
Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Patrón de Recidiva y Factores Pronósticos del Cáncer de Próstata Oligometastásico Tratado con Radiación

Estudio sobre la Influencia del Tratamiento Local de las Metástasis en
el Cáncer de Próstata Oligorrecurrente

Autor:
Iñigo Arroyo Pérez

Tutor:
Alfonso Gómez de Iturriaga

AGRADECIMIENTOS

A la Sección de Braquiterapia del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Cruces, especialmente al Dr. Gómez de Iturriaga, mi Tutor en el presente TFG, y también al Dr. Büchser y a la Dra. González. Por haberme guiado, y por haberme permitido participar en su Departamento para colaborar en sus líneas de investigación, durante mi formación como alumno de Medicina en el presente Hospital.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1-6
1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	1
1.2. OLIGOMETÁSTASIS.....	1-3
1.3. CÁNCER DE PRÓSTATA OLIGOMETASTÁSICO.....	3-6
1.3.1. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DIRIGIDO A LAS METÁSTASIS.....	5
1.3.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE ENFERMEDAD A DISTANCIA.....	5-6
1.3.3. PATRÓN DE DISEMINACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	6
1.3.4. IMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO LOCAL DE LAS METÁSTASIS EN LA BIOLOGÍA TUMORAL.....	6
2. HIPÓTESIS INICIAL PLANTEADA	7
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	7
4. METODOLOGÍA	7-10
4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	10
5. RESULTADOS	10-21
6. DISCUSIÓN	22-26
7. CONCLUSIONES	26-27
 BIBLIOGRAFÍA	 28-32

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el cáncer con mayor número de diagnósticos en varones excluyendo el cáncer de piel, ocupando el “15% del total de los tumores del adulto y estimándose una incidencia anual en Europa de 416.000 casos (96 casos por 100.000 habitantes)”(1)(2). En cuanto a cifras en España, según datos de la SEOM, “se estima una prevalencia del 13,8% y 35.126 casos nuevos para el año 2020” (3).

La incidencia del cáncer de próstata aumenta significativamente con la edad, siendo la incidencia anual por grupos de edad del “0,1% en pacientes en la quinta década de la vida, del 0,6% en la sexta década y del 1% en la séptima década” (1)(4).

El cáncer de próstata, en términos de tasa de supervivencia a 5 años, presenta datos muy favorables en cuanto a cáncer de próstata localizado (limitado a la próstata), hallándose no obstante un peor escenario en cuanto a cáncer de próstata diseminado. La tasa de supervivencia a 5 años es prácticamente del 100% en enfermedad localizada, y en torno al 30% en enfermedad diseminada (5). De ello se deduce que la enfermedad a distancia tiene un impacto negativo muy importante en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata.

Al hilo con el párrafo anterior, a grandes rasgos, se reconocen tres formas de presentación del cáncer de próstata. El localizado, aquel que está confinado a la próstata. El polimetastásico, aquel que presenta múltiples lesiones en diferentes localizaciones del cuerpo humano. Y el oligometastásico, forma intermedia entre ambos (6)(7).

1.2. OLIGOMETÁSTASIS

En el año 1995, Ralph R. Weichselbaum y Samuel Hellman propusieron un estadio (entendido como forma de presentación) intermedio de enfermedad comprendido en medio del espectro que va desde la enfermedad localizada hasta la enfermedad altamente diseminada o polimetastásica (6)(7). Este estadio, que presenta metástasis limitadas en número y localización, fue denominado como oligometastásico (6)(7). Esta nueva hipótesis acerca de las oligometástasis sugería a su vez que estos

pacientes con enfermedad oligometastásica pudieran ser susceptibles de recibir tratamiento local ablativo, asociado a terapia sistémica, con intención curativa y erradicadora de la enfermedad, a diferencia del paradigma tan extendido hasta entonces de tratar la enfermedad metastásica únicamente con tratamientos sistémicos, principalmente con intención paliativa o de retrasar la progresión de la enfermedad (6)(7)(8).

Según estudios publicados posteriormente, el oligometastásico se propone como un estadio diferenciado clínicamente del polimetastásico, puesto que presenta un curso aparentemente menos agresivo y de mejor pronóstico (9). Profundizando a nivel molecular, el grupo de *Lussier et al.* (10) ratificó esta proposición observando cómo la expresión de los microRNAs puede predecir, en pacientes con enfermedad oligometastásica, qué pacientes seguirían siendo oligometastásicos y quiénes progresarían hacia enfermedad polimetastásica, confirmando así que el comportamiento molecular puede explicar la agresividad tumoral en términos de progresión clínica (6)(10).

A día de hoy, no existe consenso científico que delimite de manera universal el número máximo de lesiones a considerar para definir a un cáncer como oligometastásico (6). Hay autores que consideran como límite un número máximo de cinco lesiones, y otros tres lesiones (preferentemente cinco). De hecho, esta falta de consenso supone un “hándicap para saber más acerca de la biología de la enfermedad oligometastásica, añadido a un número no suficiente de ensayos clínicos” (6).

Gran parte de la información existente hoy día acerca de la enfermedad oligometastásica se debe a estudios observacionales no aleatorizados (8). En la mayor parte de estos estudios, los cuales se centran principalmente en el impacto y los resultados del tratamiento local dirigido a las metástasis o MDT (“*Metastasis-Directed Therapy*”), las lesiones a distancia aparecen después del tratamiento (y consecuentemente del control) del tumor primario (metacrónicas) (1)(11). Ello plantea una nueva hipótesis, y es, si los resultados relacionados con las oligometástasis metacrónicas son a su vez extrapolables a los pacientes oligometastásicos al diagnóstico del tumor primario (1).

No obstante, en la última década se han ido desarrollando diferentes ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que tratan de validar los resultados de los estudios observacionales, y en concreto, en el área del cáncer de próstata oligometastásico, hay un interés creciente en torno a este asunto por la potencial actitud terapéutica que ello pudiera conllevar (1). Y es que como ya proponían Weichselbaum y Hellman, estos pacientes es posible que puedan beneficiarse de un tratamiento local además de sistémico para su enfermedad (1).

1.3. CÁNCER DE PRÓSTATA OLIGOMETASTÁSICO

En cuanto al cáncer de próstata oligometastásico, existen diferentes estudios no aleatorizados los cuales evalúan el impacto del tratamiento local, principalmente con radioterapia (SBRT ó IMRT), sobre las oligometástasis (1). *Ost P, et al.* publicaron en el año 2015 una revisión que contaba con 450 pacientes con cáncer próstata (en 15 estudios de series de pacientes), los cuales habían desarrollado enfermedad oligometastásica después de haber recibido previamente tratamiento del tumor primario (confinado a la próstata) (12). Las oligometástasis fueron tratadas mediante radioterapia radical (66%) o cirugía (34%; linfadenectomía), asociando tratamiento sistémico con terapia de deprivación hormonal en el 61% de los pacientes (12). Concluyeron que el 51% de los pacientes estaba libre de progresión tras 1-3 años (12).

Otros grupos, *Muacevic et al.* (13), *Ahmed et al.* (14) o *Decaestecker et al.* (15), han llevado a cabo estudios no aleatorizados de series de pacientes con cáncer de próstata oligometastásico, evaluando la influencia del MDT sobre dichas lesiones con radioterapia radical. Todos ellos concluyen que el control local de las metástasis a dos años es muy notable, rondando entre el 95% (13) y el 100% (15). *Ahmed et al.* aporta un 100% de control local de las metástasis a un año (14), y *Decaestecker et al.* una supervivencia libre de progresión de la enfermedad del 35% a dos años (15).

Con objeto de confirmar los datos acerca del MDT aportados por los estudios observacionales, en la última década se han desarrollado diferentes ensayos clínicos aleatorizados. En el área del cáncer de próstata oligometastásico, importantes ensayos clínicos han publicado recientemente sus resultados en Fase 2 (**Tabla 1**).

