en dicho artículo, un cambio que hubiera supuesto un aumento

del valor del ratio mayor a 2 (en nuestro caso, mayor a una desviación estándar de la media del registro) ha llevado implícito una asociación con peores tiempos de supervivencia. Del mismo modo, observar cambios con una disminución mayor a dicha magnitud, no estaba asociado con peores supervivencias al igual que la población del ensayo del COU-AA-302. Esto refuerza la consistencia de nuestros hallazgos, obtenida de una muestra menor.

Estos valores del cambio sobre el ratio neutrófilos-linfocitos analizados, han sido más útiles para los pacientes que presentaran valores del ratio más elevados, al permitir analizar el valor del cambio más fácilmente en dicha magnitud. De este modo, la magnitud del cambio del ratio con aumento o disminución en un valor de dos a lo largo del seguimiento, probablemente no resulta igual para un paciente que parte de un ratio neutrófilos-linfocitos de 7 que otro que parte de un valor de 1,5. No debemos pasar por alto que hasta el 33% de la serie presentan valores de ratio neutrófilos-linfocitos iniciales por debajo de dos.

Es por este motivo por el que también se ha optado por analizar la magnitud del cambio en el valor del ratio a lo largo del seguimiento expresado en porcentaje. Este tiene el beneficio de que el porcentaje del cambio es propio de cada paciente y es igualmente capaz de valorar la magnitud del cambio presente, independientemente del valor inicial mostrado o de otras comorbilidades con posible interferencia asociada sobre el valor del ratio neutrófilos-linfocitos. Según los artículos revisados hasta la fecha, no se ha encontrado descrito en la literatura ninguna consideración en dicho sentido y sobre la cual se ha podido demostrar en este trabajo que los cambios en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos superiores al 100% a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial de cada paciente y sin evidencia de progresión, estaban asociados con peores tiempos de supervivencia en pacientes CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona.

Habiendo evaluado el valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento desde un punto de vista más oncológico considerando los tiempos de supervivencia y tiempo libre de progresión, el ratio neutrófilos-linfocitos también ha sido explorado para valorar su implicación pronóstica en la monitorización de calidad de vida de estos pacientes.

El cambio del ratio neutrófilos-linfocitos durante el tratamiento, también se ha mostrado asociado de forma estadísticamente significativa con la calidad de vida evaluados a través de los cambios en la escala ECOG y la puntuación de la escala EVA. De este modo, la disminución del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento en comparación con el valor inicial, se ha mostrado también asociado con la disminución en la puntuación en la escala ECOG en estos pacientes. Del mismo modo, para cualquier paciente que hubiera presentado un valor al inicio del tratamiento de puntuación de EVA diferente a cero, se ha demostrado una asociación entre la disminución en la puntuación en la escala EVA con la disminución en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento. Por ello, el ratio neutrófilos-linfocitos ha sido capaz de captar la asociación con la mejora en estos parámetros de calidad de vida de los pacientes CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona.

El ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión al acetato de abiraterona y entendido como variable continua, mostró una tendencia hacia la asociación que no fue estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia. Sin embargo, el subanálisis mostró una asociación estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia en los pacientes que habían progresado al acetato de abiraterona y presentaran antecedentes de tratamiento con docetaxel. Esto es coherente con la menor disponibilidad de tratamientos que aumentan la supervivencia global en tercera línea. Este mismo análisis según el punto de corte escogido inicialmente, encontró una tendencia hacia la asociación en

el límite de la significación estadística con peores tiempos de supervivencia en caso de valores del ratio superiores a 3,12 ($p=0,052$). Sin embargo, sí fue estadísticamente significativo para valores con punto de corte del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión más altos, como fue el caso de valores de ratio superiores a 3,5.

De entre los criterios de progresión analizados en el trabajo según las pautas del PCWG2⁽¹³⁴⁾ y criterios RECIST⁽¹²⁹⁾, se ha querido evaluar con cual de los diferentes tipos de progresión registrados resulta de mayor utilidad el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión al acetato de abiraterona. El análisis mostró que el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión y entendido como variable continua, tenía una asociación estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia desde la progresión en los casos de progresión radiológica ósea. Este dato fue también corroborado en los pacientes CRPCm con progresión a acetato de abiraterona sin antecedentes previos de quimioterapia, presentando velocidades de fallecimiento un 8% superior por cada aumento de unidad en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión. Aunque en los casos de progresión radiológica visceral analizados y siguiendo los criterios RECIST, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia, si que se objetivó una tendencia hacia la asociación. Además, debemos destacar la escasa representación de pacientes en este subanálisis que pueda limitar en parte los resultados. Por último, considerando exclusivamente a los pacientes que hubieran presentado criterios de progresión bioquímica de PSA al acetato de abiraterona, el valor del ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión no mostró ninguna asociación en con peores tiempos de supervivencia desde la progresión en este perfil de pacientes, aunque cada vez resulta más controvertido en la comunidad científica este tipo de progresión en pacientes con CRPCm.

Debemos destacar que todos los valores medios del ratio registrados a lo largo del seguimiento fueron globalmente más altos en los pacientes que habían estado en tratamiento previamente con docetaxel. Sin embargo, la diferencia entre el valor del ratio registrado en el momento de la progresión respecto al valor inicial, ha resultado similar resultando en un aumento global medio de +0,89 en los pacientes sin antecedentes de tratamiento con docetaxel y de +0,81 en los casos en los que si hubieran recibido previamente dicho tratamiento. Aunque no hayan sido objeto de análisis, los pacientes que en el momento de la progresión presentaron un ratio inferior a 3,12, fueron candidatos a tratamientos alternativos a la progresión a abiraterona en un 62% de los casos, siendo el porcentaje de pacientes que pasaban a tratamiento de soporte en un 38%. Si esto se compara con los pacientes que presentaban en el momento de la progresión un valor del ratio neutrófilo-linfocitos superior a 3,12 se objetivó que la proporción de pacientes que recibían nuevas líneas de tratamiento disminuía al 48,8% siendo el grupo mayoritario en este caso el de pacientes que pasaban a tratamiento de soporte en un 51,1%.

El valor del ratio en el momento de la progresión en pacientes CRPCm ha sido incluido en algunos modelos multivariantes predictivos de supervivencia, mayoritariamente en pacientes CRPCm en casos de progresión a tratamientos con quimioterapia. Sin embargo, hasta el momento, no se ha encontrado en la literatura su inclusión dentro de nomogramas en el momento de la progresión en pacientes CRPCm con progresión a acetato de abiraterona. Con el presente trabajo, se han creado tres modelos multivariantes predictivos independientes y estadísticamente significativos según la etapa de la enfermedad en la que se incluye al valor del ratio neutrófilos-linfocitos presente. Estos modelos multivariantes son: modelo multivariante predictivo de supervivencia global al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona; modelo multivariante predictivo de supervivencia libre de progresión al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona y modelo multivariante predictivo de supervivencia global en el momento de la progresión al acetato de abiraterona. Cada uno de estos

modelos, ha derivado en la creación de un nomograma con el fin de poder transformar en una herramienta con utilidad práctica los hallazgos encontrados.

Debemos destacar que el estudio presenta algunas limitaciones. De estas, mencionaremos las siguientes:

El registro solo ha recogido el valor propio del ratio neutrófilos-linfocitos. Por tanto, se desconoce el valor real del recuento total de neutrófilos y de linfocitos en los diferentes momentos analizados y la posible implicación pronóstica que tenga cada una por separado.

No se han podido saber si existían algunos pacientes con enfermedades hematológicas que pudieran interferir con los resultados de los recuentos de laboratorio como son la leucemia, linfoma, trombocitopenia o enfermedad mieloproliferativa. Aunque esto resulte en una limitación, se decidió eliminar del registro original a aquellos pacientes con valores extremos del ratio con el fin de evitar este tipo de interferencias siendo uno de los criterios de exclusión empleados. Sin embargo, aún pueden estar presentes algunos de estos pacientes o otros casos como son los pacientes en tratamiento activo con corticoides o terapia inmunosupresora y que no presentan cambios tan extremos.

No se ha podido analizar la rentabilidad de los modelos multivariantes propuestos y sus consecuentes nomogramas sobre otras series diferentes a la del registro.

Se desconoce en que momento concreto ha sido tomado el valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento. Sin embargo, es

esperable que sea sobre el análisis de la primera visita de control oncológico y no de efectos secundarios del inicio del tratamiento.

Dentro de las fortalezas del estudio debemos destacar que se trata de un estudio basado en un registro nacional, de ámbito multicéntrico en el que se incluyen pacientes de forma retrospectiva pero con actualizaciones sucesivas del registro. De este modo, han colaborado 18 centros sanitarios de diferentes comunidades autónomas entre las que se requería una experiencia previa reconocida en el manejo del acetato de abiraterona para la participación en el registro.

