



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Estudio comparativo de las características del cáncer de próstata metastásico de inicio o tras evolución de cáncer localizado

Autora:
Leire Etxebarria Bahillo
Directora:
Dra. Ana Loizaga Iriarte

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata se considera el tumor más frecuente diagnosticado en varones tanto en España como en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV). Se trata de un tumor andrógeno dependiente, se caracteriza por su alta heterogeneidad y por su aparición sobre todo a partir de los 50 años.

Objetivos: La valoración de las posibles diferencias de los pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y el desarrollo de herramientas que permitan diferenciar de manera precoz la enfermedad agresiva de la indolente.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de una cohorte de 59 pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico, diferenciados en 2 grupos: los pacientes con cáncer de próstata localizado intervenido por prostatectomía radical robótica que progresan a metastásicos y los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásico de inicio. Se realiza un estudio comparativo de las características clínicas, epidemiológicas y analíticas de ambos grupos de pacientes.

Resultados: En cuanto a los antecedentes personales y familiares de los pacientes no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos. Se observa una clara diferencia entre los valores de PSA de ambas enfermedades metastásicas a lo largo de su evolución. Las características de la biopsia indican un peor pronóstico en los metastásicos de inicio, pero sin significación estadística. Respecto a los factores analíticos, destacar la elevación de los linfocitos y de la fosfatasa alcalina en pacientes metastásicos de inicio de manera significativa. Se observa una diferencia significativa en los M1 de debut, en cuanto a presentar >5 metástasis óseas, mayoritariamente fuera del axis. Por último, el tiempo a resistencia a la castración y el tiempo a fallecimiento son estadísticamente menores en los varones metastásicos de inicio.

Conclusiones: Se observa un menor tiempo de supervivencia y de tiempo a resistencia a la castración, junto con una mayor carga metastásica ósea en los metastásicos de inicio. Factores analíticos como linfocitos y la fosfatasa alcalina parecen empeorar el pronóstico.

LISTADO DE ABREVIATURAS:

ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

BAC: Bloqueo androgénico completo

CaP: Cáncer de próstata

CAV: Comunidad autónoma vasca

CPHSmet: Carcinoma de próstata hormonosensible metastásico

CPHSnomet: Carcinoma de próstata hormonosensible no metastásico

CPRC: Carcinoma de próstata resistente a la castración

CPRCmet: Carcinoma de próstata resistente a la castración metastásico

DHT: Dihidrotestosterona

EAU: European Association of Urology

FDA: Administración de medicamentos y alimentos

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IQR: Rango intercuartílico

ISI: Índice inflamatorio sistémico

ISUP: International Society of Urological Pathology

LDH: Lactato deshidrogenasa

Met: Metastásico

Nomet: No metastásico

PRR: Prostatectomía radical robótica

PSA DT: PSA doubling time

PSA: Antígeno prostático específico

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

TAC: Tomografía axial computerizada

TDA: Terapia de deprivación androgénica

USPSTF: United States Preventive Services Task Force

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Epidemiología	1
1.2. Etiología	2
1.3. Historia natural	5
1.4. Anatomía patológica	6
1.5. Sistemas de clasificación y estadiaje (2014)	7
1.6 Tratamiento	9
1.7. Pronóstico.....	13
2. OBJETIVOS	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1. Diseño del estudio	14
3.2. Selección de pacientes.....	14
3.3. Selección de variables	15
3.4. Comité de ética e investigación.....	16
3.5. Codificación de variables	16
3.6. Análisis estadístico.....	17
4. RESULTADOS.....	19
4.1. Análisis descriptivo y comparativo	19
4.2 Análisis de supervivencia.....	33
5. DISCUSIÓN	35
6. CONCLUSIONES	42
7. REFERENCIAS.....	42
8. AGRADECIMIENTOS.....	47

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata es actualmente, a nivel mundial el 2º cáncer más comúnmente diagnosticado en varones, con una incidencia estimada de 1.1 millones de casos a lo largo de 2012, lo que supone un 15% del número total de cánceres detectados ¹. En España de los 161.064 cánceres que se diagnostican, el de próstata es el más frecuente con 34.394 nuevos casos. En la comunidad autónoma vasca (CAV) se diagnosticaron 20.519 casos de cáncer entre los años 2000 y 2012, una media de 1.578 casos por año ².

Respecto al diagnóstico del cáncer de próstata (CaP), la gran mayoría (89,78% de los casos) se detectan cuando están localizados, en este estadio presentan una alta supervivencia a largo plazo. Sin embargo, aproximadamente un 4,9% de los casos se tratan de CaP metastásicos que siguen siendo incurables incluso tras una terapia multimodal intensiva. La letalidad de la enfermedad en estadios avanzados se debe a la falta de regímenes terapéuticos capaces de generar respuestas duraderas para hacer frente a la heterogeneidad tanto genética como a nivel molecular del tumor ³. En cuanto a la clínica del CaP, puede no mostrar síntomas aparentemente o presentarse en forma de discretas alteraciones en el funcionamiento de la vía urinaria, como, por ejemplo, hematuria o dificultad a la hora de la micción ⁴.

Asimismo, el *screening*, el diagnóstico y el manejo precoz del cáncer de próstata, continúa siendo hoy en día uno de los ámbitos con mayor controversia de la medicina ⁵. En Estados Unidos la incidencia de estos casos comenzó a aumentar desde la publicación del informe USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*) que no indicaba el *screening* poblacional. Dentro de los CaP metastásicos, en Estados Unidos ya se ha demostrado que de los M1 en el 5% aparecerán *de novo* y el 5% de los 200.000 tumores tratados con cirugía o radioterapia progresarán a metastásicos. Éste hecho llevó a la nueva recomendación en 2017, otorgando un grado "C", que sugiere un beneficio para el uso del antígeno prostático específico (PSA), aunque

refiere que la prueba debe usarse selectivamente en función del juicio profesional y las preferencias del paciente ¹.

Así, nos encontramos con cánceres de próstata de características indolentes y cánceres de próstata de alta mortalidad. La diferenciación entre ambos tipos es indispensable para mejorar el pronóstico de este tumor. Como se afirma en el consenso acerca del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSmet) de la Asociación española de Urología (AEU) del año 2021; el CaP metastásico puede ser diagnosticado *de novo*, es decir, las metástasis ya están presentes en el momento del diagnóstico, lo que ocurre en menos del 5% de los casos. Pero también puede diagnosticarse tras la progresión de un CaP localizado o localmente avanzado, que haya sido tratado previamente mediante cirugía, como puede ser la prostatectomía radical robótica (PRR) o radioterapia con intención curativa ⁶.

1.2. ETIOLOGÍA

El cáncer de próstata es el modelo tumoral de heterogeneidad en todos los sentidos, presentando una heterogeneidad interpaciente, intertumoral (aparición de multifocalidad en el 56-87% de los pacientes) e intratumoral ⁷. Ésta se ve reflejada a distintos niveles; a nivel de la expresión genética, donde no todas las células de la masa tumoral expresan los mismos marcadores, también a nivel genético, donde se puede observar cómo están presentes múltiples reordenamientos genéticos en un mismo tumor y, por último, a nivel de la respuesta de los pacientes a las terapias convencionales, en las que tumores con idéntica patología muestran una variada respuesta a los tratamientos quimioterápicos estándar ⁸.

1.2.1. Dependencia androgénica

La principal fuente de andrógenos en el organismo en condiciones normales son los testículos, y las glándulas adrenales solo producen un 10% de los andrógenos circulantes. El CaP se trata de un tumor andrógeno-dependiente, que responde principalmente a la testosterona, ésta se metaboliza en el andrógeno funcionalmente

activo, dihidrotestosterona (DHT), en la célula prostática. Las opciones de tratamiento del CaP mediante hormonoterapia o terapia de privación de andrógenos (TDA) incluyen 2 categorías: la monoterapia con antiandrógenos y el tratamiento combinado con análogos LHRH y un antiandrógeno para lograr lo que se denomina, el bloqueo androgénico completo (BAC) ⁹. Con la TDA se consigue ralentizar el avance de la enfermedad, eliminando la principal fuente de andrógenos del organismo, persiguiendo lograr unas concentraciones de testosterona inferiores o iguales a 50 ng/dl ¹.

1.2.2. Factores de riesgo

Múltiples estudios, sobre todo epidemiológicos, han demostrado que hay un claro componente genético asociado a la etiología del CaP ³. Además, han sido estudiados una amplia variedad de factores exógenos y ambientales relacionados con el riesgo de desarrollar CaP ¹. Sin embargo, la evidencia sigue sin ser clara en cuanto a la influencia de esos factores exógenos o modificables en el desarrollo del cáncer de próstata. Pero lo que sí se ha demostrado, es que el cese del hábito tabáquico y el incremento de la actividad física se asocia a una disminución del riesgo de padecer cáncer de próstata ⁵.

1.2.2.1. Edad

Respecto a la edad de los pacientes, una revisión sistemática reveló que la prevalencia de este cáncer en < de 30 años es del 5%, al contrario que lo que ocurre en > de 79 años que la prevalencia asciende al 59%, siendo la edad media de diagnóstico los 75 años ¹. Se ha observado que tan solo un 25% de los cánceres son diagnosticados por debajo de los 65 años en Europa ⁵. Lo que demuestra que la incidencia de cáncer es directamente proporcional al aumento de la edad de los varones. Por tanto, la edad se considera un factor de riesgo de gran importancia para el desarrollo del cáncer de próstata en varones. Este riesgo se ve incrementado a partir de los 50 años en hombres de raza blanca y a partir de los 40 años en hombres de raza negra o historia familiar previa de CaP ¹.

1.2.2.2. Raza

Se han visto diferencias en la incidencia y en el pronóstico del CaP entre varones de diferentes razas y grupos étnicos. Así, los hombres de raza negra y los descendientes de varones provenientes de África se han asociado a una mayor incidencia y mortalidad. Además, éstos en el momento del diagnóstico presentan estadios más avanzados de enfermedad, con tumores de mayor agresividad. Por el contrario, los varones de raza asiática presentan las tasas más bajas de incidencia de CaP ³.

1.2.2.3. Historia familiar

Tanto factores ambientales, raciales, étnicos en combinación con una predisposición genética se han asociado a una mayor incidencia de cáncer de próstata. Sin embargo, solo una pequeña subpoblación de hombres (9%) tiene verdaderamente un cáncer hereditario; que se define por las Guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) como 3 o más familiares afectados, o al menos 2 familiares que hayan desarrollado cáncer de próstata con menos de 55 años. Se han llevado a cabo múltiples estudios respecto al genoma, en los que se han identificado más de 100 locus susceptibles de contribuir a un riesgo aumentado de padecer cáncer de próstata ¹. Asimismo, la relación entre la diversidad genómica, los mecanismos genéticos y los factores ambientales, y cómo interactúan unos con otros permanece sin tener una respuesta clara. Lo que sí está aceptado a día de hoy es que los hombres que son descendientes de varones procedentes de África muestran una mayor incidencia de cáncer y generalmente tienen un curso más agresivo y peor pronóstico de la enfermedad ¹.

Además, un estudio de cohortes realizado por Tommy Nyberg *et al.* en el año 2020 en varones portadores de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 confirmó la asociación entre los portadores del BRCA2 mutado y la aparición de un cáncer de próstata más agresivo, a una edad más temprana y con una clínica más limitante para el paciente. Se vio también que los portadores de BRCA2 mutado tenían una peor respuesta a la terapia y un peor pronóstico a largo plazo que los no portadores. Sin embargo, la influencia de la mutación de BRCA1 permanece sin ser clara ¹⁰.