Tabla 1. Resumen de los resultados publicados recientemente de los Ensayos Clínicos más relevantes en relación con la Terapia Dirigida a Metástasis o MDT en el Cáncer de Próstata Oligometastásico.

Ensayo Clínico	N	Tratamiento a estudio	Resultados
SABR-COMET (Palma D, et al.) 2019 (8)	99	Radioterapia SBRT vs Tratamiento de Soporte	Incremento de 13 meses (p.0.09) en la Supervivencia Global en pacientes tratados con SBRT
STOMP (Ost P. et al.) 2018 (16)	62	Radioterapia SBRT ó Cirugía vs Vigilancia	Aumento de 8 meses en la Supervivencia Libre de Tratamiento Hormonal Sistémico en los pacientes que reciben tratamiento local (SBRT ó Cirugía) (p 0.11)
SBRT-SG-05 (Conde AJ, et al.) 2019 (17)	81	Radioterapia SBRT + Tratamiento Hormonal Sistémico (2 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Control Local de las Metástasis a 2 años: 100% • Supervivencia Libre de Fallo Bioquímico a 2 años: 97,5%
ORIOLE (Phillips R. et al.) 2019 (18)(19)	54	Radioterapia SBRT vs Vigilancia	<p>En el grupo que recibió tratamiento con SBRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejor Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (p 0.0018) • Mejor Supervivencia Libre de Progresión (p 0.0023)
POPSTAR (Silva S. et al.) 2018 (20)	33 (Fase I)	Radioterapia SBRT (Dosis en fracción única de 20 Gy en cada lesión)	<ul style="list-style-type: none"> • La dosis de fracción única es segura (baja toxicidad) y viable. • Control Local de las Metástasis a 2 años: 93% • Supervivencia Libre de Progresión de la Enfermedad a 2 años: 39% • Ningún paciente muerto

N: número de pacientes incluidos en cada ensayo clínico; Referencias Bibliográficas (8)-(16)-(17)-(18)-(19)-(20)

Tal y como se observa en la figura, en consonancia con lo concluido en los estudios observacionales, los ensayos clínicos referidos aportan datos excelentes en cuanto a control local de las oligometástasis tras el MDT, por encima del 90% (17)(20). También demuestran que el MDT tiene un impacto positivo significativo en la supervivencia global (8), que retrasa el inicio de la terapia hormonal sistémica (16), y que significativamente incrementa la supervivencia libre de progresión bioquímica y de progresión de la enfermedad (18)(19).

1.3.1. Tratamiento radioterápico dirigido a las metástasis

El tratamiento sistémico de deprivación hormonal o ADT (“*Androgen Deprivation Therapy*”), supone el tratamiento estándar para aquellos pacientes con cáncer de próstata metastásico (21). Sin embargo, como ya se ha postulado en apartados previos, y se sustenta en los resultados de los ensayos clínicos previamente mencionados, los paciente con cáncer de próstata oligometastásico se benefician además del tratamiento local de sus metástasis, principalmente basado en esquemas de radioterapia.

Gracias al empleo y a los progresos en la radioterapia guiada por imagen (IGRT), hoy día se dispone de dos modalidades de radioterapia externa (EBRT) de alta conformación, a saber la SBRT (“*Stereotactic Body Radiotherapy*”) o la IMRT (“*Intensity Modulated Radiotherapy*”) (22). La SBRT permite administrar dosis muy elevadas de radiación (medida en *Greys*; Gy) en cada fracción para volúmenes de enfermedad pequeños, y la IMRT a volúmenes más grandes de enfermedad (22)(23).

Existen estudios que postulan que el tratamiento con radioterapia SBRT permite el control macroscópico de la enfermedad, mientras que la terapia hormonal sistémica asegura el control de la enfermedad microscópica (17).

A fecha de 2020, hay un ensayo clínico en fase de reclutamiento (STORM), que pretende comparar los resultados en cuanto a supervivencia libre de metástasis en pacientes tratados de oligometástasis ganglionares pélvicas mediante SBRT, o mediante la asociación de IMRT (WPRT; 45Gy en 25 fracciones) en toda la pelvis al tratamiento local de dichas metástasis (SBRT o linfadenectomía) (24).

1.3.2. Métodos diagnósticos de enfermedad a distancia

Para el estudio del cáncer de próstata diseminado, clásicamente se disponía de dos pruebas de imagen, a saber, el TAC y la Gammagrafía Ósea. No obstante, a día de hoy disponemos de pruebas de imagen más sensibles para objetivar enfermedad a distancia, tales como el PET/TAC con Fluor18-Colina, y el PET/TAC con Galio68-PSMA (1). Es interesante el empleo de estas dos ultimas pruebas radiológicas, las cuales son más sensibles para detectar enfermedad a distancia con valores de PSA

más bajos, lo que permite identificar más fácilmente a los pacientes oligometastásicos (25).

El ensayo clínico ORIOLE evaluó la utilidad del PET/TAC con Galio68-PSMA para la detección de oligometástasis (18). De hecho, demostró que estudiando la enfermedad a distancia mediante PET/TAC con Galio68-PSMA aumenta significativamente la supervivencia libre de progresión (p 0.006) (19), puesto que la Gammagrafía Ósea o el TAC, al presentar menor sensibilidad, no siempre son capaces de ver todas las lesiones a distancia, obligando a dejar enfermedad residual que no es detectada sin tratar.

1.3.3. Patrón de diseminación del cáncer de próstata

Las metástasis óseas y linfáticas son lugares habituales de progresión del cáncer de próstata (26). Es importante conocer cuál es el patrón de diseminación del cáncer de próstata, pues hay estudios que han demostrado que en función de la localización de las recidivas a distancia, el pronóstico es distinto (22)(27). Se ha demostrado una mayor supervivencia cáncer específica en aquellos pacientes que presentan progresión a distancia a nivel ganglionar, frente a aquellos pacientes con progresión ósea o visceral (22)(27).

1.3.4. Implicación del Tratamiento Local de las Metástasis en la Biología Tumoral.

Se ha visto cómo una lesión metastásica puede desarrollar la capacidad de dar lugar a otras metástasis, lo cual se conoce bajo el concepto de cascada metastásica (11). Una única metástasis, o metástasis localizadas y limitadas en número (oligometástasis), son capaces de desarrollar esta capacidad de diseminación en cascada (11), a la vez que la comunidad científica está desarrollando modelos de tratamiento local dirigido a las oligometástasis. Por todo ello, se propone que el tratamiento local dirigido a las metástasis puede destruir estas lesiones, retrasando la cascada metastásica y la potencial evolución hacia una progresión polimetastásica, lo cual tendría un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes (11), tal y como los estudios clínicos previamente citados demostraban en sus resultados.

2. HIPÓTESIS INICIAL PLANTEADA

En este estudio consideramos que el tratamiento local con radioterapia dirigido a las metástasis puede retrasar la cascada metastásica, permitiendo un buen control de enfermedad en los pacientes que reciban dicho tratamiento, y que esto conlleve un incremento en la supervivencia y en la calidad de vida de éstos.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo primario: evaluar el impacto de MDT en cuanto a la progresión de la enfermedad, la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica y la Supervivencia Libre de Resistencia a Castración.

Objetivos secundarios: analizar la Supervivencia Global, Supervivencia Cáncer Específica y el control local de la enfermedad oligometastásica tras el MDT. Así como buscar factores predictivos de supervivencia libre de recidiva bioquímica y de supervivencia libre de resistencia a la castración.

4. METODOLOGÍA

El estudio llevado a cabo resulta un análisis retrospectivo sobre pacientes con cáncer de próstata oligometastásico tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Cruces, desde el año 2012 hasta el año 2019.

