



TESE DE DOUTORAMENTO

**ESTUDIO AMBISPECTIVO OBSERVACIONAL PARA
DETERMINAR LA EFICACIA DE RADIUM-223 EN EL
TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN
EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Urbano Anido Herranz

**ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL DA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2020





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

ESTUDIO AMBISPECTIVO OBSERVACIONAL PARA DETERMINAR LA EFICACIA DE RADIUM-223 EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

D. Urbano Anido Herranz

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, a 21 de septiembre de 2020.

Fdo. Urbano Anido Herranz





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

ESTUDIO AMBISPECTIVO OBSERVACIONAL PARA DETERMINAR LA EFICACIA DE RADIUM-223 EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

D. Rafael López López

INFORMA:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D/Dña. **Urbano Anido Herranz**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, a 21 de septiembre de 2020.

Fdo. Rafael López López



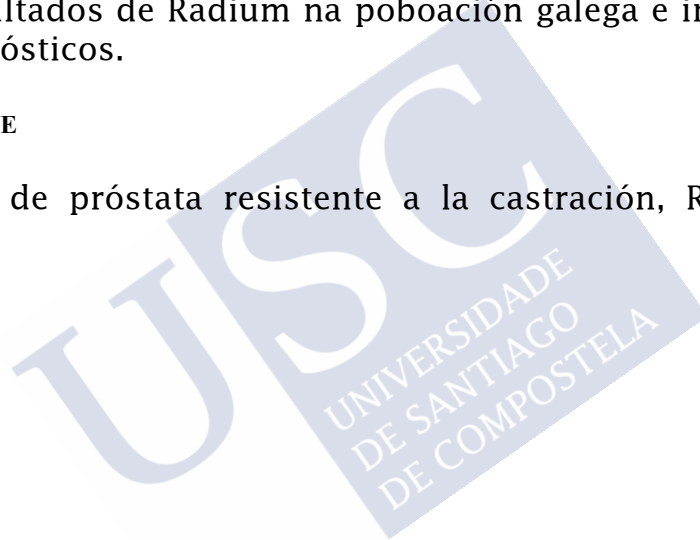
**ESTUDIO AMBISPECTIVO OBSERVACIONAL PARA DETERMINAR LA EFICACIA
DE RADIUM-223 EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

RESUMO

O cancro de próstata é o cuarto máis frecuente a nivel mundial e o segundo en homes, polo tanto un gran problema de saúde. En 2013 incorporouse ao arsenal terapéutico para esta enfermidade o Radium. Este é un radiofármaco que aumenta a supervivencia destes pacientes e a súa calidade de vida, pero non hai estudos que comparen Radium cos outros fármacos para cancro de próstata e tampouco temos datos sobre a mellor secuencia dos tratamentos. Ademais, non temos identificados factores pronósticos para este tratamento. Este estudo pretende ahondar sobre os resultados de Radium na poboación galega e intentar identificar factores pronósticos.

PALABRAS CLAVE

Cancro de próstata resistente a la castración, Radium, Fosfatasa alcalina.



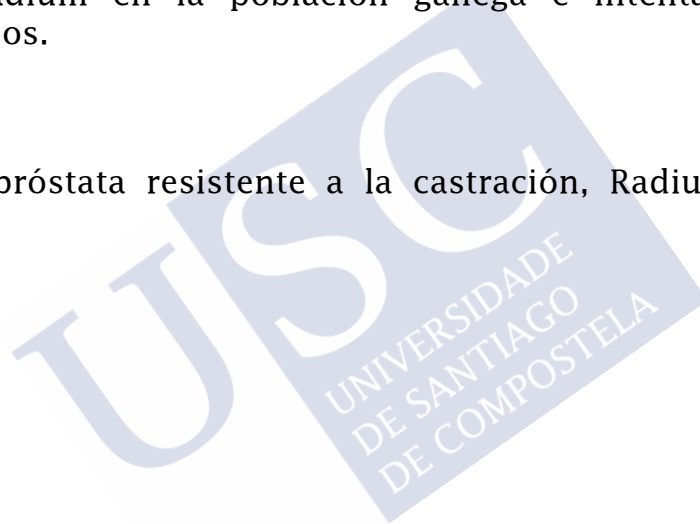
ESTUDIO AMBISPECTIVO OBSERVACIONAL PARA DETERMINAR LA EFICACIA DE RADIUM-223 EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

RESUMEN

El cáncer de próstata es el cuarto más frecuente a nivel mundial y el segundo en hombres, por lo tanto, un gran problema de salud. En 2013 se incorporó al arsenal terapéutico para esta enfermedad el Radium. Este es un radiofármaco que aumenta la supervivencia y la calidad de vida, pero no hay estudios que comparen Radium con los otros fármacos para el cáncer de próstata y tampoco tenemos datos sobre la mejor secuencia de estos tratamientos. Además, no tenemos identificados factores pronósticos para este tratamiento. Este estudio pretende ahondar en los resultados de Radium en la población gallega e intentar identificar factores pronósticos.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata resistente a la castración, Radium, Fosfatasa alcalina.



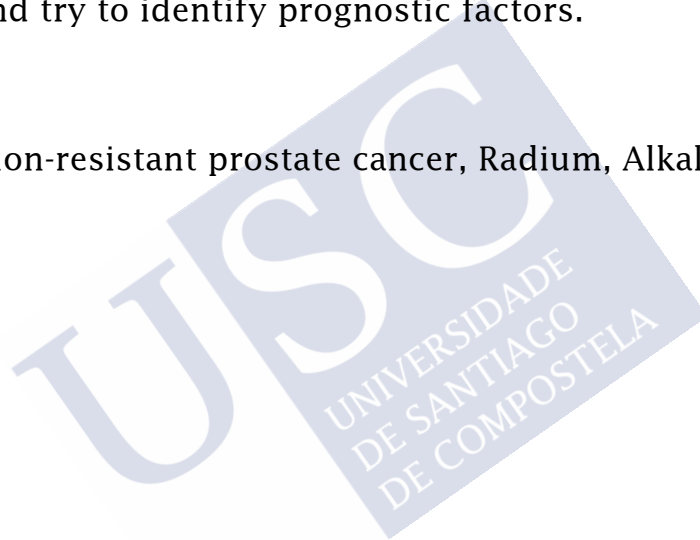
**ESTUDIO AMBISPECTIVO OBSERVACIONAL PARA DETERMINAR LA EFICACIA
DE RADIUM-223 EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

SUMMARY

Prostate cancer is the fourth most frequent worldwide and the second in men, therefore, a great health problem. In 2013, Radium was added to the therapeutic arsenal for this disease. This is a radiopharmaceutical that increases survival and quality of life, but there are no studies comparing Radium with the other drugs for prostate cancer and we do not have data on the best sequence of these treatments. Furthermore, we have no identified prognostic factors for this treatment. This study aims to delve into the results of Radium in the Galician population and try to identify prognostic factors.

KEY WORDS

Castration-resistant prostate cancer, Radium, Alkaline phosphatase.





AGRADECIMIENTOS

A María por su comprensión y apoyo incondicional,
A Jimena y Constanza por darle sentido a lo que hago,
A vosotras porque os lo debo todo

A Fran por su ayuda y amistad.

A Luis por su paciencia.

A Aurora por su ayuda con la programación.

A Ovidio, Sergio, Lucía, Ana, Miguel, Daniel, Antonio y Gerardo.

A los pacientes y sus familias.

A mis padres, por su esfuerzo y cariño.





ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	11
ÍNDICE	13
TABLA DE ILUSTRACIONES	15
TABLAS	17
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	19
INTRODUCCIÓN	21
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	21
1.1.1 Factores de riesgo	23
1.2 SÍNDROMES FAMILIARES	24
1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
1.4 DIAGNÓSTICO	25
1.4.1 Tacto rectal.....	25
1.4.2 Biomarcadores	25
1.4.3 Biopsia prostática.....	26
1.4.4 Estudios de imagen.....	26
1.4.5 Gammagrafía ósea	27
1.4.6 Tomografía computerizada.....	27
1.4.7 Tomografía de emisión de positrones (PET).....	27
1.5 CARACTERÍSTICAS ANÁTOMO-PATOLÓGICAS	28
1.6 SISTEMA TNM DE CLASIFICACIÓN	29
1.6.1 Tumor primario (T)	29
1.6.2 Adenopatías (N).....	30
1.6.3 Metástasis (M).....	30
1.7 BIOLOGÍA MOLECULAR	30
1.8 GENES REPARADORES DE ADN.....	30
1.9 CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA	32
1.10 TRATAMIENTO	33
1.10.1 Enfermedad localizada	33
1.10.2 Enfermedad metastásica.....	40
HIPÓTESIS	51
OBJETIVO	53
1.11 OBJETIVO PRINCIPAL.....	53
1.12 OBJETIVOS SECUNDARIOS	53
MÉTODO	55
1.13 DISEÑO	55
1.14 TRATAMIENTO DEL ESTUDIO	55
1.15 PACIENTES	56
1.15.1 Criterios de inclusión.....	56
1.15.2 Criterios de exclusión	56
1.16 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
1.16.1 Tamaño muestral	56
1.16.2 Variables del estudio	56
1.16.3 Centros participantes.....	58
1.16.4 Seguridad y Efectos adversos	58
1.16.5 Aspectos éticos y control de calidad.....	59
RESULTADOS	61
1.17 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	61
1.17.1 Flujo grama de pacientes en cada análisis y pérdidas	65
1.18 CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	66

1.19	EFICACIA.....	66
1.19.1	Tratamiento con Radium.....	66
1.19.2	Supervivencia.....	75
1.19.3	Análisis univariante de la supervivencia.....	76
1.19.4	Tiempos de tratamiento con el resto de los fármacos.....	97
	Análisis multivariante.....	99
1.19.5	EREs y terapia dirigida contra hueso.....	101
1.19.6	Secuencia de tratamiento en cáncer de próstata.....	102
1.20	SEGURIDAD.....	104
1.20.1	Toxicidad.....	104
DISCUSIÓN.....		107
1.1	RESULTADOS EN 2ª O 3ª LÍNEA DE TRATAMIENTO.....	107
1.2	NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA COMO FACTOR PRONÓSTICO.....	109
1.3	PSA BASAL COMO FACTOR PRONÓSTICO.....	110
1.4	TIEMPO HASTA RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO.....	111
1.5	NÚMERO DE CICLOS DE RADIUM RECIBIDOS COMO FACTOR PRONÓSTICO.....	111
1.6	LA SEGURIDAD DEL RADIUM Y EVENTOS ÓSEOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO.....	112
1.7	LIMITACIONES.....	114
CONCLUSIONES.....		115
CONFLICTO DE INTERESES.....		117
BIBLIOGRAFÍA.....		119
APÉNDICES.....		131
1.8	ESTADO FUNCIONAL ECOG – PERFORMANCE STATUS.....	131
1.9	COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE).....	131
1.10	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO EN ESPAÑOL.....	131
1.11	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO EN GALLEGO.....	136
1.12	COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL.....	136
1.13	FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN.....	137
1.14	MEMORIA ECONÓMICA.....	137
1.15	DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE GALICIA.....	138
1.16	AUTORIZACIÓN PARA EL ESTUDIO POR PARTE DE AEMPS.....	140

TABLA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Incidencia mundial de cáncer de próstata (https://gco.iarc.fr/today/home , licencia creative commons).	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 2. Incidencia y mortalidad mundial de cáncer de próstata (https://gco.iarc.fr/today/home , licencia creative commons).	22
Ilustración 3. Dibujo modificado de la escala Gleason de la publicación original en Gleason DF, 1974 (31).	28
Ilustración 4. Distribución de mutaciones.	31
Ilustración 5. PROs de Radium contra placebo.	49
Ilustración 6. Estudios más importantes realizados en los últimos años en cáncer de próstata.	49
Ilustración 7. Número de pacientes por hospital.	61
Ilustración 8. Mapa de Galicia con pacientes por área sanitaria.	62
Ilustración 9. Diagrama CONSORT.....	65
Ilustración 10. Diagrama de cajas de Fosfatasa alcalina, PSA, Lactato deshidrogenasa y Hemoglobina en función del grado de Gleason.....	66
Ilustración 11. Curva de supervivencia global en función del número de ciclos de Radium recibidos.	68
Ilustración 12. Curva de supervivencia global en función del número de ciclos recibidos (6 o menos).	69
Ilustración 13. Curva de supervivencia global en función de la línea en que reciben Radium (1ª-3ª o posteriores).	70
Ilustración 14. Curva de supervivencia global en función de la línea en que reciben Radium (1ª-2ª o posteriores).	71
Ilustración 15. Curva de supervivencia global en función de la línea en que reciben Radium (1ª versus 2ª versus posteriores).	72
Ilustración 16. Curva de supervivencia global en función de la línea en que recibieron Radium (1ª versus 2ª versus 3ª versus posteriores).	73
Ilustración 17. Curva de supervivencia global para Radium en 2ª línea.	74
Ilustración 18. Duración de la respuesta en función del número de línea de Radium.....	75
Ilustración 19. Curva de supervivencia global.	76
Ilustración 20. Curva de supervivencia global para grupos de edad.	77
Ilustración 21. Curva de supervivencia global en función del grado de Gleason.	78
Ilustración 22. Curva de supervivencia global en función del estadio TNM.	79
Ilustración 23. Curva de supervivencia global en función de si existía patología hepática previa.	80
Ilustración 24. Curva de supervivencia global en función de si existía Diabetes Mellitus previamente.	80
Ilustración 25. Curva de supervivencia global en función del ECOG al inicio de Radium.	81
Ilustración 26. Curva de supervivencia global en función de la presencia de adenopatías.	81
Ilustración 27. Curva de supervivencia global en función del tiempo hasta la resistencia a la castración (12 meses).....	82
Ilustración 28. Curva de supervivencia global en función del tiempo hasta resistencia a castración (24 meses).....	83

Ilustración 29. Curva de supervivencia global en función del nivel de fosfatasa alcalina basal.	84
Ilustración 30. Diagrama en telaraña de respuesta para fosfatasa alcalina.	85
Ilustración 31. Curva de supervivencia global en función de si recibieron docetaxel (independientemente de cuándo).	86
Ilustración 32. Curva de supervivencia global en función de si recibieron cabazitaxel.	87
Ilustración 33. Curva de supervivencia global en función de si recibieron abiraterona.	87
Ilustración 34. Curva de supervivencia global en función de si recibieron enzalutamida.	88
Ilustración 35. Curva de supervivencia global en función de si hubo respuesta bioquímica (recogida como variable independiente y según investigador).	89
Ilustración 36. Curva de supervivencia global en función de si hubo respuesta clínica a criterio del investigador.	89
Ilustración 37. Curva de supervivencia global en función de si hubo discontinuación del tratamiento con Radium.	90
Ilustración 38. Curva de supervivencia global en función de si hubo progresión clínica.	90
Ilustración 39. Curva de supervivencia global en función de si hubo progresión bioquímica.	91
Ilustración 40. Waterfall plot para respuesta por fosfatasa alcalina.	92
Ilustración 41. Diagrama de cajas con evolución de fosfatasa alcalina.	93
Ilustración 42. Curva de supervivencia global en función de la respuesta por fosfatasa alcalina.	93
Ilustración 43. Swimmer plot para supervivencia global, progresión bioquímica y duración del tratamiento en pacientes respondedores por fosfatasa alcalina.	94
Ilustración 44. Waterfall plot para respondedores por PSA (cuantificado en cada ciclo de tratamiento).	95
Ilustración 45. Diagramas de caja de la evolución de la Hemoglobina en cada ciclo.	95
Ilustración 46. Diagramas de caja de la evolución del índice neutrófilos/linfocitos en cada ciclo.	96
Ilustración 47. Modelos de regresión del INL en cada ciclo.	96
Ilustración 48. Curva de duración del tratamiento con abiraterona en función de la línea en que se usa.	97
Ilustración 49. Curva de duración del tratamiento con enzalutamida en función de la línea en que se usa.	98
Ilustración 50. Curva de duración del tratamiento con cabazitaxel en función de la línea en que se usa.	99
Ilustración 51. Forestplot del Análisis multivariante.	101
Ilustración 52. Curva de supervivencia global en función de si recibieron tratamiento dirigido contra el hueso (zoledrónico o denosumab).	102
Ilustración 53. Diagrama de Sankey con el flujo de pacientes por línea y tipo tratamiento.	103
Ilustración 54. Chord-plot de tratamientos tras otro previo.	104
Ilustración 55. Gráfica de barras con toxicidades comparadas entre estudio pivotal y nuestra serie.	105
Ilustración 56. Curva de supervivencia global en función de si presentan o no trombocitopenia.	105

TABLAS

Tabla 1. Incidencia y mortalidad en 2018 de los 4 tumores más frecuentes en incidencia a nivel mundial.....	21
Tabla 2. Porcentajes de prevalencia de cáncer de próstata en autopsias en varios países del mundo, modificado de Bray F. et al (1).....	23
Tabla 3. Valor predictivo de diferentes umbrales de PSA, extraído de Eastham JA et al (24).	25
Tabla 4. Significado de clasificación PR-RADS.....	27
Tabla 5. Clasificación pronóstica de D'Amico (traducida de D'Amico et al., 1998) (39).....	32
Tabla 6. Comparación de clasificaciones pronósticas.....	32
Tabla 7. Grupos de riesgo de la EAU.....	32
Tabla 8. Seguimiento activo según diferentes organismos.....	34
Tabla 9. Comparación entre estudios GETUC-AFU 15 y CHAARTED.....	45
Tabla 10. Centros y autores.....	58
Tabla 11. Características de los pacientes.....	62
Tabla 12. Medianas de PSA, Hemoglobina y Fosfatasa alcalina.....	66
Tabla 13. Número de pacientes por línea y fármaco.....	68
Tabla 14. Medianas de supervivencia.....	76
Tabla 15. Diferencias entre respondedores por fosfatasa alcalina y no respondedores.....	93
Tabla 16. Hazard Ratio en el análisis univariante.....	99
Tabla 17. Hazard Ratio en el análisis multivariante.....	100
Tabla 18. EREs y uso de terapias dirigidas contra el hueso.....	101
Tabla 19. Toxicidades.....	104
Tabla 20. Clasificación de ECOG-PS.....	131



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAG: acontecimientos adversos graves.
AEMPS: Agencia Española del medicamento y productos sanitarios.
ARN: Ácido ribonucleico.
ASR: ratio estandarizado mundial por edad.
ATM: ataxia-telangiectasia mutated.
ATR: ataxia-telangiectasia y RAD-3-related.
BRCA1: Breast cancer 1.
BRCA2: Breast cancer 2.
BRIP1: BRCA interacting protein 1.
CEIC: comité de ética e investigación clínica.
CHEK2: Checkpoint kinasa 2.
CHOU: Complejo Hospitalario de Ourense.
CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
CHUVI: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
COG: Centro Oncológico de Galicia.
CPRCm: cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.
Da: Daltons.
DT: desviación estándar.
EAU: Asociación europea de Urología.
EREs: eventos relacionados con el esqueleto.
FAM175A: familia con secuencia similar 175, miembro A.
FDA: Food and Drug Administration (Agencia reguladora del medicamento en USA).
GEN1: gen homólogo de GEN1 de Drosophila.
HOXB13: Homeobox 13.
HPC1/RNASEL: Hereditary prostate cancer 1.
HPC2/ELAC2: Hereditary prostate cancer 2.
HPCXXq: Hereditary prostate cancer ligado a X.
HPC20: Hereditary prostate cancer 3.
HR: hazard ratio.
HULA: Hospital Universitario Lucus Augusti.
IC95%: intervalo de confianza del 95%.
ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica.
IGF-1: factor de crecimiento insulínico 1.
INL: índice neutrófilos-linfocitos.
LDH: lactato deshidrogenasa.
LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante.
MRE11A: gen homólogo de la recombinación homóloga 11.
MSH2: gen 2 homólogo del gen MutS en E. coli
MSH6: gen 6 homólogo del gen MutS en E. coli
NA: no disponible.
NBN: proteína del complejo MRE11/RAD50.
NCCN: National Cancer Comprehensive Network.
NCI-CTC(AE): Criterios comunes de toxicidad del Instituto del cáncer nacional americano para los efectos adversos.
OR: Odds ratio.
PALB2: Partner and localizer of BRCA2.

PARP: poli-(ADP-ribosa)-polimerasa 1.
PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3.
PCAP1q: Hereditary prostate cancer 8.
PET: tomografía de emisión de positrones.
PMS2: Homólogo 2 del gen PMS1 (Postmeiotic segregation increased).
POVISA: Policlínica de Vigo S.A.
PRO(s): “Patient-reported outcomes”, evolución reportada por el paciente.
PSA: antígeno específico prostático.
PS-ECOG: Performance status – Eastern Cooperative Oncology Group.
RAD51C: gen homólogo C de RAD51 (*S. cerevisiae*).
RAD51D: gen homólogo D de RAD51 (*S. cerevisiae*).
RI: rango intercuartílico.
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.
SOG-GU: Sociedad Gallega de Oncología, sección de tumores genito-urinarios.
TC: tomografía computerizada



INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de cáncer de próstata en 2018 fue de 1.276.106 de nuevos casos, con una ratio estandarizada mundial por edad (ASR) de 29,3 y un riesgo acumulado a lo largo de la vida del 3.73%. La incidencia más elevada se presenta en el área de Australia – Nueva Zelanda con una ASR por cada 100.000 habitantes del 86,4, siendo Europa Occidental la tercera región del mundo en incidencia con una ASR de 75,8 y una ASR para mortalidad en Europa Occidental de 10,1. En 2018 se produjeron 358.989 muertes a nivel mundial, siendo de forma global el tercer tumor mundial en incidencia y es la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial en hombres. La mortalidad más elevada se da en población de raza negra y la menor en población de raza asiática. Es el tumor más frecuente diagnosticado en hombres (1).

Tabla 1. Incidencia y mortalidad en 2018 de los 4 tumores más frecuentes en incidencia a nivel mundial.

Localización	Núm. de nuevos casos (% global)	Núm. de muertes (% global)
Pulmón	2.093.876 (11,6)	1.761.007 (18,4)
Mama	2.088.849 (11,6)	626.679 (6,6)
Próstata	1.276,106 (7,1)	358.989 (3,8)
Colon	1.096,601 (6,1)	551.269 (5,8)

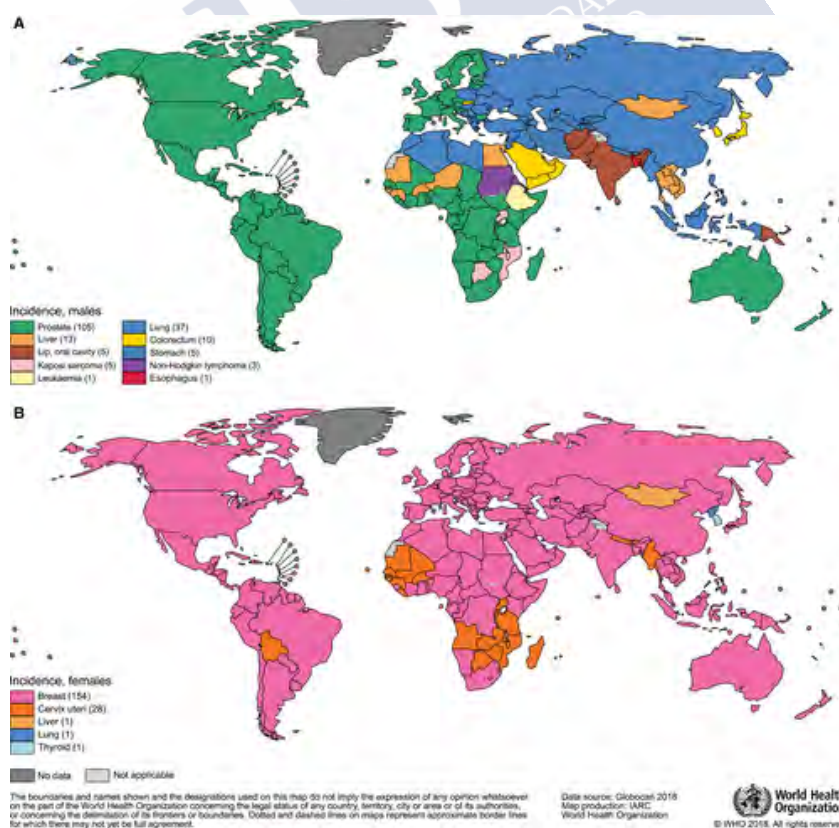


Ilustración 1. Incidencia mundial de cáncer de próstata (<https://gco.iarc.fr/today/home>, licencia creative commons).

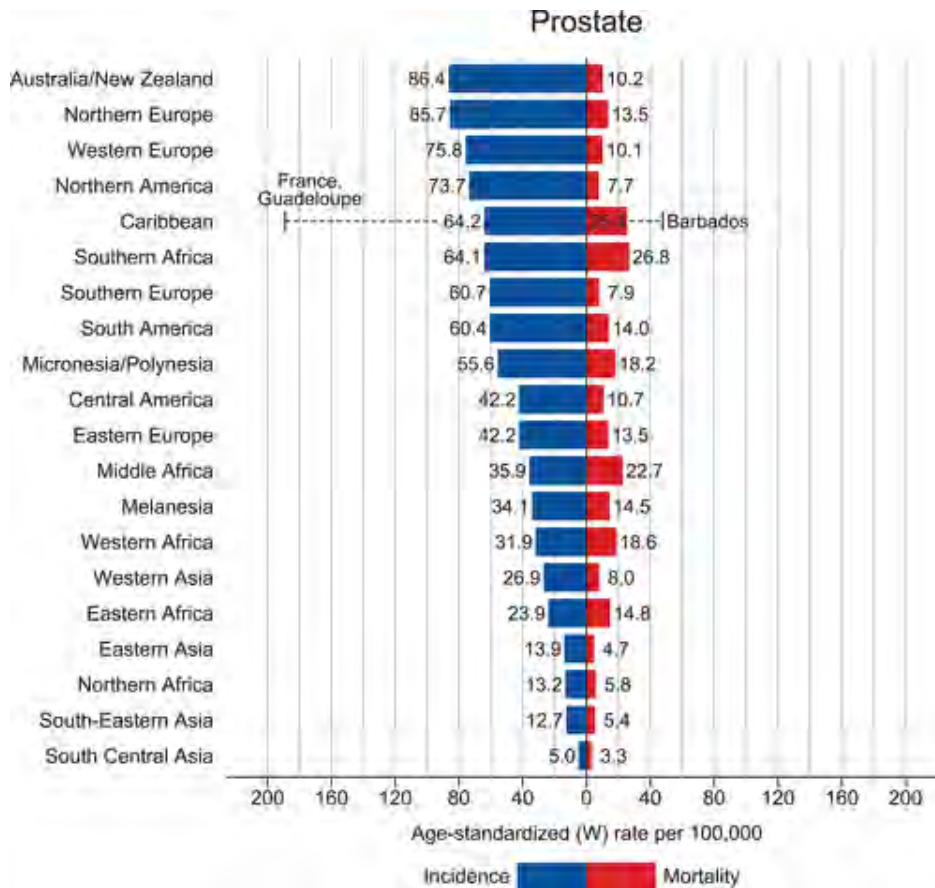


Ilustración 2. Incidencia y mortalidad mundial de cáncer de próstata (<https://gco.iarc.fr/today/home>, licencia creative commons).