De los artículos revisados, se trata de una de las series más grandes encontradas que analizan el valor pronóstico del ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona en pacientes CRPCm. Este hecho, se hace aún más destacable al haber permitido evaluar el comportamiento del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo de toda la extensión del tratamiento con acetato de abiraterona.

Finalmente, intentando dar una respuesta general, consideramos que el ratio neutrófilos-linfocitos es un biomarcador útil en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en tratamiento con acetato de abiraterona, sin embargo no puede considerarse como el biomarcador "ideal".

Como hemos especificado antes, el biomarcador debe ser capaz de reflejar la actividad existente de la enfermedad y tener efecto sobre el punto de interés. En este caso, el ratio neutrófilos-linfocitos inicial según los grupos propuestos, ha mostrado asociación con tiempo de supervivencia global y tiempo de supervivencia libre de progresión como respuesta a los objetivos principales planteados en el trabajo. Del mismo modo, el valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento, ha mostrado peores

pronósticos de supervivencia en aquellos pacientes que, sin evidencia aún de progresión, hubieran presentado un aumento del valor del ratio neutrófilos-linfocitos en más del 100% sobre el valor inicial de cada paciente o un aumento de más de una desviación estándar de la media del registro. Si además consideramos la implicación pronóstica encontrada de la conversión entre grupos según el valor del ratio a lo largo del seguimiento respecto al valor inicial propuesto, observamos como el ratio neutrófilos-linfocitos tiene capacidad predictiva de valorar la respuesta al tratamiento y su asociación con el evento, en este caso, fallecimiento por lo que también ha sido capaz de captar el efecto del tratamiento sobre el evento. Igualmente ha sido capaz de mostrar el efecto beneficioso del tratamiento en su asociación con mejoras en las escalas de calidad de vida analizadas (escala EVA y ECOG).

Sin embargo, el ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión y según los grupos propuestos, no ha mostrado una asociación tan directa como la observada al inicio del tratamiento o durante el seguimiento, quedando en el límite de la asociación estadísticamente significativa en su valoración de asociación con supervivencia global desde la progresión ($p=0,052$). En este caso, el ratio neutrófilos linfocitos en el momento de la progresión tuvo una excelente capacidad pronóstica en la evaluación de asociación con mortalidad pero solo en el caso de evidencia de progresión radiológica ósea según los criterios de la PCWG2⁽¹³⁴⁾ y una tendencia hacia la asociación que resultó no significativa en el caso de progresión radiológica visceral según los criterios RECIST⁽¹²⁹⁾. Sin embargo no existió ninguna asociación con la progresión bioquímica de PSA, aunque como se ha comentado previamente, cada vez es más cuestionada este tipo de progresión para la toma de decisiones de retirada o cambio de tratamiento por varios autores.

Se debe destacar que, el valor pronóstico del PSA, ha sido inferior al mostrado por el del ratio neutrófilos-linfocitos en algunos de los apartados

del trabajo. Del mismo modo, también es destacable que durante el seguimiento no ha existido aparente asociación entre la reducción de ambas variables según los puntos propuestos en el análisis. Como se ha mostrado previamente, los cambios acontecidos en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento con aumento de más del 100% o cambios aumento de más de 2,07 unidades respecto al valor inicial (una desviación estándar de la media del registro), deben considerarse como una alerta de peores pronósticos en estos pacientes. Resultaría bastante osado decir que estos hallazgos pudieran traducir una falta de respuesta al tratamiento o pudieran considerarse en sí un criterio de progresión bioquímica al tener una asociación demostrada con peores supervivencias independientemente del valor de PSA en los pacientes CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona. Esto permite alertar al clínico de valorar precozmente un posible cambio de tratamiento con el fin de maximizar el pronóstico en esta fase final de la enfermedad.

A pesar de las consideraciones previas, creemos que el ratio neutrófilos-linfocitos no debe ser contemplado como el biomarcador "ideal" sino como una variable o factor influyente dentro de las variables bioquímicas analizadas durante el seguimiento en los pacientes con CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona. Además, presenta la ventaja de ser fácilmente accesible y reproducible en la práctica clínica habitual teniendo un coste muy limitado en comparación con otros biomarcadores. Así mismo, presenta el valor añadido de ser un reflejo indirecto del estado del sistema inmunológico en la lucha frente al tumor y del proceso inflamatorio acontecido frente al mismo. Es por ello que el ratio neutrófilos-linfocitos ha podido integrarse dentro varios modelos multivariantes pronósticos independientes y que tienen su traducción práctica en el desarrollo de los nomogramas pronósticos presentados según cada una de las fases de la evolución del CRPCm en tratamiento con acetato de abiraterona.

7. CONCLUSIONES

- El ratio neutrófilos-linfocitos al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona y entendido como variable continua, ha demostrado una asociación estadísticamente significativa con supervivencia global pero solo en los pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel. Del mismo modo, el ratio neutrófilos-linfocitos inicial mostró una asociación estadísticamente significativa con el tiempo libre de progresión a acetato de abiraterona sobre el total de la serie independientemente de la administración previa de docetaxel.

- El ratio neutrófilos-linfocitos inicial según el punto de corte propuesto (ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior a 3,12), mostró una asociación estadísticamente significativa con el tiempo libre de progresión presentando menores tiempos hasta la progresión en los pacientes con ratio superiores a 3,12.

- El ratio neutrófilos-linfocitos inicial según el punto de corte propuesto (ratio neutrófilos-linfocitos superior o inferior a 3,12), mostró asociación estadísticamente significativa con el tiempo de supervivencia global. De este modo, pacientes que partían con valores de ratio neutrófilos-linfocitos superiores a 3,12 presentaban menores tiempos de supervivencia resultando esto especialmente evidente en el subgrupo de pacientes con antecedentes de tratamiento previo con docetaxel.

- El ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión al acetato de abiraterona y entendida como variable continua, mostró una tendencia hacia la asociación que no fue estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia. En el subanálisis se observó que el ratio entendido como variable continua sí estaba asociado con supervivencia global solo en los pacientes que hubieran estado en tratamiento previo con docetaxel.

- El ratio neutrófilos-linfocitos en el momento de la progresión al acetato de abiraterona y entendido como variable continua, mostró asociación con mortalidad en caso de progresión radiológica ósea. Sin embargo, en los casos de progresión bioquímica, progresión clínica, o progresión radiológica visceral no mostró asociación en su evaluación con menores tiempos hasta el fallecimiento.

- Cambios superiores a una desviación estándar de la media en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento respecto al valor inicial (previo a la evidencia de progresión), mostraban una asociación estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia en los casos en los que se observaba un aumento del ratio en más de una desviación estándar de la media del registro. Estos hallazgos no se observaron para los pacientes que presentaron durante el seguimiento una disminución de más de una desviación estándar de la media respecto al valor del ratio inicial.

- Cambios en el valor del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento (sin evidencia de progresión) que hayan supuesto un incremento de más del 100% sobre el valor inicial propio de cada paciente, estaban asociados de forma estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia.

- La conversión del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del tratamiento (sin evidencia de progresión) respecto al valor inicial y según el punto de corte propuesto (superior o inferior a 3,12), mostró que aquellos pacientes que partían de un valor del ratio inicial alto y permanecían con valores elevados durante el seguimiento (superiores a 3,12), presentaban una asociación estadísticamente significativa con peores tiempos de supervivencia en comparación con pacientes que permanecían durante todo el seguimiento entre los valores de ratio bajos. En el caso de los

pacientes que iniciaban el tratamiento con abiraterona dentro del grupo de valores de ratio neutrófilos-linfocitos bajos pero que durante el seguimiento pasaran al grupo alto, también presentaban peores tiempos de supervivencia en comparación con los que permanecían siempre entre los valores bajos.

- La conversión del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del tratamiento (sin evidencia de progresión) respecto al valor inicial y según el punto de corte propuesto (superior o inferior a 3,12) no mostró una asociación con tiempo hasta la progresión.

- La evaluación de posible asociación pronóstica entre el ratio neutrófilos-linfocitos con variables de monitorización de calidad de vida, mostró que la disminución del ratio a lo largo del seguimiento estaba asociada de forma estadísticamente significativa con la disminución en la puntuación en la escala ECOG. Del mismo modo, la disminución del valor del ratio neutrófilos-linfocitos a lo largo del seguimiento también mostró una asociación estadísticamente significativa con la disminución en la puntuación en la escala EVA para pacientes que al inicio del tratamiento con acetato de abiraterona presentaran cualquier puntuación en la escala EVA diferente a cero.