Un total de 77 pacientes han sido recogidos en el estudio. Los datos de los pacientes fueron recopilados en una base de datos SPSS. Se incluyeron pacientes que, tras el tratamiento del tumor primario, desarrollaron cinco o menos oligometástasis metacrónicas a distancia. Como criterios de exclusión, no se incluyeron pacientes que habían desarrollado metástasis sincrónicas al diagnóstico del tumor primario, o aquellos que desarrollaron más de cinco lesiones a distancia (enfermedad polimetastásica) en la primera recidiva bioquímica. No obstante, se incluyeron siete pacientes los cuales fueron clasificados como oligometastásicos M1 al debut, pero que no fueron tratados localmente de dicha enfermedad a distancia a la vez que el tumor primario (por imagen dudosa en las pruebas radiológicas, o porque iban a asociar tratamiento sistémico adyuvante después del tratamiento del tumor primario).

En cuanto al estadiaje de la enfermedad, se ha seguido el sistema de clasificación TNM de la “*American Joint Committee on Cancer*” (28). Según este sistema, haciendo hincapié en la enfermedad a distancia, se reconoce como N1 la presencia de enfermedad ganglionar loco-regional, M1a la enfermedad ganglionar no loco-regional y M1b la presencia de metástasis óseas. Se definió como cáncer de próstata localmente avanzado, siguiendo los criterios de la “*European Association of Urology*” (29), aquel cáncer de próstata con estadio T3 en adelante, independientemente de los valores del PSA o Gleason.

Los 77 pacientes habían recibido como tratamiento inicial del tumor primario confinado a la próstata las siguientes modalidades de tratamiento:

- Radioterapia Externa (EBRT) con intención radical: 22 pacientes.
- Prostatectomía Radical Robótica (PRR): 21 pacientes.
- Prostatectomía Radical Robótica (PRR) + EBRT con intención de rescate por recidiva local después de la cirugía: 34 pacientes.
- 54 pacientes recibieron además tratamiento de deprivación hormonal adyuvante.

El seguimiento de la enfermedad de los pacientes se realizó mediante el control de los valores de PSA. Y es que el incremento en las cifras de PSA puede traducir recidiva local o a distancia. Por ello, tras el tratamiento inicial del tumor primario, los pacientes acudieron a consultas sucesivas de seguimiento en el Servicio de Oncología Radioterápica para control de cifras de PSA. Se emplearon los siguientes criterios como definición de progresión (recidiva o fallo) bioquímica tras el tratamiento del tumor primario, siguiendo los criterios de “*Phoenix*” (30):

- Si el paciente recibió como tratamiento inicial EBRT Radical: PSA +2ng/ml por encima del valor nadir, es decir, del valor más bajo de PSA obtenido después del tratamiento con Radioterapia.
- Si el paciente recibió como tratamiento inicial PRR (+/- EBRT de rescate): PSA >0,2 ng/ml después de la Cirugía.

Se empleó la progresión bioquímica como criterio de estudio de enfermedad a distancia. Cuando estos pacientes desarrollaron progresión bioquímica tras el tratamiento del tumor primario, se les realizó un PET/TAC con Flúor18-Colina.

Una vez diagnosticada enfermedad oligometastásica metacrónica mediante el PET en estos 77 pacientes, se les ofreció tratamiento local dirigido a las metástasis (MDT), basado en esquemas de radioterapia externa (EBRT) SBRT ó IMRT:

- SBRT: 21-24-27-30 Gy x 3 Fracciones.
- IMRT: 58 Gy x 25 Fracciones.

Los pacientes también pudieron recibir terapia de deprivación hormonal adyuvante (ADT), en forma de bloqueo androgénico completo (BAC), bloqueo androgénico intermedio (BAI), o la combinación de ambos esquemas (BAC+BAI).

Después del primer MDT, se volvió a seguir a los pacientes en consultas sucesivas de Oncología Radioterápica para vigilancia del PSA. En caso de objetivar de nuevo recidiva bioquímica tras control de cifras de PSA, en forma de elevación del PSA 2ng/ml por encima del valor nadir, se realizó de nuevo PET/TAC con Flúor18-Colina (o Gammagrafía ósea en algunos casos) para estudiar enfermedad a distancia y ofrecer de nuevo MDT con SBRT/IMRT en caso de oligoprogresión, pudiendo asociar ADT. Se siguió la evolución, tras cada recidiva bioquímica, de aquellos pacientes que recibieron repetidos MDT por sucesivas oligorreurrencias.

Se emplearon como criterios de Resistencia a Castración (CPRC) los propuestos por el “*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*” (PGCW2) (31):

- “Tres elevaciones consecutivas de PSA (incremento superior al 50% del valor de PSA nadir) con un intervalo mínimo entre ellas de una semana” (31).
- “Niveles de Testosterona < 50 ng/dl” (31).

Se ha procedido a analizar los eventos clínicos sucedidos tras cada MDT, incluyendo el estudio descriptivo de la progresión de la enfermedad. Para ello, se ha estudiado el patrón de progresión de la enfermedad tras cada recidiva bioquímica, evaluando el número de lesiones a distancia por paciente, la localización de éstas (ganglionares, pélvicas o viscerales) y el control local de las metástasis tratadas en cada progresión (definido como aquellas lesiones tratadas que por imagen no han vuelto a progresar).

4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un estudio descriptivo de las variables clínicas y del tumor, siguiendo los elementos y metodología referenciados en el apartado previo (eventos clínicos tras cada MDT, describiendo también la progresión de la enfermedad tras cada recidiva bioquímica). En base a dichas variables, se ha procedido al análisis estadístico a razón de los Objetivos planteados en este estudio, empleando para ello los métodos que siguen.

Análisis Kaplan-Meier para evaluar:

- Supervivencia Global y Supervivencia Cáncer Específica
- Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica
- Supervivencia Libre de Resistencia a Castración

Se ha procedido además a realizar un análisis univariante y multivariante mediante el modelo de regresión de Cox para evaluar los diferentes resultados clínicos como potenciales factores pronósticos de la enfermedad (en cuanto a Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica y de Resistencia a Castración). Los criterios de progresión bioquímica y de resistencia a castración han sido definidos en el apartado anterior. Se ha asumido como estadísticamente significativo un resultado de $p < 0,05$. Aquellos resultados con una $p < 0,05$ (significativa) en el análisis univariante se han incluido en el multivariante.

5. RESULTADOS

Como quedó reflejado en el apartado anterior, desde el año 2012 al año 2019 un total de 77 pacientes han sido recogidos en este estudio, contando con un total de 200 lesiones tratadas. En la **Tabla 2** a continuación se resumen las características principales de dichos pacientes al momento del diagnóstico del tumor primario, además de la modalidad en cuanto al tratamiento recibido.

Tabla 2. Características de los 77 pacientes y del tratamiento al diagnóstico del tumor primario.

PSA	ng/ml	Número	Porcentaje
	<10	31	40,8
	10-15	21	27,6
	15-20	9	11,8
	>20	15	19,7
Puntuación Gleason	Puntuación	Número	Porcentaje
	≤ 6	9	11,7
	7 (3+4)	13	16,9
	7 (4+3)	14	18,2
	≥ 8	41	53,2
Estadio T del Tumor Primario	Estadio	Número	Porcentaje
	p/c T1-T2	37	48,1
	p/c T3a	21	27,3
	p/c T3b-T4	19	24,7
Lesiones a Distancia al Diagnóstico	Estadio N y M	Número	Porcentaje
	N0/M0	69	89,6
	N1	1	1,3
	M1a	1	1,3
	M1b	6	7,8
Tratamiento inicial	Tipo de tratamiento	Número	Porcentaje
	Prostatectomía	21	27,3
	Prostatectomía + Radioterapia	34	44,2
	Radioterapia	22	28,6
ADT adyuvante		Número	Porcentaje
	Sí	54	70,1
	No	21	27,3

Número y Porcentaje: número y % de pacientes; N1: metástasis ganglionares loco-regionales; M1a: metástasis ganglionares no loco-regionales; M1b: metástasis óseas; ADT: terapia de deprivación androgénica

Según se aprecia en la **Tabla 2**, los valores de PSA al diagnóstico estaban por debajo de los 15 ng/ml en un 68,4% de los pacientes, y más de la mitad de los pacientes (53,2%) tenía una puntuación Gleason en la biopsia igual o mayor a 8 puntos. En cuanto al estadio T inicial, el 51,9% de los pacientes presentaron cáncer de próstata localmente avanzado al diagnóstico. Siete pacientes presentaron enfermedad M1 *de novo* al debut.