La estimación de nuevos casos para España en 2019 es de 34.394 casos, siendo el segundo cáncer en nuevos casos por detrás del cáncer colorrectal (44.937 casos) y por delante del cáncer de mama (32.536 casos), con una prevalencia de 106.941 casos para el año 2018 y una mortalidad de 5.938 hombres para el año 2017 (2).

Se ha descrito una alta prevalencia de cáncer de próstata incidental en autopsias, hecho que muestra el importante problema de sobrediagnóstico y sobretratamiento que hay en esta patología. En una revisión sistemática de 22 estudios en hombres que murieron por otras causas entre 1948 y 2013; Bell y colaboradores hallaron además en este estudio que el riesgo de cáncer de próstata aumenta con la edad a un ritmo de Odds Ratio (OR) = 1,7 (1,6 – 1,8) con cada década de edad (3).

1.1.1 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo para cáncer de próstata se encuentran:

1.1.1.1 Edad

El cáncer de próstata aumenta con la edad. La proporción de casos de cáncer de próstata sintomáticos detectados entre hombres por primera vez, tras estudiar los niveles en sangre de antígeno prostático específico (PSA), fue de 4,3% entre hombres de 65 a 69 años de edad, 4,8% entre 70-79 años y 6.1% entre 80-84 años (4). El porcentaje de cáncer de próstata latente entre los 21 y 50 años es de entre el 8-43% y entre los 51 y 90 años de entre 24-83% (5).

1.1.1.2 Dieta

Hay varios estudios publicados sobre alimentación y riesgo de cáncer de próstata. La ingesta de grasa (6) y de carne roja especialmente se han asociado a un aumento del riesgo de cáncer de próstata 12 veces más alto (7).

Tabla 2. Porcentajes de prevalencia de cáncer de próstata en autopsias en varios países del mundo, modificado de Bray F. et al (1).

Edad	USA (raza blanca)	USA (raza negra)	España	Japón	Grecia	Hungría
21-30	8	8	4	0	0	0
31-40	31	31	9	20	0	27
41-50	37	43	14	13	2,6	20
51-60	44	46	24	22	5,2	28
61-70	65	70	32	35	13,8	44
71-80	83	81	33	41	30,9	58
81-90	0	0	0	48	40	73
Total	34,6	36,9	18,5	20,5	18,8	38,8

Sin embargo, la ingesta alta de licopenos se asoció con menor cáncer de próstata HR = 0,47 (IC95% = 0,29 – 0,75) (8). La ingesta de café parece conferir cierta protección para cáncer de próstata, aunque estadísticamente no fue significativa (9).

1.1.1.3 Tabaquismo

La relación del cáncer de próstata con el hábito tabáquico se ha analizado en varios estudios. En 2014 se publicó un meta-análisis con 51 estudios con 11.823 pacientes muertos con cáncer de próstata, 50.349 casos de cáncer de próstata y 4.082.606 participantes. El hábito tabáquico se asoció con un incremento del riesgo de cáncer de próstata con un riesgo relativo de 1,24 (IC95% = 1,18 – 1,31), con una relación directa para el número de cigarrillos fumados y la mortalidad por cáncer de próstata (p=0,02, riesgo relativo para 20 cigarrillos 1,2) (10).

1.1.1.4 Obesidad.

La obesidad es un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer, entre ellos el de próstata. Se diagnostican más casos de cáncer de próstata entre pacientes obesos y también se ha observado que estos tumores son más agresivos, con mayor mortalidad (11).

1.1.1.5 Raza

En población de raza negra hay un mayor riesgo de cáncer de próstata (OR 2,26, IC95% 1,43 – 3,58), aunque los factores socioeconómicos tienen también importancia a la hora del tipo de presentación de la enfermedad con Gleason más alto, PSA más elevado y estadios más avanzados (12).

1.1.1.6 Niveles hormonales

Se llevó a cabo un meta-análisis de 18 estudios con 3.886 pacientes con cáncer de próstata incidental y 6.438 controles donde no se observó relación entre los niveles de hormonas sexuales y el cáncer de próstata (13). Sin embargo, en otro estudio con 3.700 hombres con cáncer de próstata y 5.200 controles se observó una relación directa entre las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y el cáncer de próstata OR = 1,38 (IC95% 1,19 – 1,60) (14).

1.1.1.7 Profesión

Se ha reportado un incremento de riesgo de hasta 4 veces más cáncer de próstata entre granjeros que entre los controles (OR 3,83, IC95% 1,96 – 7,48), sin poder llegar a establecer que esto se deba a la exposición a pesticidas de forma clara (15),

1.1.1.8 Prostatitis

Hay múltiples estudios epidemiológicos que sugieren que la prostatitis puede incrementar el riesgo de cáncer de próstata debido a la inflamación crónica. En el estudio EPICAP se llevó a cabo un estudio de casos y controles donde se valoró la asociación entre la infección-inflamación crónica y el riesgo de cáncer de próstata. En este estudio se observó que la historia personal de infecciones genito-urinarias aumentaba el riesgo de cáncer de próstata (OR 1,64, IC95% 1,26 – 6,92) (16).

1.2 SÍNDROMES FAMILIARES

Se estima que hasta en un 40-50% de los casos de cáncer de próstata existe un componente hereditario (17). Este componente se debe a una combinación de variantes raras en genes de alta y moderada penetrancia y a genes más comunes de baja penetrancia (18). Entre los genes implicados en riesgo hereditario de cáncer de próstata se incluyen *BRCA1* (7%) y *BRCA2* (1.3 – 3,2%), asociados a cáncer de mama y ovario hereditarios y que suponen un riesgo para cáncer de próstata de 1,07 – 3,81 y 3,18 – 8,6 respectivamente, que además están relacionados con el desarrollo de tumores de peor pronóstico y con mayor probabilidad de afectación ganglionar (19). Por otro lado, están los genes de reparación del emparejamiento, que provocan riesgo para cáncer de colon dentro del síndrome de Lynch - *MSH2* (1%), *MSH6* (1%), *PMS2* (2%)-, y que para cáncer de próstata provocan un incremento de riesgo de entre 1,99 – 3,67 (20). Otros genes que se han descrito como genes implicados en cáncer de próstata hereditario han sido *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51D*, *ATR*, *NBN*, *GEN1*, *RAD51C*, *MRE11A*, *BRIP1*, *FAM175A* (20). Otra mutación reportada recientemente fue *HOXB13* más típica de población nórdica y en la que se observa una aparición más temprana de cáncer de próstata (21).

Se han identificado más de 100 loci asociados con cáncer de próstata, muchos pendientes de validación y de una magnitud de riesgo modesta (18), como por ejemplo: *HPC1/RNASEL* (1q24-25), *HPC2/ELAC2*, *HPCXXq* 27-28, *PCAP1q* 42,2-43, *CAPB1p36* y *HPC20* (20q13) (22).

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de próstata suele ser un tumor que se diagnostica asintomático o con muy pocos síntomas derivados de la clínica obstructiva secundaria al tumor. Un porcentaje pequeño de pacientes se diagnostica con enfermedad metastásica o localmente avanzada y además de los previos podría presentar dolor, fracturas patológicas, compresión medular, insuficiencia renal por atrapamiento de la vía urinaria o hematuria.

1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de próstata se fundamenta en tacto rectal, niveles de PSA, biopsia y estudios de imagen.

1.4.1 Tacto rectal

La mayoría de los tumores de próstata se presentan en la periferia de la glándula, por lo que pueden llegar a palparse cuando su volumen es igual o mayor a 0,2 mL. Si esto sucede suele asociarse a tumores de mayor grado y estaría indicado realizar una biopsia (23).

1.4.2 Biomarcadores

Los biomarcadores que se han desarrollado para cáncer de próstata hasta el momento son: PSA, calicreína humana 2 y el antígeno de cáncer de próstata 3 (PCA3).

1.4.2.1 Antígeno prostático específico (PSA)

El PSA es una glucoproteína de cadena simple de la familia de las calicreínas, con un peso molecular de 34.000 Da, cuya función es la licuefacción de las proteínas del semen, que se produce casi en exclusiva por las células del epitelio ductal de la glándula prostática. Se puede detectar en líquido seminal y en suero. Es específico de órgano, pero no de cáncer y puede estar aumentado en procesos benignos o tras manipulación prostática (24).

Un valor de PSA elevado (tras confirmación con una segunda determinación) es indicación para realizar una biopsia prostática debido a su valor predictivo positivo.

Tabla 3. Valor predictivo de diferentes umbrales de PSA, extraído de Eastham JA et al (24).

	PSA 4-10 ng/mL	PSA >10 ng/mL
Valor predictivo positivo	24-35%	50-80%

El hecho de no ser específico de cáncer y que la prevalencia de hiperplasia benigna de próstata sea elevada puede llevar a errores diagnósticos a hecho que se hayan desarrollado variantes del PSA que buscan ser más precisos en el diagnóstico, como el PSA ajustado por volumen prostático, la velocidad de aumento del PSA, el cociente de PSA libre o el pro-PSA.

1.4.2.2 Calicreína humana 2

Esta calicreína comparte un 80% de los aminoácidos con el PSA y también es específica de la próstata. La calicreína 2 se expresa más en tumor que en tejido sano si la comparamos con el PSA, y se usa en la prueba de las 4 calicreínas, que mediante un nomograma nos da la probabilidad de cáncer del paciente (25).

1.4.2.3 Antígeno de cáncer de próstata 3 (PCA3)

El PCA3 es un ARN no codificante de cadena larga que está elevado en más del 90% de los cánceres de próstata (26).

Este biomarcador ha sido aprobado por la FDA para la valoración de la repetición de la biopsia de próstata en pacientes con PSA elevado y biopsia negativa.

1.4.3 Biopsia prostática

Hoy en día la biopsia guiada por ecografía transrectal extensiva con 10-12 cilindros es la estándar con una mayor concordancia con la puntuación del Gleason que la biopsia de 6 cilindros, además presenta un mayor valor predictivo negativo y también mayor concordancia con la pieza de prostatectomía.

Las recomendaciones para biopsia de próstata son:

1. Presencia de un nódulo en la próstata o asimetría importante, independientemente del nivel de PSA.
2. PSA >4 ng/mL.
3. PSA >2,5 ng/mL en pacientes <60 años puede considerarse la biopsia.
4. Velocidad de PSA >0,75 ng/mL/año.
5. PSA libre/total <10%, biopsia indicada, >10-15% considerar biopsia, >25% no indicada biopsia.

Por otro lado, la repetición de la biopsia también tiene unas indicaciones:

1. PSA >10 ng/mL.
2. PSA 4-10 ng/mL con PSA libre/total <10%.
3. Elevación progresiva del PSA.
4. Tacto rectal sospechoso.
5. Patrón de proliferación microacinar atípico en la biopsia previa.
6. Varios focos de neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado (un solo foco en una o dos localizaciones no es indicación de repetir biopsia).
7. Paciente en vigilancia activa.

El número de cilindros debe ser mayor que en la primera biopsia (20 cilindros), incluyendo la zona transicional y la apical anterior.

Además de la biopsia guiada por ecografía transrectal, también existe la posibilidad de hacer biopsia transperineal y dirigida por resonancia magnética multiparamétrica. La resonancia nos permitiría una excelente caracterización anatómica, con mayor rendimiento diagnóstico y menos biopsias innecesarias.

1.4.4 Estudios de imagen

La ecografía transrectal es la prueba de imagen más utilizada para el estudio de la próstata, con una buena caracterización anatómica, determinación de volumen e identifica lesiones sospechosas, y así sirve de guía para la biopsia. Su valor predictivo positivo varía entre el 50-90% y el valor predictivo negativo entre el 10-80% debido a que es dependiente de la persona que la realiza. Y además, el 39% de los cánceres de próstata son isoecoicos y en un 57% se ven nódulos hipoecoicos (27).

La resonancia magnética multiparamétrica permite un estudio morfológico que en secuencia T1 evalúa ganglios linfáticos, metástasis óseas y hemorragias intraglandulares y en secuencia T2 aporta información anatómica precisa, diferenciando entre las diferentes zonas prostáticas

(28). Tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 55%. En cuanto al estudio funcional, la difusión, perfusión y la espectroscopia nos dan una valiosa información que junto con las secuencias clásicas permiten un diagnóstico mucho más preciso. La valoración de una resonancia magnética multiparamétrica de próstata debe hacerse por personal entrenado y para estandarizar el informe de esta prueba se ha desarrollado un nuevo sistema de clasificación, la escala PI-RADS, que clasifica las lesiones en función de 5 grados agresividad por sus características morfológicas y funcionales.

Tabla 4. Significado de clasificación PR-RADS.

PI-RADS 1	Muy baja probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo
PI-RADS 2	Baja probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo
PI-RADS 3	Probabilidad intermedia de cáncer de próstata clínicamente significativo
PI-RADS 4	Alta probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo
PI-RADS 5	Muy alta probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo

1.4.5 Gammagrafía ósea

Las metástasis óseas son las más frecuentes en cáncer de próstata, habitualmente osteoblásticas, y la gammagrafía permite una detección precoz con una alta sensibilidad. Sus indicaciones vienen marcadas por el tamaño tumoral y el valor de PSA sérico. Así la National Cancer Comprehensive Network (NCCN) la indica para pacientes con una esperanza de vida >5 años o sintomáticos con T1 y PSA >20 ng/mL o Gleason ≥ 8 (o ambos), o T2 y PSA >10 ng/mL o Gleason ≥ 8 (o ambos) y la Asociación europea de Urología para pacientes de riesgo intermedio o alto (PSA >20 ng/mL o Gleason ≥ 8) y/o sintomáticos.

1.4.6 Tomografía computerizada

Esta prueba en estadios avanzados se usa para identificar metástasis y es hasta día de hoy la prueba principal en prácticamente todos los tumores, en cuanto a estadificación, pero en estadios precoces la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad para identificar ganglios patológicos.

1.4.7 Tomografía de emisión de positrones (PET)

El PET clásico está marcado con 18F-fluorodesoxiglucosa, se basa en el metabolismo de la glucosa. Con él, de forma incidental, se encuentran hasta un 62% (IC95% 54-71%) de tumores prostáticos confirmados mediante biopsia (29).

El PET marcado con 11C-acetato se basa en la lipogénesis de la biosíntesis de la membrana celular y fundamentalmente estaría indicado en estudio de tumor primario y recurrencias bioquímicas.

El PET 18F- y 11C-colina (más conocido como PET-colina), también se basa en la lipogénesis de la biosíntesis de la membrana celular y la indicación sería estudio del tumor primario y recurrencia bioquímica, pero aquí aplicaríamos como puntos de corte el nivel de PSA y su cinética, pues con cifras de PSA <1 ng/mL la sensibilidad es del 40%, que aumenta hasta un 87% con PSA >4 ng/mL (30).

El PET 68Ga-PSMA (antígeno prostático específico de membrana) permite detectar con más especificidad y sensibilidad que la colina los focos de carcinoma prostático, con lo que es uno de los mejores métodos de diagnóstico de entre todos estos.

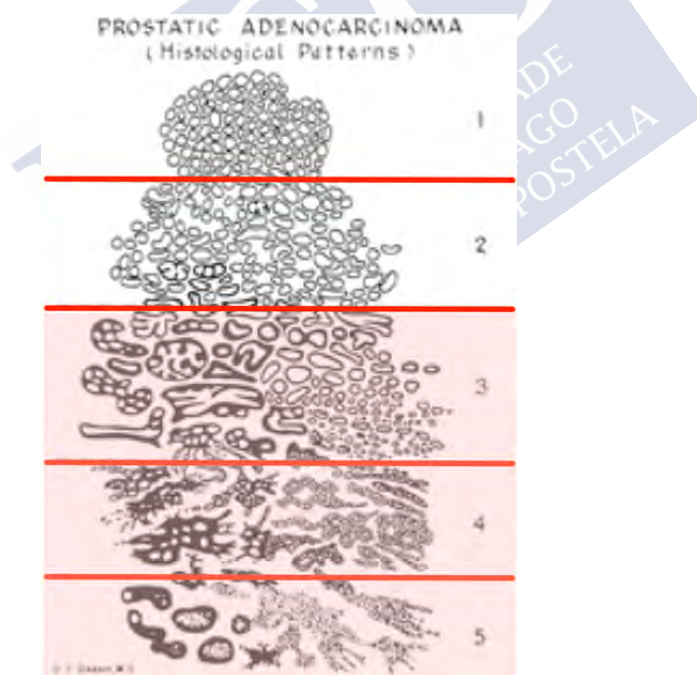
1.5 CARACTERÍSTICAS ANÁTOMO-PATOLÓGICAS

La próstata descansa bajo la vejiga y está atravesada por la uretra prostática. Está rodeada por una cápsula y separada del recto por la aponeurosis de Denonvilliers. El aporte sanguíneo para la base de la vejiga y la próstata viene de la arteria vesicoprostática, que se deriva de la arteria iliaca interna. El paquete neurovascular descansa a ambos lados de la próstata sobre el recto, deriva del plexo pélvico y es importante para la función eréctil.

Los tumores de próstata se originan en la zona periférica de la glándula, y crecen invadiendo la cápsula, las vesículas seminales y los tejidos periprostáticos. Se disemina al área central de forma tardía y puede causar obstrucción urinaria.

El diagnóstico histológico está basado en la biopsia prostática. El sistema que se usa para la caracterización histológica del cáncer de próstata es el sistema de gradación de Gleason (31), que utiliza la arquitectura glandular dentro del tumor (Ilustración 5).

Ilustración 3. Dibujo modificado de la escala Gleason de la publicación original en Gleason DF, 1974 (31).



La suma del patrón predominante y el segundo patrón más común son los que dan el grado que va de 1 a 5 (1 = bien diferenciado; 5 = indiferenciado). El grado de Gleason es la suma de los dos grados. El grado se basa en los dos patrones predominantes, intentando capturar de este modo la heterogeneidad dentro del cáncer de próstata. Además, esta clasificación fue superior para predecir la evolución de la enfermedad comparada con el uso de un solo grado de forma individual. Así, el grado de Gleason debería ir de 2 a 10 en función del grado de diferenciación del tumor.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva clasificación basada en esta última (32) y busca mejorar la correlación de grado entre la biopsia prostática y la prostatectomía radical. Esta nueva clasificación incluye 5 grupos (33-35):

- Grupo 1: grado de Gleason ≤ 6 .
- Grupo 2: grado de Gleason $3+4 = 7$.
- Grupo 3: grado de Gleason $4+3 = 7$.
- Grupo 4: grado de Gleason 8.
- Grupo 5: grado de Gleason ≥ 9 .

Esta clasificación parece reflejar mejor la biología tumoral prostática, está validada y refrendada por la ISUP (Sociedad Internacional de Patología Urológica) y recomendada por la Organización Mundial de la Salud para su uso conjunto con el grado de Gleason.

1.6 SISTEMA TNM DE CLASIFICACIÓN

El sistema de clasificación por estadios de la enfermedad tumoral persigue ofrecer al paciente un conocimiento más preciso de cuál será la evolución de la enfermedad y las mejores opciones terapéuticas en dicho escenario.

1.6.1 Tumor primario (T)

Indica si la enfermedad está confinada al órgano o no.

Estadio clínico T (cT)

Tx: tumor primario que no puede ser evaluado

T0: no hay evidencia de tumor primario

T1: tumor no aparente, no palpable, ni visible mediante imágenes

T1a: hallazgo histológico incidental del tumor en el 5% o menos del tejido resecado

T1b: hallazgo histológico incidental del tumor en más del 5% de tejido resecado

T1c: tumor identificado por biopsia de aguja en uno o ambos lóbulos, pero no palpable

T2: tumor palpable y confinado dentro de la próstata

T2a: el tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos

T2b: el tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos lóbulos

T2c: el tumor afecta a ambos lóbulos

T3: el tumor se extiende a través de la cápsula prostática, pero no está fijo o no invade estructuras adyacentes

T3a: extensión extracapsular (uni- o bilateral)

T3b: el tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)

T4: el tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y/o la pared de la pelvis

Para su estudio se usa el tacto rectal, que suele ser adecuado en la mayoría de los pacientes, aunque tiende a subestimar la extensión del tumor, la ecografía transrectal, que visualiza hasta el 60% de los tumores, el número y el porcentaje de cilindros de la biopsia afectados por tumor y la resonancia magnética multiparamétrica.

1.6.2 Adenopatías (N)

Se usan tanto el TC como la RM para su estudio y se clasifica de la siguiente forma:

Estadio N

Nx: ganglios linfáticos regionales no evaluados

N0: no existen metástasis ganglionares linfáticas regionales

N1: metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)

1.6.3 Metástasis (M)

Tanto el TC como la gammagrafía con los actuales métodos para el estudio de enfermedad a distancia hoy en día, pero en breve el PET marcado con ⁶⁸Ga-PSMA podría desbancar a la gammagrafía.

Estadio M

Mx: metástasis a distancia no evaluadas

M0: no hay metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

M1a: ganglio(s) linfático(s) no regional(es)

M1b: hueso(s)

M1c: otro(s) sitio(s) con o sin enfermedad ósea

1.7 BIOLOGÍA MOLECULAR

Robinson et al publicaron en 2015 un estudio con la secuenciación completa (exoma y transcriptoma) de 150 biopsias de cáncer de próstata de tejidos blandos o hueso (metástasis). Se encontraron alteraciones genéticas en el 40%-60% con sobre todo alteraciones en el gen del receptor de andrógenos (62,17%), *TP53* (53,3%) y *PTEN* (40,7%). Según el tipo de mutaciones hubo: mutaciones puntuales en *SPOP*, *FOXA1* y *TP53*; alteraciones del número de copias en *MYC*, *RBI*, *PTEN* y *CDHI*; y fusiones ETS. El porcentaje de mutaciones accionables en línea germinal fue del 8% y la media de la ratio de mutaciones fue de 4.4 mutaciones/Mb, con 4 casos con una ratio de mutaciones cercana a 50 por Mb de los que 3 tenían alteraciones en genes reparadores del ADN (*MLH1* y *MSH2*) (36).

En cuanto a las vías metabólicas alteradas fuera del receptor androgénico accionables, aparecieron alteraciones en: la vía de PI3K (49%), vías de reparación del ADN (19%), RAF kinasas (3%), inhibidores CDK (7%) y vía de WNT (5%) (36).

Además el mismo año se publicó la taxonomía molecular del cáncer de próstata primario del trabajo del Cancer Genome Atlas Research Network, donde se analizaron 333 tumores de próstata mediante varios métodos y se identificaron 7 subtipos moleculares (hubo mucha heterogenicidad), definidos por genes de fusión ETS o mutaciones en *SPOP*, *FOXA1* e *IDHI* y además mutaciones tratables como *PI3K*, *MAPK* y defectos en genes reparadores de DNA (37).

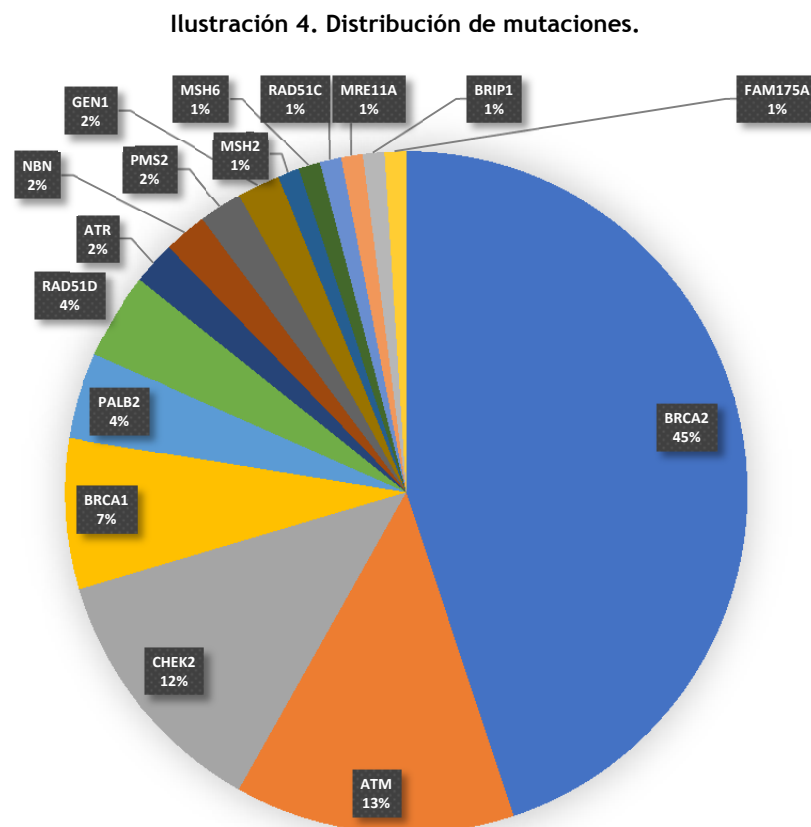
1.8 GENES REPARADORES DE ADN

En 2016 se publicó el primer estudio donde se documentaba la prevalencia de mutaciones en genes reparadores de ADN entre pacientes con cáncer de próstata localizado sin estar seleccionados por predisposición familiar a cáncer de próstata. Participaron 692 pacientes y

aislaron el ADN germinal. Se estudiaron 20 genes relacionados con la reparación del ADN y asociados con síndromes de predisposición familiar a cáncer. Se identificaron 84 mutaciones de genes relacionados con la reparación del ADN en 82 pacientes (11%) en 16 genes (*BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRCA1*, *RAD51D* y *PALB2*). La frecuencia de mutaciones no varió en función de si había historia familiar de cáncer de próstata o por la edad de diagnóstico. Los genes que se estudiaron fueron:

ATM, *ATR*, *BAP1*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *GEN1*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2*.