- La disminución del ratio neutrófilos-linfocitos durante el seguimiento, no logró mostrar una asociación con reducciones de PSA >50% o reducciones de PSA >80%.

- Se han diseñado nuevos nomogramas pronósticos a partir modelos multivariantes en los que se incluyen, entre otras variables significativas, al ratio neutrófilos-linfocitos. Estos son: nomograma pronóstico de supervivencia global al inicio del tratamiento con abiraterona, nomograma pronóstico de supervivencia libre de

progresión al inicio del tratamiento con abiraterona y nomograma pronóstico de supervivencia en el momento de la progresión a abiraterona.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía Humana. 4ª ed. Buenos Aires: Medica Panamerica; 2008.
2. Bok, R. A., Small, E. Bloodborne biomolecular markers in prostate cancer development and progression. *Nature Reviews. Cancer*, 2002 2(12), 918-26.
3. Tisell LE, Salander H. The lobes of the human prostate. *Scand J Urol Nephrol*. 1975;9(3): 185-91.
4. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *The Journal of urology*. 1972 Jun. Vol: 107. Num: 6. Pag: 1008-16.
5. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256-69.
6. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228-42.
7. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010;183(2):433-40. 58.
8. Epstein, J.I., Egevad, L., Amin, M.B., Delahunt, B., Srigley, J.R., and Humphrey, P.A. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 244–252.
9. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2016.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012. (2012). Cancer incidence and mortality worldwide. IARC cancer base no. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
11. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2013.

12. J.M. Cózar, B. Miñana B, F. Gómez-Veiga, A. Rodríguez-Antolín, H. Villavicencio, A. Cantalapiedra, E. Pedrosa. (2013). Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. National Prostate Cancer Registry 2010 in Spain. *Actas Urol Esp* 2013;37:12.
13. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [Internet]. Madrid, España; 2015. Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>, consultado el 15/2/2018.
14. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.
15. Carter BS, Beaty Th, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familiar prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, april 15;89(8):3367-71.
16. Suzuki K, Matsui H, Ohtake N. Clinical and basic aspects of familial prostate cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013 Feb;40(2):159-163.
17. McLellan DL, Norman RW. Hereditary aspects of prostate cancer. *CMAJ* 1995 Oct 1;153(7):895-900.
18. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003 Apr 15;97(8):1894-1903.
19. Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385.
20. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh: Urología*. 10ª edición. Panamericana; 2016.
21. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003 Mar 8;361(9360):859-864.
22. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004 Nov 15;101(10 Suppl):2371-2490.

23. CDC. Centro para el control y prevención de enfermedades Norteamericano.
<https://www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/statistics/race.htm>.
24. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991. Jun;63(6):963-966.
25. Mottet, J. Bellmunt, E. Briers, M. Bolla, L. Bourke, P. Cornford, M. De Santis, A. Henry, S. Joniau, T.B. Lam, M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Uroweb 2017.
<http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>.
26. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, et al (1996) Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genomewide search. *Science* 274:1371–1373.
27. Nam RK, Zhang WW, Loblaw DA, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Stanimorovic A, Davies TO, Toi A, Venkateswaran V, Sugar L, Siminovitch KA, Narod SA. A genome-wide association screen identifies regions on chromosomes 1q25 and 7p21 as risk loci for sporadic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(3):241-6.
28. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhoea, syphilis, clinical prostatitis and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Nov;15(11):2160-6.
29. Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, et al. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int* 2007 Oct;100(4):733-737.
30. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control.* 2006 Oct;17(8):989-1003.

31. Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015. 26: 1603.
32. IARC (1988). Alcohol drinking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 44:1– 378.
33. Rohrmann S, Linseisen J, Key TJ, Jensen MK, Overvad K, Johnsen NF, Tjønneland A, Kaaks R, Bergmann MM, Weikert C, Naska A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Pala V, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, González CA, Larrañaga N, Navarro C, Barricarte A, Quiros JR, Martínez-García C, Hallmans G, Stattin P, Manjer J, Wirfält E, Bingham S, Khaw KT, Egevad L, Ferrari P, Jenab M, Riboli E. Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 May;17(5):1282-7
34. Farris MS, Courneya KS, Kopciuk KA, McGregor SE, Friedenreich CM. Post-diagnosis alcohol intake and prostate cancer survival: A population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2018 Feb 13. PMID:29435976. Aceptado, pendiente de publicación a fecha de 19/02/2018.
35. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049.
36. Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. *Endocrinology* 1988 Feb;122(2):552-562.
37. Tibblin G, Eriksson M, Cnattingius S, Ekblom A. High birthweight as a predictor of prostate cancer risk. *Epidemiology* 1995 Jul;6(4):423-424.
38. Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L, Wolk A, Ponten J, Adami HO, et al. Perinatal characteristics in relation to incidence of and mortality from prostate cancer. *BMJ* 1996 Aug 10;313(7053):337-341.

39. Maldonado-Cárceles, A. B., Sánchez-Rodríguez, C., Vera-Porras, E. M., Árense-Gonzalo, J. J., Oñate-Celdrán, J., Samper-Mateo, P., García-Escudero, D., Torres-Roca, M., Martínez-Díaz, F., Mendiola, J. and Torres-Cantero, A. M. (2017), Anogenital Distance, a Biomarker of Prenatal Androgen Exposure Is Associated With Prostate Cancer Severity. *Prostate*, 77: 406–411.
40. Oh JK, Kim KH, Jung H, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: its relationship with core cancer volume and Gleason score in prostate biopsy. *Int Braz J Urol* 2012 Sep-Oct;38(5):611-619.
41. Isaacs JT. Prostatic structure and function in relation to the etiology of prostatic cancer. *Prostate* 1983;4:351.
42. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004;291:1578–86.
43. Rider J.R., Wilson K.M., Sinnott J.A., Kelly R.S., Mucci L.A., Giovannucci E.L. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. (2016) *European Urology*, 70 (6), pp. 974-982.
44. Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(3):193-203.
45. Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, Farrell AM, Trost LW, Hamilton RJ, Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, Boorjian SA, Karnes RJ. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(9):1273–1286.
46. IARC. Cadmium and Cadmium compounds. IARC Monographs.
<https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-8.pdf>.

47. Song Ju-Kun; Dong-Bo Yuan; Hao-Fu Rao; Tian-Fei Chen; Bo-Shi Luan; Xiao-Ming Xu; Fu-Neng Jiang; Wei-De Zhong; Jian-Guo Zhu. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 95(6):e2708, Feb 2016.
48. Matsuoka L, Wortsman J, Haddad J, Kolm P, Hollis B. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol* 127:536–538, 1991.
49. Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1494.
50. Yaw A. Nyame, Adam B. Murphy, Diana K. Bowen, Gregory Jordan, Ken Batai, Michael Dixon, Courtney M.P. Hollowell, Stephanie Kielb, Joshua J. Meeks, Peter H. Gann, Virgilia Macias, Andre Kajdacsy-Balla, William J. Catalona, and Rick Kittles. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1345-9.
51. Oakley-Girvan I1, Feldman D, Eccleshall TR, Gallagher RP, Wu AH, Kolonel LN, Halpern J, Balise RR, West DW, Paffenbarger RS Jr, Whittemore AS. Risk of early-onset prostate cancer in relation to germ line polymorphisms of the vitamin D receptor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8). August 2004.
52. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoochi D, Giovannucci EL, et al. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Jul;12(7):597-603.
53. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. 1996 Dec 25;276(24):1957-63.

54. Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Haapakoski J, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr*. 1995 Dec;62(6 Suppl):1427S-1430S
55. Lippman, S.M., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009. 301: 39.
56. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:215–24.
57. Lucia MS, Darke AK, Goodman PJ, La Rosa FG, Parnes HL, Ford LG, Coltman CA Jr, Thompson IM. Pathologic characteristics of cancers detected in The Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prostate cancer detection and chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2008 Aug;1(3):167-73.
58. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med* 2013 08/15; 2015/08;369(7):603-610.
59. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010 04/01; 2015/08;362(13):1192-1202.
60. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Jan 4;10(1).
61. Lin YW, Hu ZH, Wang X, Mao QQ, Qin J, Zheng XY, Xie LP. Tea consumption and prostate cancer: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014 Feb 14;12:38.
62. Yuming Guo; Fan Zhi; Ping Chen; Keke Zhao; Han Xiang; Qi Mao; Xinghuan Wang; Xinhua Zhang Green tea and the risk of

prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 96(13):e6426, Mar 2017.