1.2.2.4. Marcadores inflamatorios: Neutrófilos/linfocitos (N/L), plaquetas/linfocitos (P/L) e índice inflamatorio sistémico ((plaquetas x neutrófilos) / linfocitos) (ISI)

Determinados marcadores inflamatorios han mostrado su utilidad en el diagnóstico y pronóstico de diferentes neoplasias. En los últimos estudios se ha demostrado que el microambiente del tumor, en concreto la respuesta inflamatoria, juega un papel de gran importancia en las diferentes etapas de la progresión tumoral. Contribuye en diferentes fases como son; la iniciación, la promoción, la conversión maligna, la invasión y finalmente, en la formación de metástasis a distancia. Por tanto, biomarcadores propios de la inflamación han demostrado ser útiles como factores pronósticos ¹¹.

1.2.2.5. Diabetes / metformina

A nivel poblacional, los usuarios de metformina (pero no otros hipoglucemiantes orales) presentan un riesgo menor de padecer CaP comparados con los que nunca la han tomado. Sin embargo, se llevó a cabo un estudio con 540 participantes diabéticos donde finalmente se concluyó que la metformina no estaba asociada significativamente con el CaP y, por tanto, no podía ser recomendada como una medida preventiva para su desarrollo ¹.

1.2.2.6. Colesterol / estatinas

Un metanálisis realizado de 14 estudios prospectivos no demostró una asociación clara entre los niveles de colesterol total, HDL y LDL y el aumento del riesgo de desarrollo de CaP. Tampoco está demostrado el efecto preventivo de las estatinas en el riesgo de desarrollar CaP ¹.

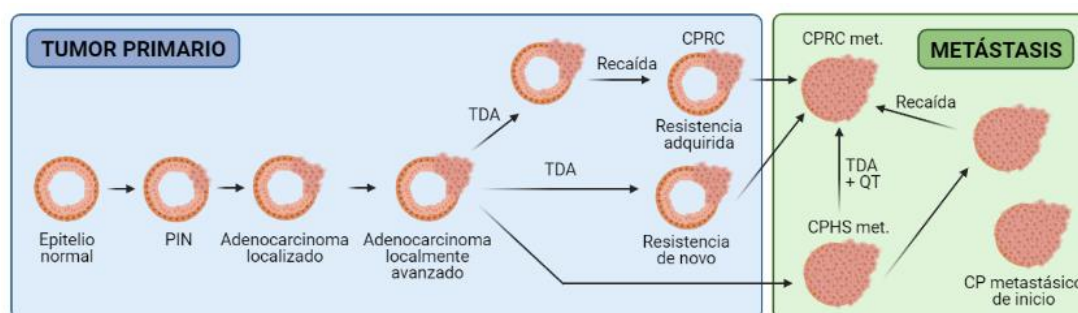
1.3. HISTORIA NATURAL

La historia natural del cáncer de próstata sigue un lento desarrollo, desde situaciones pre-malignas como PIN o atipia. El proceso se puede iniciar desde una neoplasia prostática intraepitelial (PIN), que se define por la proliferación de células luminales con displasia a lo largo de los conductos. Desarrollando posteriormente un cáncer de próstata localizado, que puede progresar a cáncer de próstata localmente avanzado, a

medida que se degrada la capa de células basales y las células cancerosas invaden atravesando la lámina basal. En una etapa final evoluciona a un cáncer de próstata metastásico, que da lugar a metástasis, en primer lugar, al drenaje de los ganglios linfáticos y después a los órganos distantes, incluidos los huesos, hígado y los pulmones, siendo el hueso el sitio más común de metástasis. Éste puede partir tanto de la respuesta al tratamiento hormonal, del estado de hormonosensibilidad (CPHS), como del estado de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) ³.

Además, cabe destacar dentro de la historia natural del cáncer de próstata una entidad independiente, ésta se trata del Ca P metastásico de inicio, que debuta con metástasis a distancia ya en el momento del diagnóstico y que acarrea un mal pronóstico para los pacientes que lo padecen ³. Por tanto, el momento del diagnóstico en el CaP implica un factor pronóstico determinante. Hoy en día, un mayor diagnóstico precoz permite el seguimiento de los pacientes a lo largo de su historia natural (**Figura 1**) ¹.

Figura 1: Historia natural del cáncer de próstata. Progresión del cáncer de próstata y su evolución hasta cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCmet).



PIN = neoplasia prostática intraepitelial TDA = terapia de deprivación androgénica; CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración; CPHSmet = cáncer de próstata hormonosensible metastásico; CPRCmet = cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; CP = cáncer de próstata.

1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La gran mayoría de los cánceres de próstata se tratan de adenocarcinomas (>95%) y en el 65-70% de los casos se localizan en la zona periférica de la próstata ⁷.

1.4.1. Clasificación Gleason, grados ISUP

El sistema de graduación de Gleason es simple e intuitivo, ya que se centra exclusivamente en la arquitectura tumoral, está basado en los patrones histológicos del adenocarcinoma de próstata, ha sido redefinido a lo largo de los años y es el sistema de graduación más utilizado para definir la agresividad o malignidad del CaP^{3,7}. La idea de este sistema es combinar un patrón dominante y un patrón subdominante para describir el tumor completo, para así conseguir modelar este tumor altamente heterogéneo⁷. La puntuación de Gleason llega hasta un máximo de 10 puntos, que sería el grado más indiferenciado y, por tanto, el de peor pronóstico (**Tabla 1**)¹.

Tabla 1. Clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP 2014).

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

Asimismo, se utiliza de manera complementaria al Gleason la escala ISUP, que abarca valores del 1 al 5. Al igual que ocurre con el Gleason cuanto más baja sea la puntuación, menor será la probabilidad de progresión¹. De esta forma, ambas escalas o sistemas de graduación a nivel histológico, buscan describir la agresividad del tumor, es decir, la probabilidad de que se disemine⁷.

1.5. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE (2014)

Los sistemas de clasificación y estadiaje en el CaP se emplean con el objetivo de determinar la localización, el tamaño y la extensión del tumor. Ya que es de suma importancia conocer si en los pacientes existe diseminación a distancia, de cara a conocer el estadio del CaP y llevar a cabo una planificación de su tratamiento. Para llevar a cabo este estadiaje se emplean procedimientos como la gammagrafía ósea, la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN)¹.

1.5.1. Clasificación TNM

En primer lugar, la T se utiliza para describir su tamaño y su localización y está basado fundamentalmente en los hallazgos del tacto rectal realizado ¹². En segundo lugar, la N se refiere a la afectación de los ganglios linfáticos. Y, finalmente la M indica la diseminación del CaP a distancia, a otras zonas del organismo (**Tabla 2**) ¹.

Tabla 2. Clasificación TNM (tumor, ganglios linfáticos, metástasis) del cáncer de próstata.

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

¹ Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNm1.

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

1.5.2. Clasificación EAU (*European Association of Urology*) de grupos de riesgo

Se clasifican a los pacientes teniendo en cuenta sus niveles de PSA, la puntuación del Gleason y el estadio T, para predecir la probabilidad de que el paciente esté libre de enfermedad tras el tratamiento con intención curativa con radioterapia o cirugía. Con estos factores se describen 3 grupos pronósticos: bajo, intermedio y alto riesgo de progresión tras el tratamiento local (**Tabla 3**) ¹.

Tabla 3. Grupos de riesgo de la EAU para la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado.

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

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

1.6. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de próstata depende del grado histológico, el estadio, la edad del paciente, su estado general y de los posibles efectos secundarios y toxicidades de las variables formas de tratamiento ¹³. Existen múltiples opciones de tratamiento, desde un tratamiento conservador que consiste en vigilancia activa en casos seleccionados de bajo riesgo, a distintos tratamientos como cirugía (prostatectomía radical), braquiterapia, radioterapia externa y terapia de deprivación androgénica (TDA) o la combinación de varias de ellas ³.

1.6.1. CaP localizado

En el caso del cáncer de próstata localizado su tratamiento está basado en la clasificación de riesgo de la EAU (**Tabla 3**). Generalmente, los pertenecientes al grupo de bajo riesgo son típicamente manejados mediante vigilancia activa. Pues múltiples ensayos clínicos han demostrado que no hay diferencias en cuanto a mortalidad, respecto a llevar a cabo una vigilancia activa o un tratamiento más agresivo como puede ser la prostatectomía radical o radioterapia en este estadio ³.

En el caso de pacientes de alto riesgo, éstos reciben un tratamiento más agresivo, incluyendo terapias basadas en cirugía y radioterapia posterior. Por último, en el caso de los pacientes de riesgo intermedio, habría que considerar más factores propios de cada paciente para ver si tendrán un pronóstico o desarrollo más o menos agresivo, y en función de esto decantarse por una opción de tratamiento más expectante o más agresivo. En caso de recidiva de la enfermedad tras tratamiento del CaP localizado,

se emplea la TDA y/o cirugía y/o radioterapia, en función del tratamiento que haya recibido el paciente previamente ³.

1.6.2. CaP avanzado

Los pacientes con carcinoma de próstata avanzado, se definen como aquellos que han progresado a uno o varios tratamientos de intención curativa o aquellos diagnosticados de inicio con diseminación a distancia ⁶. El tratamiento de elección del cáncer de próstata avanzado ha sido la castración durante los últimos 70 años. Se puede alcanzar la castración de una manera quirúrgica mediante la orquiectomía subalbugínea lo que disminuye rápidamente los niveles de testosterona (Niveles de castración Testosterona < 50ng/dl o <1,7nmol/l antes de 24 horas). La castración médica se obtiene mediante la terapia de deprivación androgénica (análogos de la LHRH con o sin antiandrógenos, estrógenos) ¹⁴.

1.6.2.1. Historia natural de cáncer avanzado de M0 a M1

La mayoría de los pacientes logran una respuesta inicial a la TDA, pero la enfermedad resistente a la castración casi inevitablemente se desarrolla en un promedio de 18-24 meses. Y de ellos, el 33% desarrollaran metástasis óseas a los 2 años. Destacar que tanto en el estado de hormonosensibilidad como en el de hormono-resistencia los pacientes pueden ser M0 o M1 ¹⁵.

Se define resistencia a la castración a 3 determinaciones de PSA con aumento progresivo con una semana de diferencia por encima de 2ng/dl, con dos incrementos del 50% sobre el nadir o progresión radiológica con 2 o más lesiones óseas en gammagrafía ósea o lesiones en tejidos blandos ¹.

1.6.2.2. Tratamientos del CaP avanzado

El tratamiento inicial del cáncer de próstata avanzado consiste en la terapia hormonal con análogos de la LHRH asociados o no a antiandrógenos. Se consideran tratamientos de 1ª línea las siguientes opciones terapéuticas: abiraterona, enzalutamida, y docetaxel. La abiraterona (año 2011) es un inhibidor selectivo e irreversible de la CYP17, suprime los andrógenos a nivel sérico y de las células prostáticas. La enzalutamida (año 2014) es un antagonista del receptor androgénico

tanto a nivel del citoplasma como del núcleo celular ¹⁶. Los tratamientos de 2ª línea pueden ser abiraterona, enzalutamida, docetaxel, en función del tratamiento utilizado en 1ª línea, además del cabazitaxel y el radium-223.

El Radium-223 es un agente emisor de partículas dirigido a las metástasis óseas que aumenta la supervivencia global en pacientes con CPRC y metástasis óseas sintomáticas. Su uso se restringe en la actualidad, después de uso de dos líneas de tratamiento y si no existe otra opción terapéutica. Otro tratamiento disponible para el tratamiento del CaP avanzado es la quimioterapia con taxanos, mediante docetaxel (año 2004) y cabazitaxel (año 2010). Su indicación va poco a poco restringiéndose a pacientes con alta carga tumoral, más de 4 metástasis óseas y /o metástasis viscerales o cinética muy agresiva de PSA ¹⁶. Así, tras la ejecución de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados se ha incorporado el uso de la quimioterapia de manera temprana acompañando a la TDA, demostrando la acción sinérgica de ambas terapias logrando una mayor actividad antitumoral ¹⁹.