En cuanto al tratamiento inicial (**Tabla 2**), 55 pacientes (el 71,4%) fueron tratados mediante cirugía (prostatectomía radical robótica), precisando 34 de ellos de radioterapia externa (EBRT) con intención de rescate por recidiva local. Por el contrario, solo el 28% de los pacientes recibió EBRT con intención radical. Además, el 70,1% de los pacientes precisó de terapia de deprivación hormonal adyuvante (ADT) tras el tratamiento quirúrgico o radioterápico.

La **Tabla 3** recoge la cinética del PSA a razón de la primera progresión bioquímica tras el tratamiento del tumor primario (recidiva bioquímica que subyace a la progresión oligometastásica de estos 77 pacientes incluidos en el estudio).

Tabla 3. Evolución del PSA en el primer fallo bioquímico tras el tratamiento del tumor primario

	Media	Rango
PSA Pre PET (ng/ml)	6,2	0,58-48
Tiempo de duplicación del PSA (meses)	7,72	1-47,4

PSA Pre PET: valor del PSA inmediatamente anterior al PET realizado ante la primera recidiva bioquímica tras el tratamiento del tumor primario; Tiempo de duplicación del PSA: calculado en 63 pacientes.

Tras sufrir una primera recidiva bioquímica con las cifras de PSA aportadas en la **Tabla 3**, se realizó un PET/TAC con Flúor18-Colina a los 77 pacientes. Las características clínicas de la enfermedad oligometastásica objetivada mediante esta prueba de imagen se resumen en la **Tabla 4**, además del esquema de EBRT en cuanto a MDT llevado a cabo en cada paciente. Se incluye también el total de pacientes que desarrollaron resistencia a castración tras el primer MDT.

Tabla 4. Patrón de progresión de la enfermedad en el primer PET. PET realizado a razón del primer fallo bioquímico tras el tratamiento del tumor primario.

		Pacientes
Media de edad de los pacientes en el primer fallo bioquímico	69 años (54-82)	77
Número de oligometástasis a distancia por paciente (159 lesiones)	1	24 (31,2%)
	2	30 (39%)
	3	18 (23,4%)
	4	4 (5,2%)
	5	1 (1,3%)
Localización de las oligometástasis	Ganglionares	55 (71,4%)
	Óseas	20 (26%)
	Ganglionares + Óseas	2 (2,6%)
1er MDT	IMRT	51,9%
	SBRT	48,1%
ADT adyuvante		80,5%
Total de pacientes que desarrollan Resistencia a Castración tras el primer MDT		7 (9%)

MDT: tratamiento dirigido a metástasis; ADT: terapia de deprivación hormonal.

La media de edad de los pacientes al diagnóstico de las oligometástasis fue de 69 años. La mayor parte de ellos (72 pacientes) presentó entre una y tres lesiones a distancia, contabilizándose un total de 159 lesiones en el PET. Más del 70% de los pacientes (55 pacientes) presentó a su vez oligorreurrencia únicamente a nivel ganglionar. Se les ofreció el MDT a estos 77 pacientes, y en cuanto a la distribución entre IMRT y SBRT ésta fue bastante simétrica, asociando en un 80,5% de los casos ADT adyuvante. Un total de siete pacientes desarrolló resistencia a castración tras este primer MDT.

Estos 77 pacientes fueron seguidos en consultas de Oncología Radioterápica para control de cifras de PSA. De todos ellos, 43 pacientes realizaron un nuevo fallo bioquímico (primera progresión bioquímica después del primer MDT). Las características clínicas de esta nueva progresión se recogen en la **Tabla 5**, evaluando la progresión de la enfermedad (polimetastásica u oligometastásica), el control local de las lesiones tratadas en el primer MDT, así como el número y la localización de las nuevas lesiones.

Tabla 5. Patrón de progresión de la enfermedad en el segundo PET. Pacientes que desarrollan una primera recidiva bioquímica tras el primer MDT.

		Pacientes
Pacientes que progresan	Si	43
	No	34
PET (38 pacientes)	Oligometastásicos	22
	Polimetastásicos	14
Control local de las oligometástasis tratadas en el primer MDT en el 2º PET	Si	37 (97,4%)
	No	1 (2,6%)
Número de oligometástasis por paciente (39 lesiones)	1	11
	2	6
	3	4
	4	1
	5	0
Localización de las oligometástasis	Ganglionares	11
	Óseas	11
	Ganglionares + Óseas	0
2º MDT		21
Modalidad EBRT	IMRT	23,8%
	SBRT	76,2%
ADT		85,2%

MDT: tratamiento dirigido a metástasis; ADT: terapia de deprivación hormonal.

Tal y como se desarrollaba en el párrafo anterior, y se observa en la **Tabla 5**, de los 77 pacientes oligometastásicos, 43 de ellos hacen una primera recidiva bioquímica tras el primer MDT. Se realizó un segundo PET/TAC con Flúor18-Colina a 38 de estos 43 pacientes, en los cuales se objetivaron 22 pacientes que de nuevo desarrollaron progresión oligometastásica, frente a 14 pacientes que desarrollaron enfermedad polimetastásica. En el resto, el PET fue negativo. Este segundo PET reveló que en el momento de esta nueva progresión, en 37 pacientes se había asegurado el control local de las lesiones tratadas en el primer MDT. De los 22 pacientes oligometastásicos, 11 de ellos desarrollaron una única lesión a distancia y seis de ellos dos lesiones a distancia, siendo solamente cuatro pacientes los que progresaron en tres localizaciones distintas, y un único paciente el que desarrolló cuatro lesiones a distancia. La localización de las oligometástasis fue en territorio ganglionar en 11 pacientes, y en territorio óseo en los otros 11.

De estos 22 pacientes oligometastásicos, a 21 de ellos se les ofreció un segundo MDT. En cuanto a este segundo MDT, la SBRT predominó sobre la IMRT practicándose en el 76,2% de los pacientes. Se asoció además en un 85,2% de los pacientes ADT adyuvante.

De estos 21 pacientes nuevamente tratados, 14 de ellos progresan realizando un nuevo fallo bioquímico después del segundo MDT (segundo fallo bioquímico tras el primer MDT). La características clínicas de esta nueva progresión se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Patrón de progresión de la enfermedad en el tercer PET. Pacientes que desarrollan una nueva recidiva bioquímica tras el segundo MDT.

		Pacientes
Pacientes que progresan	Si	14
	No	5
	Perdidos	2
PET (10 pacientes + 4 GGO)	Oligometastásicos	7
	Polimetastásicos	5
Control local de las oligometástasis tratadas en el 2º MDT en el 3er PET	Si	10
	No	4
Número de oligometástasis por paciente (11 lesiones)	1	3
	2	4
	3	0
	4	0
	5	0
Localización de las oligometástasis	Ganglionares	3
	Óseas	4
	Ganglionares + Óseas	0
3er MDT		3
Modalidad EBRT	IMRT	0%
	SBRT	100%
ADT		100%

GGO: gammagrafía ósea; MDT: tratamiento dirigido a metástasis; ADT: terapia de deprivación hormonal.

La **Tabla 6** muestra cómo de esos 21 pacientes que reciben un segundo MDT, 14 pacientes progresan haciendo un nuevo fallo bioquímico. De estos pacientes que progresan, a 10 se les realizó un tercer PET/TAC con Flúor18-Colina, y a cuatro una

Gammagrafía ósea, y se vio que de esos 14 pacientes, siete eran de nuevo oligometastásicos. Este tercer PET y la GGO revelaron que en el momento de esta nueva progresión, en 10 pacientes se había asegurado el control local de las lesiones tratadas en el segundo MDT. De los siete pacientes oligometastásicos, tres de ellos desarrollaron una única lesión a distancia y cuatro dos lesiones a distancia. Las lesiones a distancia fueron preferentemente óseas (en cuatro pacientes) con respecto a ganglionares (en tres pacientes).