63. Sacco, E. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol. Int.* 83, 1–11 (2009).

64. Pelosof, LC. Gerber, DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 85, 838–854 (2010).

65. Hong MK, Kong J, Namdarian B, Longano A, Grummet J, Hovens CM, Costello AJ, Corcoran NM. Paraneoplastic syndromes in prostate cancer. *Nature reviews. Urology*. ISSN 1759-4812. 2010 Dec. Vol: 7. Num: 12. Pag: 681-92.

66. Thompson IM, Zeidman EJ. Current urological practice: routine urological examination and early detection of carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1992 Aug;148(2 Pt 1):326-9; discussion 329-30.

67. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*. 1997 Aug;50(2):239-43.

68. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239-46.

69. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE; NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005;48(3):386-99.

70. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance

differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542-7.

71. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostatic disease. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.

72. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.

73. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70(6): 1117-20.

74. Gosselaar, C., Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. Sep;54(3): 581-8.

75. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. Junio 2013.

76. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of Basing Screening Policies on Screening Trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*. 2013;51(4):295-300.

77. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for Prostate Cancer. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/prostate-cancer-screening1>.

78. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:125-32.

79. Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
80. Brierley, A., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2016.
81. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280:969.
82. The NCCN Guidelines. National Comprehensive Cancer Network, versión 3.2016 05/26/16. Disponible en <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate.pdf>.
83. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271:368.
84. Martin G. Sanda, MD; Ronald C. Chen, MD; Tony Crispino; Stephen Freedland, MD; Kirsten Greene, MD; Laurence H. Klotz, MD; Danil V. Makarov, MD; Joel B. Nelson, MD; James Reston, PhD; George Rodrigues, MD; Howard M. Sandler, MD; Mary Ellen Taplin, MD; Jeffrey A. Cadeddu, MD. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. 2017. Disponible en [http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-\(aua/astro/suo-guideline-2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017)).
85. Moore, C.M., et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol*, 2016.
86. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480

87. Young HH: VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg.* 41: 549-57, 1905.
88. Memmelaar J: Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol.* 62: 340-8, 1949.
89. Walsh PC and Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 128: 492-7, 1982.
90. Schuessler WW, Kavoussi LR, Clayman RV, Vancaille T: Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. *J Urol.* 1992; 147: 246A.
91. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(10):932-42.
92. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012 Jul;367(3):203-13.
93. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultrahigh dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun;71(2):330-7.
94. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1415-9.
95. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, y col. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(3):289-95.
96. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, y col. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):669-73.

97. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2000. 57: 315.
98. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 61: 112.
99. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol*.2010; 28: 1508.
100. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am*. 1975;2(1):125-40.
101. Brawer M. Hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol* 2006;8(Suppl 2):S35-S47.
102. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5
103. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). 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 Aug 20;24(24):3984-90.
104. Issa MM, Lendvay TS, Bouet R, Young MR, Petros JA, Marshall FF. Epididymal sparing bilateral simple orchiectomy with epididymoplasty: preservation of esthetics and body image. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):893-7.

105. Lin BJ, Chen KK, Chen MT, Chang LS. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology*. 1994;43:834–837.
106. Kawakami J, Morales A. Clinical significance of suboptimal hormonal levels in men with prostate cancer treated with LHRH agonists. *Can Urol Assoc J*. 2013 Mar-Apr;7(3-4):E226-30. doi: 10.5489/cuaj.540.
107. Rohl HF, Beuke HP: Effect of orchidectomy on serum concentrations of testosterone and dihydrotestosterone in patients with prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26: 11–14.
108. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531.
109. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Moul JW, Jensen JK, Olesen TK, Persson BE. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol*, 2011. 186: 889.
110. Axcróna K, Aaltomaa S, da Silva CM, Ozen H, Damber JE, Tankó LB, Colli E, Klarskov P. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1721-8.
111. Klotz L, Miller K, Crawford ED, Shore N, Tombal B, Karup C, et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol*. 2014;66(6):1101-8.
112. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2003;91(5):455-61.

113. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, y col. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95(2):361-76.

114. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary JP, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CAF, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:417-28.

115. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzebec P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 149-58.

116. Gravis G., et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 140), 2015.

117. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer

(STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163-77.

118. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.

119. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *Journal of Clinical Oncology* - published online before print January 31, 2018. PMID: 29384722

120. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352-360.

121. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338-351.

122. Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, Cabrera C, Parry D. Castration-resistant prostate cancer (CRPC): a UK epidemiology study. *Value Health* 2010; 13: A26.
123. Hirst CJ., Cabrera C., Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol.* 2012 Dec;36(6):e349-53.
124. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011 Nov;65(11):1180-92.
125. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Billhartz DL, Wynne C, Murray R, Zinner NR, Schulman C, Linnartz R, Zheng M, Goessl C, Hei YJ, Small EJ, Cook R, Higano CS. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005 May 1;23(13):2918-25.
126. Solo K, Mehra R, Dhawan J, Valant J, Scher HI. Prevalence of prostate cancer (PC) clinical states (CS) in the United States: estimates using a dynamic progression model [Abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.): Abstract 4637
127. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0139440.
128. Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009; 73: 1104–1109.
129. Eisenhauer, EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009 Jan; 45(2): 228-47.

130. Smith MR, Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, Wynne C, Murray R, Zinner NR, Schulman C, Linnartz R, Zheng M, Goessl C, Hei YJ, Small EJ, Cook R, Higano CS. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005. May 1; 23(13): 2918-25.

131. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011. May 15; 117: 2077-85.

132. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, Gomella LG, Berger ER, Keane TE, Sieber P, Shore ND, Petrylak DP; Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*. 2014 Mar;83(3):664-9.

133. Saad F, Chi KN, Finelli A, Hotte SJ, Izawa J, Kapoor A, Kassouf W, Loblaw A, North S, Rendon R, So A, Usmani N, Vigneault E, Fleshner NE. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J*. 2015 Mar-Apr; 9(3-4): 90-96.

134. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1148-59.

135. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednis

one for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12.

136. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Apr 19;98(8):516-21.

137. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3089-94.

138. Halabi S, Lin CY, Small EJ, Armstrong AJ, Kaplan EB, Petrylak D, Sternberg CN, Shen L, Oudard S, de Bono J, Sartor O. Prognostic model predicting metastatic castration-resistant prostate cancer survival in men treated with second-line chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Nov 20;105(22):1729-37.

139. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, Kelly WK, Kattan MW. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 1;20(19):3972-82.

140. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(6):625-32.

141. Berthold DR, Pond G, de Wit R, et al. Association of pain and quality of life (QOL) response and survival of patients (pts) with metastatic hormone refractory prostate cancer (mHRPC) treated with docetaxel or mitoxantrone in the TAX327 study. Presented in the American Society of Clinical Oncology Prostate Cancer Symposium, San Francisco, CA, February 24-26, 2006 (abstr 140).

142. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-55.

143. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol.* 1991 Jul;46(4):M139-44.

144. Cózar JM, Solsona E, Morote J, Miñana B, Maroto JP, González Del Alba A, Climent MA, Carles J, Alcaraz A, Castellano D; Recomendations on the management of controversies in advanced castrate-resistant prostatecancer. *Actas Urol Esp.* 2012 Nov-Dec;36(10):569-77.

145. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006 Feb;47(2):287-97.

146. Shah SK, Ryan CJ, Molina A, et al: Bone scan flare in patients (pts) receiving abiraterone acetate (AA) for metastatic androgen deprivation-resistant prostate cancer (mADRPC): Analysis of data from a phase II study of the Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Presented at the American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, CA, March 5-7, 2010 (abstr 4).

147. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996 Jun;14(6):1756-64.

148. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus

prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.

149. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1513-20.

150. Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winqvist E, Hotte SJ; Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 Jul;25(7):406-30.

151. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

152. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, Hjälm-Eriksson M, Jassem J, Thiery-Vuillemin A, Caffo O, Castellano D, Mainwaring PN, Bernard J, Shen L, Chadjaa M, Sartor O. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3189-3197.

153. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411-22.

154. Hege KM, Jooss K, Pardoll D. GM-CSF gene modified cancer cell immunotherapies: of mice and men. *Int Rev Immunol*. 2006 Sep-Dec;25(5-6):321-52.

155. Higano C, Saad F, Somer B, Curti B, Petrylak DP, Drake CG, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer vs docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Genitourinary Cancer Symposium: Proc Am Soc Clin Oncol*, 2009:Abstract 150.

156. Small E, Demkow T, Gerritsen WR, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2009 *Genitourinary Cancers Symposium*; Orlando, FL. February 26-28, 2009; abstr 7.

157. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, Wilson EM, French FS. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(2):440-448.

158. Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settattree S, Barrett M, Parker C, Martins V, Folkerd E, Clark J, Cooper CS, Kaye SB, Dearnaley D, Lee G, de Bono JS. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4563-71.

159. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. Attard G, Beldegrun AS, De Bono JS. *BJU Int*. 2005 Dec;96(9):1241-6.

160. Zytiga (abiraterone acetate), product information. Horsham, Pa.: Janssen Biotech Inc.; Apr, 2011.

161. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1481-1488.

162. Acharya M, Bernard A, Gonzalez M, et al. Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(6):1583-1590.

163. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.

164. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators.

Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.

165. Burgio SL, Conteduca V, Rudnas B, Carrozza F, Campadelli E, Bianchi E, Fabbri P, Montanari M, Carretta E, Menna C, De Giorgi U. PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Feb;13(1):39-43.

166. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, Rathkopf D, Shelkey J, Yu EY, Alumkal J, Hung D, Hirmand M, Seely L, Morris MJ, Danila DC, Humm J, Larson S, Fleisher M, Sawyers CL. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010 Apr 24; 375 (9724): 1437-46.

167. Ficha técnica Enzalutamida. Disponible en https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130621126031/anx_126031_es.pdf.

168. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M,

Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.

169. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33.

170. Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology (Williston Park)*. 2012 Apr;26(4):330-7, 341.

171. Ficha técnica Xofigo. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172. Pdf.

172. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23.

173. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1397-406.

174. Smith MR, Parker C, Tombal BF, Miller K, Saad F, Fang F, et al. ERA 223: a phase 3 trial of radium-223 dichloride (Ra-223) in combination with abiraterone acetate (abiraterone) and prednisone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naive patients (pts) with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2015;33:abstr TPS5082. Disponible en <https://meetinglibrary.asco.org/record/122984/poster>.

175. Comunicado de la Agencia Española del medicamento de contraindicación de la asociación de dicloruro de radio-223 con acetato de abiraterona y prednisona. Consultado el 26 de marzo de 2018 y disponible:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_07-Xoifigo.html.

176. A Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Enzalutamide vs. a Combination of Ra223 and Enzalutamide in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Metastatic to Bone. NCT02194842.

177. A Phase II Study of Radium-223 in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. NCT02225704.

178. A Study to Determine Safety and Tolerability of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. NCT01650194.

179. Efstathiou E, Titus MA, Wen S, SanMiguel A, Hoang A, Amatsaleh ADH, Perabo F, Phung D, Troncoso P, Ouatas T, Logothetis C. Enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). ASCO 2014. Abstrac 5000. Disponible en http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.5000.

180. A phase IV, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of continued enzalutamide (ENZA) post prostate-

specific antigen (PSA) progression in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Attard G, Borre M, Gurney H, Loriot Y, Andresen C, Kalleda R. ASCO 2017, abstract 5004. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5004.

181. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, de Bono J. LBA12_PR PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394.

182. Smith M, De Bono J, Sternberg C, Le Moulec S, Oudard S, De Giorgi U, Krainer M, Bergman A, Hoelzer W, De Wit R, Bogemann M, Saad F, Cruciani G, Thiery-Vuillemin A, Feyerabend S, Miller K, Hou'ed'e N, Hussain S, Lam E, Polikoff J, Stenzl A, Mainwaring P, Ramies D, Hessel C, Weitzman A, Fizazi K. Phase III Study of Cabozantinib in Previously Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: COMET-1. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):3005-13.

183. Pili R, Häggman M, Stadler WM, Gingrich JR, Assikis VJ, Björk A, Nordle O, Forsberg G, Carducci MA, Armstrong AJ. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of tasquinimod in men with minimally symptomatic metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):4022-8.

184. Sternberg C, Armstrong A, Pili R, Ng S, Huddart R, Agarwal N, Khvorostenko D, Lyulko O, Brize A, Vogelzang N, Delva R, Harza M, Thanos A, James N, Werbrouck P, Bogemann M, Hutson T, Milecki P, Chowdhury S, Gallardo E, Schwartzmann G, Pouget JC, Baton F, Nederman T, Tuveson H, Carducci M. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1;34(22):2636-43.

185. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, Fizazi K, Logothetis C, Gravis G, Ganju V, Polikoff J, Saad F, Humanski P, Piulats JM, Gonzalez Mella P, Ng SS, Jaeger D, Parnis FX, Franke FA, Puente J, Carvajal R, Sengeløv L, McHenry MB, Varma A, van den Eertwegh AJ, Gerritsen W. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Navie Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Jan; 35(1):40-47.
186. Van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, Moll JM, Teubel W, Wiermer EA, Mathijssens RH, de Wit R, van Weerden WM. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Dec;49(18):3821-30.
187. Fizazi, Karim. Update on Mechanisms of Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. Grand Rounds in Urology. 6th Symposium on the Treatment of Prostate Cancer (STOP-6), Lisbon, Portugal. October 14-16, 2016. Acceso en abril 2018 y disponible en: <https://grandroundsinurology.com/update-mechanisms-resistance-castration-resistant-prostate-cancer/>.
188. Mostaghel EA, Plymate SR, Montgomery B. Molecular pathways: targeting resistance in androgen receptor for therapeutic benefit. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 15;20(4):791-8.
189. Yuan X, Cai C, Chen S, Chen S, Yu Z, Balk SP. Androgen receptor functions in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance to new agents targeting the androgen axis. *Oncogene*. 2014 May 29;33(22):2815-25.
190. Claessens F, Helsen C, Prekovic S, Van den Broeck T, Spans L, Van Poppel H, Joniau S. Emerging mechanisms of enzalutamide resistance in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2014 Dec; 11(12):712-6.
191. Ryan, C.J. and Cheng, M.L. Abiraterone acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 91–96

192. Attard, G., Reid, A.H., A'Hern, R. et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3742–3748
193. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, Palotie A, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet.* 1995 Apr; 9(4):401-6.
194. Nadiminty N, Gao AC. Mechanisms of persistent activation of the androgen receptor in CRPC: recent advances and future perspectives. *World J Urol* (2012) 30:287–295.
195. Taplin ME, Bubley GJ, Ko YJ, et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Res* 1999;59:2511–5.
196. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, et al. Mutant androgen receptor detected in an advanced-stage prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone. *Mol Endocrinol* 1993;7: 1541–50.
197. Steketee K, Timmerman L, Ziel-van der Made AC, Doesburg P, Brinkmann AO, Trapman J. Broadened ligand responsiveness of androgen receptor mutants obtained by random amino acid substitution of H874 and mutation hot spot T877 in prostate cancer. *Int J Cancer* 2002;100:309–17.
198. Chen E, Sowalsky AG, Gao S, Cai C, Voznesensky O, Schaefer R, Loda M, True LD, Ye H, Troncoso P, Lis RT, Kantoff P, Montgomery B, Nelson PS, Bubley GJ, Balk SP, Taplin ME. Abiraterone Treatment in Castration-Resistant Prostate Cancer Selects for Progesterone Responsive Mutant Androgen Receptors. *Clin Cancer Res.* 2015 Mar 15;21(6):1273-80.
199. Nelson WG, Yegnasubramanian S. Resistance emerges to second-generation antiandrogens in prostate cancer. *Cancer Discov* 2013;3:971–4.

200. Tepper CG, Boucher DL, Ryan PE, Ma AH, Xia L, Lee LF, Pretlow TG, Kung HJ. Characterization of a novel androgen receptor mutation in a relapsed CWR22 prostate cancer xenograft and cell line. *Cancer Res* 2002;62:6606–14.
201. Hu R, Isaacs WB, Luo J. A snapshot of the expression signature of androgen receptor splicing variants and their distinctive transcriptional activities. *Prostate*. 2011 Nov;71(15):1656-67.
202. Hu R, Lu C, Mostaghel EA, Yegnasubramanian S, Gurel M, Tannahill JE, William I, Nelson PS, Bluemn E, Plymate SR, Jun Luo J. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Research*, 2012;72(14):3457-3462.
203. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubner B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1028-38.
204. Sadar MD. Small molecule inhibitors targeting the “Achilles’ heel” of androgen receptor activity. *Cancer Res* 2011;71:1208–13.
205. Dillard PR, Lin MF, Khan SA. Androgen-independent prostate cancer cells acquire the complete steroidogenic potential of synthesizing testosterone from cholesterol. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 Nov 25;295(1-2):115-20.
206. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008 Jun 1;68(11):4447-54.
207. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, Febbo PG, Balk SP. Increased expression of genes

converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 2006 Mar 1;66(5):2815-25.

208. Han G, Buchanan G, Ittmann M, Harris JM, Yu X, Demayo FJ, Tilley W, Greenberg NM. Mutation of the androgen receptor causes oncogenic transformation of the prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jan 25;102(4):1151-1156.