La distribución se puede observar en el siguiente gráfico de sectores:



Se estimó de forma global un 11,8% de prevalencia de alteraciones en genes de reparación del ADN en línea germinal (20). Por otro lado, el trabajo del “Cancer Genome Atlas Research Project” estimó que la incidencia de mutaciones en línea somática de genes reparadores de ADN es de un 19% (37)

La deficiencia en la función de las proteínas que codifican estos genes conlleva un mayor riesgo para desarrollar cáncer si son en línea germinal y tanto en línea germinal como en somática, en algunos casos los tumores que portan estas alteraciones son más agresivos. Pero esto también tiene una contrapartida, esto es, la deficiencia de reparación del ADN puede ser usada como objetivo terapéutico mediante el concepto de letalidad sintética.

El concepto de letalidad sintética viene la década de los años 40, explica cómo la creación de un fenotipo celular mediante el efecto combinado de mutaciones en 2 o más genes provoca la muerte celular (38).

1.9 CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

La clasificación pronóstica combinando TNM, pronóstico vital y factores clínicos, anatómo-patológicos y analíticos busca optimizar el resultado de las opciones terapéuticas disponibles para cada paciente.

Los grupos de riesgo de D'Amico en 1998 (39) en riesgo bajo, intermedio o alto permitió durante muchos años una adecuada selección de tratamiento.

Tabla 5. Clasificación pronóstica de D'Amico (traducida de D'Amico et al., 1998) (39).

Bajo	Intermedio	Alto
≤T2a	T2b	≥T2c o PSA >20 ng/mL
PSA <10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	-
Gleason ≤6	Gleason 7	Gleason ≥8

En 2014 la International Society of Urological Pathology (ISUP) actualizó su clasificación y esta sería la equivalencia con los grupos de D'Amico:

Tabla 6. Comparación de clasificaciones pronósticas.

Grupo de riesgo de D'Amico (39)			Clasificación de la ISUP	
Riesgo	TNM	PSA	Gleason	Grupo pronóstico
Bajo	T1a- T2a	<10	6(3+3)	1
			7(3+4)	2
Intermedio	T2b	10-20	7(4+3)	3
			8(4+4)(3+5)(5+3)	4
Alto	T2c T3-4	>20	9-10(4+5)(5+4)(5+5)	5

De acuerdo con todos estos parámetros cada sociedad científica propone una clasificación de riesgo que estratifica a los pacientes para unas opciones terapéuticas u otras.

La Asociación europea de Urología (EAU) propone la siguiente clasificación:

Tabla 7. Grupos de riesgo de la EAU.

Grupos de riesgo de la EAU			
Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
PSA <10 ng/mL Gleason <7 (grado I de ISUP) cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL Gleason 7 (grado 2-3 de ISUP) cT2b	PSA >20 ng/mL Gleason >7 (grado 4-5 de ISUP) cT2c	Cualquier PSA Cualquier Gleason cT3-4 o N+ Cualquier grado de la ISUP
Localizado		Localmente avanzado	

Hay otros grupos como el NCCN que añaden 2 grupos más, uno de muy bajo riesgo y otro de muy alto riesgo a esta clasificación previa.

1.10 TRATAMIENTO

1.10.1 Enfermedad localizada

El tratamiento del cáncer de próstata podemos dividirlo en 3 grandes pilares:

- Cirugía.
- Radioterapia y Braquiterapia.
- Tratamiento sistémico.

1.10.1.1 Cirugía

La prostatectomía radical fue descrita inicialmente por Billroth en 1867, desde entonces esta cirugía ha evolucionado y variado gracias a los avances en el conocimiento de la anatomía y la fisiología de la próstata y las estructuras vecinas. En 1982 Walsh consiguió reducir significativamente las complicaciones de hemorragia tras describir el complejo venoso dorsal y la anatomía esfinteriana y de disfunción eréctil identificando las bandeletas neurovasculares. En 1992 se llevó a cabo la primera prostatectomía radical laparoscópica y en el 2000 se realizó la primera prostatectomía radical robótica.

La prostatectomía radical puede ser con un abordaje perineal o retropúbico. La primera es una técnica que permite una anastomosis vesico-uretral más fácil, con menor tiempo de cirugía y con mayor probabilidad de afectación de la bandeleta neurovascular y disfunción eréctil, sin acceso a hacer una linfadenectomía. La segunda es una técnica más moderna, compleja y de mayor tiempo de quirófano que permite un buen abordaje para una adecuada disección de la bandeleta neurovascular con menor riesgo de disfunción eréctil y un óptimo acceso a los ganglios linfáticos para muestreo o linfadenectomía. Las dos son curativas y se emplean en estadios localizados de la enfermedad y pacientes que presenta al menos unos 10 años de esperanza de vida, fundamentalmente pacientes de riesgo bajo o intermedio, aunque en alto riesgo también podría llevarse a cabo.

Cuando hablamos de enfermedad localmente avanzada la prostatectomía podría tener sentido en el contexto de una aproximación multimodal en la que con casi toda probabilidad el paciente precisará posteriormente radioterapia, bien complementaria, bien de rescate y tratamiento con hormonoterapia. Podría contemplarse ante un paciente con enfermedad localmente avanzada por cT3a con esperanza de vida >10 años y como parte de un tratamiento multimodal.

Por otro lado, debido al gran sobrediagnóstico del cáncer de próstata también hay pacientes que tendrán un cáncer de próstata con un curso indolente o que debido a su comorbilidad nunca llegue a darle síntomas y se muera de otra patología. En estos pacientes puede hacerse un abordaje conservador, bien con vigilancia activa o espera vigilada. La vigilancia activa sigue teniendo una intención curativa con un seguimiento predefinido en el que se llevan a cabo tacto rectal, PSA, resonancia magnética multiparamétrica y biopsia de próstata, la expectativa de vida del paciente debe ser mayor de 10 años y el objetivo de esta estrategia es minimizar la toxicidad secundaria al tratamiento curativo sin comprometer la supervivencia.

La espera vigilada tiene una intención paliativa, el seguimiento dependerá de las necesidades de cada paciente, no hay evaluaciones o marcadores de seguimiento predefinidos y la expectativa de vida de este paciente será menor de 10 años, el objetivo será minimizar la toxicidad secundaria al tratamiento y podría aplicarse a cualquier paciente en cualquier estadio.

En el momento que se le explica al paciente que la vigilancia activa es una opción y se opta por ella, debe definirse el seguimiento que se hará y cuales son los signos de alarma para proponer un cambio en la estrategia de tratamiento. Hay diferentes criterios de selección para esta estrategia, pero de forma general podemos hablar de:

- Estadios clínicos cT1-2c.
- Densidad de PSA <0,15-2 ng/mL.
- PSA ≤10-15 ng/mL.
- Gleason ≤6 o 7(3+4) si edad >70 años-.
- Afectación de ≤2 cilindros en la biopsia (≤3 en el MSKCC).
- Afectación <50% de tumor en el cilindro (en algunos <20%).

El seguimiento de estos pacientes está predefinido al inicio, pero varia en función de sociedades e instituciones, en la siguiente tabla se resumen las principales:

Tabla 8. Seguimiento activo según diferentes organismos.

John Hopkins	PRIAS	Univ. de Toronto	Univ. de Miami	UCSF	Royal Marsden	MSKCC
PSA cada 6 meses	PSA cada 3 meses los 2 primeros años, después cada 6 meses	PSA cada 3 meses los 2 primeros años, después cada 6 meses	PSA cada 3 meses los 2 primeros años, después cada 6 meses	PSA cada 3-6 meses	PSA mensual en el primer año, cada 3 meses el segundo año y después cada 6 meses	PSA cada 6 meses
Tacto rectal cada 6 meses	Tacto rectal cada 6 meses los 2 primeros años y después mensual	Tacto rectal cada 3 meses los 2 primeros años, después cada 6 meses	Tacto rectal cada 3 meses los 2 primeros años, después cada 6 meses	Tacto rectal cada 3-6 meses	Tacto rectal cada 3 meses los 2 primeros años, después cada 6 meses	Tacto rectal cada 6 meses
Biopsia prostática anual	Biopsia prostática 1, 4, 7 y 10 años, después cada 5 años. Si el PSA-DT es <10 años, se recomienda biopsia anual. Se recomienda GGO si PSA ≥20 ng/mL	Biopsia prostática al año y después cada 3-4 años hasta la edad de 80 años	Biopsia prostática a los 9-12 meses y después anual	Biopsia prostática cada 1-2 años Ecografía transrectal cada 6-12 meses	Biopsia prostática a los 18-24 meses y después bianual	Biopsia prostática a los 12-18 meses y después cada 2-3 años

GGO: gammagrafía ósea; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance; UCSF: Universidad de California - San Francisco.

Hoy en día para valorar los resultados de la prostatectomía radical se usan los siguientes parámetros: la potencia sexual, la continencia urinaria, la supervivencia libre de recidiva bioquímica, márgenes quirúrgicos y complicaciones perioperatorias. Este sistema de evaluación, conocido como pentaefecta (40) no valoraba el estadio prequirúrgico y resultaba difícil de aplicar, al considerar diferentes definiciones de continencia, potencia sexual y

recidiva bioquímica. En 2012 se desarrolló una nueva clasificación similar al TNM llamada SCP (supervivencia, continencia y potencia) (41).

En los pacientes de riesgo intermedio o bajo la prostatectomía es una opción de tratamiento curativo adecuada y en los pacientes de alto riesgo podría serlo, ya que la mitad podría curarse únicamente con la cirugía. Las razones para ofrecer y realizar una prostatectomía en los pacientes de alto riesgo son:

- Realización de una correcta estadificación patológica.
- Mejorar el control oncológico local de la enfermedad.
- Mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Con todo, la opción más estándar en los pacientes de alto riesgo es el tratamiento local con radioterapia.

Por otro lado, tras un tratamiento con intención radical puede haber una recaída. Si esta recaída es solo bioquímica se definirá mediante el consenso de Phoenix (42) para la radioterapia, que se define como la elevación de la cifra de PSA nadir en 2 ng/mL tras la realización de radioterapia externa, independientemente del tratamiento con hormonoterapia; o como la elevación de PSA $\geq 0,2$ ng/mL con una confirmación posterior en una nueva determinación (43).

La prostatectomía radical de rescate en pacientes con una recaída bioquímica es una alternativa en pacientes seleccionados con una expectativa de vida >10 años, con confirmación patológica de recidiva tumoral, ausencia de enfermedad sistémica en pruebas de imagen, tiempo de duplicación del PSA >6 meses (preferible >12 meses), Gleason ≤ 7 , PSA preoperatorio <10 ng/mL e intervalo desde la radioterapia >3 años.

1.10.1.1.1 Linfadenectomía

No hay ensayos clínicos aleatorizados, pero sí cierta evidencia para su realización:

- Conocimiento preciso de la estadificación regional, a mayor número de ganglios resecados mayor probabilidad de encontrar una metástasis ganglionar.
- Es una variable pronóstica independiente en pacientes con metástasis ganglionares.
- El valor terapéutico de la linfadenectomía se observó en la serie del SEER americano, donde se obtuvo una reducción de muerte específica de cáncer del 15% si se resecaban 10 o más ganglios (44).

El drenaje linfático de la próstata es extenso y bilateral, en región iliaca interna (35%), iliaca externa (26%), fosa obturatriz (25%), presacra (9%), iliaca común (3%) y bifurcación aórtica (1%) (45). La forma en que se disemina ganglionarmente el cáncer de próstata se ha visto que invariablemente va de estación en estación, por lo que para que exista afectación en retroperitoneo debe afectar la iliaca común. Por esto se recomienda dividir en dos niveles principales la extensión tumoral ganglionar: uno pélvico y arterias iliacas comunes y otro retroperitoneal (46).

La biopsia selectiva de ganglio centinela se ha estudiado con diferentes compuestos (verde de indocianina, tecnecio nanocoloide) y permite una correcta estadificación en el 97% de los casos con menos del 10% de falsos negativos, y aunque no reemplaza a la linfadenectomía hoy en día, sí podría evitar una linfadenectomía extendida tras el análisis intraoperatorio (47).

1.10.1.2 Radioterapia

La radioterapia puede ser externa mediante un acelerador lineal que emite un haz de radiación o braquiterapia. La radioterapia externa la dividiremos en:

- Radioterapia tridimensional.
- Radioterapia con intensidad modulada de dosis.
- Radioterapia guiada por imagen.
- Tratamiento con protones.

1.10.1.2.1 Radioterapia Tridimensional (3D)

Mediante esta técnica se delimita la próstata y los órganos de riesgo de forma tridimensional mediante un TC de simulación donde se planifica el tratamiento. Esto permite una mejor dosimetría en todos los aspectos. Suelen usarse entre 4 y 6 campos de radiación.

1.10.1.2.2 Radioterapia con intensidad modulada de dosis (IMRT)

Con este avance tecnológico podemos modular la dosis mediante intensidades de haz no uniformes al objetivo, manteniendo el portal fijo y modificando el colimador o cambiando el haz durante un arco. Es la evolución de la radioterapia en 3D y permite dosis más altas y homogéneas, con menos volumen de tratamiento y menor dosis en los órganos en riesgo. Incluso se pueden tratar al mismo tiempo diferentes regiones permitiendo reducir los tiempos de tratamiento.

En algunos casos puede aumentar el tiempo de tratamiento y los tejidos normales reciben dosis bajas en un mayor volumen. Diferenciamos dos tipos: a) con campos fijos, que usan colimadores multiláminas fijos o dinámicos; b) con arcoterapia, de intensidad modulada mediante varios arcos que administran el tratamiento mientras se mueve el portal y el colimador, pudiendo variar la dosis y velocidad del portal, o usando tomoterapia, que utiliza un haz rotatorio en el acelerador con un colimador multiláminas binario.

1.10.1.2.3 Radioterapia guiada por imagen (IG-IMRT)

Mediante esta técnica antes de cada tratamiento se localiza la próstata con precisión y se pueden corregir cambios debidos al llenado de la vejiga o el recto, así podemos disminuir los márgenes y proteger más los órganos en riesgo. En este caso tenemos el estudio HYPRO (48), que comparó 78 Gy con fraccionamiento normal en 3D, con hipofraccionamiento y escalada de dosis a 78 Gy con radioterapia guiada por imagen y que mostró una menor toxicidad con IG-IMRT.

La dosis ha ido escalando progresivamente y se han llevado a cabo varios estudios en los que comparan dosis de 66-77 Gy con dosis ≥ 78 Gy. En todos se demuestra una mayor supervivencia libre de recidiva bioquímica, sin llegar a un aumento en la supervivencia global (49-52).

Los pacientes de riesgo alto y los de enfermedad localmente avanzada deben en la mayoría de los casos ser tratados con radioterapia externa. Ahora bien, hay duda de si la radioterapia pélvica es mejor que la radioterapia prostática (campos más limitados). A pesar de que no se encontraron diferencias en supervivencia libre de progresión o supervivencia global en los estudio aleatorizados que se han realizado (53-55), sí hubo una tendencia a mejor evolución en el brazo de radioterapia pélvica con hormonoterapia neoadyuvante y concurrente, por esto se considera esa opción cuando el riesgo de adenopatías positivas es $>15\%$. Si hay enfermedad ganglionar no disponemos de ensayos clínicos que nos indiquen si hay beneficio con hormonoterapia concurrente, pero hay alguna experiencia retrospectiva con beneficio en

supervivencia global (56), sin conocer exactamente cuánto tiempo debe durar la hormonoterapia, por lo que extrapolamos del alto riesgo con ciclos largos de 2-3 años.

Por otro lado, los tratamientos hipofraccionados permiten administrar una mayor dosis por fracción y disminuir así el tiempo total de tratamiento. Se han publicado varios estudios donde parece haber una eficacia similar y algo más de toxicidad. En 2016 Lee et al (57) comunicaron que 70 Gy en 28 fracciones en 5,6 semanas era no inferior a 78 Gy en 41 fracciones en 8,2 semanas con una supervivencia libre de enfermedad superponible.

Podemos concluir que los esquemas de hipofraccionamiento moderado pueden ser una alternativa al fraccionamiento convencional (CHHiP (58), RTOG 0415 (59), Dutch HYPRO (60), PROFIT (61)).

La radioterapia también se puede utilizar como tratamiento adyuvante o como rescate tras una recidiva bioquímica. Para tratar de aclarar si es mejor la radioterapia adyuvante o la radioterapia de rescate a la recaída se llevaron a cabo los estudios EORTC 22911 (62, 63), SWOG 8794 (64) y ARO 96-02 (65) que demostraron que el tratamiento adyuvante mejoró la supervivencia libre de recaída bioquímica, con mejoría en supervivencia global solo en el estudio SWOG 8794. Actualmente se ofrece de acuerdo con las guías internacionales (66) radioterapia adyuvante a los pacientes con factores patológicos adversos tras la prostatectomía:

- Invasión de la vesícula seminal.
- Extensión extraprostática.
- Márgenes de resección positivos.

Y se ofrece radioterapia diferida en caso de elevación de PSA $>0,2$ ng/mL, que sugiere recurrencia local sin datos de enfermedad a distancia.

La radioterapia estereotáctica nos permite usar dosis más altas por fracción, y mejorar la precisión del tratamiento. Aunque no hay resultados de estudios aleatorizados, los pacientes con cáncer de próstata son buenos candidatos a este tipo de técnica por su cociente alfa/beta entre 1 y 4, con buenos resultados en los estudios publicados y pendiente de resultados de estudios fase 3.

1.10.1.2.4 Tratamiento con protones

El cambio del haz de radiación de fotones a protones nos permite un aumento de la dosis con una rápida caída que permite proteger mejor los órganos en riesgo. No hay ensayos clínicos aleatorizados, pero se han publicado algunos estudios observacionales que muestran similares resultados en eficacia y toxicidad que la IMRT (67).

1.10.1.3 Braquiterapia

En la braquiterapia las fuentes de radiación se colocan dentro o cerca al tumor a tratar. La conformación de la dosis y su intensidad es mejor y limita de una forma muy precisa la dosis a la próstata debido a una caída de la dosis muy rápida.

Hay dos tipos de braquiterapia, la baja tasa de dosis y la alta tasa de dosis.

La baja tasa de dosis se lleva a cabo con la introducción de semillas radioactivas con catéteres transperineales guiados por ecografía. El tratamiento puede tener de por sí una intención

curativa o añadirse tras la realización de radioterapia externa. Los radioisótopos más usados son ^{125}I y ^{103}Pd . Las indicaciones de la braquiterapia de baja tasa de dosis son:

- Tratamiento exclusivo en pacientes de bajo riesgo.
- Tratamiento exclusivo en pacientes de riesgo intermedio sin factores de riesgo.
- Tratamiento tras radioterapia externa en riesgo intermedio y riesgo alto.

Sus contraindicaciones son: esperanza de vida limitada, metástasis a distancia, riesgo operatorio elevado, imposibilidad de realización de la ecografía transrectal o de un adecuado implante tras la ecografía transrectal. Además, se debe considerar el tamaño de la próstata (que no debe ser mayor de 60 mL o más de 20 puntos en el cuestionario International Prostate Symptom Score), si el paciente presenta lóbulo medio prostático grande, la enfermedad inflamatoria intestinal y si hay antecedentes de radioterapia pélvica.

La braquiterapia de alta tasa está indicada en:

- El tratamiento tras radioterapia externa en riesgo intermedio y alto.
- Tratamiento único en pacientes de bajo riesgo.
- Valorable en riesgo intermedio sin factores de riesgo.

Se deben tener en cuenta: un volumen prostático >50 mL, la radioterapia pélvica previa, cirugías previas a nivel rectal o uretral y un cuestionario International Prostate Symptom Score >20 , sin que sean contraindicaciones absolutas.

Añadir a la radioterapia externa un incremento de dosis (*boost*) en los pacientes de riesgo intermedio y alto ha demostrado un menor fallo bioquímico en los pacientes que reciben el *boost* con braquiterapia (47% versus 70%) (68).

1.10.1.4 Tratamiento sistémico

En el tratamiento sistémico se incluyen: hormonoterapia, quimioterapia, emisores de radiación alfa y la inmunoterapia.

1.10.1.4.1 Hormonoterapia

El receptor androgénico es clave en el manejo del cáncer de próstata, pues durante la mayor parte de la enfermedad, su bloqueo permite un control adecuado del cáncer de próstata. Para conseguir el efecto que buscamos usamos: derivados estrogénicos, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), antagonistas de LHRH y los antiandrógenos esteroideos y no esteroideos.

Los análogos de LHRH provocan una regulación negativa de los receptores de LHRH en la hipófisis, inhibiendo la producción de LH y por tanto de testosterona y estrógenos. Este tipo de fármacos provocan en las primeras semanas de tratamiento un pico de LH y testosterona que puede provocar un efecto llamarada, para evitarlo durante el primer mes se asocia tratamiento con antiandrógenos. Los análogos de LHRH más utilizados son leuprorelina y goserelina. Sus efectos secundarios más frecuentes son disminución de la libido, disfunción eréctil, atrofia testicular, sofocos, cansancio, ginecomastia, mastodinia, náuseas, depresión, alteraciones en el perfil lipídico, pérdida de masa muscular y desmineralización ósea debidas al bloqueo androgénico (69).

Los antagonistas de LHRH provocan una disminución de la LH, de la hormona folículo estimulante y testosterona al unirse al receptor de LHRH en la hipófisis, sin producir una activación del receptor y por tanto sin efecto llamarada. Los efectos secundarios más frecuentes son hipersensibilidad, prolongación del intervalo QT, elevación de transaminasas,

alteraciones del sueño, vértigo, cefalea, dolores musculares y estreñimiento, además de los propios del bloqueo androgénico (69).

Los antiandrógenos no esteroideos no tienen efecto progestágeno. Son la flutamida, nilutamida y bicalutamida, con diferentes vidas medias y perfiles de toxicidad. El más usado es la bicalutamida y las toxicidades más frecuentes mastodinia, ginecomastia, alteración de la libido, pérdida de masa muscular, ósea y fatiga y menos frecuentemente infarto agudo de miocardio e hipertensión arterial.

Los antiandrógenos de segunda generación son el acetato de abiraterona, la enzalutamida, la darolutamida y la apalutamida que veremos en sus respectivos apartados.

El beneficio de la hormonoterapia podría ser limitado en los pacientes que reciben radioterapia externa a altas dosis. Lo habitual es hacer un ciclo corto de 4 a 6 meses asociada a la radioterapia externa. En base al resultado de dos ensayos clínicos aleatorizados.

El estudio PCS III (70) se trataron 600 pacientes de riesgo intermedio con radioterapia externa exclusiva (76 Gy), o radioterapia externa (70 o 76 Gy) con bloqueo androgénico completo (6 meses). Se demostró una menor tasa de fallo bioquímico y mayor supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años en los brazos de tratamiento combinado, sin diferencias en supervivencia global entre los grupos. El otro estudio (71) aleatorizó a 819 pacientes (75% de riesgo intermedio) a radioterapia externa exclusiva (70-78 Gy) o con deprivación androgénica (6 meses), encontrando una mayor supervivencia libre de fallo bioquímico (83% versus 70%, HR 0,52, IC95% 0,41 – 0,6) en el brazo con tratamiento combinado.

En el estudio de la RTOG 9910 se trataron 1489 pacientes (84% de riesgo intermedio) con bloqueo androgénico completo durante 8 semanas neoadyuvante contra 28 semanas seguido de radioterapia (70,2 Gy) concomitante con hormonoterapia. No hubo diferencias en la recidiva bioquímica, metástasis a distancia, supervivencia específica por enfermedad y supervivencia global a 10 años con una mediana de seguimiento de 9,4 años (72).

En la población de alto riesgo la radioterapia externa con hormonoterapia se considera el “gold estándar” y en varios estudios -RTOG 86-10 (72), EORTC 2286 (73), RTOG 85-21 (74, 75)- se ha demostrado que el tratamiento combinado con hormonoterapia mejora el fallo bioquímico, las metástasis a distancia, la mortalidad cáncer específica, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Aunque, no hay estudios que comparen análogos de LHRH con bloqueo androgénico completo combinados con radioterapia para población del alto riesgo, en los 4 primeros meses se suele añadir un antiandrógeno por un estudio observacional que sugiere un posible beneficio (73).

Respecto a la duración de la hormonoterapia en pacientes de alto riesgo, en base a los estudios RTOG 9202 (74), EORTC 22961 (75), PCS IV (76) se ha establecido en 2-3 años.

Por otro lado, para combinar radioterapia y hormonoterapia deberíamos tener en cuenta si el paciente tiene comorbilidades importantes, pues podría empeorar la supervivencia global (77).

1.10.2 Enfermedad metastásica

1.10.2.1 Tratamiento hormonal

Dividiremos este apartado en enfermedad metastásica no medible (recidiva bioquímica sin evidencia de metástasis en las pruebas de imagen) y enfermedad metastásica visible. Distinguiremos enfermedad sensible al tratamiento hormonal o enfermedad resistente a la castración.

En la categoría de enfermedad metastásica no medible (recidiva bioquímica sin evidencia de metástasis) estamos supeditados a la capacidad de discriminación que tengamos disponible, pues, aunque las técnicas vigentes siguen siendo la tomografía computerizada y la gammagrafía ósea, sabemos que las nuevas técnicas como el PET colina o el PET PSMA tienen una mayor capacidad de caracterización de la enfermedad metastásica. En muchos casos podríamos estar ante enfermedad metastásica (30, 78, 79). En la situación de enfermedad sensible a la hormonoterapia todavía no tenemos ensayos clínicos y es posible la observación hasta la aparición de metástasis. El ensayo EMBARK, que estudia la combinación de análogo de LHRH con enzalutamida proporcionará información sobre este aspecto (80).

En la enfermedad no metastásica (fallo bioquímico) resistente a la castración, se define con estos criterios (81):

- Tres elevaciones consecutivas de PSA con el resultado de dos incrementos superiores al 50% sobre el nadir (intervalo entre las determinaciones mayores de una semana).
- PSA >2 ng/mL (>1 ng/mL en PCWG3) (82).
- Niveles de testosterona <50 ng/dL o 1,7 nmol/L.
- Ausencia de evidencia de metástasis a distancia.