De estos siete pacientes oligometastásicos, a tres de ellos se les ofreció un tercer MDT, basado en SBRT asociando además ADT adyuvante.

De estos tres pacientes nuevamente tratados, dos progresan realizando una nueva recidiva bioquímica tras el tercer MDT (tercer fallo bioquímico tras el primer MDT). La **Tabla 7** recoge los eventos clínicos tras esta nueva progresión.

Tabla 7. Patrón de progresión de la enfermedad en el cuarto PET. Pacientes que desarrollan una nueva recidiva bioquímica tras el tercer MDT.

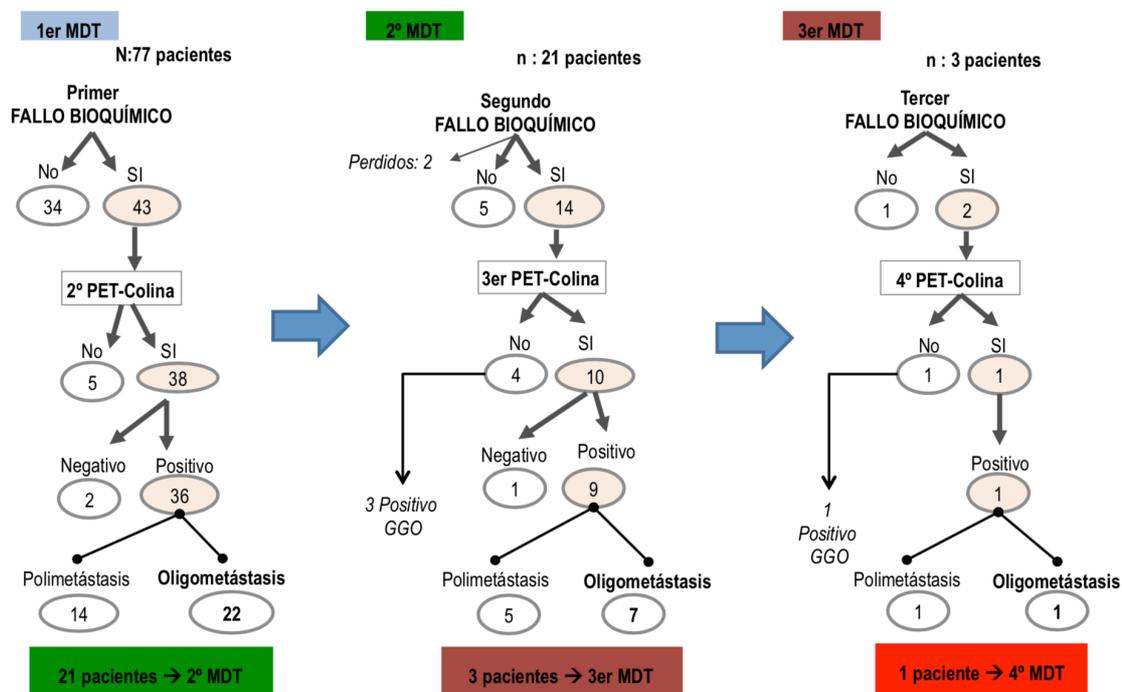
		Pacientes
Pacientes que progresan	Si	2
	No	1
PET (1 paciente + 1 GGO)	Oligometastásicos	1
	Polimetastásicos	1
Control local de las oligometástasis tratadas en el 3er MDT	Si	0
	No	2
Número de oligometástasis por paciente (1 lesión)	1	1
	2	0
	3	0
	4	0
	5	0
Localización de las oligometástasis	Ganglionares	0
	Óseas	1
	Ganglionares + Óseas	0
4º MDT		1
Modalidad EBRT	IMRT	0
	SBRT	100%
ADT		100%

GGO: gammagrafía ósea; MDT: tratamiento dirigido a metástasis; ADT: terapia de privación hormonal.

Tal y como se muestra en la **Tabla 7**, de los tres pacientes que reciben un tercer MDT, dos pacientes progresan de nuevo. Se llevó a cabo entonces un cuarto PET/TAC con Flúor18-Colina y una Gammagrafía ósea, y se vio que un paciente desarrolló progresión oligometastásica (una única lesión a nivel óseo) y el otro polimetastásica. Además se observó por imagen que el control local de las oligometástasis previamente tratadas no fue satisfactorio en estos dos pacientes al momento de esta nueva progresión. Al paciente nuevamente oligometastásico, se le ofreció un cuarto MDT, basado en SBRT asociando ADT adyuvante.

El siguiente esquema (**Figura 1**) muestra un resumen de los resultados desarrollados hasta este punto en cuanto al patrón de progresión de la enfermedad tras los repetidos tratamientos dirigidos a las metástasis. En él se pretende ilustrar de manera ordenada y resumida el desarrollo de la enfermedad oligometastásica tras cada MDT, comenzando desde el primer fallo bioquímico tras el primer MDT.

Figura 1. Resumen del patrón de progresión tras sucesivos MDT. Tiene en cuenta la progresión de la enfermedad desde la primera progresión bioquímica tras el primer MDT ofrecido a los 77 pacientes.



*MDT: tratamiento dirigido a metástasis. Los círculos incluyen en su interior el número de pacientes. Gráfico desarrollado en el Servicio de Oncología Radioterápica del H.U. Cruces. 2019.

Evaluando al conjunto total de los 77 pacientes incluidos en el estudio, con una mediana de seguimiento de 29 meses (2 – 66 meses) y un total de 200 lesiones tratadas, se procede a continuación a desarrollar los resultados en relación con la Supervivencia Global (**Figura 2**), Supervivencia Cáncer-Específica (**Figura 3**), Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (**Figura 4**) y Supervivencia Libre de Resistencia a Castración. (**Figura 5**).

Figura 2. Supervivencia Global. Con una mediana de seguimiento de 29 meses (2-66), la supervivencia global es del 80%.

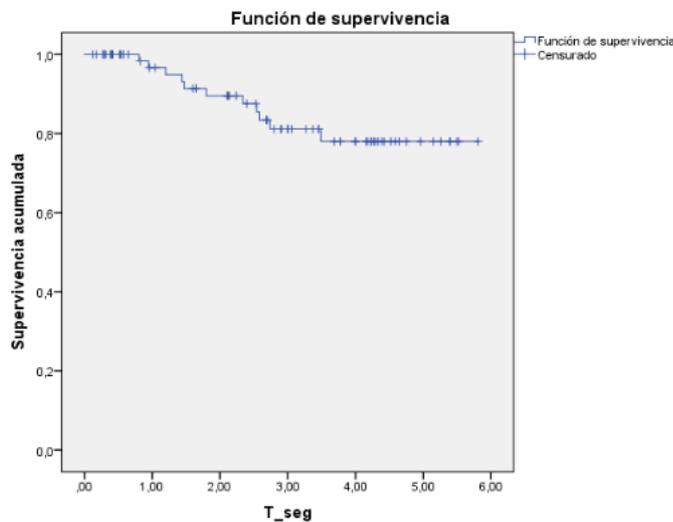


Figura 3. Supervivencia Cáncer-Específica. Con una mediana de seguimiento de 29 meses (2-66), la supervivencia cáncer específica es del 91%.