209. Chmelar, R., Buchanan, G., Need, E. F., Tilley, W., & Greenberg, N. M. (2007). Androgen receptor coregulators and their involvement in the development and progression of prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 120(4), 719–733.

210. Dhir R, Ni Z, Lou W, De Miguel F, Grandis JR, Gao AC. STAT3 activation in prostatic carcinomas. *Prostate* 2002 June 1;51 (4): 241-246.

211. Rocha J, Zouanat FZ, Zoubeidi A, Hamel L, Benir T, Scarlata E, Brimo F, Aprikian A, Chavalier S. The Fer tyrosine kinase acts as downstream interleukin-6 effector of androgen receptor activation in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2013 December 5; 381 (1-2): 140-149.

212. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *European Urology*, 67(3), 470–479.

213. McCubrey JA, Steelman LS, Kempf CR, Chappell WH, Abrams SL, Stivala F, Malaponte G, Nicoletti F, Libra M, Basecke J, Maksimovic-Ivanic D, Mijatovic S, Montalto G, Cervello M, Cocco L, Martelli AM. Therapeutic resistance resulting from mutations in Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR signaling pathways. *J Cell Physiol.* 2011 Nov;226(11):2762-81.

214. Crumbaker M, Khoja L, Joshua AM. AR Signaling and the PI3K Pathway in Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2017 Apr; 9(4): 34.

215. Karantos T, Corn PG, Thopson T. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of

castrate-resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene*. 2013 Dec 5; 32(49): 5501–5511.

216. Sadeghi, N.; Gerber, D.E. Targeting the PI3k pathway for cancer therapy. *Futur. Med. Chem.* 2012, 4, 1153–1169.

217. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, Montgomery B, Taplin ME, Pritchard CC, Attard G, Beltran H, Abida W, Bradley RK, Vinson J, Cao X, Vats P, Kunju LP, Hussain M, Feng FY, Tomlins SA, Cooney KA, Smith DC, Brennan C, Siddiqui J, Mehra R, Chen Y, Rathkopf DE, Morris MJ, Solomon SB, Durack JC, Reuter VE, Gopalan A, Gao J, Loda M, Lis RT, Bowden M, Balk SP, Gaviola G, Sougnez C, Gupta M, Yu EY, Mostaghel EA, Cheng HH, Mulcahy H, True LD, Plymate SR, Dvinge H, Ferraldeschi R, Flohr P, Miranda S, Zafeiriou Z, Tunariu N, Mateo J, Perez-Lopez R, Demichelis F, Robinson BD, Schiffman M, Nanus DM, Tagawa ST, Sigaras A, Eng KW, Elemento O, Sboner A, Heath EI, Scher HI, Pienta KJ, Kantoff P, de Bono JS, Rubin MA, Nelson PS, Garraway LA, Sawyers CL, Chinnaiyan AM. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cel.* 2015 May 21; 161(5), 1215–1228.

218. Ferraldeschi R, Nava Rodrigues D, Riisnaes R, Miranda S, Figueiredo I, Rescigno P, Ravi P, Pezaro C, Omlin A, Lorente D, Zafeiriou Z, Mateo J, Altavilla A, Sideris S, Bianchini D, Grist E, Thway K, Perez Lopez R, Tunariu N, Parker C, Dearnaley D, Reid A, Attard G, de Bono J. PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur Urol.* 2015 Apr;67(4):795-802.

219. Wegiel B, Bjartell A, Culig Z, Persson JL. Interleukin-6 activates PI3K/Akt pathway and regulates cyclin A1 to promote prostate cancer cell survival. *Int J Cancer.* 2008 Apr 1;122(7):1521-9.

220. de Bono JS, Giorgi UD, Massard C, Bracarda S, Nava Rodrigues D, Kocak I, Font Pous S, Arranz Arija J, Shih K, Radavoi GD, Yu W, Chan W, Gendreau S, Zhang L, Riisnaes R, Wongchenko MJ, Maslyar D, Jinga V. PTEN loss as a predictive biomarker for the Akt

inhibitor ipatasertib combined with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of Oncology* (2016) 27 (6): 243-265.

221. Mukherjee R, McGuinness DH, McCall P, Underwood MA, Seywright M, Orange C, Edwards J. Upregulation of MAPK pathway is associated with survival in castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2011 Jun 7; 104(12): 1920–1928.

222. Noriko N Yokoyama, Shujuan Shao, Bang H Hoang, Dan Mercola, Xiaolin Zi. Wnt signaling in castration-resistant prostate cancer: implications for therapy. *Am J Clin Exp Urol*. 2014; 2(1): 27–44.

223. Soo Jin Jung, Sangtaek Oh, Geun Taek Lee, Jaeil Chung, Kweonsik Min, Jangho Yoon, Wansuk Kim, Dong Soo Ryu, Isaac Yi Kim, Dong Il Kang. Clinical Significance of Wnt/ β -Catenin Signalling and Androgen Receptor Expression in Prostate Cancer. *World J Mens Health*. 2013 Apr; 31(1): 36–46.

224. Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PFA, de Bono JS, Small EJ, Shore ND, Fizazi K, Kheoh T, Li J, De Porre P, Todd MB, Yu MK, Ryan CJ. Clinical Outcomes from Androgen Signaling-directed Therapy after Treatment with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*. 2017 Jul;72(1):10-13.

225. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol*. 2013 Jul;24(7):1802-7.

226. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T, Jentzmik F, Stoeckle M, Schrader M, Herrmann E, Cronauer MV. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):30-6

227. de Bono JS, Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PFA, Small EJ, Shore ND, Fizazi K, De Porre P, Kheoh T, Li J, Todd MB, Ryan

CJ, Flaig TW. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):656-664.

228. Loizaga-Iriarte A, Rodriguez-Antolin A, Miñana B, Lacasa-Viscasillas I, Senarriaga-Ruiz de la Illa N, Cozar-Olmo JM, Unda-Urzaiz M. Castrate resistant prostate cancer. Consensus recommendations of the Spanish Association of Urology. *Actas Urol Esp*. 2017 Apr;41(3):141-145.

229. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*. 1989;8(4):431-440.

230. Kelloff GJ, Sigman CC, Scher HI. Biomarker development in the context of urologic cancers. *Urol Oncol* 33:295-301, 2015.

231. Yu M, Stott S, Toner M, Maheswaran S, Haber DA. Circulating tumor cells: approaches to isolation and characterization. *J Cell Biol*. 2011 Feb 7;192(3):373-82.

232. Krebs MG, Hou JM, Ward TH, Blackhall FH, Dive C. Circulating tumor cells: their utility in cancer management and predicting outcomes. *Ther Adv Med Oncol*. 2010 Nov; 2(6):351-65.

233. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, Doyle GV, Terstappen LW, Pienta KJ, Raghavan D. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Oct 1; 14(19): 6302-9.

234. Scher HI, Jia X, de Bono JS, Fleisher M, Pienta KJ, Raghavan D, Heller G. Circulating Tumor Cell Number as a Prognostic Marker in Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer: Use in Clinical Practice and Clinical Trials. *Lancet Oncol*. 2009 Mar; 10(3): 233-239.

235. Scher HI, Heller G, Molina A, Attard G, Danila DC, Jia X, Peng W, Sandhu SK, Olmos D, Riisnaes R, McCormack R, Burzykowski T, Kheoh T, Fleisher M, Buyse M, de Bono JS. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate

for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 20;33(12):1348-55.

236. Danila DC, Heller G, Gignac GA, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, Tanaka E, Lilja H, Schwartz L, Larson S, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Dec 1;13(23):7053-8.

237. Olmos D, Arkenau HT, Ang JE, Ledaki I, Attard G, Carden CP, Reid AH, A'Hern R, Fong PC, Oomen NB, Molife R, Dearnaley D, Parker C, Terstappen LW, de Bono JS. Circulating tumour cell (CTC) counts as intermediate end points in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a single-centre experience. *Ann Oncol*. 2009 Jan;20(1):27-33.

238. Heller G, McCormack R, Kheoh T, Molina A, Smith MR, Dreicer R, Saad F, de Wit R, Aftab DT, Hirmand M, Limon A, Fizazi K, Fleisher M, de Bono JS, Scher HI. Circulating Tumor Cell Number as a Response Measure of Prolonged Survival for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Comparison With Prostate-Specific Antigen Across Five Randomized Phase III Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6):572-580.

239. Antonarakis ES. Circulating Tumor Cell Eradication as an Intermediate Efficacy End Point for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Is There Enough Evidence?. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6):525-527.