En este contexto podemos clasificar a los pacientes en:

- Bajo riesgo: PSA basal <10 ng/mL y/o tiempo de duplicación del PSA >6 meses y/o Gleason <8.
- Alto riesgo: PSA >10 ng/mL y/o tiempo de duplicación de PSA <6 meses y/o Gleason ≥8.

Hasta hace muy poco las maniobras hormonales que se realizaban en este contexto no habían demostrado beneficio en supervivencia a pesar de sí observarse respuestas bioquímicas y duración de dicha respuesta de 4 a 10 meses dependiendo de la maniobra y el fármaco (83). Actualmente tenemos varios fármacos en esta situación:

Enzalutamida

En el estudio STRIVE (84) fase 2 aleatorizado, doble ciego, de bicalutamida contra enzalutamida, se incluyeron 396 pacientes, de los que 139 tenían cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión, demostrándose que la enzalutamida disminuía el riesgo de progresión o muerte un 76% (HR 0,24, IC95% 0,18 – 0,32, p<0,001), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 19,4 meses para enzalutamida versus 5,7 meses para bicalutamida en la población global. También mejoraba el tiempo a progresión bioquímica y la supervivencia libre de progresión radiológica. En los pacientes no metastásicos no se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión.

El estudio fase 3 PROSPER (85), aleatorizado doble ciego, comparó enzalutamida frente a placebo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo (tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses). Se reclutaron 1.401 pacientes en una proporción 2:1 y el objetivo principal fue supervivencia libre de metástasis, definida como tiempo desde la aleatorización hasta progresión radiológica o muerte. Tuvo una mediana de seguimiento de 22 meses. Enzalutamida demostró una disminución del riesgo de progresión o muerte del 71% (HR 0,29, IC95% 0,24 – 0,35, $p < 0,0001$). La mediana de supervivencia libre de metástasis fue de 36,6 meses con enzalutamida versus 14,7 meses para placebo. Enzalutamida también mejoró el tiempo a progresión bioquímica, tiempo hasta uso de la siguiente terapia antineoplásica, con un beneficio en la supervivencia global (HR 0,73; IC 95% 0,61– 0,89; $P = 0,0011$). En la última actualización comunicada en ASCO 2020 la mediana de supervivencia global de 67,0 meses (IC95% 64,0 – NA) en el brazo de enzalutamida y 56,3 meses (IC95% 54,4 – 63,0) en el brazo de placebo (86).

Apalutamida

En el estudio fase 3 SPARTAN (87), aleatorizado, doble ciego comparó apalutamida versus placebo (2:1). Se reclutaron 1.207 pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración que continuaron con su terapia de deprivación androgénica. El objetivo principal fue la supervivencia libre de metástasis. La mediana de seguimiento fue de 20.3 meses y apalutamida consiguió una reducción del riesgo de progresión o muerte en un 72% (HR 0,28, IC95% 0,23 – 0,35, $p < 0,0001$), con beneficio en todos los objetivos secundarios del estudio excepto la supervivencia global (HR 0,70, IC95% 0,47 – 1,04, $p = 0,07$). La mediana de supervivencia libre de metástasis fue 40.5 meses. En ASCO 2020 se ha presentado una actualización con beneficio en supervivencia global HR 0,78, estadísticamente significativo (88).

Darolutamida

El estudio fase 3 ARAMIS (89), aleatorizado, doble ciego, comparó darolutamida contra placebo (2:1) en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo (tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses). El objetivo principal fue supervivencia libre de metástasis. Se reclutaron 1.509 pacientes. La mediana de supervivencia libre de metástasis fue 40,4 meses para darolutamida y 18,4 meses para placebo, HR 0,41 (IC95% 0,34 – 0,50, $p < 0,001$), con beneficio en supervivencia global (HR 0,71, IC95% 0,50 – 0,99, $P = 0,045$), tiempo a progresión del dolor, tiempo a tratamiento con quimioterapia y tiempo a evento esquelético sintomático. Además, el perfil de seguridad fue mejor para darolutamida. En una actualización presentada recientemente se ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global con un 31% de reducción de riesgo de muerte comparado con placebo, HR 0,69 (IC95% 0,53 – 0,88, $p = 0,003$) (90).

Abiraterona

En el estudio fase 2 IMAAGEN (91) se incluyeron 131 pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo (tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses o PSA ≥ 10 ng/mL). El objetivo del estudio era conocer el porcentaje de disminución de PSA $> 50\%$ a los meses del inicio de abiraterona. Con una mediana de seguimiento de 40 meses, observaron un 87% de pacientes con respuesta de PSA $> 50\%$. La mediana de tiempo hasta progresión bioquímica fue 28,7 meses (IC95% 21,2 – 38,2 meses) y la mediana de tiempo hasta progresión radiológica fue de 41,4 meses.

En la enfermedad metastásica haremos la misma distribución. En cuanto a la enfermedad sensible a hormonoterapia revisaremos los estudios de cada fármaco:

Terapia de deprivación androgénica

Enzalutamida

El estudio fase 3 ARCHES (92) reclutó 1.150 paciente con cáncer de próstata sensible a hormonoterapia metastásicos que fueron aleatorizados 1:1 a enzalutamida o placebo, más terapia de deprivación androgénica, estratificando por volumen de enfermedad y quimioterapia con docetaxel previa. El objetivo principal fue supervivencia libre de progresión radiológica. El HR para enzalutamida fue 0,39 (IC95% 0,30-0,50, $p < 0,001$) con una mediana de supervivencia libre de progresión radiológica no alcanzada para enzalutamida versus 19 meses para placebo más terapia de deprivación androgénica. Además, enzalutamida mejoró la supervivencia libre de progresión bioquímica, el tiempo al inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico, el tiempo al primer evento relacionado con el esqueleto, el tiempo a resistencia a castración y el dolor, con una buena calidad de vida asociada.

El estudio fase 3 ENZAMET (93) comparó pacientes con cáncer de próstata sensible a hormonoterapia metastásico que recibían tratamiento de deprivación androgénica más enzalutamida o un antiandrógeno no-esteroideo (bicalutamida, nilutamida o flutamida), aleatorizados 1:1. El objetivo principal fue supervivencia global y los objetivos secundarios fueron: supervivencia libre de progresión bioquímica, clínica y los eventos adversos. Se reclutaron 1.125 pacientes y la mediana de seguimiento fue de 34 meses. El HR para supervivencia global fue 0,67 (IC95% 0,52-0,86, $p = 0,002$) con una supervivencia a 3 años del 80% para enzalutamida contra 72% para el grupo de tratamiento estándar. Los objetivos secundarios también mostraron beneficio estadísticamente significativo a favor de enzalutamida.

El estudio STAMPEDE (94) es un estudio multibrazo que pretende comparar múltiples escenarios y tratamientos para cáncer de próstata. En el brazo J estudian si añadir enzalutamida más abiraterona en el cáncer de próstata hormono-sensible asociados a terapia de deprivación androgénica mejora la supervivencia. Obtuvieron una reducción del PSA mayor al 90% en hasta un 45% de los pacientes, se incluyeron tanto pacientes M0 como M1. El brazo J de este estudio todavía está pendiente de comunicar resultados.

Abiraterona

El estudio fase 3 LATITUDE (95) aleatorizó a 1.199 pacientes con cáncer de próstata metastásico de debut a terapia de deprivación androgénica con abiraterona – prednisona o placebo, con dos objetivos principales: supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiológica. Tuvo una mediana de seguimiento de 30,4 meses cuando se llevó a cabo un análisis intermedio tras 406 éxitos. En ese momento la mediana de supervivencia global no se había alcanzado con abiraterona, sin embargo, con placebo fue de 34,7 meses, HR 0,62 (IC95% 0,51-0,76, $p < 0,001$). La mediana de supervivencia libre de progresión radiológica fue de 33 meses para abiraterona y 14,8 meses para placebo, HR 0,47 (IC95% 0,39-0,55, $p < 0,001$). Se obtuvo beneficio significativo en todos los objetivos secundarios para abiraterona: tiempo hasta progresión por dolor, tiempo hasta inicio de siguiente línea de tratamiento, tiempo hasta inicio de quimioterapia, tiempo hasta progresión bioquímica y tiempo hasta evento relacionado con el esqueleto. Esto llevó a abrir el ciego del estudio y

hacer un cruzamiento de los pacientes de placebo a abiraterona. Los pacientes se definían como pacientes de alto riesgo porque cumplían 2 de los siguientes criterios:

- Tres o más metástasis óseas.
- Metástasis viscerales.
- Gleason ≥ 8 .
-

Y empezaban el tratamiento en los 3 primeros meses tras el inicio de la terapia de deprivación androgénica.

En el estudio STAMPEDE (96) se aleatorizaron 1.917 pacientes con cáncer de próstata hormono-sensible sin tratamiento previo a terapia de deprivación androgénica con o sin abiraterona – prednisolona. Fundamentalmente se trató a pacientes metastásicos (52%), pero también se permitía tratar pacientes N+M0. La mediana de seguimiento fue de 40 meses. El HR fue 0,63 (IC95% 0,52-0,76, $p < 0,001$) para supervivencia global, para pacientes M0 HR 0,75 y M1 0,61, con un HR 0,29 (IC95% 0,25-0,34, $p < 0,001$) para tiempo hasta fallo del tratamiento. Estos datos sumados a los anteriores convirtieron a abiraterona – prednisona en un nuevo estándar en este escenario.

Apalutamida

En este mismo escenario se llevó a cabo el estudio fase 3 TITAN (97) que estudió apalutamida contra placebo asociados a terapia de deprivación androgénica. Se permitía tratamiento previo para la enfermedad localizada y docetaxel. Los objetivos principales fueron supervivencia libre de progresión radiológica y supervivencia global. Se aleatorizaron 525 pacientes, con una mediana de seguimiento de 22,7 meses. La supervivencia libre de progresión radiológica a 24 meses fue del 68,2% con apalutamida y 47,5% con placebo, con un HR 0,48 (IC95% 0,39-0,60, $p < 0,001$). La supervivencia global a 24 meses fue del 82,4% para apalutamida y 73,5% para placebo. HR 0,67 (IC95% 0,51-0,89, $p = 0,005$), posicionando a apalutamida en primera línea de tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormono-sensible.

Darolutamida

La darolutamida es el último antiandrógeno que ha demostrado eficacia en cáncer de próstata. El estudio fase 3 ARASENS (98) compara darolutamida y placebo asociados a terapia de deprivación androgénica y docetaxel en primera línea de tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono-sensible. La aleatorización es 1:1 y se permite el inicio de la terapia de deprivación androgénica 3 meses antes. El objetivo principal es supervivencia global y está pendiente de comunicar resultados.

Y para la enfermedad resistente a la castración tenemos:

Enzalutamida

El estudio fase 3 AFFIRM (99) aleatorizó 1.199 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en progresión a quimioterapia (2:1) a enzalutamida o placebo con el objetivo principal de supervivencia global. La mediana de supervivencia global para enzalutamida fue 18,4 meses (IC95% 17,3-No alcanzado) versus 13,6 meses para placebo (IC95% 11,3-15,8), HR 0,63 (IC95% 0,53-0,75, $p < 0,001$). Enzalutamida mejoró también la respuesta bioquímica, la calidad de vida (100) y la supervivencia libre de progresión radiológica entre otras.

Tras el estudio AFFIRM se pasó al escenario prequimioterapia, donde el estudio PREVAIL (101) comparó enzalutamida con placebo en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no habían recibido otro tratamiento previo. La supervivencia libre de progresión radiológica a 12 meses fue del 65% para enzalutamida, comparada con el 14% para placebo, con un HR 0,19 (IC95% 0,15-0,23, $p < 0,001$) y un HR para supervivencia global de 0,71 (IC95% 0,60-0,84, $p < 0,001$), con un beneficio significativo en todos los objetivos secundarios.

Por otro lado, en el estudio TERRAIN (102) enzalutamida demostró una mayor supervivencia libre de progresión comparada con bicalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, definida la supervivencia libre de progresión como tiempo desde la aleatorización hasta primer evento confirmado centralizado: progresión radiológica, evento relacionado con el esqueleto, inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico o muerto por cualquier causa.

Abiraterona

El acetato de abiraterona mostró sus primeros datos de eficacia en el estudio COU-AA-301 (103, 104), donde se estudió abiraterona – prednisona contra placebo en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en progresión a docetaxel. Se aleatorizaron 1.195 pacientes y el objetivo principal fue supervivencia global. Tuvo una mediana de seguimiento de 12,8 meses. La mediana de supervivencia para abiraterona fue 14,8 meses y 10,9 meses para placebo. HR 0,65 (IC95% 0,54-0,77, $p < 0,001$). El estudio se cerró prematuramente por sus datos de eficacia y se cumplieron todos los objetivos secundarios. La supervivencia libre de progresión radiológica para abiraterona fue 16,5 meses y 8,3 meses para placebo, HR 0,53 (IC95% 0,45-0,62, $p < 0,001$) con una mediana de seguimiento de 22 meses.

COU-AA-302 (105)

1.10.2.2 Quimioterapia

Los agentes quimioterápicos que han demostrado beneficio en supervivencia en cáncer de próstata son docetaxel y cabazitaxel.

El docetaxel es un agente antimicrotúbulo que se fija a la tubulina y estimula el ensamblaje de estos y estabiliza su formación e inhibiendo su despolimerización. También impide la translocación del receptor de andrógenos al núcleo celular (106). Las toxicidades más frecuentes son neutropenia, neutropenia febril, hipersensibilidad, neuropatía sensitiva, diarrea, edema, toxicidad cutánea, hepática, pulmonar y ocular (107).

El docetaxel en enfermedad localizada no ha demostrado aumento de supervivencia global (HR 0,87; IC95% 0,69-1,09, $p = 0,22$) en ningún estudio de los que se han realizado, aunque sí mejora la supervivencia libre de progresión bioquímica (HR 0,70; IC95% 0,61-0,81, $p < 0,0001$) (108).

El desarrollo del docetaxel se hizo inicialmente en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en una época donde no había otras opciones terapéuticas. En 2004 se comparó en varios estudios el docetaxel al mitoxantrone que previamente había demostrado un beneficio en calidad de vida y a pesar de que no había beneficio en supervivencia global se había convertido en estándar (109, 110). En el primer ensayo aleatorizado Petrylak et al (111) compararon la combinación de docetaxel-estramustina con mitoxantrone en 674 pacientes en

este escenario. El objetivo principal fue supervivencia global. Docetaxel-estramustina obtuvo 17,5 meses de mediana de supervivencia global contra 15,6 meses para mitoxantrone, con $p=0,02$ (log-rank test) HR 0,80 (IC95 0,67-0,97). En el segundo estudio (TAX327), Tannock et al (107) compararon docetaxel-prednisona con mitoxantrone. El docetaxel tenía dos brazos, uno a 75 mg/m^2 cada 3 semanas y otro a 30 mg/m^2 semanal por 5 semanas cada 6 semanas. Así, el docetaxel cada 3 semanas tuvo un HR para supervivencia global de 0,76 (IC95% 0,62-0,94, $p=0,009$) y el docetaxel semanal HR 0,91 (IC95% 0,75-1,11, $p=0,36$), con una mediana de supervivencia global de 16,5 meses para mitoxantrone, 18,9 meses para docetaxel cada 3 semanas y 17,4 meses para docetaxel semanal. Tras los resultados de estos dos estudios docetaxel se estableció como un nuevo estándar de tratamiento.

Posteriormente se ha tratado de aumentar la eficacia de docetaxel asociando otro fármaco en este contexto, se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos, pero no se ha encontrado otro fármaco que combinado con docetaxel mejorara el beneficio de docetaxel en monoterapia.

Lo que sí se ha demostrado en varios estudios es que el docetaxel tiene un papel en la enfermedad de debut metastásica en cáncer de próstata. El primer estudio que se planteó esto fue el grupo francés, en el estudio fase 3 GETUG-AFU-15 (112) donde estudiaron en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-sensible de debut si asociar docetaxel a la deprivación androgénica aumentaba la supervivencia. Aleatorizaron 385 pacientes a docetaxel más deprivación androgénica o deprivación androgénica sola. El objetivo principal fue supervivencia global y con posterioridad se hizo un análisis por volumen de enfermedad (113). Con una mediana de seguimiento de 83,9 meses la mediana de supervivencia con docetaxel fue de 62,1 meses (IC95% 49,5-73,7 meses) y 48,6 meses (IC95% 40,9-60,0 meses) para terapia de deprivación androgénica exclusiva (HR 0,88, IC95% 0,68-1,14). Este estudio fue negativo para el objetivo principal, pero ha sido criticado en su diseño.

Tabla 9. Comparación entre estudios GETUC-AFU 15 y CHARTED.

	GETUG-AFU 15	E3805-CHARTED
Pacientes	385	790
Núm. de ciclos	9 ciclos	6 ciclos
Alto riesgo	22%	66%
Bajo riesgo	77%	34%
Muertes al análisis	176/385 (46%)	237/790 (30%)
	62% TDA	20% TDA
Docetaxel posterior	28% TDA+docetaxel	23% TDA+docetaxel

El estudio CHARTED (114) publicado en 2015 mostró un aumento de supervivencia usando docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico de debut. Se comparó terapia de deprivación androgénica con o sin docetaxel por 6 ciclos y sin prednisona, obteniéndose una mediana de supervivencia global de 57,6 meses para docetaxel más terapia de deprivación androgénica contra 44 meses con deprivación androgénica exclusiva, (HR 0,61, IC95% 0,51-0,72, $p=0,001$). En este estudio se hizo un análisis por volumen tumoral. Consideraron alto volumen a los pacientes con metástasis viscerales, o \geq metástasis óseas con ≥ 1 más allá de cuerpos vertebrales y pelvis y bajo volumen al resto. El resultado positivo de este estudio, si bien es para la población global y no se diseñó para el análisis de subgrupos, parece a costa de los pacientes de alto volumen donde hay un claro beneficio con HR 0,60 (IC95% 0,45-0,81, $p<0,001$) con una mediana para docetaxel de 49,2 meses versus 32,2 meses. En el subgrupo de bajo volumen las curvas van paralelas con un HR 0,60 (IC95% 0,32-1,13, $p=0,11$).

Estos resultados se vieron confirmados posteriormente con el estudio STAMPEDE (115) donde se incluyeron pacientes N+M0-1 que recibían terapia de deprivación androgénica como tratamiento estándar y a este se le asociaba ácido zoledrónico o docetaxel o ambos. El objetivo principal fue la supervivencia global y tras aleatorizar a 2.962 pacientes se observó una mediana de supervivencia global de 71 meses para el estándar, 81 meses al añadir docetaxel y 76 meses para la combinación de deprivación androgénica, docetaxel y ácido zoledrónico, con un HR para docetaxel de 0,78 (IC95% 0,66-0,93, $p=0,006$), sin que el ácido zoledrónico aportara beneficio en este contexto.

Posteriormente se llevó a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis donde se confirmó el beneficio de docetaxel en estos pacientes (108, 116).

El cabazitaxel es un taxano de nueva generación desarrollado para vencer la resistencia a docetaxel. Los efectos secundarios más frecuentes son anemia, neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, astenia, estreñimiento, dolor abdominal y anorexia.

El estudio TROPIC (117) comparó cabazitaxel con mitoxantrone en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que progresaron a docetaxel. El objetivo principal fue la supervivencia global y los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de progresión y la seguridad. Se aleatorizaron 755 pacientes. Cabazitaxel presentó una mediana de supervivencia global de 15,1 meses (IC95% 14,1-16,3 meses) y 12,7 meses (IC95% 11,6-13,7 meses) para mitoxantrone, con un HR de 0,70 (IC95% 0,59-0,83, $P<0,0001$). Este estudio situó a cabazitaxel en tratamiento estándar tras progresión a docetaxel. En 2017 se llevó a cabo un estudio (estudio PROSELICA) donde se demostró que la dosis de 20 mg/m² es igual de eficaz que la dosis de 25 mg/m² del estudio TROPIC.

En el estudio fase 3 FIRSTANA (118), se comparó cabazitaxel a dosis de 20 o 25 mg/m² con docetaxel a dosis estándar. El objetivo principal fue la supervivencia global y la mediana de supervivencia global fue 24,5 meses con cabazitaxel a 20 mg/m², 25,2 meses con cabazitaxel a 25 mg/m² y 24,3 meses con docetaxel. El HR para cabazitaxel 20 versus docetaxel fue 1,01 (IC95% 0,85-1,20, $p=0,997$), para cabazitaxel 25 versus docetaxel fue 0,97 (IC95% 0,82-1,16, $p=0,757$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,4 meses para cabazitaxel 20, 5,1 meses para cabazitaxel 25 y 5,3 meses para docetaxel sin diferencias entre brazos. Cabazitaxel no demostró ser superior a docetaxel por lo que su indicación sigue siendo en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración en progresión a docetaxel.

1.10.2.3 Inhibidores de PARP

A principios de los 2000 se empezó a usar como base para el desarrollo de fármacos el concepto de “letalidad sintética” que definimos antes (119), más tarde fueron publicados datos de su efectividad en pacientes con cáncer de próstata muy pretratados y con defectos en la reparación del ADN (120). En este estudio de Mateo et al (120) se observó como los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con defectos en la reparación de ADN respondían a tratamiento con inhibidores de la poli-adenosina-difosfato-ribosa polimerasa (PARP) como olaparib. El tratamiento con olaparib consistió en la administración vía oral de 400 mg (8 pastillas de 50 mg) cada 12 horas hasta progresión o toxicidad inaceptable y la mediana de supervivencia a pesar de ser pacientes ya en líneas muy avanzadas fue de 13,8 meses. Hubo un 88% de respuestas objetivas y la supervivencia libre

de progresión radiológica para olaparib en pacientes con mutación fue de 9,8 meses, comparada con 2,7 meses para los pacientes sin mutación ($p < 0,001$).

Recientemente se publicó por el mismo grupo datos del ensayo fase 3 PROfound (121), donde evaluó olaparib en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico que habían progresado a un agente hormonal de nueva generación (abiraterona o enzalutamida) y que presentaban mutación en algunos de los genes de la reparación de la recombinación homóloga del ADN. En la cohorte A se incluyeron 245 pacientes que al menos tenían mutación en *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM*. En la cohorte B había 142 pacientes que tenían alteraciones en alguno de los 12 genes preespecificados del estudio (*BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* y *RAD54L*) en tejido tumoral. Los pacientes fueron asignados a recibir olaparib o tratamiento de la elección del médico (abiraterona o enzalutamida) con una ratio 2:1, y el objetivo principal fue supervivencia libre de progresión basada en imagen en la cohorte A de acuerdo con revisión central independiente. La cohorte A con olaparib tuvo una supervivencia libre de progresión radiológica de 7,4 meses versus 3,6 meses para el grupo control. HR 0,34 (IC95% 0,25-0,47, $p < 0,001$). La mediana de supervivencia global en la cohorte A con olaparib fue 18,5 meses y 15,1 meses para el grupo control que después recibió olaparib. A pesar de que todavía no tenemos inhibidores de PARP disponibles para el tratamiento de nuestros pacientes, se muestran muy prometedores para el subgrupo de pacientes con mutaciones en la recombinación homóloga.

1.10.2.4 Inmunoterapia

El único agente inmunoterápico aprobado para cáncer de próstata es el Sipuleucel T, una vacuna terapéutica aprobada por la FDA, pero no por la EMA. Su proceso de generación consiste en una leucaféresis de células presentadoras de antígenos y mononucleares que se exponen a un antígeno recombinante formado por fosfatasa ácida prostática y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, que posteriormente se reinfunden al paciente como células presentadoras de antígenos maduras (122). Los efectos secundarios del Sipuleucel T son resfriado, fiebre, cefalea, mialgias, síndrome pseudogripal e hipertensión.

1.10.2.5 Tratamientos dirigidos a las metástasis óseas

Zoledrónico

En 2002 se publicó el estudio donde el ácido zoledrónico usado cada 3 semanas a dosis de 4 mg en pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata mostró una disminución en el número de eventos óseos relacionados con el esqueleto comparado con placebo (123). El estudio tenía tres ramas, una dosis de 4 mg cada 3 semanas, otra rama iniciando a 8 mg de zoledrónico y posteriormente pasando a 4 mg cada 3 semanas y otra rama con placebo. El ácido zoledrónico a 4 mg redujo un 11% la aparición de eventos óseos relacionados con el esqueleto ($p = 0,021$) y a 8 mg un 5,8% ($p = 0,222$). Dado que a mayor dosis empeoraba la función renal y la eficacia era igual, se eligió la dosis de 4 mg. En una actualización en 2004 donde se confirmó que la dosis de 4 mg era segura y la reducción de riesgo fue del 36% (RR 0,64 IC95% 0,485-0,845, $p = 0,002$) (111). Sin embargo, el ácido zoledrónico no demostró beneficio en supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica ósea de debut (115, 124).

Denosumab

En 2011 se llevó a cabo un estudio fase 3 comparando zoledrónico con denosumab en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con enfermedad ósea. Se

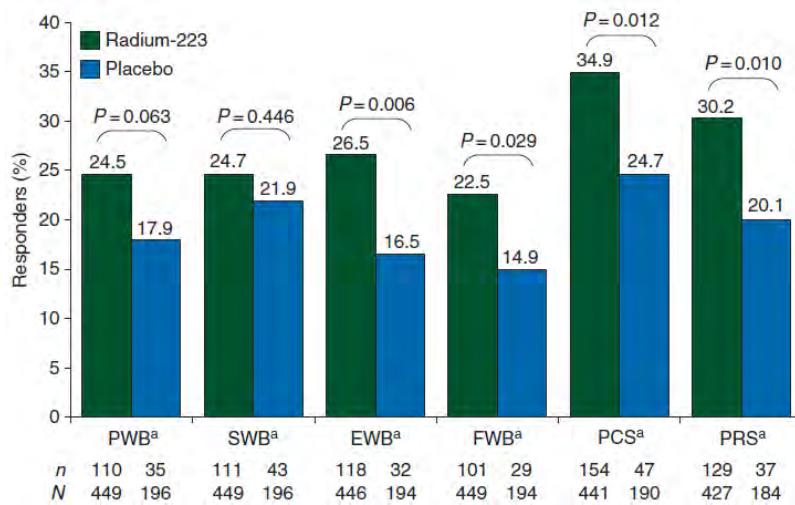
aleatorizaron 1.904 pacientes y el objetivo principal fue tiempo al primer evento relacionado con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia, cirugía o compresión medular) con un diseño de no inferioridad. La mediana de tiempo hasta el primer evento óseo relacionado con el esqueleto fue 20,7 meses (IC95% 18,8-24,9 meses) para denosumab y 17,1 meses (IC95% 15,0-19,4 meses) para zoledrónico. HR 0,82 IC95% 0,71-0,95, $p=0,0002$ para no inferioridad, $p=0,008$ para superioridad con un mejor perfil de toxicidad para denosumab (125).