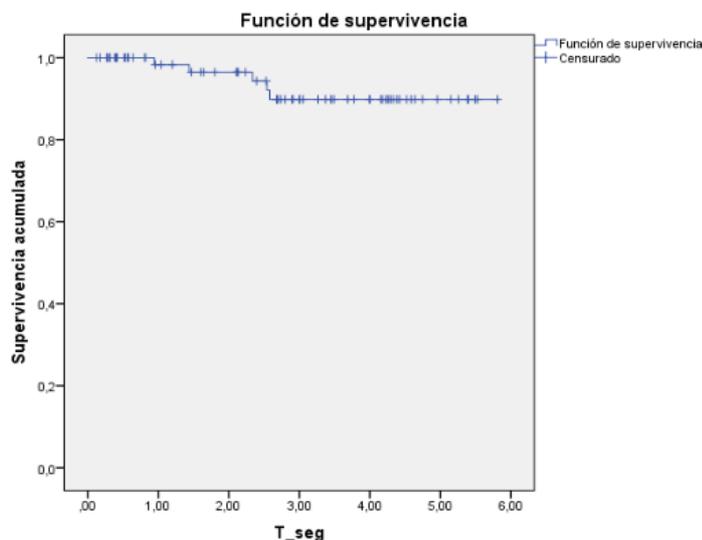


Figura 4. Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica tras el primer MDT. La supervivencia libre del primer fallo bioquímico a 3 años (tras el primer MDT) fue del 20,3%, con una mediana de 1,97 años (1,46 - 2,47 años).

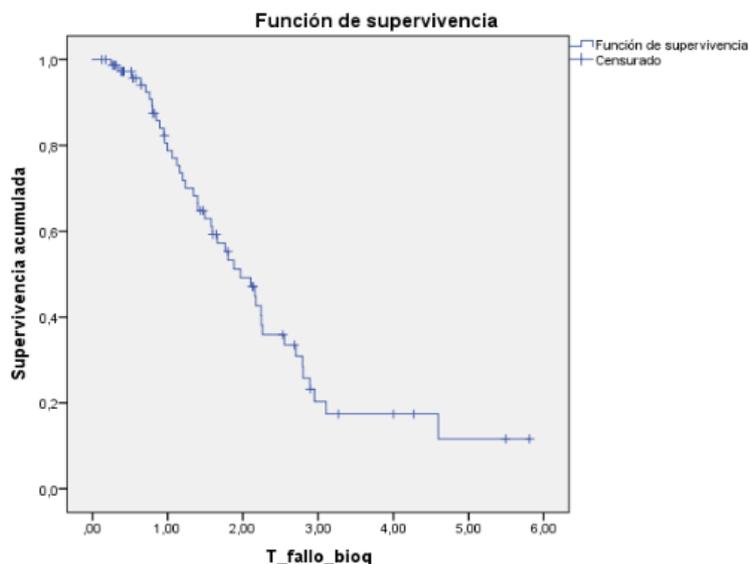
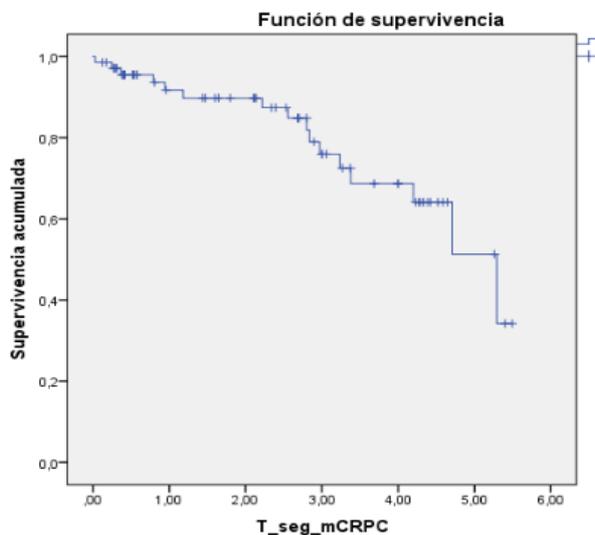


Figura 5. Supervivencia libre de Resistencia a Castración tras el primer MDT. La supervivencia libre de resistencia a castración a 3 años fue del 76%.



La Supervivencia Global (**Figura 2**) y la Supervivencia Cáncer-Específica (**Figura 3**) fueron del 80% y 91% respectivamente. En cuanto a la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (**Figura 4**), el 20,3% de los pacientes estaban libres de progresión bioquímica tras el primer MDT a los tres años de seguimiento (mediana

1,97 años; 1,46-2,47). Y en relación con la Supervivencia Libre de Resistencia a Castración (**Figura 5**), el 76% de los pacientes estaban libres de resistencia a castración a tres años tras el primer MDT.

El análisis univariante mostró que la enfermedad localmente avanzada (estadio T3-T4) y que la oligoprogresión en territorio óseo predicen una peor Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica, lo cual se confirmó en el análisis multivariante (p 0.001 y p 0.007 respectivamente) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Análisis Univariante y Multivariante para evaluar los factores clínicos asociados con la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica. La enfermedad inicial localmente avanzada (Estadios T3-T4) (p 0.001) y la metástasis óseas (p 0.007) predicen una peor supervivencia libre de progresión bioquímica.

Factores clínicos	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor
Gleason < 8 vs ≥ 8	1,307 (0,71-2,38)	0,384		
Estadio T inicial: T3-T4 vs T1-T2	2,75 (1,42-5,33)	0,003	2,97 (1,52-5,79)	0,001
Estadio M inicial: M1 vs M0	1,19 (0,42-3,37)	0,74		
Tiempo de duplicación del PSA ≤ 6 meses vs > 6 meses	1,33 (0,69-2,56)	0,38		
PSA pre-PET ≥ 4 ng/mL vs < 4ng/mL	1,002 (0,54-1,84)	0,96		
Número total de metástasis tratadas ≥ 1 vs >1	1,22 (0,65-2,30)	0,52		
Localización de las metástasis iniciales: Óseas vs Ganglionares	2,20 (1,15-4,20)	0,017	2,46 (1,27-4,76)	0,007

En cuanto a Resistencia a Castración, el análisis univariante mostró que la enfermedad M1 de novo (al debut) predecía una peor Supervivencia Libre de Resistencia a Castración, lo cual se confirmó en el análisis multivariante (p 0.00) (**Tabla 9**).

Tabla 9. Análisis Univariante y Multivariante para evaluar los factores clínicos relacionados con la Supervivencia Libre de Resistencia a Castración. El estadio inicial M1 (p 0.00) predice una peor supervivencia libre de resistencia a castración.

Factores Clínicos	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor
Gleason < 8 vs ≥ 8	2.23 (0,80-6,197)	0,121		
Estadio T inicial: T3-T4 vs T1-T2	1,82 (0,65-5,04)	0,248		
Estadio M inicial: M1 vs M0	7,56 (2,44-23,43)	<0,001	7,56 (2,44-23,43)	0,00
Tiempo de duplicación del PSA ≤ 6 meses vs >6 meses	3,11 (0,83-11,60)	0,091		
PSA pre-PET ≥ 4 ng/mL vs < 4ng/mL	7,56 (2,44-23,43)	0,55		
Número total de metástasis tratadas ≥ 1 vs >1	0,855 (0,314-2,326)	0,759		
Localización de las metástasis iniciales: Óseas vs Ganglionares	2,73 (0,95-7,81)	0,60		

En total 16 pacientes desarrollaron resistencia a castración durante el seguimiento. Se ha comparado el tiempo a resistencia a castración entre los pacientes que han recibido un solo MDT frente a aquellos que han recibido sucesivos MDT tras cada progresión bioquímica. Aún con un resultado no estadísticamente significativo (p 0.27), los pacientes que han recibido sucesivos MDT tardan un año más (2,9 años) en desarrollar resistencia a castración que aquellos que sólo recibieron un único MDT (1,9 años).

En cuanto al control local de las lesiones tratadas en la última fecha de seguimiento, con una mediana de seguimiento de 29 meses (2 – 66 meses), estuvo asegurado en el 70,1% de los pacientes (54 pacientes). 12 pacientes estaban en progresión en la última fecha de seguimiento, de los cuales ocho habían desarrollado resistencia a castración. 11 pacientes estaban pendientes de evaluación de la progresión en la última fecha de seguimiento para confirmar control local o progresión clínica de la enfermedad tratada.