Hasta el 2018 las guías europeas no recomendaban tratar a los pacientes con CPRC M0 con las nuevas moléculas antiandrógenas (abiraterona, enzalutamida) y la quimioterapia (docetaxel y cabazitaxel). Desde el 2019 sin embargo, hay cambios en las indicaciones y se ha producido la aparición de nuevas moléculas, como la apalutamida, darolutamida y las anteriores, como abiraterona y enzalutamida, con evidencia en el CPRC M0 con alto riesgo de desarrollar metástasis. Año a año nuevos estudios avalan el tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad con las nuevas moléculas antiandrógenas, no solo en el CPRC, sino en el paciente metastásico que aún no se ha hecho resistente a la castración, pero que si presenta criterios de mal pronóstico ¹⁶.

1.6.2.3. CaP metastásico

La enfermedad metastásica (M1) es la principal causa de fallecimiento en pacientes con CaP. Los ganglios linfáticos adyacentes al tumor primario son los lugares más frecuentemente afectados (N1) por el tumor, seguidos fundamentalmente por los huesos, otras localizaciones ganglionares y en menor proporción, afectación visceral como hígado y pulmones ³. En función de la temporalidad de la aparición de las metástasis se pueden clasificar en sincrónicas, cuando se diagnostican

simultáneamente al tumor primario y en metacrónicas, cuando se detectan durante la evolución del tumor ¹⁷.

En las metástasis óseas, existe una interacción dinámica entre las células cancerosas, los osteoblastos y los osteoclastos, lo que da como resultado un “ciclo vicioso” de formación y destrucción ósea, un proceso que respalda la supervivencia de las células cancerosas y el crecimiento tumoral. Éstas aparecen como lesiones osteoblásticas fundamentalmente, aunque puede haber combinación con lesiones osteolíticas. Provocan un dolor severo, hipercalcemia y aumentan la probabilidad de fracturas. Se ha dedicado a lo largo de los años un especial esfuerzo y multitud de estudios a intentar comprender la biología de las metástasis óseas, con el objetivo de conseguir opciones de tratamiento más efectivas y más dirigidas para ésta letal enfermedad ³.

1.6.2.3.1. Clasificación de enfermedad metastásica

Los pacientes en este estadio de enfermedad no tienen un único tratamiento universal válido para todos, sino que es de vital importancia individualizar cada caso, dependiendo de las características del paciente, del riesgo, del número de metástasis y del momento de aparición de éstas (de inicio o tras progresión del tumor primario). Pues de los varones fallecidos por CaP el 56% de los casos se tratan de metastásicos de inicio y el 44% restante son los pacientes con CaP localizado o localmente avanzado que progresan tras haber recibido un tratamiento con intención curativa. Del mismo modo, se ha demostrado que un 20% de los varones con un tumor localizado tratados mediante PRR desarrollarán a lo largo de su evolución metástasis ⁶.

Por todo lo mencionado hay que clasificar a los pacientes metastásicos en función del riesgo, alto o bajo según los criterios de *Latitude* o del volumen tumoral, alto o bajo según los criterios del ensayo clínico *Chaarted* de cara a la posterior planificación del tratamiento. Pues se ha visto que los pacientes con un alto riesgo o volumen tumoral muestran una supervivencia global menor comparado con aquellos con un bajo riesgo o volumen tumoral (**Tabla 4**) ^{6,18}.

Tabla 4. Definición del riesgo y del volumen tumoral.

	Alto	Bajo
Latitudo (riesgo)	≥ 2 de los siguientes ítems: ≥ 3 metástasis óseas Metástasis viscerales \geq ISUP 4	El resto
Charted (volumen)	≥ 4 metástasis óseas incluyendo ≥ 1 fuera del esqueleto axial o Metástasis viscerales	El resto

1.7. PRONÓSTICO

El CaP se trata de la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con unas 366.000 muertes a lo largo del año 2015. Cabe mencionar que ha habido reducciones notables en cuanto a la mortalidad en los países occidentalizados, y probablemente se deba a la identificación del CaP en estadios tempranos, mediante la detección del PSA y su temprano tratamiento ²⁰. Sin embargo, a pesar de los avances en cuanto al tratamiento del cáncer de próstata avanzado, los pacientes que presentan resistencia a la castración tienen una supervivencia en torno a los 3 años ¹.

En el seguimiento de los pacientes con cáncer avanzado, el PSA y el PSA DT (PSA doubling time) son los dos factores fundamentales. Así como el ECOG, el dolor y el consumo de opiáceos, la respuesta y duración del tratamiento hormonal previo, la existencia de metástasis viscerales, carga tumoral, niveles de fosfatasa alcalina, LDH, hemoglobina y ratio neutrófilos /linfocitos ¹. Asimismo, el TAC y la gammagrafía ósea se emplean para valorar la progresión radiológica de los pacientes siguiendo los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) ²¹.

2. OBJETIVOS

- Valorar las posibles diferencias de las características clínicas, epidemiológicas y analíticas de 2 grupos de pacientes: Grupo 1: Pacientes con CaP localizado que tras una PRR progresan a metastásicos (metástasis metacrónicas) y Grupo 2: pacientes que son metastásicos de inicio.
- Desarrollar herramientas para ser capaces de diferenciar de manera precoz qué pacientes tendrán una enfermedad más agresiva o que nos orienten a conocer su evolución, para poder plantear un tratamiento más dirigido o individualizado para cada uno de ellos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte de 59 pacientes (de una media de 73 años de edad) con cáncer de próstata avanzado metastásico diagnosticados en las consultas externas de uro-oncología de próstata. La cohorte se subdivide en dos grupos de pacientes:

- Grupo 1: recoge los pacientes metastásicos tras evolución de un cáncer de próstata localizado intervenido por prostatectomía radical robótica. (metastásicos metacrónicos)
- Grupo 2: incluye a los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásicos de inicio.

3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

En el grupo 1 se seleccionaron 27 pacientes metastásicos que en el momento del diagnóstico eran CaP localizados intervenidos por prostatectomía radical robótica. Este grupo suponían un 4% de la muestra total de pacientes con cáncer de próstata localizado intervenido por PRR (667) desde el año 2009 al 2015 con una media de seguimiento de 72.6 meses. Se seleccionaron un número de casos semejante (32) para el grupo 2 de pacientes con metástasis de aparición en el momento del diagnóstico con un seguimiento medio de 2 años. De todos ellos se recogieron datos clínicos, epidemiológicos, analíticos, de evolución y tratamiento actualizados hasta febrero de 2021.

Para la selección de los pacientes para el estudio se fijaron los siguientes **criterios de inclusión:**

- Anatomía patológica de cáncer de próstata.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico.

Además, de cumplir los criterios de inclusión los pacientes debían de carecer de los siguientes **criterios de exclusión:**

- Pacientes sin anatomía patológica de cáncer de próstata.

- Pacientes con cáncer de próstata avanzado de inicio que progresan a metastásico durante su evolución.

3.3. SELECCIÓN DE VARIABLES

Una vez los objetivos fueron establecidos y se llevó a cabo el diseño y la selección de los pacientes que tomarían parte en este estudio, el próximo paso fue elaborar una base de datos. La selección de las variables comparables se realizó en función de las bases de datos aportadas por el Servicio de Urología cuyo tema de estudio era el cáncer de próstata localizado tratado mediante prostatectomía radical robótica (PRR).

La selección final de las variables fue la siguiente:

- Datos físicos o generales del paciente: peso, talla, edad, fecha de nacimiento.
- Antecedentes familiares o historia familiar previa.
- Antecedentes personales: tabaco, alcohol, cardiopatía, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia.
- Tratamientos médicos para la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia.
- Datos del PSA: PSA al diagnóstico y su fecha, PSA previo y su fecha, primer PSA elevado, PSA de última visita.
- Datos anatomopatológicos procedentes de la biopsia: número de biopsias, tipo de cáncer de próstata, clasificación Gleason, grados ISUP, lateralidad del CaP, presencia de PIN, atipia, invasión perineural, extensión máxima de un cilindro en mm, extensión máxima de un cilindro en %, número de cilindros positivos / total.
- Datos analíticos: fecha analítica en el momento de metástasis, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa (LDH), albúmina, ratio neutrófilos/linfocitos, ratio plaquetas/linfocitos y el índice inflamatorio sistémico (ISI) = ((Plaquetas x Neutrófilos) /Linfocitos).
- Estadio clínico inicial (TNM): T (tacto rectal), N (ganglios linfáticos regionales), M (metástasis a distancia).

- Metástasis: óseas, fuera del axis, ganglionares pélvicas, ganglionares extrapélvicas, hepáticas, pulmonares, metástasis iniciales, fecha de 1º metástasis.
- Tratamiento: tratamiento inicial, antiandrógenos, análogo LHRH, bloqueo androgénico completo, castración quirúrgica (orquiectomía), fecha de resistencia a la castración, tratamiento de 1º línea y fecha, progresión bioquímica / radiológica / clínica, tratamiento de 2º línea y fecha, progresión bioquímica / radiológica / clínica, tratamiento de 3º línea, progresión bioquímica / radiológica / clínica.
- Fallecimiento: fecha de última visita, fecha fallecimiento, exitus, causa de fallecimiento.
- Intervalos de tiempo: tiempo a fallecimiento desde diagnóstico de CaP, tiempo a fallecimiento desde metástasis, tiempo hasta resistencia a la castración desde metástasis, tiempo de seguimiento de los pacientes desde metástasis.

3.4. COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN

Tras la selección de las variables para la construcción de la base de datos, se realizó un informe acerca del estudio a realizar al Comité de ética e investigación del Hospital Universitario de Basurto. Se precisó obtener su aprobación para la realización del trabajo de fin de grado y el permiso para acceder a los datos y a las historias clínicas de los pacientes incluidos en este estudio. Se aporta el informe favorable del Comité de ética e investigación del Hospital Universitario de Basurto en **ANEXO 1**.

3.5. CODIFICACIÓN DE VARIABLES

Tras la selección de las variables a estudiar y la aprobación por parte del comité de ética para la realización del estudio, se llevó a cabo la recogida de todos los datos de ambos grupos de pacientes. Una vez completada la base de datos, se realizó la codificación de las variables para llevar a cabo posteriormente el análisis estadístico.

Las variables cualitativas fueron sustituidas por números, para permitir su análisis posterior. Asimismo, algunas variables no fueron codificadas porque consistían en diferentes fechas, como son las siguientes: fecha de nacimiento, fecha de inicio de tratamiento para la hipertensión, fecha de inicio de tratamiento de la diabetes, fecha de inicio de tratamiento de la dislipemia, fecha de PSA al diagnóstico, fecha de PSA previo, fecha de analítica basal en el momento de metástasis, fecha de 1ª metástasis, fecha de resistencia a la castración, fecha de inicio de tratamiento de 1ª línea, fecha de inicio de tratamiento de 2ª línea, fecha de inicio de 3ª línea, fecha de inicio de 4ª línea, fecha de última visita y fecha de fallecimiento. Sin embargo, sí que se utilizarían posteriormente para obtener información de los pacientes. Se obtendrán a partir de diferentes fechas las siguientes variables de tiempo: tiempo a fallecimiento desde diagnóstico de CaP, tiempo a fallecimiento desde metástasis, tiempo hasta resistencia a la castración desde metástasis.

Además, en el análisis estadístico se incluyeron variables cuantitativas, que como ya eran números en sí mismas no fue necesaria su codificación. Estas variables son las siguientes: PSA al diagnóstico, PSA previo, PSA de última visita, número de biopsias, número de cilindros positivos / total, extensión máxima en un cilindro (mm), % de tumor en el cilindro más afectado, valores de hemoglobina (g/dl), de leucocitos ($\times 10^3/\text{UL}$), de linfocitos ($\times 10^3/\text{UL}$), de plaquetas ($\times 10^3/\text{UL}$), de fosfatasa alcalina (UI/L), LDH (UI/L), albúmina (g/dl). A su vez, otras 3 variables cuantitativas fueron obtenidas empleando algunas de las anteriores: ratio neutrófilos/linfocitos, ratio plaquetas/linfocitos, el índice inflamatorio sistémico (ISI): $((\text{Plaquetas} \times \text{Neutrófilos}) / \text{Linfocitos})$.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez completada la base de datos, con todas las variables codificadas, el próximo paso fue llevar a cabo el análisis estadístico de las diferentes variables. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa *IBM® SPSS® Statistics*, tomando como nivel de significación un p valor $< 0,05$.