En 2012 se estudió denosumab en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo para metástasis óseas (PSA ≥ 8 ng/mL y/o tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses). El objetivo principal fue supervivencia libre de metástasis óseas y denosumab mostró un HR 0,85 (IC95% 0,73-0,98, $P=0,028$) contra placebo, sin diferencias en supervivencia global (126).

1.10.2.6 Emisores de radiación alfa

El Radium es un radionúclido emisor de partículas alfa, que se mimetiza con el Calcio del hueso y tiene alta afinidad por zonas de gran recambio óseo como las metástasis óseas (127). El Radium fue estudiado en un ensayo clínico (ALSYMPCA) aleatorizado, fase 3, doble ciego y comparado contra placebo en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con metástasis óseas dolorosas (128). Estos son los principales criterios de inclusión: pacientes con 2 o más metástasis óseas dolorosas, no metástasis viscerales conocidas y que hubieran recibido docetaxel o que no fueran candidatos para recibirlo por su estado general. Se aleatorizaron 2:1 a recibir Radium a dosis de 50 KBq/Kg o placebo, cada 4 semanas por 6 infusiones. El objetivo principal fue supervivencia global y se estratificó a los pacientes por: fosfatasa alcalina (<220 UI/L versus ≥ 220 UI/L), utilización concomitante de bifosfonatos (sí versus no) y tratamiento previo con docetaxel (sí versus no). Radium redujo un 30% el riesgo de muerte HR 0,70 (IC95% 0,58-0,83, $p<0,001$), manteniendo un beneficio consistente en todos los subgrupos analizados. Además, Radium redujo un 34% el riesgo de aparición de un evento sintomático relacionado con el esqueleto HR 0,66 (IC95% 0,52-0,83). En cuanto a los “patient-reported outcomes” (PROs) (129) Radium se asoció a mejores resultados que placebo, con deterioro más lento de los cuestionarios EQ-5D para población general y FACT-P para pacientes con cáncer de próstata, con un muy buen perfil de toxicidad. Por esto, Radium obtuvo la indicación para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con enfermedad fundamentalmente ósea (podían tener adenopatías no superiores a 3 cm) y sintomáticas.

Ilustración 5. PROs de Radium contra placebo.



PWB, physical well-being, SWB, social/family well-being, EWB, emotional well-being, FWB, functional well-being, PCS, prostate cancer subscale, PRS, pain-related score (131).

Ilustración 6. Estudios más importantes realizados en los últimos años en cáncer de próstata.



En la ilustración 10 podemos ver los diferentes ensayos clínicos que se han llevado a cabo que han cambiado el escenario terapéutico del cáncer de próstata en la última década, con algunos resultados comunicados muy recientemente que han cambiado indicaciones de fármacos ya comercializados como abiraterona o enzalutamida o serán claves para que fármacos nuevos como apalutamida o darolutamida obtengan su indicación en esta patología.



HIPÓTESIS

El Radium es un nuevo radiofármaco utilizado en cáncer de próstata avanzado para el que no tenemos definidos indicadores o biomarcadores de eficacia o toxicidad, y además desconocemos en qué línea de tratamiento obtiene sus mejores resultados de eficacia. Nuestra hipótesis es que es más efectivo en 2ª o 3ª línea de tratamiento. La Fosfatasa Alcalina, el PSA y el número de ciclos de Radium que reciben los pacientes podrían ser factores pronósticos para Radium. El perfil de seguridad de Radium es muy bueno y los efectos adversos óseos relacionados con el esqueleto pueden ser evitados asociando terapia dirigida contra el hueso.





OBJETIVO

1.11 OBJETIVO PRINCIPAL

Estudio de la supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con Radium.

1.12 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estudiar la fosfatasa alcalina, el PSA, el tiempo hasta resistencia a castración y otros factores clínicos y analíticos como factores pronósticos para el tratamiento con Radium.
2. Identificar las secuencias de tratamiento con Radium y otras terapias en estos pacientes, por si se pudiera posicionar Radium en la línea que ofrece mejores resultados.
3. Recoger la toxicidad de Radium en la práctica clínica habitual.





MÉTODO

1.13 DISEÑO

Estudio post-autorización y no intervencionista de seguimiento retrospectivo-prospectivo para conocer la eficacia del Radium-223 en pacientes diagnosticados de CPRCm.

Se seleccionaron pacientes con CPRCm que fueron tratados dentro de la práctica clínica habitual con Radium-223 para su enfermedad de forma retrospectiva y prospectiva.

1.14 TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

El estudio es retrospectivo-prospectivo, por lo que los pacientes que se incluyeron ya habían sido tratados o comenzaron el tratamiento con el fármaco de estudio dentro de la práctica clínica habitual en el futuro. El tratamiento a estudio fue Radium.

La recogida de datos del estudio por parte del médico se realizó en 12 meses.

El estudio siguió el siguiente esquema:

Fecha de presentación enmienda a la AEMPS: septiembre 2017

Fecha de presentación al CEIC: julio 2017

Fecha de inclusión del primer paciente en el estudio: septiembre 2017

Fecha de fin de reclutamiento: septiembre 2018

Fecha de cierre de fin de estudio: junio 2019

Fecha de Informe final del estudio: septiembre 2019

El reclutamiento comenzó tras las aprobaciones oportunas, y tuvo una duración de 12 meses. El seguimiento de los pacientes continuó hasta exitus o retirada del estudio por cualquier causa, lo que ocurriera primero. No obstante, los pacientes fueron contactados telefónicamente o visitados siguiendo la práctica clínica habitual del centro, como parte de seguimiento habitual para la patología en estudio hasta pérdida de seguimiento o muerte.

El final del estudio en todos los centros participantes se definió como la obtención de los datos del último punto temporal del estudio. Dado que uno de los criterios de valoración de este estudio es la supervivencia, se anticipó que el último punto de recogida de datos fue el último seguimiento de la supervivencia (es decir, la fecha más reciente en la que se sabía que el paciente seguía con vida o la fecha de la muerte) antes de la fecha de corte para el cierre de la base de datos de cara al informe final del estudio clínico.

1.15 PACIENTES

1.15.1 Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de adenocarcinoma de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomático, que hayan recibido, o fueran a recibir en el futuro, al menos una dosis de Radium-223.
2. Edad mayor o igual de 18 años.
3. PS-(ECOG): 0-2.
4. Capacidad de comprensión del estudio.

1.15.2 Criterios de exclusión

1. Histología diferente de adenocarcinoma de próstata metastásico.
2. No ser capaz de comprender el estudio y dar consentimiento informado.
3. Metástasis ganglionares >3 cm o viscerales.

1.16 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se diseñó una base de datos anonimizada para la recogida de datos. Los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La participación en este estudio no cambió el manejo terapéutico o de seguimiento de dichos pacientes dado que fue puramente observacional y retrospectivo-prospectivo.

1.16.1 Tamaño muestral

Este estudio pretende conocer la eficacia del Radium en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico por lo que no se definió un tamaño muestral previo, sino que se recogieron todos los pacientes consecutivos que cumplieran criterios y aceptaban participar en el estudio.

1.16.2 Variables del estudio

Se creó una tabla de recogida de datos en papel y estos mismos fueron analizados con el paquete de análisis estadístico R Project (R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>) y R Studio para Mac. Los contrastes de hipótesis se llevaron a cabo con los estadísticos adecuados. Las variables cualitativas se estudiaron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se analizaron a través de la media, desviación estándar (DT) e IC95% si seguían una distribución normal, o bien a través de la mediana, mínimo, máximo y rango intercuartílico (RI) si no seguían la distribución Gaussiana.

Para comparaciones de muestras independientes, se utilizaron el test estadístico Chi-Cuadrado de Pearson (o la prueba exacta de Fisher para tablas 2x2 o razón de verosimilitud tablas mxn, en caso necesario) si se trataba de variables cualitativas y el test T_Student, ANOVA de un factor o sus equivalentes no paramétricos U-Mann-Whitney, H-Kruskal_Wallis en caso de variables cuantitativas.

Se determinó la supervivencia libre de progresión (definida como tiempo desde inicio de Radium hasta progresión clínica o radiológica o exitus) y supervivencia global (definida como tiempo desde inicio de Radium hasta exitus) a partir de las curvas de supervivencia de Kaplan

Meyer, se utilizaron los modelos de regresión de Cox, para determinar los factores predictivos/asociados (datos basales, ...) para supervivencia global.

Con el fin de determinar los factores asociados a la tasa de respuesta general, se realizó un modelo de regresión logística, cuya variable dependiente fue la respuesta y como variables independientes todos aquellos posibles factores que han resultado significativos en el modelo univariante.

Se recogieron las siguientes variables, que se obtuvieron de la historia electrónica IANUS:

- Número de paciente,
- Edad al diagnóstico (años),
- Fecha de diagnóstico de cáncer de próstata,
- Gleason (valor de la escala de Gleason),
- Estadio TNM al diagnóstico,
- Fecha de resistencia a la castración,
- Tipo de progresión en la fecha de resistencia a la castración,
- Fecha de enfermedad metastásica,
- Uso de análogos de LHRH (sí/no),
- Fecha de inicio de análogos de LHRH,
- Uso de bloqueo androgénico completo (sí/no),
- Fecha de inicio del bloqueo androgénico completo,
- Uso de docetaxel en enfermedad hormono-naive (sí/no),
- Fecha de inicio de docetaxel en enfermedad hormono-naive,
- Fecha de fin de docetaxel en enfermedad hormono-naive,
- Participación en ensayo clínico (sí/no),
- Uso de docetaxel en enfermedad resistente a la castración (sí/no), con fecha de inicio y de fin y número de ciclos de este,
- Uso de cabazitaxel (sí/no), con fecha de inicio y fin de tratamiento y número de ciclos,
- Uso de abiraterona (sí/no), enzalutamida (sí/no), con su fecha de inicio, fin y número de ciclos,
- Uso de Radium-223 previo (sí/no),
- Número de línea de tratamiento con Radium-223,
- Número de ciclos de Radium previos,
- Fecha de inicio y fin de Radium-223,
- ECOG al inicio y fin de Radium (para evaluar beneficio clínico),
- Antecedentes de patología hepática (sí/no),
- Diabetes (sí/no),
- Hemiplejía (sí/no),
- Patología renal (sí/no),
- Neoplasia distinta de carcinoma prostático (sí/no),
- Antecedentes de leucemia o linfoma (sí/no),
- Dolor previo al uso de Radium (sí/no),
- Fosfatasa alcalina (valor UI/L),
- LDH (valor U/L),
- PSA (valor ng/mL),
- Hemoglobina (valor ng/mL),

- Neutrófilos (valor/ μ L), para calcular el índice neutrófilos/linfocitos en ambas variables se llevó a cabo una transformación logarítmica.
- Linfocitos (valor/ μ L) y albúmina (g/L) previos y durante el uso de Radium,
- Trasfusión de sangre previa a Radium (sí/no) y fecha de la misma,
- Número de metástasis extra-axiales esqueléticas previas al uso de Radium,
- Presencia de adenopatías tumorales (sí/no),
- Número de ciclos de Radium,
- Respuesta bioquímica (sí/no),
- Respuesta por imagen (sí/no),
- Respuesta clínica (se busca evaluar beneficio clínico y contempla mejoría del dolor),
- Discontinuación del tratamiento (sí/no),
- Progresión clínica (sí/no),
- Progresión bioquímica (sí/no),
- PSA antes de siguiente línea de tratamiento (ng/mL),
- Fecha de este PSA,
- Presencia de fractura patológica (sí/no),
- Eventos relacionados con el esqueleto (sí/no),
- Tipo de eventos relacionados con el esqueleto (EREs),
- Fecha del mismo,
- Uso de bifosfonatos (sí/no) y denosumab (sí/no) con fecha de inicio y fin,
- Presencia de trombocitopenia (grado máximo, escala CTCAE),
- Presencia de diarrea (grado máximo, escala CTCAE),
- Estado actual (vivo o muerto),
- Fecha de última visita y fecha de éxitos.

El valor de significación estadística se estableció en $P < 0,05$.

1.16.3 Centros participantes

Se contó con la participación de 6 centros distribuidos por todo el territorio gallego.

Tabla 10. Centros y autores.

Centro	Investigadores
Complejo Hospitalario Univ. de Santiago de Compostela (CHUS)	Urbano Anido
Hospital Univ Lucus Augusti (HULA)	Sergio Vázquez / Natalia Fernández
Complejo Hospitalario Univ. de Vigo (CHUVI)	Gerardo Huidobro
Complejo Hospitalario Univ. de Ourense (CHOU)	Ovidio Fernández
Complejo Hospitalario Univ. de Pontevedra (CHOP)	Lidia Vázquez
Centro Oncológico de Galicia (COG)	Ana Medina
Hospital POVISA	Lucía Santomé

1.16.4 Seguridad y Efectos adversos

Tal y como consta en la legislación vigente, bajo la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre de 2009, es obligación del promotor del estudio comunicar las sospechas de reacciones adversas graves que se observen con el fármaco que se estudia al punto de contacto designado

por el órgano competente en materia de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que comunicó el caso en el plazo máximo de 15 días naturales desde que se tuvo conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Asimismo, es obligación de los profesionales sanitarios que actúen como investigadores en los centros participantes en el estudio, notificar al promotor los Acontecimientos Adversos Graves (AAG), relacionados o no con el tratamiento del estudio, según se establece en el protocolo.

Para ello, el investigador notificó de forma inmediata al promotor del estudio, los acontecimientos adversos graves o inesperados ocurridos en los pacientes del estudio. En caso de sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas, el promotor, notificó al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de dicha Comunidad Autónoma donde ejercía su actividad profesional el profesional sanitario que comunicó el caso, y simultáneamente a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS, en un plazo máximo de 15 días naturales, a contar desde que tenga conocimiento del caso, sin que esto interfiriera en su posible notificación mediante Tarjeta Amarilla.

El investigador debió comunicar cualquier sospecha de reacción adversa grave a las autoridades competentes en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma, independientemente de su comunicación al promotor.

Una reacción adversa grave a un fármaco es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano y;

- Ocasione la muerte;
- De riesgo vital;
- Requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente;
- Resulta en una discapacidad /incapacidad persistente o significativa;
- Resulta en una anomalía /defecto congénito

A efectos de su notificación, se trataron también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideraron importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplieran los criterios anteriores, como las que pusieron en riesgo al paciente o requirieron una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores.

El grado del acontecimiento adverso se codificó de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad para acontecimientos graves del instituto nacional del cáncer (sistema puntuación CTCAE versión 4.0 – Apéndice 1.9). Se registró la peor puntuación de toxicidad

Notificación de Acontecimientos Adversos Graves a las autoridades sanitarias.

En caso de que el acontecimiento adverso cumpliera los criterios de Acontecimiento Adverso Grave, relacionado o inesperado, el monitor del estudio lo notificó de forma expeditiva a las autoridades oportunas cumpliendo con la legislación vigente.

1.16.5 Aspectos éticos y control de calidad

Este estudio pasó la evaluación del comité autonómico de ética de la investigación de Galicia en 08-05-2018.

El estudio se rigió por los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Se mantuvieron siempre los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad y se siguió en todo momento la legislación nacional aplicable en materia de protección de datos. El derecho a la confidencialidad del paciente es fundamental. La identidad del paciente en los documentos del estudio está codificada y las personas autorizadas, el promotor y el monitor del estudio, y el equipo investigador de cada centro, tienen acceso a detalles personales que pudieran identificar al paciente si los procedimientos de verificación de datos lo requiriesen. Los códigos de los pacientes en el estudio fueron asignados por el promotor del estudio a través del monitor, y se crearon asignando un primer número de dos dígitos identificativo de cada centro, seguido de otros dos dígitos asociados al paciente en el estudio, que será asignado de manera correlativa a la inclusión del paciente en el mismo. Estos códigos están custodiados por el promotor y monitor del estudio. Los detalles personales que pudieran identificar al paciente serán siempre confidenciales.

El promotor se comprometió a seguir el desarrollo del estudio cumpliendo con los requisitos de la legislación aplicable a la investigación clínica y estudios Post-autorización, cumpliendo para ello con las exigencias contempladas en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y la Orden SAS/3470/2009.



RESULTADOS**1.17 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

Entre septiembre de 2018 y septiembre de 2019 se reclutaron 85 pacientes tratados con Radium dentro de la práctica clínica habitual. La mayor parte de los pacientes fueron tratados en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (35 pacientes, 41,2%). La distribución por hospitales fue la siguiente.

Ilustración 7. Número de pacientes por hospital.

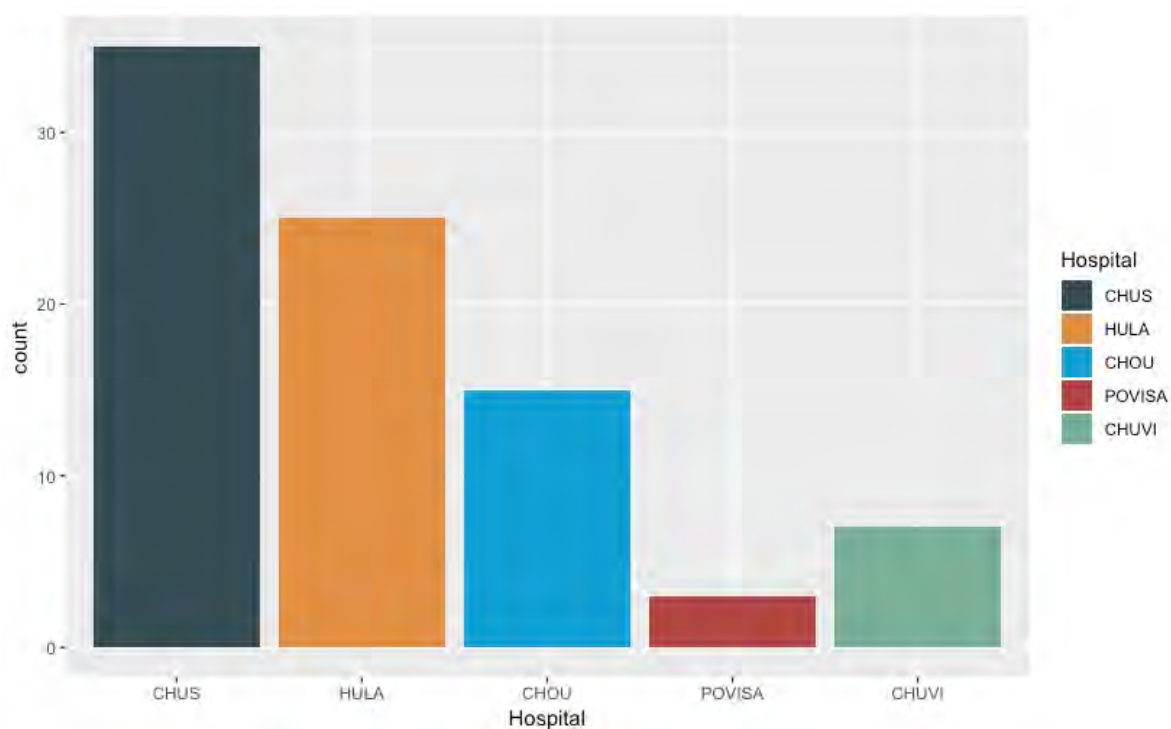
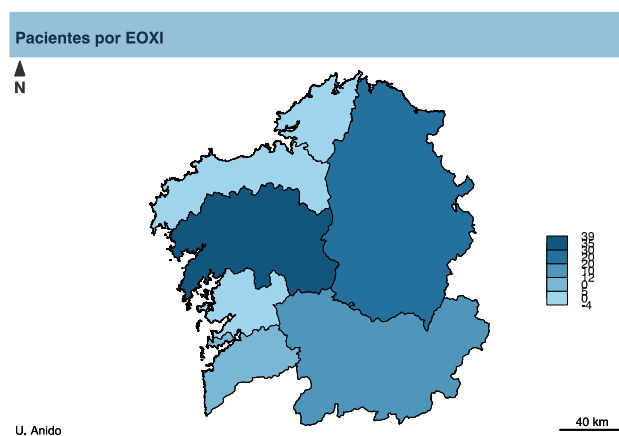


Ilustración 8. Mapa de Galicia con pacientes por área sanitaria.



La mediana de edad de los pacientes fue de 68 años con un rango entre los 42 y los 87 años. El 54,2% de los pacientes presentaron tumores con Gleason score <7 y estadio IV al diagnóstico 51,4%. La mediana de tiempo hasta la resistencia a castración de estos pacientes fue de 28,8 meses, con una menor mediana de tiempo hasta el desarrollo de metástasis de 23,25 meses como era de esperar. El tipo de progresión más frecuente en el momento de resistencia a la castración fue la radiográfica en un 42,9%. El 89,4% de los pacientes recibieron terapia de deprivación androgénica continua y en el 84,6% de los pacientes fue un bloqueo androgénico completo con análogo de LHRH y antiandrógeno combinados.

Un 3,6% de los pacientes presentaban algún tipo de insuficiencia hepática, y un 2,4% de los pacientes presentaban insuficiencia renal. La Diabetes Mellitus estuvo presente en un 21,4% de los pacientes y hasta un 10,4% de los pacientes había participado previamente en un ensayo clínico.

El 79,3% de los pacientes presentaban un ECOG-PS de 1 al inicio del tratamiento con Radium. Y en cuanto a las metástasis óseas, un 49,3% de los pacientes no presentó metástasis óseas extra-axiales, mientras que un 10,9% presentó 5 o más metástasis óseas extra-axiales. Un 29,6% de los pacientes presentaron adenopatías (siempre menores de 3 centímetros).

Uno de los pacientes presentó una compresión medular previa al inicio del tratamiento con Radium (al diagnóstico).

Tabla 11. Características de los pacientes.