240. Pal SK, He M, Chen L, Yang L, Pillai R, Twardowski P, Hsu J, Kortylewski M, Jones JO. Synaptophysin expression on circulating tumor cells in patients with castration resistant prostate cancer undergoing treatment with abiraterone acetate or enzalutamide. *Urol Oncol*. 2017 Dec 27. pii: S1078-1439(17)30619-1. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.12.006 (pendiente de publicación).

241. Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, Reid AH, Vickers E, A'Hern R, Levink R, Coumans F, Moreira J, Riisnaes R, Oommen NB, Hawche G, Jameson C, Thompson E, Sipkema R, Carden CP, Parker C, Dearnaley D, Kaye SB, Cooper CS, Molina A, Cox

ME, Terstappen LW, de Bono JS. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 2009 Apr 1;69(7):2912-8.

242. Miyamoto DT, Sequist L V, Lee RJ. Circulating tumour cells-monitoring treatment response in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11: 401-412.

243. Mehra N, Dolling D, Sumanasuriya S, Christova R, Pope L, Carreira S, Seed G, Yuan W, Goodall J, Hall E, Flohr P, Boysen G, Bianchini D, Sartor O, Eisenberger MA, Fizazi K, Oudard S, Chadja M, Macé S, de Bono JS. Plasma cell free DNA Concentration and Outcomes from Taxane Therapy in Metastatic Castration- resistant Prostate Cancer from Two Phase III Trials (FIRSTANA and PROSELICA). *Eur Urol.* 2018 Sep;74(3):283-291.

244. Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, et al. Circulating tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Discov.* 2018 Apr;8(4):444-457.

245. Wyatt AW, Azad AA, Volik SV, et al. Genomic alterations in cell-free DNA and enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1598–606.

246. Nimir M, Ma Y, Jeffreys SA, Opperman T, Young F, Khan T, Ding P, Chua W, Balakrishnar B, Cooper A, De Souza P, Becker TM. Detection of AR-V7 in Liquid Biopsies of Castrate Resistant Prostate Cancer Patients: A Comparison of AR-V7 Analysis in Circulating Tumor Cells, Circulating Tumor RNA and Exosomes. *Cells.* 2019 Jul 8;8(7).

247. Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Beyond, PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Science translational medicine.* 2012;4:127rv123.

248. Huang X, Yuan T, Liang M, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(1):33-41.

249. Loriaut Y, Massard C, Albiges L, et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 5; abstr 213).

250. Oudard S, de Bono JS, Ozguroglu M, et al. Impact of cabazitaxel + prednisone on overall survival at 2 years and in patients with aggressive disease: post-hoc analyses of TROPIC trial. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 9; abstr 933.

251. Van Soest RJ, de Morrée ES, Shen L, Tannock IF, Eisenberger MA, de Wit R. Initial Biopsy Gleason Score as a Predictive Marker for Survival Benefit in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer Treated with Docetaxel: Data from the TAX327 Study. *Eur Urol*. 2014;66:330-6.

252. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M, Scher HI, de Bono JS, Rathkopf DE, Ryan CJ, Kheoh T, Li J, Todd MB, Griffin TW, Molina A, Ohlmann CH. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):699-705.

253. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3972-82.

254. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 671-7.

255. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Jan 1;16(1):203-11.

256. Afshar M, Al-Alloosh F, Pirrie S, Rowan C, James ND, Porfiri E. Predictive factors for response to abiraterone in

metastatic castration refractory prostate cancer. *Anticancer Res.* 2015 Feb;35(2):1057-63.

257. Chi KN, Kheoh T, Ryan CJ, Molina A, Bellmunt J, Vogelzang NJ, Rathkopf DE, Fizazi K, Kantoff PW, Li J, Azad AA, Eigel BJ, Heng DY, Joshua AM, de Bono JS, Scher HI. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. *Ann Oncol.* 2016 Mar;27(3):454-60.

258. Ryan CJ, Kheoh T, Li J, Molina A, De Porre P, Carles J, Efstathiou E, Kantoff PW, Mulders PF, Saad F, Chi KN. Prognostic Index Model for Progression-Free Survival in Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Abiraterone Acetate Plus Prednisone. *Clin Genitourin Cancer.* 2017; 17:30211-2.

259. Boegemann M, Schlack K, Früchtenicht L, Steinestel J, Schrader AJ, Wennmann Y, Krabbe LM, Eminaga O. A prognostic score for overall survival in patients treated with abiraterone in the pre- and post-chemotherapy setting.

Oncotarget. 2019 Aug 20;10(49):5082-5091.

260. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74.

261. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med.* 1986 Dec 25;315(26):1650-9.

262. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *The Lancet;* Feb 17, 2001; 357, 9255.

263. Page` s F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Tartour E, Saute` s-Fridman C, Fridman WH. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene* 2010 Feb 25;29(8):1093-102.

264. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010 Mar 19; 140(6):883-99.

265. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Jun 6; 92(12): 5258–5265.
266. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell*. 2000 Oct 27;103(3):481-90.
267. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 124, 263–266 (2006).
268. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res*. 66, 605–612 (2006).
269. Welch DR, Schissel DJ, Howrey RP, Aeed PA. Tumor-elicited polymorphonuclear cells, in contrast to "normal" circulating polymorphonuclear cells, stimulate invasive and metastatic potentials of rat mammary adenocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Aug;86(15):5859-63.
270. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:181-218.
271. Edwards, SW. The development and structure of mature neutrophils. Edwards, SW., editor. *Biochemistry and Physiology of the Neutrophil*. Cambridge Univ. Press; New York: 2005. p. 33-76.
272. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*. 2010; 33:657–70.
273. Muller WA. Getting leukocytes to the site of inflammation. *Vet. Pathol*. 2013; 50:7–22.
274. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2011; 11:519–31.
275. Arati Khanna-Gupta, N.B. *Hematology (Seventh Edition)*; Ronald Hoffman, E.J.B., Silberstein, L.E., Heslop, H.E., Weitz, J.I., Anastasi, J., Salama, M.E., Abutalib, S.A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018.
276. Pillay, J.; den Braber, I.; Vrisekoop, N.; Kwast, L.M.; de Boer, R.J.; Borghans, J.A.; Tesselaar, K.; Koenderman, L. In vivo labeling

with 2H₂O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood* 2010, 116, 625–627.

277. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, Coussens LM, Gaboritovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Hedrick CC, Vonderheide RH, Pittet MJ, Jain RK, Zou W, Howcroft TK, Woodhouse EC, Weinberg RA, Krummel MF. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat. Med.* 24, 541–550.

278. Furze, R.C.; Rankin, S.M. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. *Immunology* 2008, 125, 281–288.

279. Martin, C.; Burdon, P.C.; Bridger, G.; Gutierrez-Ramos, J.C.; Williams, T.J.; Rankin, S.M. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity* 2003, 19, 583–593.

280. Hong, C.W. Current Understanding in Neutrophil Differentiation and Heterogeneity. *Immune Netw.* 2017, 17, 298–306.

281. Fridlender, Z.G.; Albelda, S.M. Tumor-associated neutrophils: Friend or foe? *Carcinogenesis* 2012, 33, 949–955.

282. Wu, L.; Saxena, S.; Awaji, M.; R.K. Singh. Tumor-Associated Neutrophils in Cancer: Going Pro. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr; 11(4): 564.

283. Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019 Oct;16(10):601-620.

284. Granot, Z.; Fridlender, Z.G. Plasticity beyond cancer cells and the “immunosuppressive switch”. *Cancer Res.* 2015 Nov 1;75(21):4441-5.

285. Sionov, R.V., Fridlender, Z.G.; Granot, Z. The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron.* 2015 Dec;8(3):125-58.

286. Fridlender Z.G.; Sun J.; Kim S.; Kapoor V.; Cheng G.; Ling L.; Albelda S.M. Polarization of Tumor-Associated Neutrophil (TAN)

Phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*. 2009 Sep 8; 16(3): 183–194.

287. Andzinski L., Kasnitz N., Stahnke S., Wu CF., Gereke M., von Köckritz-Blickwede M., Schilling B., Brandau S., Weiss S., Jablonska J. Type I IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. *Int J Cancer*. 2016 Apr 15;138(8):1982-93.

288. Tanya N. Mayadas, Xavier Cullere, Clifford A. Lowell. The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9: 181–218.

289. Gartner LP. Texto de histología: atlas a color. Capítulo 10; Sangre y hematopoyesis. 4^o edición. Elsevier 2017. ISBN 97884911431182.

290. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):486-99.

291. Caruana I, Simula L, Locatelli F, Campello S. T lymphocytes against solid malignancies: winning ways to defeat tumours. *Cell Stress*. 2018 Jul 26;2(8):200-212.

292. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017 Jan 18; 541(7637): 321-330.

293. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):256-69.

294. Yun BH, Hwang EC, Yu HS, Chung H, Kim SO, Jung SI, Kang TW, Kwon DD, Park K, Choi C. Is histological prostate inflammation in an initial prostate biopsy a predictor of prostate cancer on repeat biopsy?. *International Urology and Nephrology*, vol.47, no.8, pp. 1251–1257, 2015.

295. Gurel B, Lucia MS, Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, Kristal AR, Parnes HL, Hoque A, Lippman SM, Sutcliffe S, Peskoe SB, Drake CG, Nelson WG, De Marzo AM, Platz EA. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high- grade

prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol.23, no.5, pp. 847–856, 2014.

296. Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer. *Blood*. 2006; 108:804–811.

297. Sfanos KS, Bruno TC, Maris CH, et al. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals TH17 and Treg skewing. *Clin Cancer Res*. 2008; 14:3254–3261.

298. Oleinika K, Nibbs RJ, Graham GJ, Fraser AR. Suppression, subversion and escape: the role of regulatory T cells in cancer progression. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jan;171(1):36-45.

299. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006; 24:677–688.

300. Zhang Q, Liu S, Ge D, Cunningham DM, Huang F, Ma L, Burris TP, You Z. Targeting Th17-IL-17 Pathway in Prevention of Micro-Invasive Prostate Cancer in a Mouse Model. *Prostate*. 2017 Jun;77(8):888-899.

301. Nguyen DP, Li J, Yadav SS, Tewari AK. Recent insights into NF- κ B signalling pathways and the link between inflammation and prostate cancer. *BJU Int*. 2014 Aug;114(2):168-76.

302. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*. 2013 Aug 2;12:86.

303. Culig Z, Pühr M. Interleukin-6 and prostate cancer: Current developments and unsolved questions. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Feb 15;462(Pt A):25-30.

304. Dorff TB, Goldman B, Pinski JK, Mack PC, Lara PN Jr, Van Veldhuizen PJ Jr, Quinn DI, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr, Hussain MH. Clinical and Correlative Results of SWOG S0354: a Phase II Trial of CNTO328 (siltuximab), a Monoclonal Antibody against Interleukin-6 (IL-6), in Chemotherapy Pre-treated Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). *Clin Cancer Res*. 2010;16(11):3028–3034.

305. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999 Feb 11;340(6):448-54.
306. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske Lekarske Listy* 2001;102(1):5–14.
307. NIH. Instituto nacional de cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/globalo-blanco>.
308. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2013;23:265–73.
309. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Absenger G, Stotz M, Friesenbichler J, et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. *Int J Cancer.* 2014;135:362–70.
310. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109:395–400.
311. Ying HQ, Deng QW, He BS, Pan YQ, Wanf F, Sun HL, Chen J, Liu X. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol.* 2014 Dec;31(12):305.
312. Kumar R, Geuna E, Michalarea V, Guardascione M, Naumann U, Lorente D, Kaye SB, de Bono JS. The neutrophil-lymphocyte ratio and its utilisation for the management of cancer patients in early clinical trials. *Br J Cancer.* 2015 Mar 31;112(7):1157-65.
313. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based

neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218-30.

314. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly D, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *European Journal of Cancer* 2011;47(17):2633–41.

315. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014 Nov 6;9(11):e112361.

316. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, Liu X, Zhou L, Wang H, Xu Y, Li H, Duan C. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *J Clin Lab Anal*. 2015 Nov;29(6):437-43.

317. Fest J, Ruiters R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep*. 2018 Jul 12;8(1):10566.

318. Yan W, Liu C, Li R, Mu Y, Jia Q, He K. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte ratio in predicting adverse events in elderly patients with chronic heart failure. *Int Heart J*. 2016; 57: 615-21.

319. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, He L. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015 Mar 2;15:9.

320. Chittawar S, Dutta D, Qureshi Z, Surana V, Khandare S, Dubey TN. Neutrophil-lymphocyte Ratio is a Novel Reliable Predictor of Nephropathy, Retinopathy and Coronary Artery Disease in Indians with Type-2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 Nov-Dec;21(6):864-870.

321. Gu X, Gao X, Li X, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients. *Sci Rep.* 2016;6:22089.
322. Peng H, Luo X. Prognostic significance of elevated pretreatment systemic inflammatory markers for patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2019 Mar 25;19:70.
323. Lee H, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, Oh JJ. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2016 Jun;34(6):821-7.
324. Kwon YS, Han CS, Yu JW, Kim S, Modi P, Davis R, Park JH, Lee P, Ha YS, Kim WJ, Kim IY. Neutrophil and Lymphocyte Counts as Clinical Markers for Stratifying Low-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2016 Feb;14(1):e1-8.
325. Langsenlehner T, Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Gerger A, Pichler M. Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European prostate cancer patients. *World J Urol.* 2015 Nov;33(11):1661-7.
326. Bahig H, Taussky D, Delouya G, Nadiri A, Gagnon-Jacques A, Bodson-Clermont P, Soulieres D. Neutrophil count is associated with survival in localized prostate cancer. *BMC Cancer.* 2015 Aug 21;15:594.
327. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:760-8.
328. van Soest RJ, Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Mercier F, Sonpavde G, Amir E, Tombal B, Rosenthal M, Eisenberger MA, Tannock IF, de Wit R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):743-9.

329. Yao A, Sejima T, Iwamoto H, Masago T, Morizane S, Honda M, Takenaka A. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel chemotherapy. *Int J Urol*. 2015 Sep;22(9):827-33.
330. Nuhn P, Vaghasia AM, Goyal J, Zhou XC, Carducci MA, Eisenberger MA, Antonarakis ES. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU Int*. 2014 Dec;114(6b):E11-E17.
331. Sonpavde G, Matveev V, Burke JM, Caton JR, Fleming MT, Hutson TE, Galsky MD, Berry WR, Karlov P, Holmlund JT, Wood BA, Brookes M, Leopold L. Randomized phase II trial of docetaxel plus prednisone in combination with placebo or AT-101, an oral small molecule Bcl-2 family antagonist, as first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1803-8.
332. Linton A, Pond G, Clarke S, Vardy J, Galsky M, Sonpavde G. Glasgow prognostic score as a prognostic factor in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel-based chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):423-30.
333. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R, Bahl A, Shen L, Su Z, Sartor O, de Bono JS. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):750-5.
334. Kumano Y, Hasegawa Y, Kawahara T, Yasui M, Miyoshi Y, Matsubara N, Uemura H. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Prognosis for Castration Resistant Prostate Cancer Patients Underwent Enzalutamide. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 20;2019:9450838.
335. Conteduca V, Crabb SJ, Jones RJ, Caffo O, Elliott T, Scarpi E, Fabbri P, Derosa L, Massari F, Numico G, Zarif S, Hanna C, Maines

F, Joyce H, Lolli C, De Giorgi U. Persistent Neutrophil to Lymphocyte Ratio >3 during Treatment with Enzalutamide and Clinical Outcome in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *PLoS One*. 2016 Jul 19;11(7):e0158952.

336. Loubersac T, Nguile-Makao M, Pouliot F, Fradet V, Toren P. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as a Predictive Marker of Response to Abiraterone Acetate: A Retrospective Analysis of the COU302 Study. *Eur Urol Oncol*. 2019 Jan 30. pii: S2588-9311(19)30010-0. doi: 10.1016/j.euo.2019.01.009. [Epub ahead of print].

337. Sundar S, O'Cathail M. Neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic but not predictive of response to Abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *RSM Open*. 2015 Nov 3;6(12):2054270415611332.

338. Lozano Martínez AJ, Moreno Cano R, Escobar Páramo S, Salguero Aguilar R, González Billalabeitia E, García Fernández R, De La Fuente Muñoz I, Romero Borque A, Porrás Martínez M, López Soler F, Cardenas Cánovas E, Ortega Martín I. Platelet-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratios are prognostic but not predictive of response to abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017 Dec;19(12):1531-1536.

339. Martin Boegemann, Katrin Schlack, Stefan Thomes, Julie Steinestel, Kambiz Rahbar, Axel Semjonow, Andres Jan Schrader, Martin Aringer, Laura-Maria Krabbe. The Role of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio for Survival Outcomes in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Abiraterone. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb; 18(2): 380.

340. D Nieblas-Toscano, AJ Arenas-Bonilla, JF Flores-Martín, F Gutiérrez-Tejero, C Velarde-Muñoz, CI Ramos-Alaminos, MC Salas-Moreno, R Galisteo-Moya, J Moreno-Jiménez. Role of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated first-line with abiraterone. *Actas Urol Esp* 2020 Apr;44(3):164-171.