3.6.1. Análisis descriptivo

Se realizó el análisis descriptivo de todos los datos clínicos recogidos de ambos grupos de pacientes. En el caso de las variables cualitativas se definieron el número (n) y el porcentaje de casos. En cambio, para las variables cuantitativas los parámetros descritos fueron la mediana y el rango intercuartílico.

3.6.2. Análisis comparativo

Se realizó un estudio comparativo univariante de las variables recogidas en ambos grupos de pacientes; grupo 1, pacientes con cáncer de próstata localizado que tras prostatectomía radical robótica progresan a metastásicos y grupo 2, pacientes con cáncer de próstata que debutan con metástasis. Se realizaron los siguientes análisis comparativos entre ambos grupos de pacientes:

- Comparación entre variables cualitativas: se empleó el test chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fischer para 2 muestras de pacientes independientes.
- Comparación entre variables cuantitativas que siguen una distribución normal: se empleó la prueba T de Student para 2 muestras de pacientes independientes.
- Comparación entre variables cuantitativas que no siguen una distribución normal: se utilizó el test de Mann-Whitney, pues era necesario un test no paramétrico para 2 muestras de pacientes independientes.

3.6.3. Análisis de supervivencia

Se realizaron diversos análisis de supervivencia, como son; el tiempo a fallecimiento desde diagnóstico de CaP, el tiempo a fallecimiento desde metástasis y el tiempo hasta resistencia a la castración desde metástasis, mediante el método Log Rank (Mantel-Cox) estableciendo el valor de significación estadística valor $p < 0,05$. A su vez, estos análisis se representaron gráficamente mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO

4.1.1. Antecedentes personales y familiares

Todos los antecedentes personales y familiares de ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 5**.

4.1.1.1. Tabaco, alcohol, cardiopatía

Los pacientes del grupo 1 presentan cardiopatías en un 15% frente a un 31% del grupo 2. El consumo de tabaco es semejante en ambos grupos de pacientes, con un 37% en el grupo 1 vs un 35% en el grupo 2, y el consumo de alcohol es de un 30% vs 12,5% respectivamente.

4.1.1.2. Antecedentes familiares

La mayoría de pacientes de ambos grupos, 1 y 2, en un 96,3% y en un 96,9% respectivamente, no presentan historia familiar previa de CaP.

4.1.1.3. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial está presente en el 51,9% de pacientes del grupo 1 y en un mayor porcentaje, en el 68,8% de los pacientes metastásicos de inicio. La mitad de los pacientes del grupo 1 no recibían ningún tratamiento, un 18,5% recibían IECA y un 14,8% recibían ARA II. Algunos pacientes, pero en un porcentaje bastante menor, fueron tratados tanto con beta bloqueantes, como con una combinación de fármacos en el 7,4% de los pacientes respectivamente. En el grupo 2, el 37,5% de los pacientes no recibía ningún tratamiento, el 21,9% recibían IECA, el 12,5% recibían ARA-II y otro 12,5% fueron tratados con calcio antagonistas. Otros pacientes, pero en menor proporción fueron tratados con beta bloqueantes (6,3%) y con una combinación de diferentes fármacos (9,4%).

4.1.1.4. Diabetes

Un 11,1% de los pacientes que progresan a partir de CaP localizado padecen diabetes mellitus frente a un 28,1% de los metastásicos de inicio. La mayoría de los pacientes en ambos grupos, 1 y 2, no precisan de tratamientos médicos, 88,9% vs 71,9% respectivamente. La metformina es el tratamiento en el 7,4% de pacientes del grupo 1 frente a un 18,8% en el grupo 2. Asimismo, en el grupo 2, el 3,1% de varones reciben tratamiento con una combinación de antidiabéticos y un 6,3% con otros fármacos.

4.1.1.5. Dislipemia

La dislipemia se presenta en el grupo 1 en la mitad de los varones (48,1%), al igual que en el grupo 2 (46,9%). En el grupo 1 se ve que el 63% de los casos están sin tratamiento, el 14,8% están tratados con simvastatina y en porcentajes menores reciben tratamiento con otros fármacos, como puede ser la rosuvastatina en el 7,4% de los casos. En el grupo 2, de manera similar a lo que ocurría en el grupo 1, el 65,6% de los varones no reciben ningún tratamiento, el 15,6% están tratados con atorvastatina, y en un número menor de casos reciben otros fármacos, como puede ser la simvastatina en un 9,4% de los pacientes.

Tabla 5. Análisis descriptivo y comparativo de los antecedentes personales y familiares entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2).

Antecedentes personales		Grupo 1 (N= 27)		Grupo 2 (N= 32)		Valor p
		Met. metacrónicos		Met. de inicio		
		Nº	%	Nº	%	Valor p
Tabaco	Si	10	37	11	34,4	0,832
	No	17	63	21	65,6	
Alcohol	Si	8	29,6	4	12,5	0,103
	No	19	70,4	28	87,5	
Cardiopatía	Si	4	14,8	10	31,3	0,139
	No	23	85,2	12	68,7	
Antecedentes	Si	1	3,7	1	3,1	0,903

familiares	No	26	96,3	31	96,9	
Hipertensión arterial	Si	14	51,9	22	68,8	0,185
	No	13	48,1	10	31,2	
Tratamiento hipertensión	No	14	51,9	12	37,5	0,508
	IECA	5	18,5	7	21,9	
	ARA-II	4	14,8	4	12,5	
	B-bloqueante	2	7,4	2	6,3	
	Combinado	2	7,4	3	9,4	
	Ca antagonista	0	0	4	12,5	
Diabetes	Si	3	11,1	9	28,1	0,106
	No	24	88,9	23	71,9	
Tratamiento diabetes	No	24	88,9	23	71,9	0,399
	Metformina	2	7,4	6	18,8	
	Combinación	0	0	1	3,1	
	Otro	1	3,7	2	6,3	
Dislipemia	Si	13	48,1	15	46,9	0,922
	No	14	51,9	17	53,1	
Tratamiento dislipemia	No	17	63	21	65,6	0,144
	Atorvastatina	1	3,7	5	15,6	
	Simvastatina	4	14,8	3	9,4	
	Rosuvastatina	2	7,4	0	0	
	Cerivastatina	1	3,7	0	0	
	Pitavastatina	0	0	2	6,3	
	Fluvastatina	0	0	1	3,1	
	Otro	2	7,4	0	0	

Met = metastásicos; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II; antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En relación a los antecedentes, tanto personales como familiares no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes, siendo todos los valores $p > 0,05$ (**Tabla 5**).

4.1.2. Datos del PSA

Todos los datos del PSA de ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 6**.

La mediana del PSA al diagnóstico en los CaP localizados que progresan es de 8,19 y en los metastásicos de inicio asciende hasta 91,18. El 81,5% de los pacientes del grupo 1 presentaron un PSA previo elevado frente a un 43,7% en el grupo 2. A su vez, se puede apreciar como en el grupo 1 aproximadamente en la mitad de los casos (48,1%) se trataba del primer PSA elevado de estos pacientes, frente al grupo 2 con un 68,8% de los casos. En el PSA de última visita, con una media de seguimiento desde el momento de metástasis de 3 años en el grupo 1 presentaron una mediana de 1,26 frente a 50,18 del grupo 2 con una media de seguimiento de 2 años.

Tabla 6. Análisis descriptivo y comparativo de los datos del PSA entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2).

Datos del PSA	Grupo 1 (N=27) Met. metacrónicas		Grupo 2 (N= 32) Met. de inicio		Valor p	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Valor p	
PSA al diagnóstico	8,19	6,03-11,4	91,18	42,97-266,25	<0,001	
PSA previo	Nº	%	Nº	%	0,003	
	Si	22	81,5	14		43,7
	No	5	18,5	18		56,2
Primer PSA elevado	Nº	%	Nº	%	0,109	
	Si	13	48,1	22		68,8
	No	14	51,9	10		31,2
PSA de última visita	Mediana	IQR	Mediana	IQR	<0,001	
	1,26	0,15-7,14	50,18	5,26-351,75		

IQR = rango intercuartílico; Met = metastásicos; PSA = antígeno prostático específico

Se puede apreciar cómo en el PSA al diagnóstico, en el PSA previo y en el PSA de última visita existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p = <0,05$). En el primer PSA elevado de los varones del estudio, no se ven diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (**Tabla 6**).

4.1.3. Datos de la biopsia

Todos los datos de la biopsia de ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 7**.

4.1.3.1. Número de biopsias

El diagnóstico en el grupo 1 se realizó en la 1ª biopsia en el 85,2% de los pacientes y en el grupo 2 en el 90,6%.

4.1.3.2. Clasificación Gleason

En cuanto a la clasificación de Gleason podemos observar como en el grupo 1, un 14,8% de pacientes fueron 3+3, un 29,6% 3+4, un 22,2% 4+3, un 14,8% 4+4, un 11,1% 4+5 y finalmente, un 7,4% 5+4. En el grupo 2, un 6,3% de pacientes fueron un 3+4, un 3,1% 4+3, un 34,4% 4+4, un 37,5% 4+5, un 3,1% 5+4 y, por último, un 6,3% 5+5.

4.1.3.3. Grados ISUP

Se puede apreciar cómo según la escala ISUP, en el grupo 1 un 14,8% de los pacientes eran grado ISUP 1, un 29,6% grado 2, un 18,5% grado 3, otro 18,5% grado 4 y otro 18,5% grado 5. A su vez, en el grupo 2, un 6,3% de varones eran grado 2, otro 6,3% de grado 3, un 31,3% de grado 4 y un 46,9% de grado 5.

4.1.3.4. Lateralidad del CaP

El lado afecto de la próstata en la biopsia, en el grupo 1 fue en un 14,8% de pacientes el lado derecho, en un 18,5% el lado izquierdo y un 66,7% de los varones presentaron una afectación bilateral de la próstata. En el grupo 2, tan solo un 3,1% de pacientes presentaron afectación del lado derecho y otro 3,1% del lado izquierdo, mientras que la gran mayoría de pacientes, un 84,4% presentaron una afectación bilateral de los lóbulos prostáticos.

4.1.3.5. Invasión perineural, PIN, atipia

La invasión perineural en el grupo 1 la presentaron un 44,4% de los pacientes frente a un 50% en el grupo 2. La neoplasia intraepitelial prostática (PIN), en el grupo 1 solo el 11,1% de varones la presentaron y en el grupo 2 un 12,5%. Y, por último, la atipia, en el grupo 1 no la presentó ningún paciente, y en el grupo 2 un 3,1% de varones.

Tabla 7. Análisis descriptivo y comparativo de los datos de la biopsia entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2).