Variable	N=85 (%)
Hospital	
CHUS	35 (41.2%)
HULA	25 (29.4%)
CHOU	15 (17.6%)
POVISA	3 (3.5%)
CHUVI	7 (8.2%)
Gleason score	
<7	45 (54.2%)
≥7	38 (45.8%)

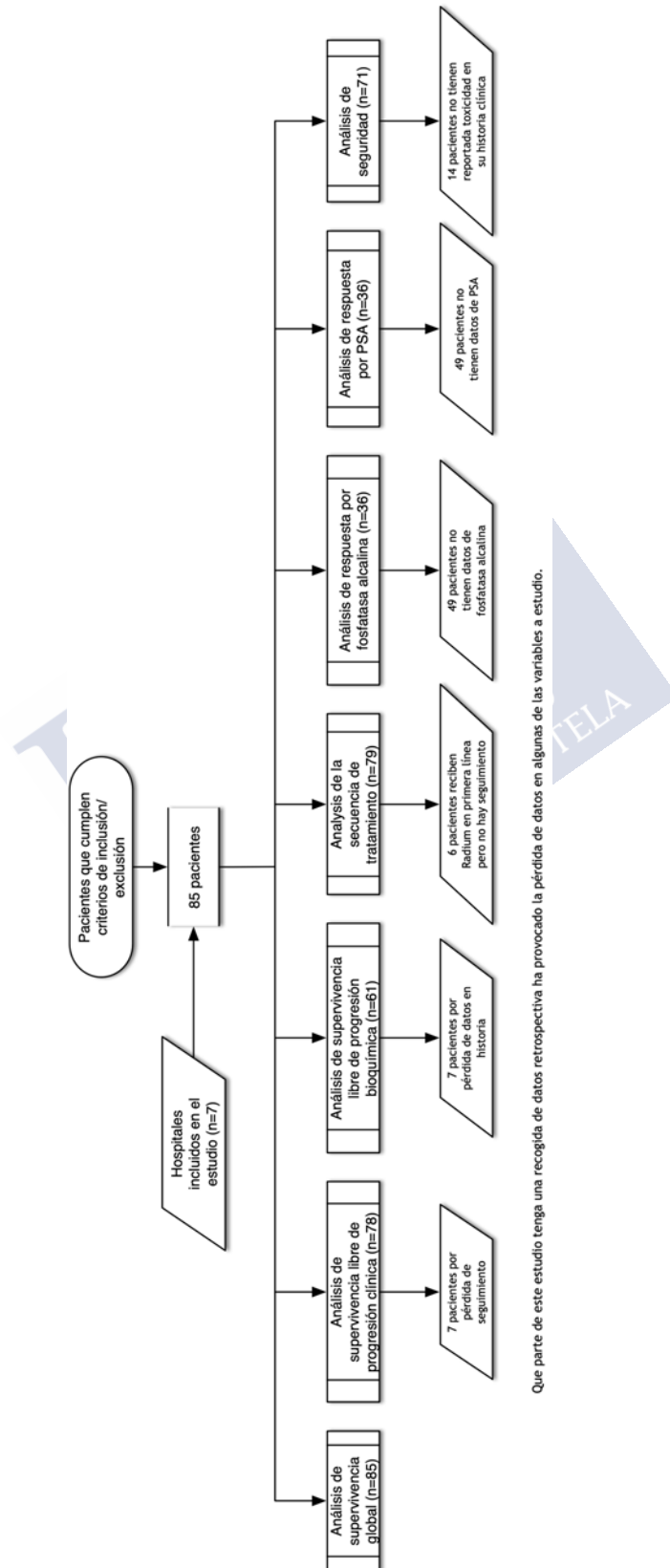
Desconocido	2
Estadio al diagnóstico	
Estadio I	1 (1.17%)
Estadio II	10 (15.29%)
Estadio III	23 (27.05%)
Estadio IV	36 (42.35%)
Desconocido	15 (17.64%)
Tipo de progresión en CPRC	
Bioquímica	23 (27.05%)
Radiográfica	36 (42.35%)
Bioquímica y radiográfica	25 (29.41%)
Desconocida	1 (1.17%)
Tipo de TDA	
Ninguna	1 (1.2%)
TDA continua	76 (89.4%)
TDA intermitente	7 (8.2%)
Desconocido	1 (1.2%)
TDA máxima (aLRRH+AA)	66 (84.6%)
Enfermedad hepática	3 (3.6%)
Diabetes Mellitus	18 (21.4%)
Enfermedad renal crónica	2 (2.4%)
Neoplasia	1 (1.2%)
Docetaxel en CPSH	6 (7.7%)
Ensayo clínico	8 (10.4%)
Docetaxel en CPRC	60 (68.3%)
Primera línea	34 (56.7%)
Segunda línea	17 (28.3%)
Tercera línea	9 (15.0%)
Cabazitaxel	29 (34.5%)
Primera línea (ensayo clínico)	2 (8.0%)
Segunda línea	10 (40.0%)
Tercera línea	4 (16.0%)
Cuarta línea	9 (36.0%)
Abiraterona	39 (46.4%)
Primera línea	1 (18.0%)
Segunda línea	7 (20.6%)
Tercera línea	6 (17.6%)
Cuarta línea	3 (8.8%)
Enzalutamida	38 (45.2%)
Primera línea	20 (57.1%)
Segunda línea	7 (20.0%)
Tercera línea	3 (8.6%)
Cuarta línea	4 (11.4%)
Quinta línea	5 (2.9%)
Radium	85 (100%)
Primera línea	9 (12.2%)
Segunda línea	32 (43.2%)
Tercera línea	21 (28.4%)
Cuarta línea o siguientes	30 (16.4%)
ECOG al inicio de Radium	
0	12 (14.11%)
1	63 (74.11%)
2	4 (4.70%)
Desconocido	6 (7.05%)
Número de ciclos de Radium	
1	7 (8.23%)
2	8 (9.41%)
3	5 (5.88%)
4	6 (7.05%)
5	6 (7.05%)
6	48 (60.8%)
Desconocido	5 (5.88%)
Fosfatasa alcalina (mediana, IU/L)	180.0

LDH previa (mediana, U/L)	420.0
Hemoglobina (mediana, mg/dL)	12.05
Transfusión de hematíes	11 (13.3%)
PSA inicia de Radium (mediana, ng/mL)	62.82
<hr/>	
Número de metástasis óseas no axiales	
0	36 (42.35%)
1	8 (9.41%)
2	9 (10.58%)
3	6 (7.05%)
4	3 (3.52%)
5 o más	11 (12.93%)
Desconocido	12 (14.11%)
<hr/>	
Presencia de adenopatías	24 (29.6%)
Docetaxel antes de Radium	62 (75.6%)
<hr/>	



1.17.1 Flujo grama de pacientes en cada análisis y pérdidas

Ilustración 9. Diagrama CONSORT



1.18 CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS

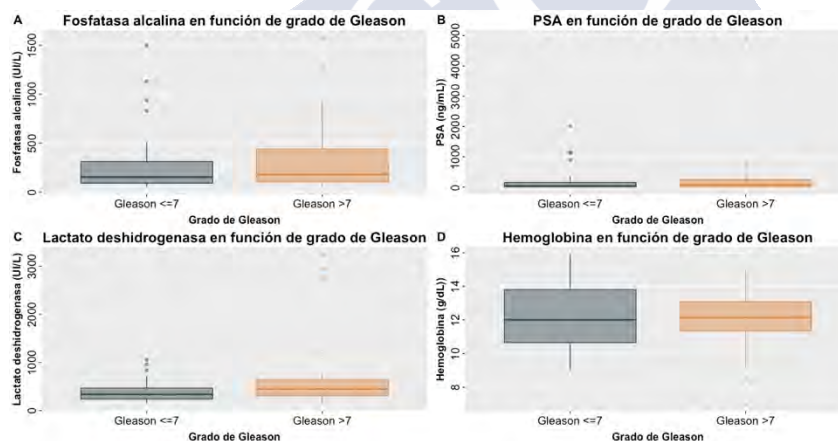
La mediana de PSA previo al inicio del tratamiento con Radium fue de 62,82 ng/mL, con un rango entre 0,06 ng/mL y 4.936,36 ng/mL. La mediana de hemoglobina previa al inicio del tratamiento con Radium fue 12,15 g/dL. Hubo un 13,3% de pacientes que precisaron transfusión de hemoderivados previa al inicio de Radium. Las medianas de LDH y FA previas al inicio del tratamiento con Radium fueron 420 U/L y 80 UI/L respectivamente. El resto de los parámetros analíticos basales estuvieron dentro de los parámetros de la normalidad.

Tabla 12. Medianas de PSA, Hemoglobina y Fosfatasa alcalina.

Variable	Mediana	IC95%
PSA basal	62,82 ng/mL	66,91 - 159,72
Hemoglobina	12,15 g/dL	11,70 - 12,60
Fosfatasa alcalina	180 UI/L	175 - 312

El grado de Gleason no diferenció grupos de pacientes con niveles de fosfatasa alcalina (A), PSA (B), lactato deshidrogenasa (C) o hemoglobina (D).

Ilustración 10. Diagrama de cajas de Fosfatasa alcalina, PSA, Lactato deshidrogenasa y Hemoglobina en función del grado de Gleason.

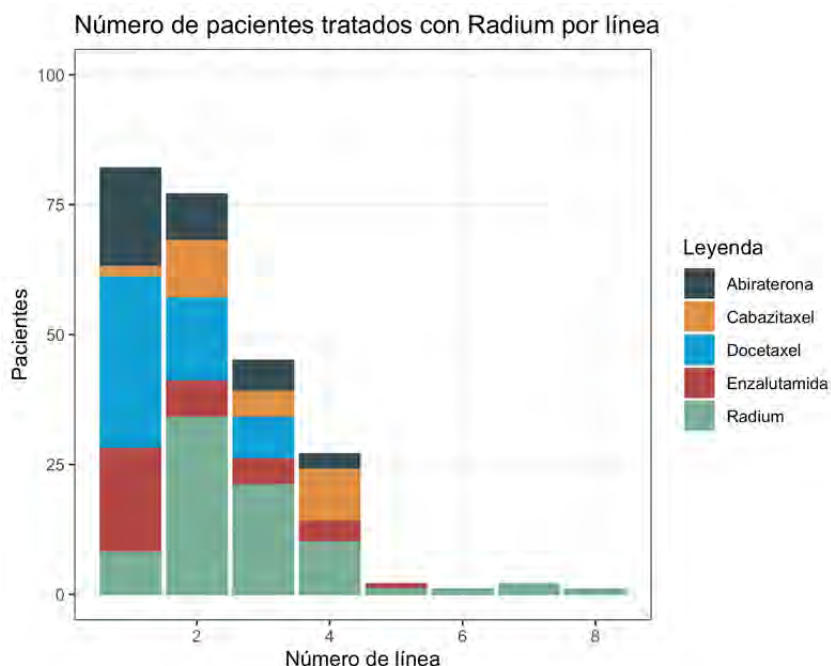


1.19 EFICACIA

1.19.1 Tratamiento con Radium

Todos los pacientes recibieron tratamiento con Radium dentro de indicación y práctica clínica habitual, si bien la ficha técnica de Radium varió durante la realización de este estudio. El 60,8% de los pacientes completaron los 6 ciclos de tratamiento con Radium, pero un 24,1% de los pacientes no pasó de los 3 ciclos de tratamiento. La mayoría de los tratamientos con Radium se administraron en segunda o tercera línea (71,6%), pero hubo pacientes que se trataron incluso en octava línea.

Ilustración 9. Número de pacientes tratados con Radium por línea.



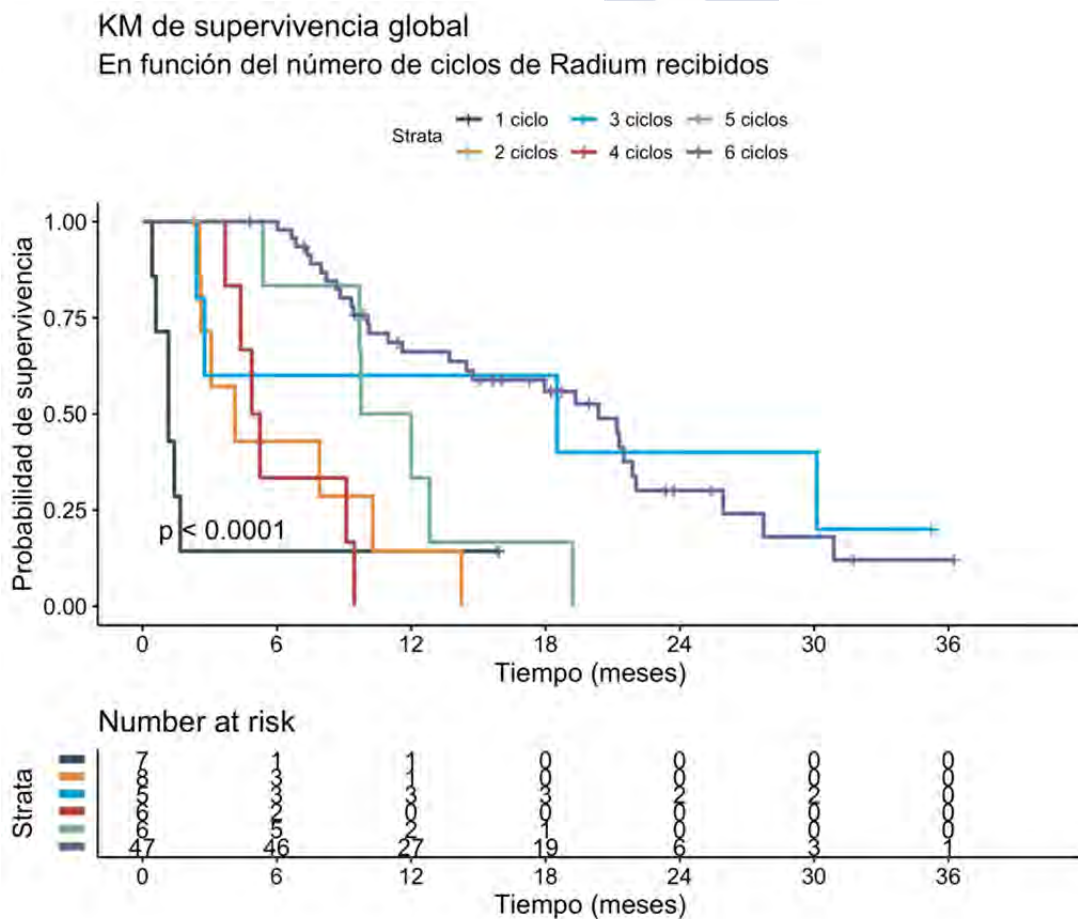
El tratamiento más administrado a los pacientes además de Radium fue docetaxel en un 68,3%, siendo en un 56,7% en primera línea y de estos a 6 pacientes en enfermedad hormononaïve. En cuanto a los tratamientos hormonales: abiraterona, enzalutamida los recibieron un 46,4% y un 45,2% de los pacientes respectivamente, siendo en primera línea lo más frecuente en ambos con un 18% y 20% respectivamente. Hubo tres pacientes que recibieron Radium como único tratamiento. El resto de los pacientes que recibieron Radium en primera línea, posteriormente recibieron: abiraterona (3 pacientes), enzalutamida (2 pacientes), cabazitaxel (2 pacientes) y docetaxel (2 pacientes).

Como en otras publicaciones los pacientes que reciben los 6 ciclos de tratamiento con Radium van mejor que los que no ($p=0,0001$, HR 0,75 IC95% 0,65 – 0,87; ilustración 15, con una mediana de supervivencia de 20,36 meses (IC95% 13,71 – 25,9 meses), a pesar de que en la curva los pacientes con 3 ciclos tienen una mediana de 30,12 meses (IC95% 2,77 – NA). Esto se puede explicar porque solo son 5 pacientes de los que 1 se para por toxicidad y los otros 4 por progresión, pero se rescatan con otros tratamientos que aumentan la supervivencia.

Tabla 13. Número de pacientes por línea y fármaco.

	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea	6ª línea	7ª línea	8ª línea
Abiraterona	20 (51,30%)	8 (20,50%)	7 (17,90%)	4 (10,30%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Enzalutamida	20 (52,60%)	8 (21,10%)	5 (13,20%)	4 (10,50%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Docetaxel	34 (56,70%)	17 (28,30%)	9 (15,00%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Radium	9 (10,60%)	34 (40,00%)	27 (31,80%)	10 (11,08%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)
Cabazitaxel	1 (3,40%)	12 (41,40%)	4 (13,80%)	12 (41,40%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

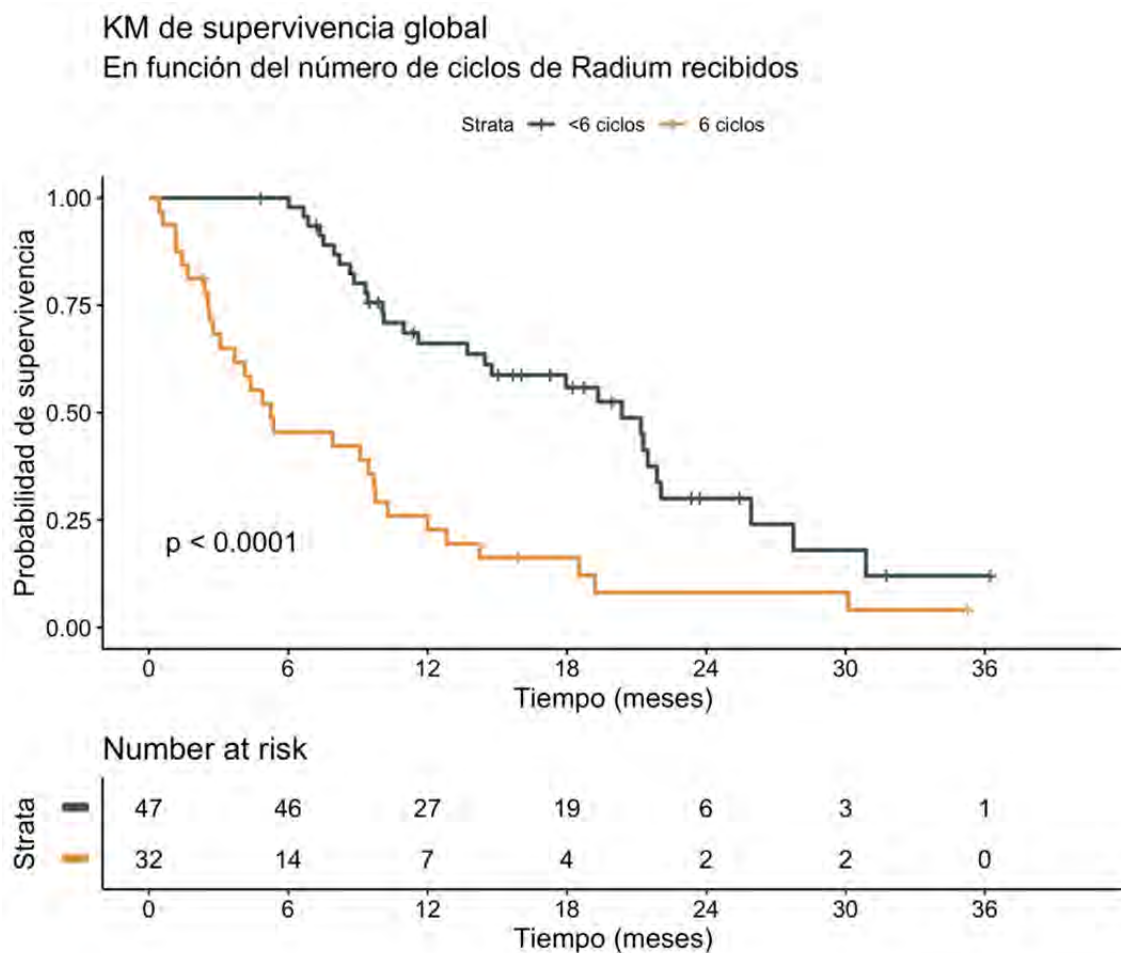
Ilustración 11. Curva de supervivencia global en función del número de ciclos de Radium recibidos.



Esta diferencia entre los que completan el tratamiento con Radium y los que no en supervivencia se ve mejor cuando agrupamos entre los que completan los 6 ciclos de tratamiento y los que no, donde observamos una clara diferencia en supervivencia global con

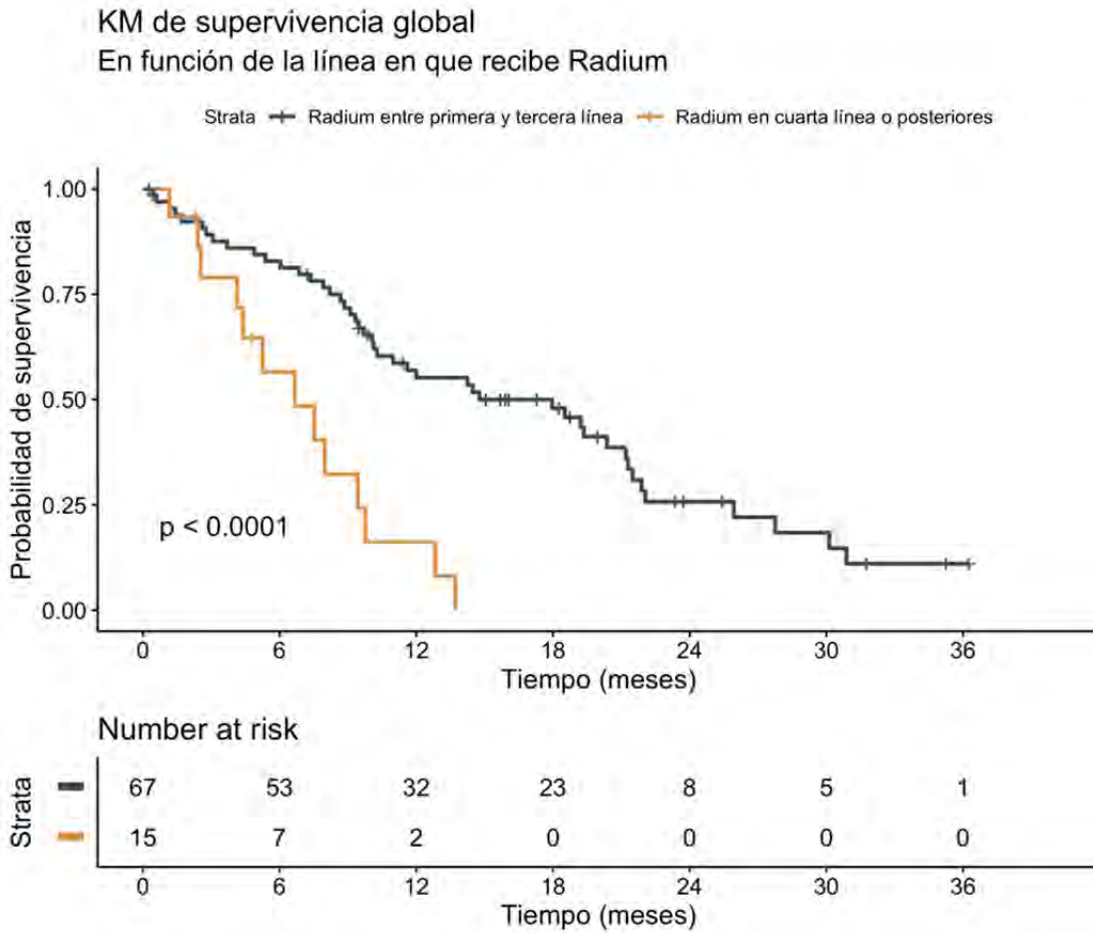
una mediana de 20,36 meses (IC95% 14,47 – 25,90) para los que completan el tratamiento contra 5,24 meses (IC95% 3,69 – 10,30) para los que no, con un HR de 3,09 (IC95% 1,83 – 5,22) para los pacientes que no completaron el tratamiento. (ilustración 16).

Ilustración 12. Curva de supervivencia global en función del número de ciclos recibidos (6 o menos).



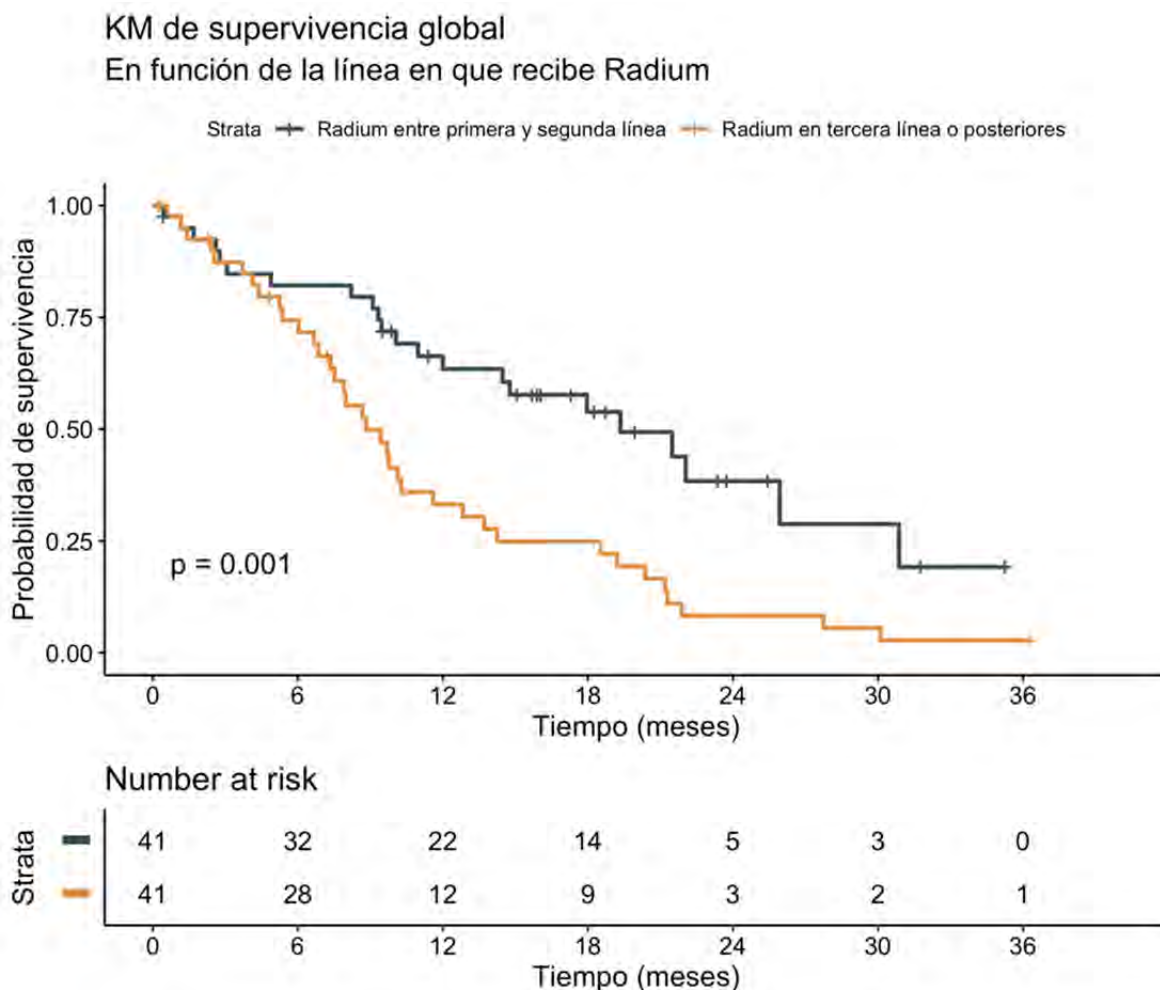
Si comparamos los pacientes que reciben Radium en primera, segunda o tercera línea contra los que lo reciben en líneas posteriores, hay una diferencia claramente significativa a favor de tratamiento con Radium en líneas precoces ($p < 0,0001$, ilustración 17).

Ilustración 13. Curva de supervivencia global en función de la línea en que reciben Radium (1ª-3ª o posteriores).



Esta diferencia se mantiene cuando la comparación es entre primera-segunda línea y líneas posteriores ($p=0,001$, ilustración 18).

Ilustración 14. Curva de supervivencia global en función de la línea en que reciben Radium (1ª-2ª o posteriores).



Y si comparamos entre primera, segunda o tercera línea, también se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,033$, ilustración 18) con mejores resultados para los pacientes tratados en segunda línea, con una mediana de 21,48 meses (IC95% 14,76 – NA meses). Esto quizá sea debido a que los pacientes tratados en primera línea no eran buenos candidatos a otros tratamientos y eso de por sí los hace pacientes de peor pronóstico, por otro lado, los de tercera línea como en todos los tratamientos tienen peores resultados. Esto se ve más marcado si añadimos una cuarta curva con los pacientes que recibieron Radium en cuarta línea que todavía van peor que los anteriores ($p=0,00028$, ilustración 19).

Ilustración 15. Curva de supervivencia global en función de la línea en que reciben Radium (1ª versus 2ª versus posteriores).