6. DISCUSIÓN

El impacto del tratamiento local dirigido a las metástasis para el cáncer oligometastásico está en continua revisión y debate. Tal y como se comentaba en la Introducción, en cuanto al cáncer de próstata oligometastásico existen numerosos estudios no aleatorizados y ensayos clínicos que avalan el impacto positivo de esta modalidad terapéutica.

Los objetivos primarios del presente estudio pretendían evaluar la Supervivencia Libre de Resistencia a Castración y de Progresión Bioquímica en nuestra serie de 77 pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 29 meses (2 - 66 meses), el 76% de los pacientes estaban libres de Resistencia a Castración a tres años, y de hecho, aquellos que recibieron sucesivos MDT en sus metástasis tardaron de media un año más en desarrollar resistencia a castración que aquellos que sólo recibieron un único MDT. A pesar de que este resultado no fue estadísticamente significativo (p 0.27), el contar con una N de solamente 16 pacientes resistentes a castración pudo infraestimar dicho hallazgo. Por ello, sería necesario un mayor seguimiento para ampliar la N de pacientes que desarrollen resistencia a castración y dilucidar así si efectivamente dicha diferencia se debe a la estadística. La hipótesis concurrente plantea que el MDT puede eliminar clones tumorales resistentes a ADT, favoreciendo que la enfermedad vuelva a ser sensible a castración (17).

Se ha visto cómo el estadio M1 al debut predice una peor Supervivencia Libre de Resistencia a Castración en el análisis multivariante. Se propone así, al hilo con otros estudios, que resultaría de interés la detección precoz y el tratamiento local ablativo sobre dichas lesiones al momento del diagnóstico, ya que estas metástasis a su vez también podrían originar nuevas lesiones a distancia (1)(32). Además del estadio M1 al debut, otros eventos clínicos como la puntuación Gleason ≥ 8 o el tiempo de duplicación del PSA por debajo de 6 meses, aún no resultando estadísticamente significativos en el análisis univariante (p 0.121 y p 0.091 respectivamente), parece que podrían predecir una peor Supervivencia Libre de Resistencia a Castración. Sería necesario aumentar la N de pacientes para evaluar la potencial asociación.

En relación con la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica, el 20,3% de los pacientes estaban libres de progresión bioquímica a tres años tras la primera tanda de MDT, con una mediana de Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica de casi dos años, y es que es a partir del segundo año cuando se acentuaron las recidivas bioquímicas. Son cifras que, aunque modestas, se corresponden con las aportadas por otros estudios que proporcionan datos similares, en su caso, en cuanto a Supervivencia Libre de Progresión de Enfermedad (que subyace a una recidiva bioquímica). En un estudio retrospectivo el grupo de *Decaestecker et al.* obtuvo una Supervivencia Libre de Progresión a dos años del 35% en pacientes que recibieron radioterapia radical como modalidad de MDT (15). El ensayo POPSTAR, por su parte, proporciona unas cifras de control de enfermedad a dos años del 39% en pacientes que recibieron una dosis en fracción única de 20 Gy en cada lesión (20). Es cierto, no obstante, que otros ensayos como el SBRT-SG-05 aporta cifras de control bioquímico del 97,5% con una mediana de seguimiento de 22 meses (rango entre 4,2-48,9 meses), y una mediana de Supervivencia Libre de Progresión de 36,4 meses (IC 95% 32,3- 40,5) (17). Los pacientes incluidos en este último estudio habían recibido además del MDT (SBRT) ADT durante un mínimo de dos años desde el momento del reclutamiento (17).

No obstante, volviendo al presente estudio, los modestos resultados aportados en cuanto a control bioquímico pueden deberse a una limitación intrínseca de éste. En concreto, a la posibilidad de que las recidivas bioquímicas hayan podido resultar a expensas de enfermedad residual no tratada debido a limitaciones en la prueba de imagen empleada para el diagnóstico de dichas lesiones a distancia. Es importante recalcar de nuevo la hipótesis del control macroscópico de la enfermedad mediante MDT basado en radioterapia (17), y es que mediante esta modalidad terapéutica, solo se pueden tratar las lesiones que se pueden ver. En esta línea, se reconoce que existe una prueba diagnóstica, el PET/TAC con Galio68-PSMA, la cual detecta con mayor sensibilidad y precisión lesiones a distancia para cáncer de próstata que el PET/TAC con Flúor18-Colina (33), técnica empleada en el presente estudio. Sin embargo, ocurre que el Galio68-PSMA no está disponible en nuestro Centro a fecha de hoy. Adicionalmente a favor del Galio68-PSMA, el ensayo ORIOLE ya demostró un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión de enfermedad en

aquellos pacientes diagnosticados mediante PET/TAC con este radiofármaco (19). El empleo de dicho trazador permite objetivar en el PET enfermedad a distancia con una sensibilidad superior al 90% para valores de PSA \geq 2 ng/ml y de entre el 79-93% para PSA entre 1 y 2 ng/ml, sensibilidad por encima de la del PET con Colina, lo cual se traduciría en una mejor caracterización de la localización y de la morfología de las lesiones a distancia (33). Ello permitiría definir correctamente y con mayor sensibilidad que otras pruebas de imagen, qué pacientes presentan una progresión oligometastásica y podrían beneficiarse de un tratamiento local sobre sus lesiones (1)(33).

Antes de pasar a disertar acerca de los objetivos secundarios, resulta de interés desarrollar tres ideas acerca del Estudio Descriptivo y del Patrón de Oligoprogresión de nuestra serie.

En cuanto al tratamiento inicial, 55 pacientes de los 77 fueron tratados inicialmente mediante cirugía (prostatectomía radical robótica) del tumor primario, frente a 22 que recibieron tratamiento con radioterapia exclusiva. Dado que en relación con los resultados de nuestra serie parece que los pacientes que reciben cirugía progresan más, podría procederse a evaluar en un nuevo estudio la asociación entre la modalidad del tratamiento inicial sobre el tumor primario y la Supervivencia Libre de Metástasis.

Por otro lado, en relación con la localización de las lesiones a distancia, en el primer PET 55 pacientes presentaban oligometástasis exclusivamente a nivel ganglionar, frente a 22 que presentaron lesiones a nivel óseo +/- ganglionar. No obstante, en los PET subsiguientes, se objetivó cómo la localización de las oligometástasis fue preferentemente ósea. De ello se puede concluir que los pacientes que progresan más, y que por ende padecen una enfermedad más agresiva, presentan enfermedad con un mayor tropismo por el hueso. Hay estudios que en esta misma línea concluyen que las lesiones óseas se asocian con una peor supervivencia (27) (32), a la par que nuestro estudio concluye que la enfermedad ósea predice una peor Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica. Todos estos datos permiten deducir que la enfermedad ósea se asocia con una mayor agresividad tumoral.

Por último, es reseñable el hecho de que un gran porcentaje de pacientes asocien eventualmente ADT al MDT, especialmente en progresiones subsiguientes. Aunque hay estudios que demuestran que el MDT basado en radioterapia aumenta la Supervivencia Libre de ADT, como el ensayo STOMP (16), el hecho es que estos pacientes, por su condición de pacientes con enfermedad diseminada, y por ello de alto riesgo, pueden llegar a precisar de ADT en algún momento de la evolución de su enfermedad (16). La clave del MDT supone que puede retrasar el inicio del empleo de esta terapia de deprivación hormonal, lo cual puede asociarse a su vez con un retraso en el desarrollo de resistencia a castración por disminución de las necesidades de terapia hormonal sistémica y eliminación de clones tumorales resistentes a castración (16) (17).