Datos de la biopsia		Grupo 1 (N= 27) Met. metacrónicos		Grupo 2 (N= 32) Met. de inicio		Valor p
		Nº	%	Nº	%	Valor p
Número de biopsias	1	23	85,2	29	90,6	-
	>1	4	14,8	3	9,4	-
Clasificación Gleason	3+3	4	14,8	0	0	0,001
	3+4	8	29,6	2	6,3	
	4+3	6	22,2	1	3,1	
	4+4	4	14,8	11	34,4	
	3+5	0	0	0	0	
	5+3	0	0	0	0	
	4+5	3	11,1	12	37,5	
	5+4	2	7,4	1	3,1	
	5+5	0	0	2	6,3	
Grados ISUP	1	4	14,8	0	0	0,004
	2	8	29,6	2	6,3	
	3	5	18,5	2	6,3	
	4	5	18,5	10	31,3	
	5	5	18,5	15	46,9	
Lateralidad	Derecho	4	14,8	1	3,1	0,045
	Izquierdo	5	18,5	1	3,1	
	Bilateral	18	66,7	27	84,4	
Invasión perineural	Si	12	44,4	16	50	0,670
	No	15	55,6	16	50	
PIN	Si	3	11,1	4	12,5	0,869
	No	24	88,9	28	87,5	
Atipia	Si	0	0	1	3,1	0,354
	No	27	100	31	96,9	

Met = metastásicos; ISUP = Sociedad Internacional de Patología Urológica.

Todas las características de los cilindros procedentes de la biopsia de ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 8**.

4.1.3.6. Número de cilindros positivos / total

En el grupo 1 la mediana de cilindros positivos respecto al total fue de 50, y en el grupo 2 de pacientes se aprecia una marcada elevación del número de cilindros afectados, pues la mediana asciende hasta 100.

4.1.3.7. Extensión máxima en un cilindro (mm)

En el grupo 1 la mediana de la extensión máxima del tumor dentro de un cilindro fue de 9mm frente al grupo 2 dónde asciende a 12mm.

4.1.3.8. Porcentaje de tumor en el cilindro más afectado

En el grupo 1 la mediana del porcentaje de tumor en el cilindro más afectado fue de 40 y en el grupo 2 se eleva hasta 80.

Tabla 8. Análisis descriptivo y comparativo de las características de los cilindros de la biopsia entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2)

Datos de la biopsia	Grupo 1 (N= 27) Met. metacrónicos		Grupo 2 (N= 32) Met. de inicio		Valor p
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
Nº de cilindros positivos/total	50	36,36-69,23	100	81,66-100	<0,001
Extensión máxima en un cilindro (mm)	9	5,25-12,75	12	10-14,75	0,128
% Tumor en el cilindro más afectado	40	15-70	80	70-97	<0,001

Met = metastásicos; IQR = rango intercuartílico

Se puede observar como el número de cilindros positivos con respecto al total presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p = <0,001$). Del mismo modo que el Gleason ($p = 0,001$), que el ISUP ($p = 0,004$), que la lateralidad del CaP ($p = 0,045$) y que el porcentaje del tumor en el cilindro más afectado ($p = <0,001$). En el resto de variables como pueden ser, extensión máxima en un cilindro (mm), invasión perineural, PIN y la atipia no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de pacientes (**Tablas 7 y 8**).

4.1.4. Analítica en el momento de metástasis

Todos los datos de la analítica en el momento de metástasis de ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 9**.

Tras analizar las medianas de diferentes parámetros analíticos de los dos grupos de pacientes se obtuvieron los siguientes resultados: la hemoglobina fue de 14,3 en el grupo 1 frente a 13,8 del grupo 2; los leucocitos en el grupo 1 fueron de $6,7 \times 10^3/\text{UL}$ y en el grupo 2 de $7,3 \times 10^3/\text{UL}$; los neutrófilos en el grupo 1 fueron de $3,7 \times 10^3/\text{UL}$ y en el grupo 2 de $4,1 \times 10^3/\text{UL}$; los linfocitos en el grupo 1 fueron de $1,7 \times 10^3/\text{UL}$ frente al $2,3 \times 10^3/\text{UL}$ del grupo 2; las plaquetas fueron de $190 \times 10^3/\text{UL}$ en el grupo 1, ascendiendo a $220,5 \times 10^3/\text{UL}$ en el grupo 2; fosfatasa alcalina del grupo 1 fue de 77,5 frente a 129,5 en el grupo 2; la LDH es de 187UI/L en el grupo 1 frente a 190UI/L en el grupo 2; la albúmina fue de 4,5g/dl en ambos grupos de pacientes; la ratio neutrófilos / linfocitos del grupo 1 fue 2,3 frente a 1,76 del grupo 2; la ratio plaquetas / linfocitos del grupo 1 fue de 105,3 frente a 92,4 del grupo 2; el Índice inflamatorio sistémico (ISI) fue de 423,5 en el grupo 1 y de 358,8 en el grupo 2.

Tabla 9. Análisis descriptivo y comparativo de la analítica en el momento de metástasis entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2).

Analítica en el momento de metástasis	Grupo 1 (N= 27) Met. metacrónicas		Grupo 2 (N= 32) Met. de inicio		Valor p
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Valor p
Hemoglobina (g/dl)	14,3	14-15,2	13,8	12-15	0,124
Leucocitos ($\times 10^3/\text{UL}$)	6,7	5,8-8,25	7,3	6,1-8,7	0,322
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{UL}$)	3,7	3-5,3	4,1	3-4,8	0,698
Linfocitos ($\times 10^3/\text{UL}$)	1,7	1,3-2,3	2,3	1,7-3,1	0,043
Plaquetas ($\times 10^3/\text{UL}$)	190	166-254	220,5	179-257	0,484
Fosfatasa Alcalina	77,5	60-104	129,5	90-382	0,007
LDH (UI/L)	187	181-243	190	171-233	0,674
Albúmina (g/dl)	4,5	4,3-4,6	4,5	4,1-4,6	0,097
Neutrófilos/ Linfocitos	2,3	1,48-3,37	1,76	1,1-2,7	0,084
Plaquetas/ Linfocitos	105,3	90-166	92,4	73-124,7	0,072

ISI ((Plaq x Neut)/Linf)	423,5	298-661	358,8	264-517	0,250
--------------------------	-------	---------	-------	---------	-------

Met = metastásicos; IQR = rango intercuartílico

Los parámetros analíticos comparados entre ambos grupos de pacientes que no mostraron diferencias estadísticamente significativas son las siguientes: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, LDH, albúmina, neutrófilos/linfocitos, plaquetas/linfocitos e ISI. Sin embargo, los linfocitos ($p = 0,043$) y la fosfatasa alcalina ($p = 0,007$) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de pacientes estudiados (**Tabla 9**).

4.1.5. Metástasis

Todos los datos referentes a las metástasis de ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 10**.

4.1.5.1. Metástasis óseas

Se agruparon los resultados y se establecieron 4 grupos para la clasificación en rangos de las metástasis óseas: no, <3, 3-5 y >5 metástasis. El 44,4% de pacientes del grupo 1 no tenían metástasis óseas, el 37% de 3 a 5, y, por último, el 18,5% más de 5. En cambio, en el grupo 2 solo un 3,1% de pacientes no tenían metástasis óseas, el 3,1% menos de 3, un 15,6% de 3 a 5 y, finalmente, un 78,1% más de 5.

4.1.5.2. Fuera del axis, ganglionares pélvicas y extra-pélvicas

En el grupo 1 solo un 22,2% de pacientes presentaron metástasis fuera del axis, frente a un 78,1% en el grupo 2. En las metástasis ganglionares pélvicas, en el grupo 1 un 25,9% de pacientes las tenían, y en el grupo 2 un 40,6%. Por último, en el grupo 1 un 48,1% de pacientes tenían metástasis ganglionares extra-pélvicas frente a un 37,5% en el grupo 2.

4.1.5.3. Metástasis viscerales: hepáticas, pulmonares

El 11,1% de pacientes del grupo 1 presentaron metástasis hepáticas frente a un 6,3% en el grupo 2. A su vez, en el grupo 1 un 7,4% de pacientes presentaron metástasis pulmonares y en el grupo 2 un 9,4%.

4.1.5.4. Metástasis iniciales

Los pacientes del grupo 1 un 37% presentaron un M1a, un 40,7% un M1b y un 22,2% un M1c. En cambio, en el grupo 2 un 3,1% de pacientes presentaron un M1a, un 71,9% un M1b y un 25% un M1c.

Tabla 10. Análisis descriptivo y comparativo de los datos de metástasis entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2).

Metástasis		Grupo 1 (N= 27) Met. metacrónicas		Grupo 2 (N= 32) Met. de inicio		Valor p
		Nº	%	Nº	%	Valor p
Óseas	No	12	44,4	1	3,1	<0,001
	<3	0	0	1	3,1	
	3-5	10	37	5	15,6	
	>5	5	18,5	25	78,1	
Fuera del axis	Si	6	22,2	25	78,1	<0,001
	No	21	77,8	7	21,9	
Ganglionares pélvicas	Si	7	25,9	13	40,6	0,235
	No	20	74,1	19	59,4	
Ganglionares extrapélvicas	Si	13	48,1	12	37,5	0,410
	No	14	51,9	20	62,5	
Hepáticas	Si	3	11,1	2	6,3	0,504
	No	24	88,9	30	93,7	
Pulmonares	Si	2	7,4	3	9,4	0,787
	No	25	92,6	29	90,6	
Metástasis iniciales	M1a	10	37	1	3,1	0,003
	M1b	11	40,7	23	71,9	
	M1c	6	22,2	8	25	

M1a = ganglios linfáticos no regionales; M1b = hueso; M1c = otras zonas del organismo; Met = metastásicos

En el análisis comparativo realizado para las metástasis de ambos grupos de pacientes, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos de pacientes en la aparición de las metástasis óseas ($p = <0,001$) y fuera del axis ($p = <0,001$). Sin embargo, las metástasis ganglionares pélvicas, extrapélvicas, hepáticas y pulmonares no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos a estudio. Asimismo, en las metástasis iniciales (M1a, M1b y M1c) sí que se puede apreciar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes ($p = 0,003$) (**Tabla 10**).

4.1.6. Tratamiento

Todos los datos sobre el tratamiento recibido por ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 11**.

4.1.6.1. Tratamiento inicial

Los pacientes del grupo 1 fueron tratados inicialmente con la prostatectomía radical robótica, y los varones del grupo 2 con hormonoterapia, pues debutaron desde el inicio ya con metástasis. El tratamiento en ambos grupos de pacientes en el momento de la aparición de metástasis, consistió en hormonoterapia con anti-andrógenos, análogos LHRH, bloqueo androgénico completo o castración quirúrgica. En el tratamiento solo con antiandrógenos, como, por ejemplo, la bicalutamida, en el grupo 1, únicamente el 3,7% de pacientes recibieron este tratamiento, y en el grupo 2 ningún paciente lo recibió. El 92,6% de pacientes del grupo 1 recibieron análogos, en concreto, el 37% leuprorelina, el 51,9% triptorelina y el 3,7% goserelina. Del mismo modo, en el grupo 2, el 96,9% de varones recibieron análogos, de éstos el 43,8% leuprorelina y el 53,1% triptorelina. El bloqueo androgénico completo (BAC) en el grupo 1 un 3,7% de pacientes lo recibieron, y en el grupo 2 ningún paciente. Por último, ninguno de los pacientes incluidos en este estudio recibió como tratamiento la castración quirúrgica.

4.1.6.2. Tratamiento 1ª línea

Los pacientes del grupo 1 como tratamiento de 1ª línea en el 7,4% (2 pacientes) se empleó docetaxel, en el 11,1% (3 pacientes) abiraterona, en el 37,5% (10 pacientes) enzalutamida y en el 3,7% de pacientes se emplearon otros tratamientos. Por otra parte, en el grupo 2 en el 21,9% de pacientes (7 varones) se utilizó docetaxel, en el 12,5% (4 pacientes) abiraterona, en el 40,6% (13 pacientes) enzalutamida, en el 3,1% Radio-223 y en el 6,3% de pacientes se utilizaron otros tratamientos.

4.1.6.3. Progresión bioquímica, radiológica, clínica

Tras la administración del tratamiento de 1ª línea, en el grupo 1 un 14,8% de pacientes (4 varones) frente a un 53,1% de pacientes (17 varones) del grupo 2

tuvieron una progresión tanto bioquímica como radiológica. Además, un 18,8% de pacientes del grupo 2 (6 varones) progresaron clínicamente.