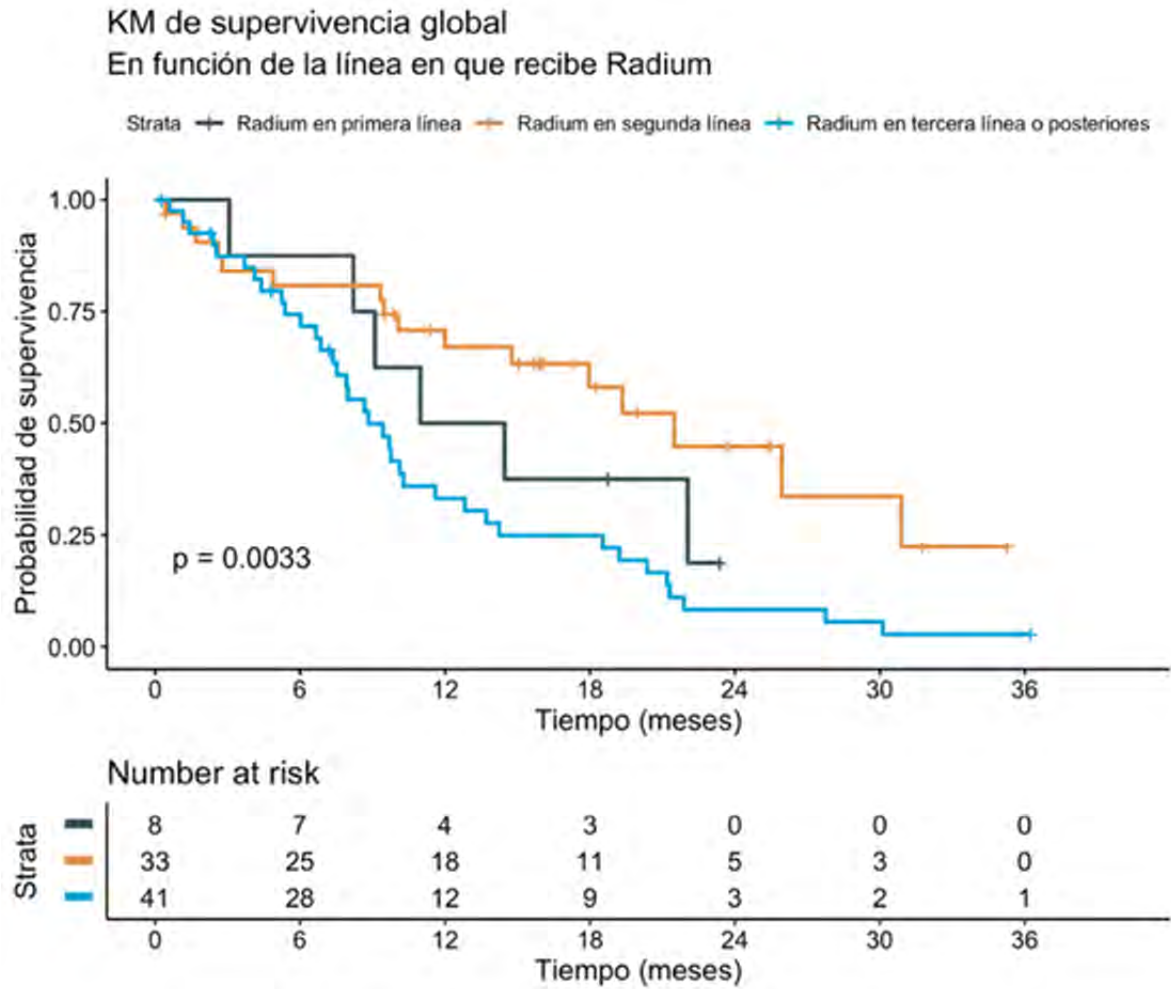
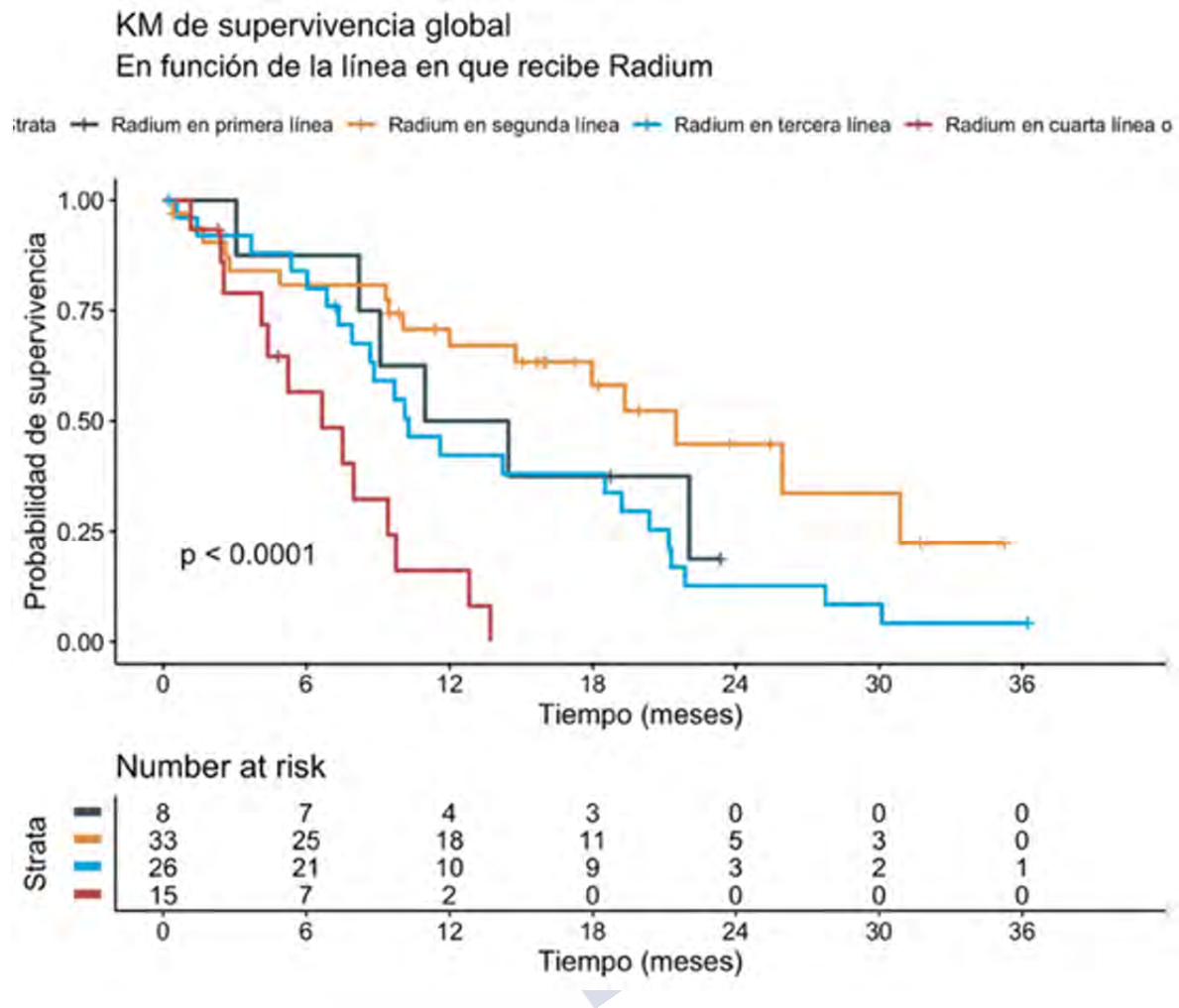
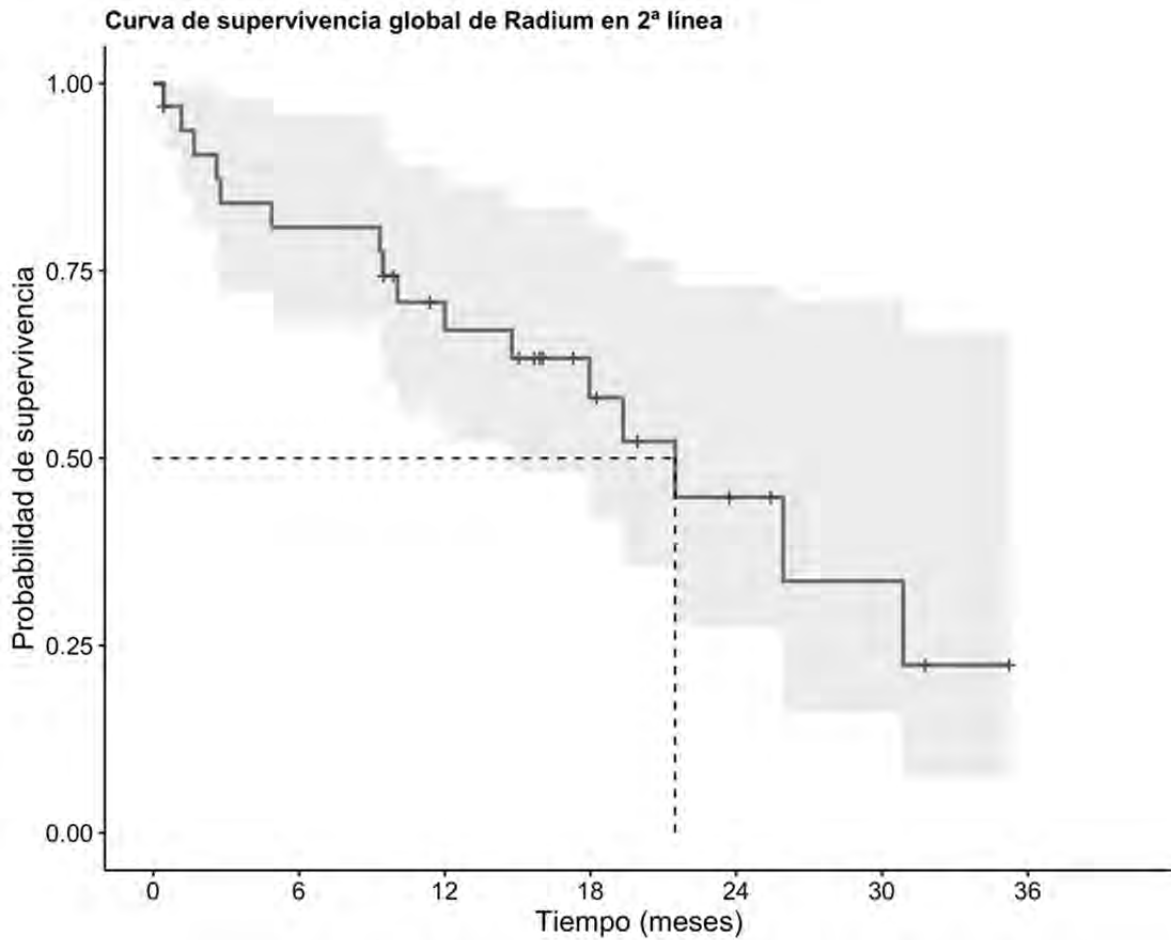


Ilustración 16. Curva de supervivencia global en función de la línea en que recibieron Radium (1ª versus 2ª versus 3ª versus posteriores).



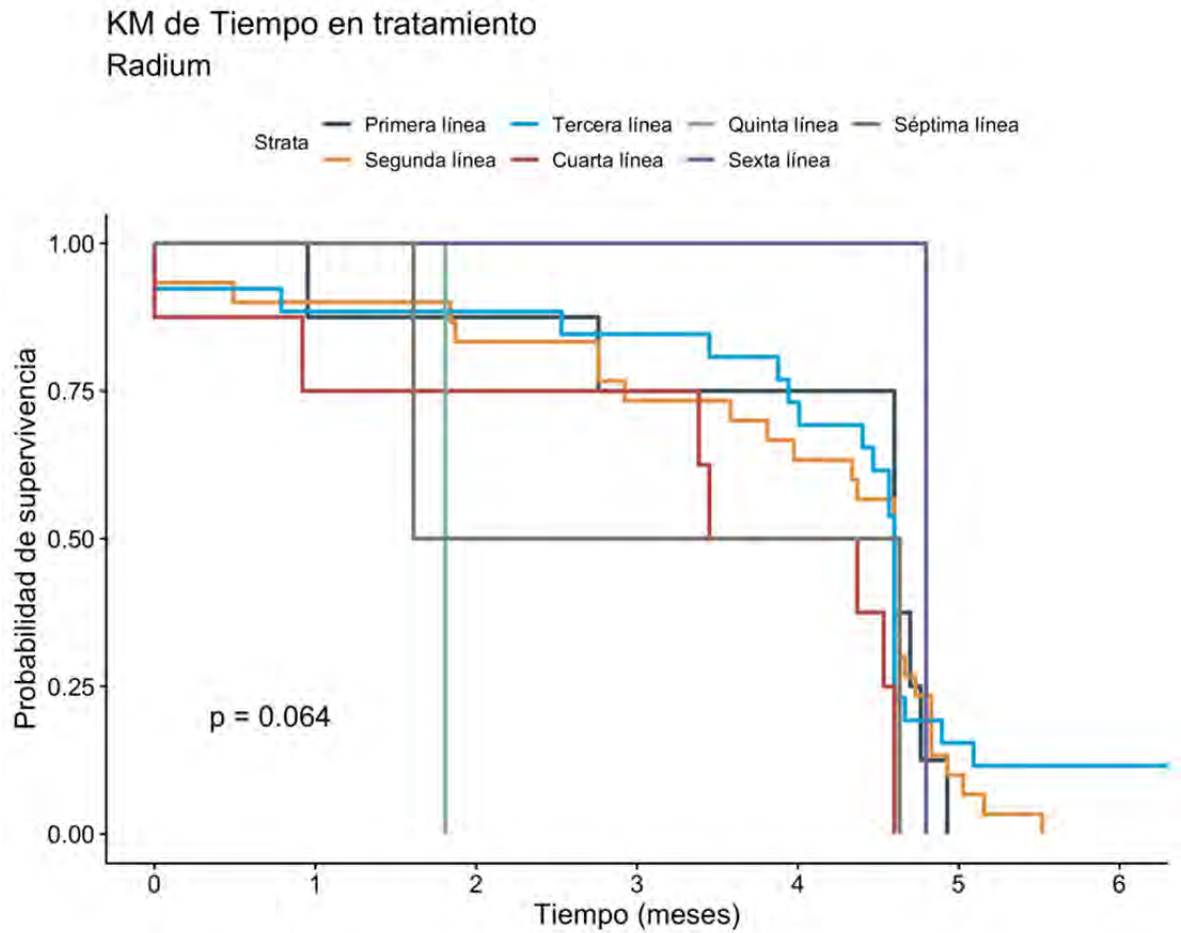
Por otro lado, Los pacientes que reciben Radium en segunda línea (n=33) presentan una mediana de supervivencia global de 21,48 meses (IC95% 14,76 – NA), bastante superior a la mediana de supervivencia global con 16 eventos de 33 posibles, lo que significa que el resto de los pacientes están censurados y continúan vivos en el momento del análisis, y la mayoría con más de 12 meses de seguimiento (ilustración 21).

Ilustración 17. Curva de supervivencia global para Radium en 2ª línea.



La duración del tratamiento con Radium hasta la siguiente línea no muestra diferencias entre los pacientes tratados en cualquier línea ($p=0,064$, ilustración 21), si bien entre la primera y la tercera línea los pacientes tienen la misma mediana de tiempo a progresión mientras que en líneas posteriores esa mediana baja, sobre todo a partir de 4 línea (aunque la muestra de pacientes a partir de cuarta línea también es muy baja y de estos resultados no se puede sacar ninguna conclusión).

Ilustración 18. Duración de la respuesta en función del número de línea de Radium.



1.19.2 Supervivencia

La mediana de supervivencia en los pacientes de esta serie fue de 11,99 meses (IC95% 9,46 – 19,21 meses), con una supervivencia a 12 meses desde el inicio de Radium de 48,60% (IC95% 38,49 – 61,40 meses) y del 21,33% (IC95% 12,88 – 35,30 meses) a los 24 meses.

Ilustración 19. Curva de supervivencia global.

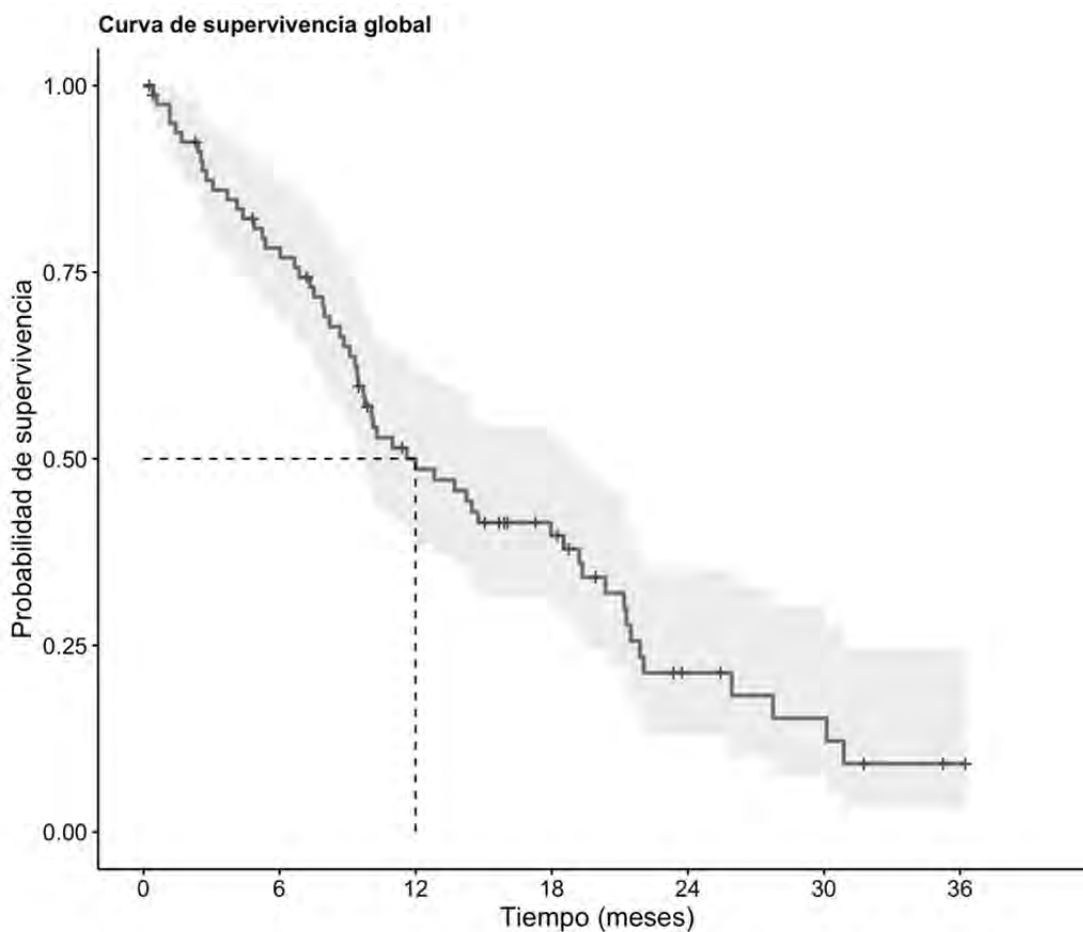


Tabla 14. Medianas de supervivencia.

Tiempo	Supervivencia	IC95%
12 meses	48,60%	38,49 - 61,40
24 meses	21,33%	12,88 - 35,30
36 meses	9,14%	3,34 - 24,70

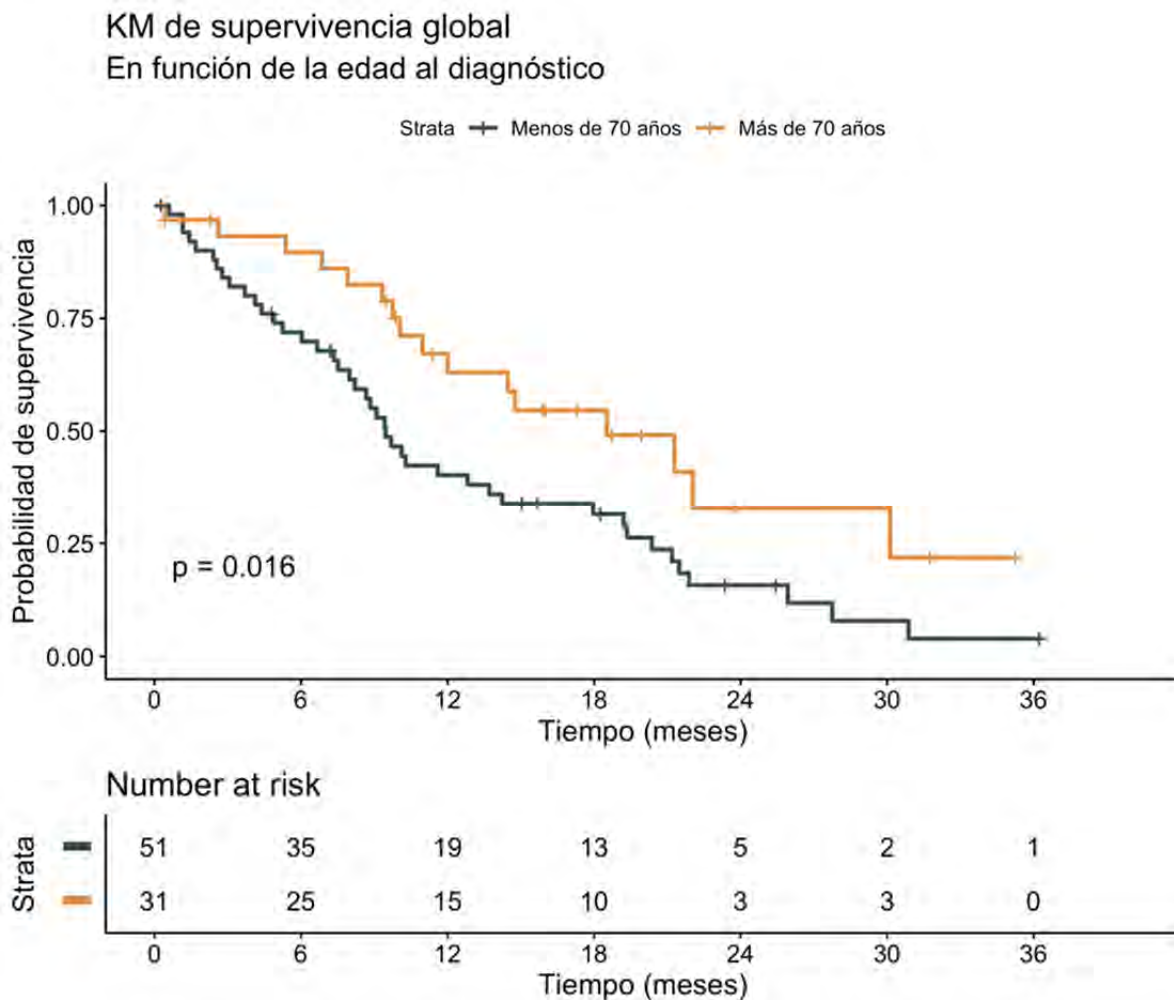
Si tenemos en cuenta solo la mortalidad causada por el cáncer de próstata (mortalidad cáncer-específica) la mediana de supervivencia baja a los 9,46 meses (IC95% 8,20 – 12,8), siendo de 6,03 meses para la muerte por otras causas (IC95% 4,88 – NA), teniendo en cuenta que para este análisis hay solo datos de 56 pacientes (en la variable: causa de la muerte).

1.19.3 Análisis univariante de la supervivencia

1.19.3.1 Características basales

Hubo diferencias en cuanto a supervivencia global entre pacientes mayores o menores a 70 años ($p=0,016$, ilustración 24) con una mediana de 18,52 meses para los pacientes mayores de 70 años (IC95% 11,99 meses – NA), comparado con 9,46 meses (IC95% 7,97 – 18 meses) para los pacientes de 70 o menos años.

Ilustración 20. Curva de supervivencia global para grupos de edad.



Pero no hubo diferencias entre pacientes con Gleason ≤ 7 o >7 ($p=0,99$, ilustración 25). El estadio al diagnóstico es un factor pronóstico que sí mostró diferencias ($p=0,0021$, ilustración 26) con un mayor beneficio en estadios III (mediana 19,34 meses, IC95% 8,20 – NA) que probablemente se deba a algún sesgo o factor de confusión por el que no se haya ajustado, o simplemente a que estos pacientes tengan una menor carga de enfermedad.

Ilustración 21. Curva de supervivencia global en función del grado de Gleason.