En cuanto a los objetivos secundarios del estudio, se pretendía evaluar la Supervivencia Global y Cáncer Específica en nuestra serie. Con una mediana de seguimiento de 29 meses (2 - 66 meses), éstas fueron del 80% y 91% respectivamente. Tal y como se desarrolló en la Introducción, existen estudios prospectivos que avalan el impacto positivo en cuanto a Supervivencia Global en pacientes oligometastásicos que reciben tratamiento ablativo, como el ensayo COMET, el cual demostró un incremento de 13 meses en la Supervivencia Global en aquellos pacientes oligometastásicos que recibieron MDT con SBRT (p 0.09, que por el diseño del estudio, resulta estadísticamente significativo) frente a los que recibieron tratamiento de soporte (8). Ello contrasta positivamente con los datos más modestos en cuanto a Supervivencia Global en pacientes que reciben únicamente tratamiento con ADT, aportando un estudio que la Supervivencia a cinco años de los pacientes metastásicos tratados con análogos de LHRH (ADT) es solamente del 28% (34). Sería por ello interesante en este punto el estudio del impacto de otros fármacos, como los antiandrógenos de segunda generación, en cuanto a cifras de supervivencia en pacientes que sean tratados con terapia sistémica y/o local tras el desarrollo de resistencia a castración, donde los análogos de LHRH no resultan eficaces (1).

En cuanto al control local, 54 pacientes no habían progresado de sus lesiones tratadas en la última visita de seguimiento (el 70,1%). Este dato puede contrastar con las cifras de control local de las lesiones tratadas aportadas por otros estudios, como los

ensayos POPSTAR o el SBRT-SG-05 que aportan cifras de control local a dos años superiores al 90% (20) (17). Esta diferencia puede deberse a que la mediana de seguimiento en el presente estudio es mayor (29 meses, rango entre 2 y 66 meses).

Para finalizar, en los últimos meses se ha establecido desde el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital de Cruces una colaboración entre el CIC Biogune y Biocruces, para buscar factores moleculares que expliquen diferentes resultados clínicos en pacientes con Oligometástasis de Cáncer de Próstata (tratados al inicio con prostatectomía) que se someten a MDT. En particular, se va a estudiar “si la desregulación del metabolismo inducida por la pérdida de expresión del regulador transcripcional PGC1 α ejerce un papel supresor de metástasis en el Cáncer de Próstata” (Torrano *et al.* 2016) (22)(35). Esta firma genética está protegida por una patente europea (Nº EP16382219; Inventores: Arkaitz Carracedo y Verónica Torrano) (22). Proponemos que la caracterización molecular de este grupo de pacientes nos ayudará a definir factores asociados a respuesta a MDT (22). De esta manera, no solo podremos clasificar los pacientes con Cáncer de Próstata más agresivos en función de la respuesta al tratamiento, sino que también esta caracterización será la base del estudio de la biología tras el proceso de oligometástasis y de los patrones de diseminación metastásica del Cáncer de Próstata (22).

7. CONCLUSIONES

1. A pesar de que la supervivencia libre de progresión bioquímica es pobre en este tipo de pacientes oligometastásicos, el tratamiento local dirigido a metástasis permite un buen control de los pacientes en cuanto a supervivencia global y supervivencia cáncer específica.
2. Los resultados derivados del presente estudio permiten hipotetizar que el tratamiento local de las metástasis puede prolongar el tiempo hasta desarrollar resistencia al tratamiento hormonal (supervivencia libre de resistencia a castración).
3. Los resultados a 5 años en supervivencia global (80%) y supervivencia cáncer específica (91%) son notables, considerando que se trata de pacientes con enfermedad diseminada.

4. El estadio del tumor localmente avanzado al diagnóstico (T3-T4) y la presencia de lesiones en territorio óseo se asocian con una peor supervivencia libre de progresión bioquímica, y la enfermedad M1 al debut con una peor supervivencia libre de resistencia a castración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez Estévez S, Afonso FJ, Anido Herranz U, Casas FJ, Cespón E, et al. Springer Healthcare. Cáncer de Próstata. Libro Blanco. Ed 2018. Madrid, España: Springer Healthcare Ibérica S.L; 2018.
2. Ferlay J, Sterialova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancr.* 2013; 49; 1374-403.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). La cifras del cáncer en España 2020. [Internet]. Seom.org. 2020 [cited 18 March 2020]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
4. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, et al. Cancer Surveillance series: interpreting trends in prostate cancer - Part I: Evidence of the effects of the screening in recent prostate cáncer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Institute.* 1999;91:1017-24.
5. Cáncer de próstata: Estadísticas [Internet]. Cancer.Net. 2020 [cited 16 March 2020]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-próstata/estad%C3%ADsticas>.
6. Weichselbaum RR. The 46th David A. Karnofsky Memorial Award Lecture: Oligometastasis - From Conception to Treatment. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(32):3240-50.
7. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of Clinical Oncology.* 1995;13(1):8–10.
8. Palma D, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet.* 2019; 393(10185):2051-58.
9. Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1384-90.

10. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, Corbin K, Li H, Ganai S, et al. Oligo and polymetastatic progression in lung metastasis patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One*. 2012;7(12):e50141.
11. Correa JM, Salama J, Palma D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastasis. *Opportunities for Biology to Guide Clinical Management. Cancer J*. 2016;22: 247–56.
12. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2015.
13. Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M, et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncology*. 2013; 31: 455-60.
14. Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Known ED, et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol*. 2013; 2:215.
15. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol*. 2014;9:135.
16. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial (STOMP). *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(5): 446-53.
17. Conde-Moreno A.J, Lopez F, Hervas A, Camanes P, Mendez A, Valero JJ, Gomez-Iturriaga A, Rico M, et al. Phase II Trial of SBRT and Hormone Therapy for Oligometastases in Prostate Cancer (SBRT-SG-05). *International Journal of Radiation Oncology*. 2019;105(1):149-50.
18. Radwan N, Phillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for Oligometastatic prostate Cancer (ORIOLE). *BioMED Central*. 2017;17(1):453.
19. Phillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. Primary Outcomes of a Phase II Randomized Trial of Observation versus Stereotactic

- Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer (ORIOLE). In: ASTRO 2019 Annual Meeting; 2019 September 15-18; McCormick Place, Chicago. ASTRO 2019 Late Breaking Abstracts; 2019. 105(3):681.
20. Siva S, Bressel M, Murphy DC, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial (POPSTAR). *European Urology*. 2018.
 21. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castrate-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:467-79.
 22. Gómez-Iturriaga A, Torrano V, Carracedo A. Caracterización molecular de las oligometástasis del cáncer de próstata (Código: OligoCruces). Protocolo del Proyecto. Hospital Universitario Cruces. 2019.
 23. Conde-Moreno AJ, Lopez-Guerra JL, Macias VA, Vazquez de la Torre ML, Samper Ots P, San Jose-Maderuelo S, et al. Spanish Society of Radiation Oncology clinical guidelines for stereotactic body radiation therapy in lymph node oligometastases. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(4):342-51.
 24. Ost P, et al. PEACE V: Salvage Treatment of OligoRecurrent Nodal Prostate Cancer Metastases (STORM) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [cited 17 March 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569241>
 25. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: the Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73:178-211.
 26. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2014.
 27. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Kollmeier M, et al. Anatomical Patterns of Recurrence Following Biochemical Relapse in the Dose Escalation Era of External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *J Urol*. 2015;194(6):1624-30.
 28. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. New York: Springer; 2017.

29. Mottet N, Bellmut J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guide-lines on Prostate Cancer 2017. Uroweb.
30. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:965-74.
31. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternbrg CN, et al. Design and endpoints of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:1148-59.
32. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:3-10.
33. Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, et al. The use of 68 Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU International.* 2016.
34. Löppenber B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, et al. The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. *Eur Urol.* 2017;72:14-9.
35. Torrano V, Valcarcel-Jimenez L, Cortazar AR, Liu X, Urosevic J, Castillo-Martin M, et al. The metabolic co-regulator PGC1alpha suppresses prostate cancer metastasis. *Nat Cell Biol.* 2016;18(6):645-56.