4.1.6.4. Tratamiento 2ª línea

Los pacientes del grupo 1 como tratamiento de 2ª línea, un 18,5% (5 pacientes) recibieron docetaxel y un 3,7% (1 paciente) abiraterona. En el grupo 2, un 18,8% de los varones (6 pacientes) recibieron docetaxel, un 9,4% (3 pacientes) abiraterona, un 6,3% (2 pacientes) enzalutamida, un 9,4% (3 pacientes) cabazitaxel y otro 9,4% recibieron otros tratamientos.

4.1.6.5. Progresión bioquímica, radiológica, clínica

Tras la administración del tratamiento de 2ª línea en el grupo 1 un 14,8% de pacientes (4 varones) progresaron a nivel bioquímico y radiológico, y un 3,7% de pacientes (1 varón) tuvieron una progresión clínica. En el grupo 2, el porcentaje de pacientes con progresión bioquímica y radiológica se eleva hasta el 25% de pacientes (8 varones), y un 6,3% (2 varones) progresaron clínicamente.

4.1.6.6. Tratamiento de 3ª línea

El tratamiento de 3ª línea recibido por el grupo 1 fue cabazitaxel para el 11,1% de pacientes (3 varones) y Radio-223 para el 3,7% (1 varón). En el grupo 2, un 3,1% de los pacientes (1 varón) recibieron docetaxel, para otro 3,1% abiraterona, para otro 3,1% enzalutamida, para un 15,6% (5 pacientes) cabazitaxel y finalmente para otro 3,1% fueron otros tratamientos.

4.1.6.7. Progresión bioquímica, radiológica, clínica

Tras el tratamiento de 3ª línea, en el grupo 1 un 7,4% de pacientes (2 varones) progresaron tanto a nivel bioquímico como radiológico. En el caso del grupo 2, un 6,3% de pacientes (2 varones) tuvieron una progresión bioquímica y un 3,1% (1 varón) tuvieron una progresión radiológica.

4.1.6.8. Tratamiento de 4ª línea

En el grupo 1 un 3,7% de los pacientes (1 varón) fueron tratados con docetaxel y en el grupo 2 un 3,1% de los varones (1 paciente) recibieron tratamiento con enzalutamida y otro 3,1% recibieron Radio-223.

Tabla 11. Análisis descriptivo y comparativo del tratamiento recibido entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2).

Tratamiento		Grupo 1 (N= 27) Met. metacrónicas		Grupo 2 (N= 32) Met. de inicio		Valor p
		Nº	%	Nº	%	
Antiandrógenos (bicalutamida)	Si	1	3,7	0	0	0,271
	No	26	96,3	32	100	
Análogo LHRH	Si	25	92,6	31	96,9	0,271
	No	2	7,4	1	3,1	
Análogo	Leuprorelina	10	37	14	43,8	0,514
	Triptorelina	14	51,9	17	53,1	
	Goserelina	1	3,7	0	0	
BAC	Si	1	3,7	0	0	0,271
	No	26	96,3	32	100	
Tratamiento 1ª línea	Docetaxel	2	7,4	7	21,9	0,743
	Abiraterona	3	11,1	4	12,5	
	Enzalutamida	10	37,5	13	40,6	
	Cabazitaxel	0	0	0	0	
	Radium-223	0	0	1	3,1	
	Otros	1	3,7	2	6,3	
Progresión bioquímica	Si	4	14,8	17	53,1	0,017
	No	11	40,7	9	28,1	
Progresión radiológica	Si	4	14,8	17	53,1	0,017
	No	11	40,7	9	28,1	
Progresión clínica	Si	0	0	6	18,8	0,044
	No	15	55,5	20	62,5	
Tratamiento 2ª línea	Docetaxel	5	18,5	6	18,8	0,291
	Abiraterona	1	3,7	3	9,4	
	Enzalutamida	0	0	2	6,3	
	Cabazitaxel	0	0	3	9,4	
	Radium-223	0	0	0	0	
	Otros	0	0	3	9,4	
Progresión bioquímica	Si	4	14,8	8	25	0,839
	No	11	40,7	19	59,4	
Progresión radiológica	Si	4	14,8	8	25	0,839
	No	11	40,7	19	59,4	
Progresión clínica	Si	1	3,7	2	6,3	0,929

	No	14	51,8	25	78,1	
Tratamiento 3ª línea	Docetaxel	0	0	1	3,1	0,521
	Abiraterona	0	0	1	3,1	
	Enzalutamida	0	0	1	3,1	
	Cabazitaxel	3	11,1	5	15,6	
	Radium-223	1	3,7	0	0	
	Otros	0	0	1	3,1	
Progresión bioquímica	Si	2	7,4	2	6,3	0,531
	No	13	48,1	15	46,9	
Progresión radiológica	Si	2	7,4	1	3,1	0,246
	No	13	48,1	16	50	
Progresión clínica	Si	0	0	0	0	----
	No	15	55,5	17	53,1	
Tratamiento 4ª línea	Docetaxel	1	3,7	0	0	0,223
	Abiraterona	0	0	0	0	
	Enzalutamida	0	0	1	3,1	
	Cabazitaxel	0	0	0	0	
	Radium-223	0	0	1	3,1	
	Otros	0	0	0	0	

Met = metastásicos; BAC = bloqueo androgénico completo

En el tratamiento inicial con antiandrógenos, análogos de LHRH y el bloqueo androgénico completo (BAC) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes. Asimismo, se puede observar cómo en la mayoría de las variables referentes al tratamiento (1ª, 2ª, 3ª y 4ª línea) y a la evolución (progresión bioquímica, radiológica y clínica) de los pacientes no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p > 0,05$). Salvo en la progresión bioquímica, radiológica y clínica de los pacientes al tratamiento de 1ª línea, donde se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo los valores $p < 0,05$ (**Tabla 11**).

4.1.7. Fallecimiento

Todos los datos sobre el fallecimiento de ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 12**.

4.1.7.1. Exitus

En el grupo 1 un 44,4% de pacientes fallecieron en una media de 3 años de seguimiento desde metástasis, y en el grupo 2 un 59,4% con un seguimiento de 2 años.

4.1.7.2. Causa de fallecimiento

Se puede apreciar como en el grupo 1 un 40,7% de los pacientes fallecieron por causas cáncer específicas y en el grupo 2 un 50%.

Tabla 12. Análisis descriptivo y comparativo de la situación final entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2).

Situación final		Grupo 1 (N=27) Met. metacrónicas		Grupo 2 (N=32) Met. de inicio		Valor p
		Nº	%	Nº	%	Valor p
Éxito	Si	12	44,4	19	59,4	0,253
	No	15	55,6	13	40,6	
Causa de fallecimiento	Cáncer específica	11	40,7	16	50	0,546
	No cáncer específica	1	3,7	3	9,4	

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de fallecidos, ni en la causa de fallecimiento durante los años de seguimiento de los pacientes de ambos grupos (**Tabla 12**).

4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

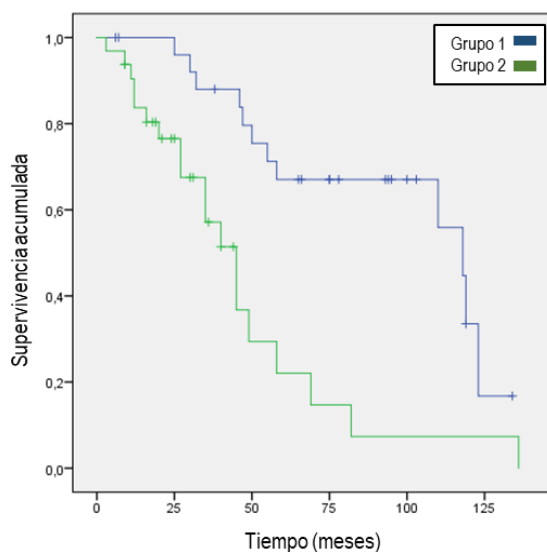
Los análisis de supervivencia de ambos grupos de pacientes (Grupo 1 y 2) están descritos y recogidos tras su análisis estadístico en la **Tabla 13**. En el tiempo a fallecimiento desde el diagnóstico de CaP, se puede observar como en el grupo 1, la mediana de supervivencia es de 118 meses frente a lo que ocurre en el grupo 2, donde la mediana desciende hasta los 45 meses (**Figura 2**). Siendo esta diferencia entre los dos grupos de pacientes estadísticamente significativa con un valor $p = 0,001$.

Tabla 13. Análisis de supervivencia entre los pacientes con metástasis metacrónicas (grupo 1) y de inicio (grupo 2).

Intervalos de tiempo	Grupo 1 (N=27) Met. metacrónicos		Grupo 2 (N=32) Met. de inicio		Valor p
	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	Valor p
Tiempo a fallecimiento desde diagnóstico de CaP	118	80,4-111,7	45	31,4-62,07	0,001
Tiempo a fallecimiento desde metástasis	78	45,1-86,07	39	30,7-61,09	0,255
Tiempo hasta RC desde metástasis	45	34,8-65,5	18	12,2-28,5	0,003

IC 95% = intervalo de confianza del 95%; RC= Resistencia a la castración; CaP = cáncer de próstata; Met = metastásicos

Figura 2. Análisis de supervivencia de tiempo a fallecimiento desde diagnóstico de CaP.



De manera similar, en el tiempo a fallecimiento desde metástasis, se puede apreciar una mediana de supervivencia de 78 meses para el grupo 1 y de 39 meses para el grupo 2 (**Figura 3**). Sin embargo, en este caso no se trata de una diferencia estadísticamente significativa siendo el valor $p = 0,255$. Por último, en el caso del tiempo hasta resistencia a la castración desde la aparición de metástasis, la mediana en el grupo 1 es de 45 meses y en el grupo 2 desciende hasta los 18 meses (**Figura 4**). Siendo la diferencia entre los dos grupos de pacientes estadísticamente significativa con un valor $p = 0,003$.

Figura 3. Análisis de supervivencia de tiempo a fallecimiento desde metástasis.

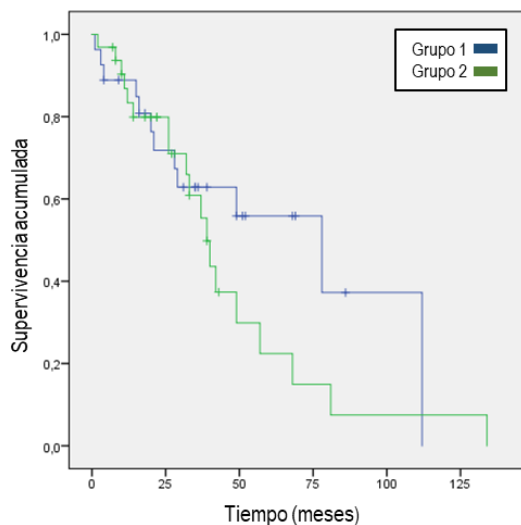
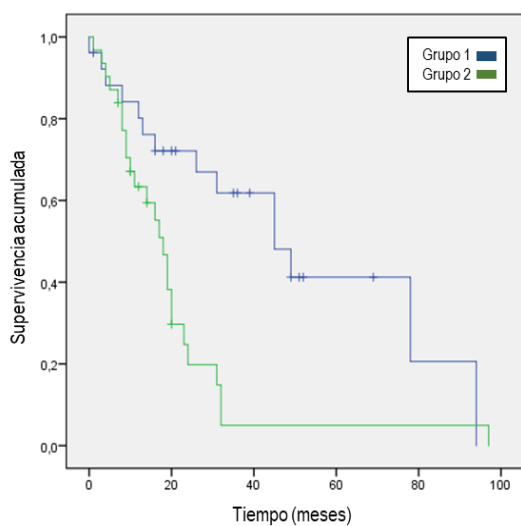


Figura 4. Análisis de tiempo hasta RC desde metástasis.



5. DISCUSIÓN

5.1. FACTORES DEL PACIENTE

En la actualidad, en diversos estudios existe una fuerte evidencia de que los antecedentes familiares de CaP influyen en el riesgo de padecerlo. De hecho, en comparación con los hombres sin historia familiar previa, los varones con un padre o un hermano diagnosticados de CaP tienen un riesgo de dos a tres veces mayor de padecerlo, y el riesgo asciende a casi nueve veces mayor para los hombres con

ambos familiares afectos ²⁰. Sin embargo, en la cohorte a estudio no se han encontrado diferencias entre los dos grupos de pacientes metastásicos.

A pesar de no haber encontrado en este estudio diferencias significativas en el consumo de tabaco, de alcohol y el hecho de padecer cardiopatías entre ambos grupos de pacientes, sí existen estudios que relacionan estos factores con una mayor progresión del cáncer de próstata. Esta relación precisa de estudios con mayor tamaño muestral que confirmen la posible relación pronóstica ²².

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata debido a la franja de edad (65-70 años) en la que se diagnostican, toman varias medicaciones para otras patologías concomitantes. Los fármacos empleados más frecuentemente son las estatinas, los antihipertensivos y los antidiabéticos orales. La utilización de varias medicaciones diferentes concomitantes dificulta el hecho de esclarecer su papel pronóstico en la evolución del CaP. La literatura presenta resultados contradictorios, por una parte, se ha demostrado que existen mecanismos de acción beneficiosos de la metformina, como su efecto antiproliferativo ²³. Por otra parte, Laurent Azoulay *et al.* en el año 2011 demostró que la utilización de metformina no reduce el riesgo de cáncer de próstata en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ²⁴.

Los pacientes metastásicos de los 2 grupos de este estudio no presentan diferencias significativas en cuanto a la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipemia ni sus respectivos tratamientos. Resulta destacable, aunque no significativo que en los pacientes metastásicos de inicio existe una prevalencia mayor de diabetes mellitus, con respecto a los metastásicos metacrónicos. Multitud de estudios han investigado la relación entre la diabetes mellitus y la evolución del cáncer de próstata, y se ha visto cómo una concentración media de glucosa mayor podría influir en el crecimiento de las células tumorales prostáticas, pero que esa concentración no influye finalmente en la agresividad tumoral ²⁵.

En el tratamiento de la hipertensión arterial, se emplean fármacos que son inhibidores del sistema renina angiotensina (ARA II, IECA) a través de sus receptores de angiotensina 1 y 2, y es conocido que éstos pueden tener su papel en el desarrollo del cáncer de próstata ²⁶. Así, un metanálisis realizado por Taejong Song *et al.* en el año 2017, demostró que la utilización de IECA o ARA II por los

pacientes, conlleva una reducción del riesgo de recurrencia y mortalidad de cáncer de próstata ²⁷. Sin embargo, en el estudio realizado no se han visto diferencias entre ambos grupos de pacientes, ni en cuanto a la incidencia, ni en cuanto a los diferentes tratamientos empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial.

5.2. DATOS DEL PSA Y BIOPSIA DE PRÓSTATA

Debido al seguimiento estrecho de los pacientes que progresan a partir de un CaP localizado tras un tratamiento con intención curativa (PRR) el PSA al diagnóstico de metástasis es significativamente menor que los pacientes de inicio metastásicos. La necesidad de un diagnóstico precoz y estrecho seguimiento se evidencia en estos datos. Los valores de PSA del último seguimiento de los pacientes son significativamente mayores en el caso de los pacientes ya metastásicos de inicio.

Además, en un estudio realizado por Thomsen, F.B. *et al.* en el año 2020 constata que ningún límite de PSA es capaz de identificar con precisión a los hombres con cáncer de próstata metastásico. Confirma que el uso único del PSA para el seguimiento de los pacientes metastásicos resultaría insuficiente siendo necesario el uso de pruebas de imagen, como el TAC y la gammagrafía ósea, y la valoración clínica en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado ²⁸.

La mayoría de los pacientes metastásicos de inicio presentaron su primer PSA elevado en el momento del diagnóstico, teniendo casi la mitad de los varones PSA previos años antes. Lo que deriva en la necesidad de control con PSA de los pacientes en riesgo de cáncer de próstata (>50 años) ¹.

El hecho de que la mayoría de los pacientes de ambos grupos sean diagnosticados en la primera biopsia realizada, puede sugerir una elevada afectación de la próstata por el tumor ya desde estadios precoces. La afectación bilateral de la biopsia prostática es un dato destacado en los pacientes tanto con metástasis metacrónicas como de debut, pero en mayor medida en éstos últimos. Estos datos se ven respaldados por un estudio realizado en el año 2013 por Sfoungaristos, S. *et al.* en el que se concluye que la aparición de CaP bilateral en la biopsia se asocia significativamente con enfermedad avanzada, y en el caso de los pacientes sometidos a prostatectomía

radical se ha asociado a una mayor probabilidad de presentar márgenes quirúrgicos positivos y un peor pronóstico ²⁹.

Atipia, PIN e invasión perineural, descritos en la literatura como factores de mal pronóstico en las biopsias diagnósticas ³⁰ se presentan en nuestra serie en mayor porcentaje en el grupo de los pacientes metastásicos de inicio, aunque sin diferencias significativas estadísticamente. La invasión perineural en la biopsia se ha relacionado con un Gleason de mayor grado en la pieza quirúrgica tras prostatectomía y con un peor pronóstico de recidiva bioquímica. Esto implica que su presencia en la biopsia nos puede orientar de cara a la elección de un tratamiento más conservador, como la vigilancia activa u optar por un tratamiento más agresivo con intención curativa, como la PRR ³¹.

Las características de los cilindros procedentes de las biopsias de ambos grupos de varones a estudio aportaron datos significativos, pues la mediana del número de cilindros positivos / total y del porcentaje de tumor en el cilindro más afectado en los pacientes metastásicos de inicio fue el doble que para los metastásicos metacrónicos. Así, un estudio realizado en el año 2014 por Hernández-Palacios, G. A. *et al.* demostró una relación directamente proporcional entre el número de cilindros positivos en la biopsia para adenocarcinoma de próstata y la probabilidad de presencia de enfermedad extraprostática ³².

5.3. DATOS ANALÍTICOS

En la analítica sanguínea, la ratio N/L (neutrófilos / linfocitos), se trata de un marcador de inflamación sistémica con valor pronóstico en diferentes tipos de cáncer (cáncer colorrectal, pulmón, páncreas, cáncer gástrico). Generalmente sus niveles elevados se han asociado a un mayor número de recurrencias y a un pronóstico desfavorable, pues se cree que los neutrófilos inhiben la actividad antitumoral de los linfocitos. En los pacientes con diferentes neoplasias en estadios terminales se ha demostrado que la esperanza de vida desciende a 4 semanas cuando la ratio N/L es superior a 9,21. La ratio P/L (plaquetas / linfocitos), se trata también de un marcador inflamatorio con valor pronóstico, y un aumento de este parámetro se considera un indicador de mal pronóstico en pacientes con CPRCm ¹¹. Así, en el presente estudio se observan diferencias significativas entre ambos grupos de varones en cuanto a los

linfocitos, presentándose en mayor número en los pacientes metastásicos de inicio. Lo que podría sugerir una peor evolución y un peor pronóstico de la enfermedad.

Un estudio llevado a cabo en el año 2020 por Donate-Moreno *et al.* se demostró de manera significativa que una N/L mayor (>3), P/L mayor (>150) y un ISI elevado (>535.000) se relacionan con un tiempo de supervivencia menor en pacientes con CPRCmet, por tanto, estos biomarcadores contribuyen a identificar a los pacientes con tumores más agresivos o con peor pronóstico. Por el contrario, se observó una mayor supervivencia en pacientes con CPRCmet y con mayores niveles de albúmina y hemoglobina. Así, la facilidad de uso y determinación de estos marcadores inflamatorios hace que deba considerarse su aplicación en la práctica clínica en el seguimiento de pacientes con CPRCmet ¹¹.

Mateo Márquez *et al.* en el año 2003, ya demostró que la fosfatasa alcalina se trata de una prueba de gran utilidad en el estudio del paciente con cáncer de próstata, en quien se sospechan metástasis óseas para confirmarlas o para descartar su presencia ³³. En la cohorte a estudio se puede apreciar como existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a los niveles de fosfatasa alcalina en la analítica en el momento de aparición de metástasis, siendo la mediana más elevada en los pacientes metastásicos de inicio. Lo que sugiere que la significación de la fosfatasa alcalina podría ser debido a la mayor carga metastásica en el grupo 2.

Un metanálisis publicado en el año 2020 por Li, F. *et al.* reveló que los pacientes con cáncer de próstata metastásico con unos niveles elevados de LDH tuvieron una peor evolución que aquellos con unos niveles más disminuidos de LDH, con diferencias estadísticamente significativas. Así, se concluyó que la LDH se trata de un biomarcador pronóstico en el CaP metastásico y que juega un papel de gran importancia en el proceso de la proliferación de las células tumorales. A su vez, también se demostró que la LDH es un factor pronóstico útil tanto en pacientes con CPRC como con CPHS. En base a todo lo mencionado, actualmente se recomienda el uso de la LDH como un marcador de gran utilidad en el manejo y seguimiento de los varones con CaP metastásico ³⁴. Sin embargo, en el presente estudio no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de

pacientes con respecto a los niveles de LDH, a pesar del diferente pronóstico entre ellos.

5.4. METÁSTASIS

Las metástasis óseas constituyen la principal causa de muerte en los pacientes con cáncer de próstata, y se ha visto que están presentes hasta en un 50% de pacientes en el momento del diagnóstico. Se asocian con un aumento de morbilidad y un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes ^{35,36}.

Los pacientes con cáncer de próstata M1 de debut presentan mayoritariamente más de 5 metástasis óseas y extendiéndose fuera del axis en su mayoría. Esto les diferencia de manera significativa con el grupo que progresa a metastásico desde cáncer localizado, que presenta menos frecuencia de metástasis óseas y cuando las tienen, el número de metástasis óseas es menor y la localización es en el axis principalmente. Analizar los mecanismos moleculares específicos que se encargan de controlar la formación y la progresión de las metástasis óseas en varones con CaP, ayudará a planificar la estrategia de tratamiento de estos pacientes ³⁷.

Destaca de manera significativa que las metástasis metacrónicas iniciales de un cáncer localizado de inicio son principalmente metástasis ganglionares no regionales frente a las metástasis óseas en los pacientes con metástasis de debut. Esto implica una diferente vía de diseminación en ambos grupos y por tanto un probable diferente tratamiento inicial.

Las metástasis óseas y las viscerales han servido para identificar y clasificar a los pacientes según la agresividad de su enfermedad, en función de la mayor o menor afectación del esqueleto óseo y de la presencia o no de las metástasis viscerales ³⁸. Sin embargo, en la cohorte a estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de metástasis viscerales (hepáticas, pulmonares) entre ambos grupos de pacientes.

5.5. TRATAMIENTO

Para el tratamiento de estos pacientes se ha demostrado cómo la prostatectomía radical robótica proporciona a la mayoría de los varones con CaP localizado

intervenidos excelentes tasas de curación a largo plazo, con una supervivencia del 82% a los 15 años de la cirugía ³⁹. Asimismo, también se ha visto que la TDA en exclusiva ya no se considera la primera opción de tratamiento en los pacientes metastásicos. Ya que existen múltiples opciones terapéuticas como la quimioterapia (docetaxel) y los nuevos antiandrógenos (abiraterona, enzalutamida, apalutamida) que se pueden asociar a la TDA. Estos han demostrado un beneficio en la supervivencia global en combinación con la TDA frente al tratamiento con TDA en exclusiva. Sin embargo, actualmente no se conoce la secuencia óptima de tratamiento, porque no se conoce qué pacientes van o no a responder a los distintos tratamientos ⁴⁰.

El tiempo hasta llegar a resistencia a la castración, que indica peor pronóstico, es significativamente más corto en los M1 de inicio. En el momento del estudio los tratamientos de primera línea se comienzan en este momento de la historia natural del tumor y corresponden a abiraterona, enzalutamida y docetaxel. La respuesta a esta línea es también significativamente más corta para los M1 de debut con mayor frecuencia significativa de progresión tanto clínica, como radiológica como bioquímica (niveles de PSA). Nicolás David James *et al.* en el 2015 mostró el mal pronóstico de los M1 de debut que se convierten rápidamente en resistentes a la castración ⁴¹. Sin embargo, los pacientes que pasan a segundas y terceras líneas de tratamiento ya no presentan diferencias de respuestas entre ambos grupos de pacientes metastásicos.

El tiempo a fallecimiento desde la aparición de metástasis es la mitad en el M1 de debut (mediana de 39 meses). No hay diferencias en cuanto a causas cáncer específicas o no de fallecimiento entre ambos grupos de pacientes.

5.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El tamaño muestral es limitado al seleccionar dos grupos de número semejante, dado que se precisa años de seguimiento para que los cánceres en principio localizados evolucionen a metastásicos.

- En los pacientes con cáncer localizado que progresan a metastásicos se presenta el sesgo de ser pacientes seleccionados para tratamiento quirúrgico que puede conllevar menos comorbilidades asociadas.
- Se describen las biopsias de ambos grupos, pero no son comparables al estar realizadas en un punto evolutivo de la enfermedad diferente para ambos grupos de pacientes, uno siendo localizado y el otro cuando son ya metastásicos.
- La variabilidad de la fecha de diagnóstico de los pacientes influye en las distintas líneas de tratamiento empleadas, pues éstas han variado rápidamente en los últimos años.

6. CONCLUSIONES

- Los pacientes M1 de inicio tienen un claro peor pronóstico que los M1 metacrónicos en cuanto a tiempo a fallecimiento y tiempo hasta resistencia a la castración.
- En los pacientes M1 de inicio la carga metastásica ósea es mayor a expensas de la afectación fuera del axis fundamentalmente.
- En cuanto a los indicadores de mal pronóstico, el número de linfocitos y de fosfatasa alcalina son datos significativos en este estudio. Esto indica una posible respuesta inmunológica-inflamatoria diferente y una mayor carga metastásica ósea.
- Se deberán investigar otras herramientas probablemente a nivel molecular y de respuesta inmunológica dentro del campo de la investigación básica que nos ayuden en la identificación de factores pronósticos.

7. REFERENCIAS

- 1) Mottet, N., van den Bergh, R. C., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., *et al.* (2020). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*.
- 2) Registros de cáncer de Euskadi: <http://www.euskadi.eus/información/registros-de-cancer/web01-a3regepi/es/>

- 3) Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., & DePinho, R. A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & development*, 32(17-18), 1105-1140.
- 4) Wang, Y., Guo, W., Xu, H., Zhu, X., Yu, T., Jiang, Z., *et al.* (2018). An extensive study of the mechanism of prostate cancer metastasis. *Neoplasma*, 65(2), 253-261.
- 5) Cuzick, J., Thorat, M. A., Andriole, G., Brawley, O. W., Brown, P. H., *et al.* (2014). Prevention and early detection of prostate cancer. *The lancet oncology*, 15(11), e484-e492.
- 6) Ariza, I. N., da Veiga, M. P. P., García, L. B., Cendra, C. S., & Espinosa, J. C. (2021). Cáncer de próstata. *Medicine Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(26), 1454-1466.
- 7) Tolkach, Y., & Kristiansen, G. (2018). The heterogeneity of prostate cancer: a practical approach. *Pathobiology*, 85(1-2), 108-116.
- 8) Frame, F. M., & Maitland, N. J. (2019). Epigenetic control of gene expression in the normal and malignant human prostate: A rapid response, which promotes therapeutic resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2437.
- 9) Colomer, M. C. (2002). Tratamiento del cáncer de próstata. *Offarm: Farmacia y Sociedad*, 21(5), 158-161.
- 10) Nyberg, T., Frost, D., Barrowdale, D., Evans, D. G., Bancroft, E., Adlard, J., & Antoniou, A. C. (2020). Prostate cancer risks for male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *European urology*, 77(1), 24-35.
- 11) Donate-Moreno, M. J., Lorenzo-Sánchez, M. V., Migallón, I. D. D. M. S., Herraiz-Raya, L., *et al.* (2020). Marcadores inflamatorios como factor pronóstico en el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. *Actas Urológicas Españolas*, 44(10), 692-700.
- 12) Tollefson, M. K., Karnes, R. J., Rangel, L. J., Bergstralh, E. J., & Boorjian, S. A. (2013). The impact of clinical stage on prostate cancer survival following radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 189(5), 1707-1712.
- 13) Professionals, S., 2021. *Uroweb - European Association of Urology (EAU)*. [online] Uroweb. Available at: <<https://uroweb.org/>>

- 14) Iglesia Prieto, J. I. (2005). Campbell: Urología. *Archivos Españoles de Urología (Ed. impresa)*, 58(3), 263-263.
- 15) Smith, M. R., Kabbinavar, F., Saad, F., Hussain, A., Gittelman, M. C., Billhartz, D. L., *et al.* (2005). Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(13), 2918-2925.
- 16) Jung, M. E., Ouk, S., Yoo, D., Sawyers, C. L., Chen, C., Tran, C., & Wongvipat, J. (2010). Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Journal of medicinal chemistry*, 53(7), 2779–2796.
- 17) Ladrón de Guevara, D., Quera, R., Rozas, S., Schacher, S., Reyes, J. M., Pardo, C., & Pefaur, R. (2017). Cáncer sincrónico y metacrónico detectado con PET/CT en población oncológica. *Revista médica de Chile*, 145(11), 1421-1428.
- 18) Kawahara, T., Yoneyama, S., Ohno, Y., Iizuka, J., Hashimoto, Y., Tsumura, H., Tabata, K. I., Nakagami, Y., Tanabe, K., Iwamura, M., Uemura, H., & Miyoshi, Y. (2020). Prognostic Value of the LATITUDE and CHARTED Risk Criteria for Predicting the Survival of Men with Bone Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade Therapy: Real-World Data from a Japanese Multi-Institutional Study. *BioMed research international*, 2020, 7804932.
- 19) Damodaran, S., Kyriakopoulos, C. E., & Jarrard, D. F. (2017). Newly diagnosed metastatic prostate cancer: ¿has the paradigm changed? *Urologic Clinics*, 44(4), 611-621.
- 20) Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M., & Mucci, L. A. (2018). The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(12), a030361.
- 21) Deval, J. C. (2014). RECIST y el radiólogo. *Radiologia*, 56(3), 193-205.
- 22) Stamatiou, K. N., Alevizos, A. G., Mihas, K., Mariolis, A. D., Michalodimitrakis, E., & Sofras, F. (2007). Associations between coronary heart disease, obesity and histological prostate cancer. *International urology and nephrology*, 39(1), 197-201.

- 23) Murtola, T. J., Tammela, T. L., Lahtela, J., & Auvinen, A. (2008). Antidiabetic medication and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*, *168*(8), 925-931.
- 24) Azoulay, L., Dell'Aniello, S., Gagnon, B., Pollak, M., & Suissa, S. (2011). Metformin and the incidence of prostate cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *20*(2), 337-344.
- 25) Antunes, H. P., Teixo, R., Carvalho, J. A., Eliseu, M., Marques, I., Mamede, A., Neves, R., Oliveira, R., Tavares-da-Silva, E., Parada, B., Abrantes, A. M., Figueiredo, A., & Botelho, M. F. (2018). Diabetes mellitus and prostate cancer metabolism: Is there a relationship? *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*, *90*(3), 184–190.
- 26) Scott-Emuakpor, J., Allot, E., Johnson, S. A., Howard, L. E., Macias, E., Freedland, S. J., & Gurley, S. B. (2017). Angiotensin receptor signaling and prostate tumor growth in mice. *Journal of experimental therapeutics & oncology*, *11*(2), 107.
- 27) Song, T., Choi, C. H., Kim, M. K., Kim, M. L., Yun, B. S., & Seong, S. J. (2017). The effect of angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) on cancer recurrence and survival: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, *26*(1), 78-85.
- 28) Thomsen, F. B., Westerberg, M., Garmo, H., Robinson, D., Holmberg, L., Ulmert, H. D., & Stattin, P. (2020). Prediction of metastatic prostate cancer by prostate-specific antigen in combination with T stage and Gleason Grade: Nationwide, population-based register study. *PloS one*, *15*(1), e0228447.
- 29) Sfoungaristos, S., & Perimenis, P. (2013). Bilateral cancer in prostate biopsy associates with the presence of extracapsular disease and positive surgical margins in low risk patients: a consideration for bilateral nerve sparing radical prostatectomy decision. *Urology journal*, *10*(3), 966–972.
- 30) Ström, P., Nordström, T., Delahunt, B., Samaratunga, H., Grönberg, H., Egevad, L., & Eklund, M. (2020). Prognostic value of perineural invasion in prostate needle biopsies: a population-based study of patients treated by radical prostatectomy. *Journal of clinical pathology*, *73*(10), 630-635.

- 31) Wu, S., Lin, X., Lin, S. X., Lu, M., Deng, T., Wang, Z., *et al.* (2019). Impact of biopsy perineural invasion on the outcomes of patients who underwent radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of urology*, 53(5), 287-294.
- 32) Hernández-Palacios, G. A., Zapata-Villalba, M. A., Campos-Salcedo, J. G., López-Silvestre, J. C., Mendoza-Álvarez, L. A., *et al.* (2014). Correlación entre número de cilindros positivos y enfermedad extraprostática en pacientes operados de prostatectomía radical. *Revista Mexicana de Urología*, 74(3), 146-154.
- 33) Márquez, M., & Valencia, T. (2003). Utilidad de la fosfatasa alcalina ósea en la detección de metástasis óseas por cáncer de próstata. *Urol. colomb*, 27-31.
- 34) Li, F., Xiang, H., Pang, Z., Chen, Z., Dai, J., Chen, S., ... & Zhang, T. (2020). Association between lactate dehydrogenase levels and oncologic outcomes in metastatic prostate cancer: A meta-analysis. *Cancer Medicine*, 9(19), 7341-7351.
- 35) Zhang, X. (2019). Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer communications*, 39(1), 1-10.
- 36) Cordón, M. R., Albiach, E. F., & Albiach, C. F. (2003). Tratamiento multidisciplinario actual del cáncer de próstata metastásico. *Actas Urológicas Españolas*, 27(10), 767-782.
- 37) El Badri, S., Salawu, A. y Brown, JE (2019). Salud ósea en hombres con cáncer de próstata: artículo de revisión. *Informes actuales de osteoporosis*, 17 (6), 527–537.
- 38) JA, C. R. Cáncer de próstata avanzado. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 22(2-1998), 34.
- 39) Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D., & Walsh, P. C. (1999). Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281(17), 1591–1597.
- 40) Mesa, N. A. L., Garcés, M. Y. R., & Ruiz, F. J. J. 4. (2021). Cáncer de próstata metastásico hormonosensible.
- 41) James, N. D., Spears, M. R., Clarke, N. W., Dearnaley, D. P., De Bono, J. S., Gale, J., Hetherington, J., Hoskin, P. J., *et al.* (2015). Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917

Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *European urology*, 67(6), 1028–1038.

8. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a mi tutora, la Dra. Ana Loizaga, por su paciencia, su dedicación y su esfuerzo, por ayudarme y aportarme todos los recursos necesarios para la realización de este trabajo. Al residente del Servicio de Urología David Gonzalo Aparicio, por su ayuda y colaboración a lo largo del desarrollo del estudio. A mi familia y amigos, porque todo lo conseguido ha sido un trabajo en equipo.