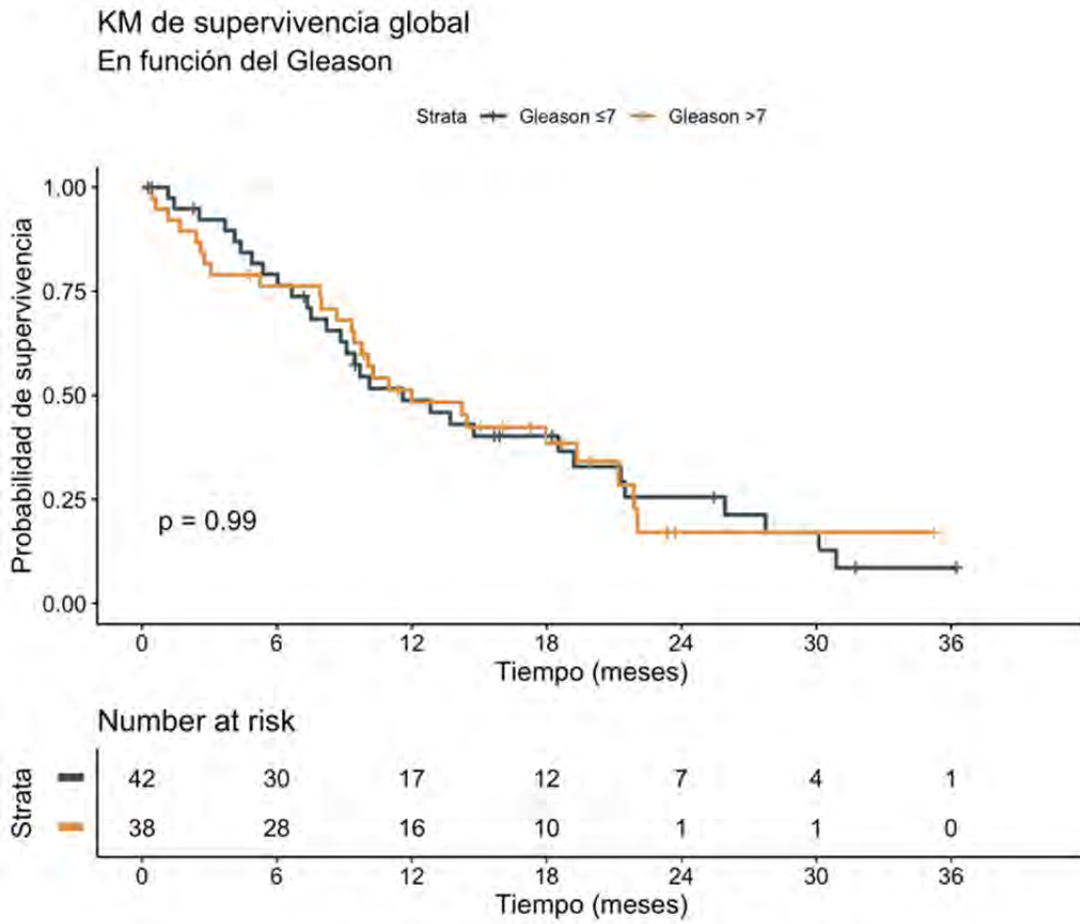
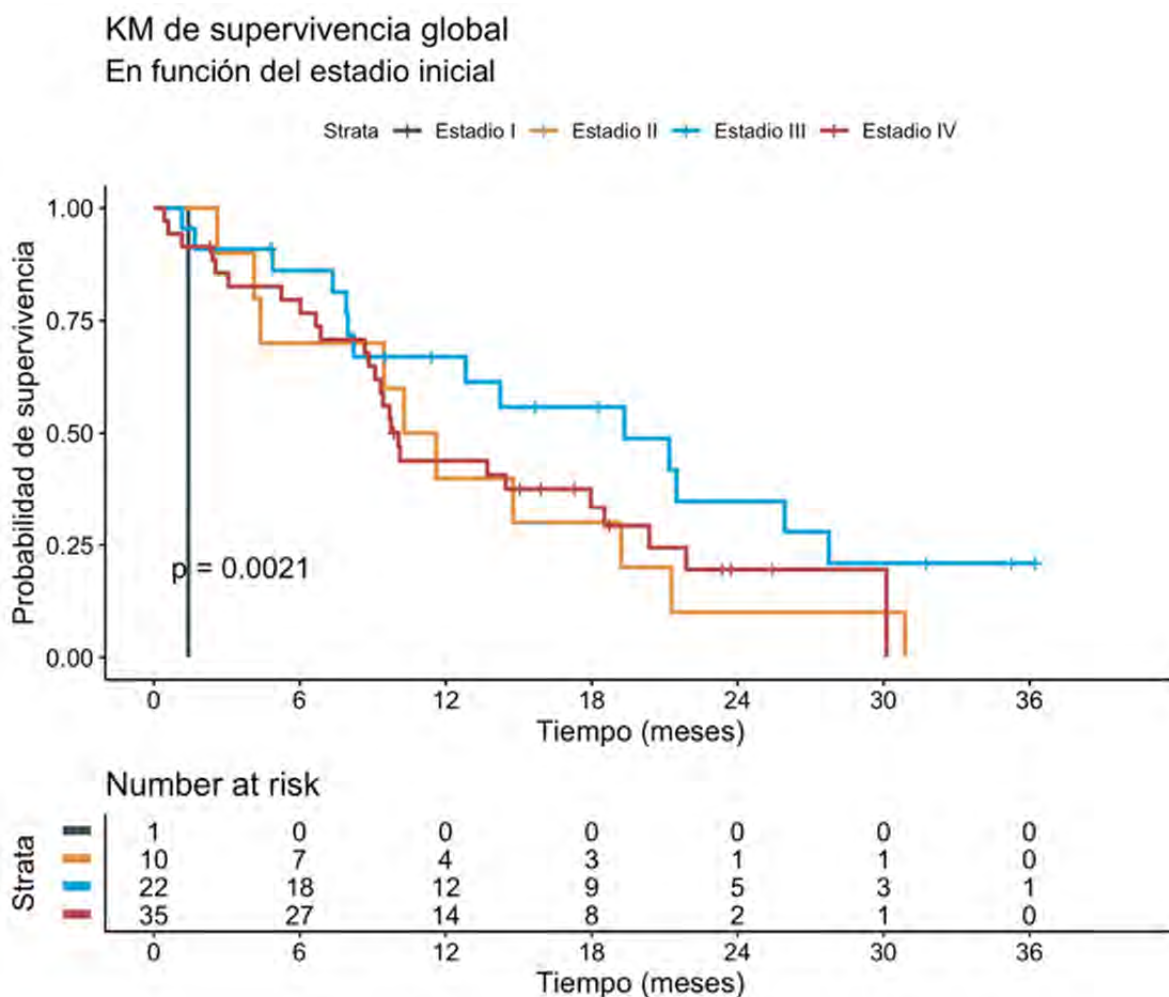


Ilustración 22. Curva de supervivencia global en función del estadio TNM.



No hubo diferencias entre pacientes con insuficiencia hepática ($p=0,79$, ilustración 26), Diabetes Mellitus ($p=0,33$, ilustración 27) o en función del ECOG-PS al inicio del tratamiento con Radium ($p=0,12$, ilustración 28). Tampoco hubo diferencias entre los pacientes que presentaban adenopatías patológicas o no ($p=0,97$, ilustración 29).

Ilustración 23. Curva de supervivencia global en función de si existía patología hepática previa.

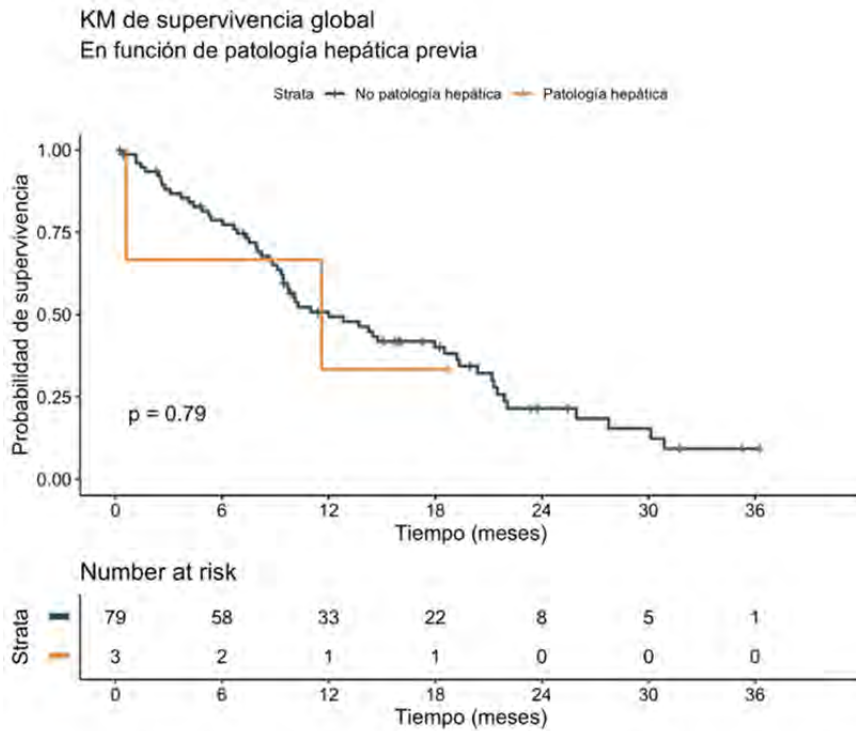


Ilustración 24. Curva de supervivencia global en función de si existía Diabetes Mellitus previamente.

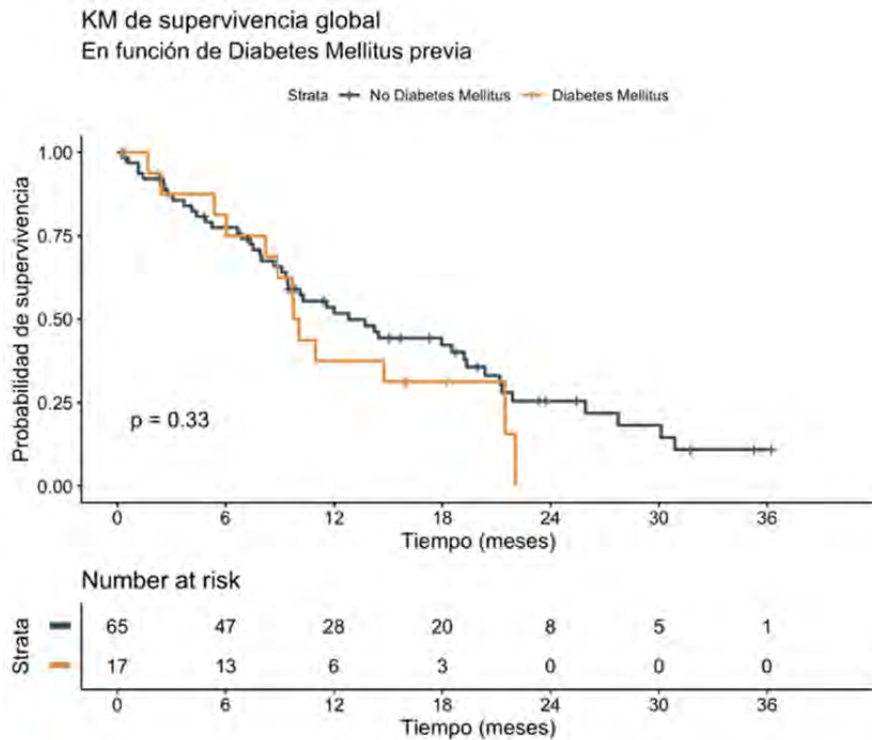


Ilustración 25. Curva de supervivencia global en función del ECOG al inicio de Radium.

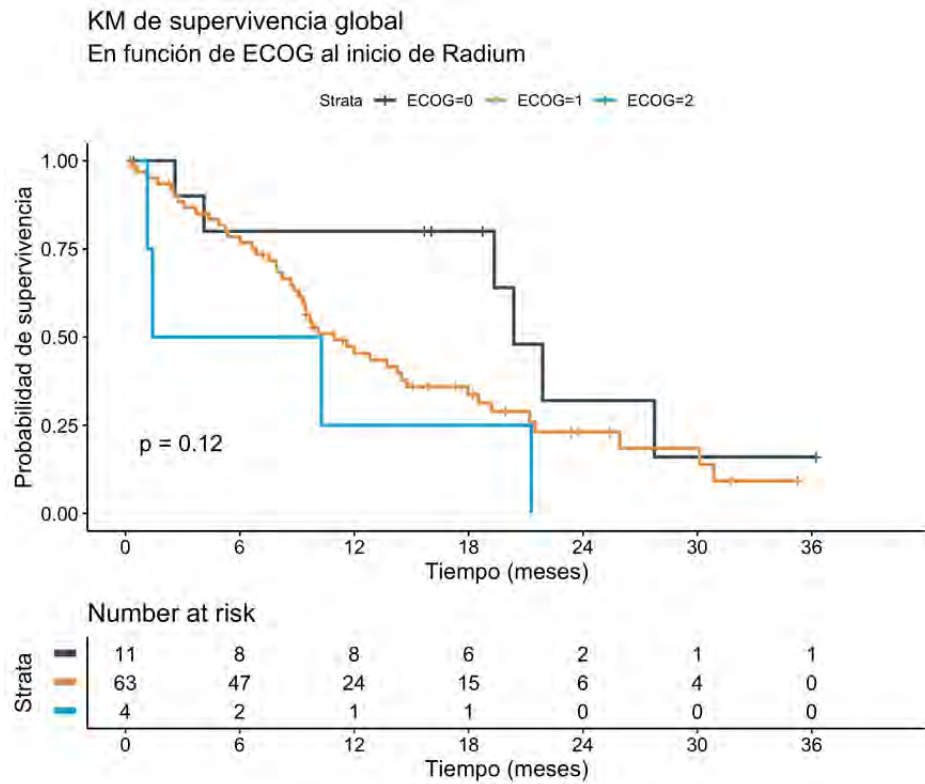
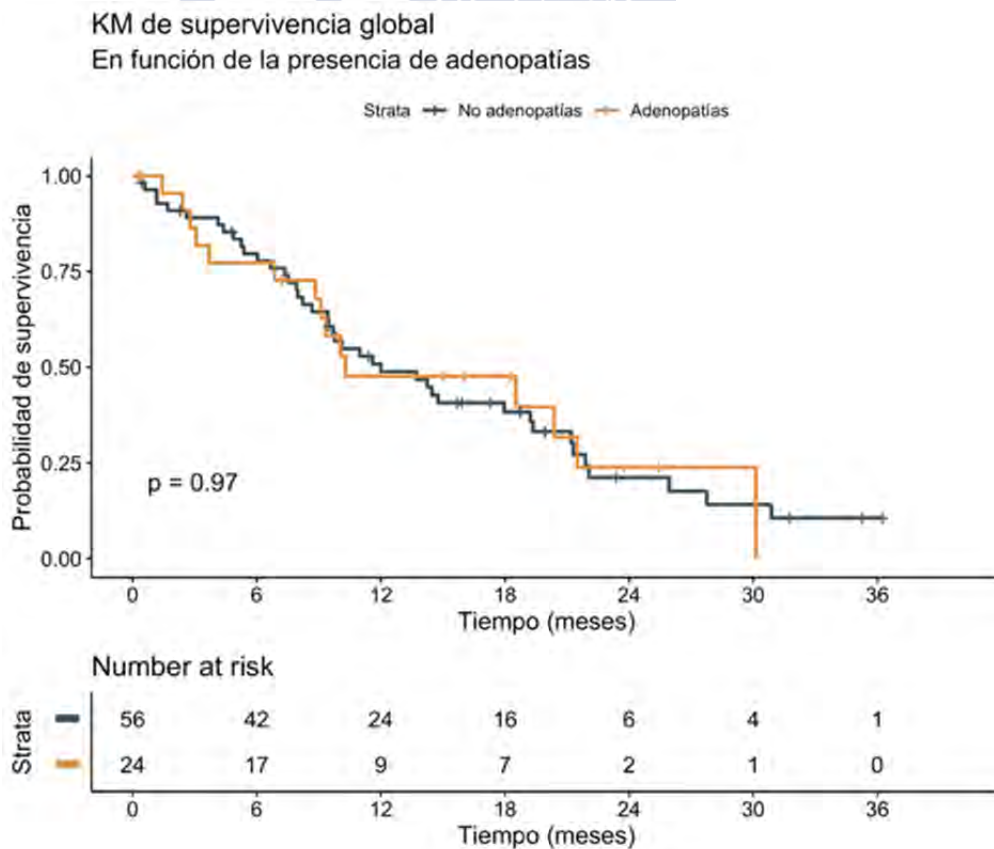
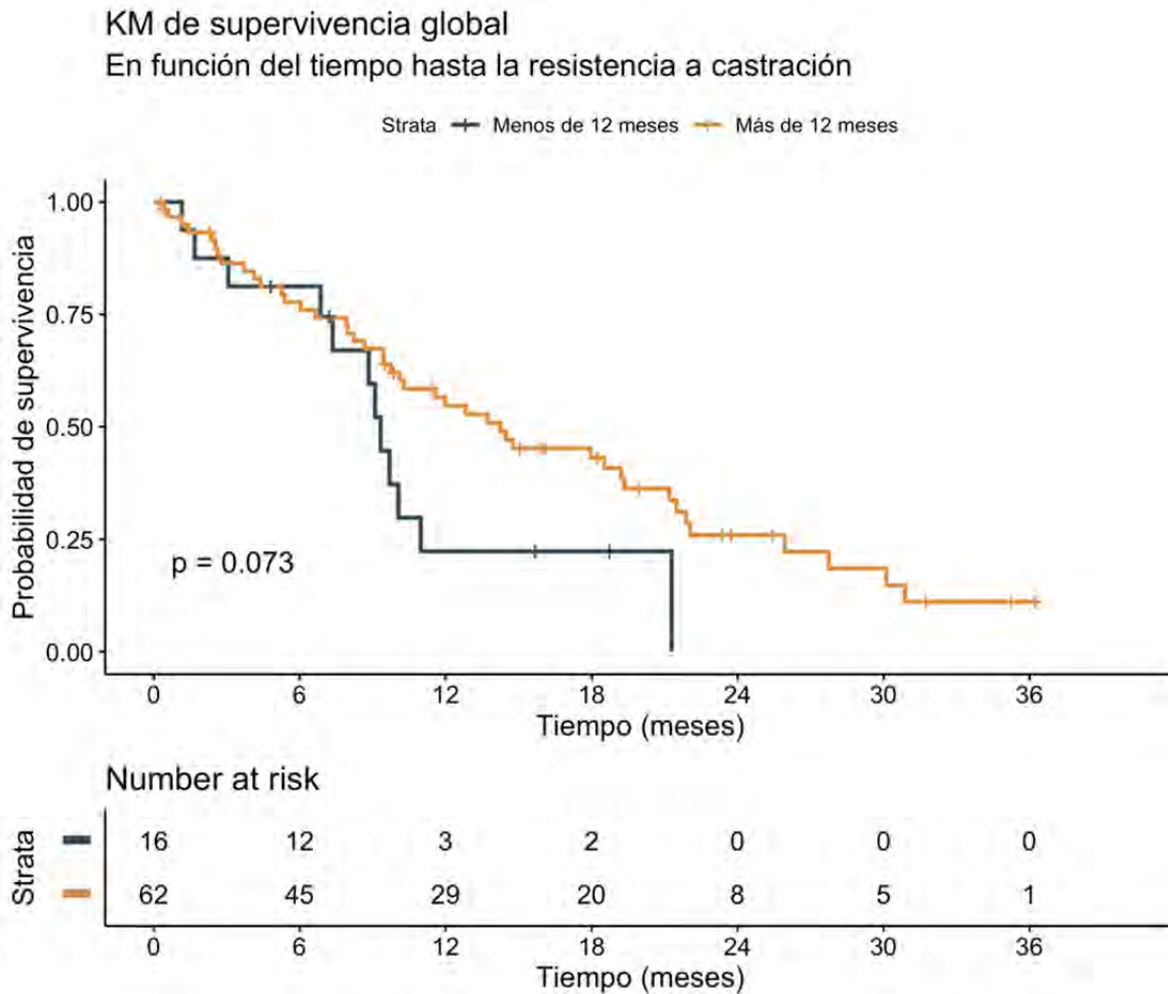


Ilustración 26. Curva de supervivencia global en función de la presencia de adenopatías.



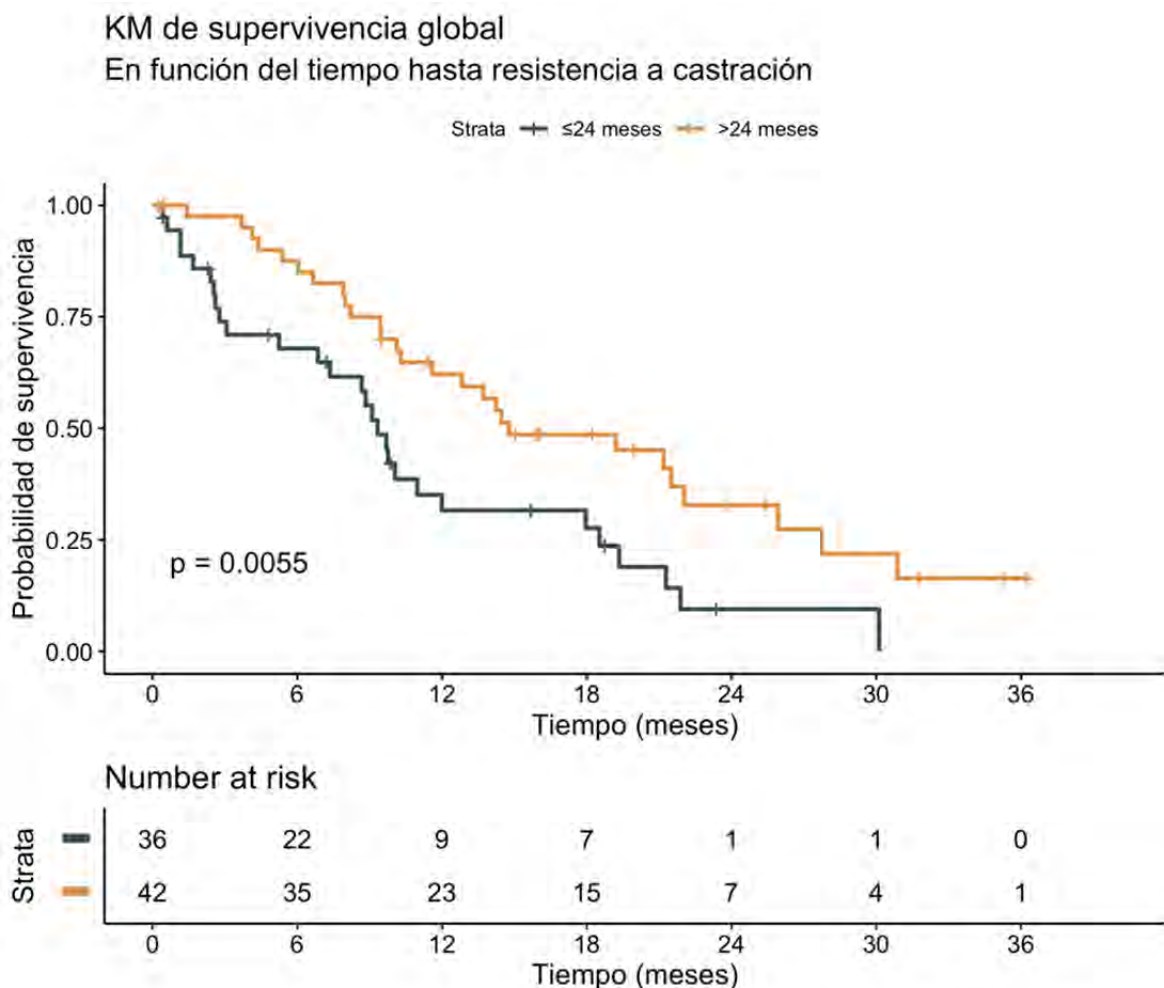
Los pacientes que presentaron un tiempo hasta la resistencia a castración de menos de 12 meses presentaron una supervivencia similar a los que tuvieron 12 meses o más hasta la resistencia a castración ($p=0,073$, ilustración 30) con una mediana de 14,24 meses (IC95% 10,12 – 21,2 meses) para los pacientes con 12 meses o más hasta la resistencia a castración comparada con 9,33 meses (IC95% 7,35 – NA) para los pacientes con menos de 12 meses. La mediana global de tiempo hasta la resistencia a castración de 28,83 meses.

Ilustración 27. Curva de supervivencia global en función del tiempo hasta la resistencia a la castración (12 meses).



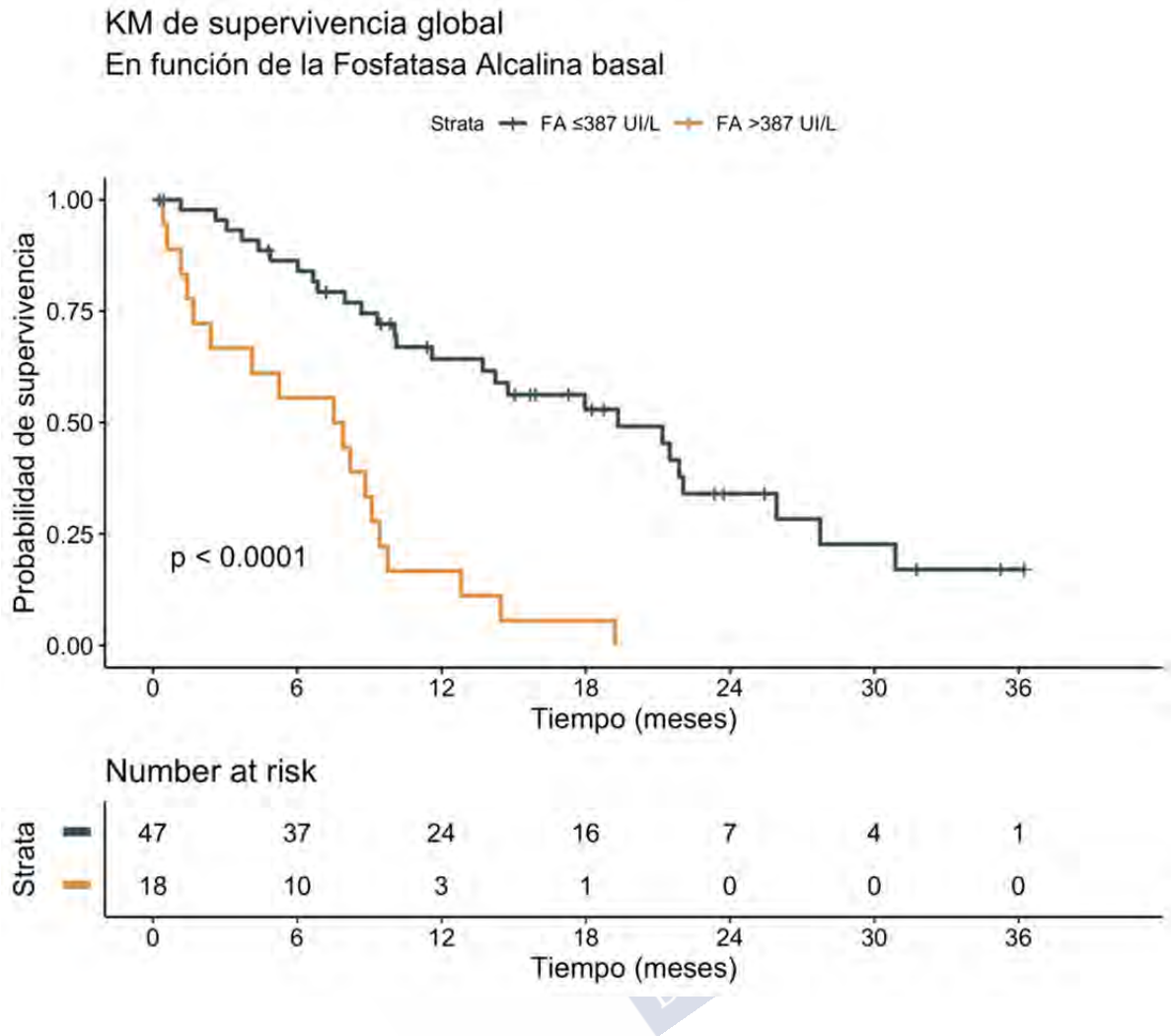
Si analizamos los pacientes que tuvieron un tiempo hasta la castración de 24 meses o más y los comparamos contra los que tuvieron menos de 24 meses hasta la resistencia a la castración podemos observar como aparecen diferencias estadísticamente significativas con HR 0,47 (IC95% 0,27 – 0,81, $p=0,0055$) con una mediana de supervivencia global para los que el tiempo hasta la resistencia a la castración fue mayor de 24 meses de 14,76 meses (IC95% 11,60 – 27,70) contra 9,33 meses (IC95% 7,35 – 18,00, ilustración 31).

Ilustración 28. Curva de supervivencia global en función del tiempo hasta resistencia a castración (24 meses).



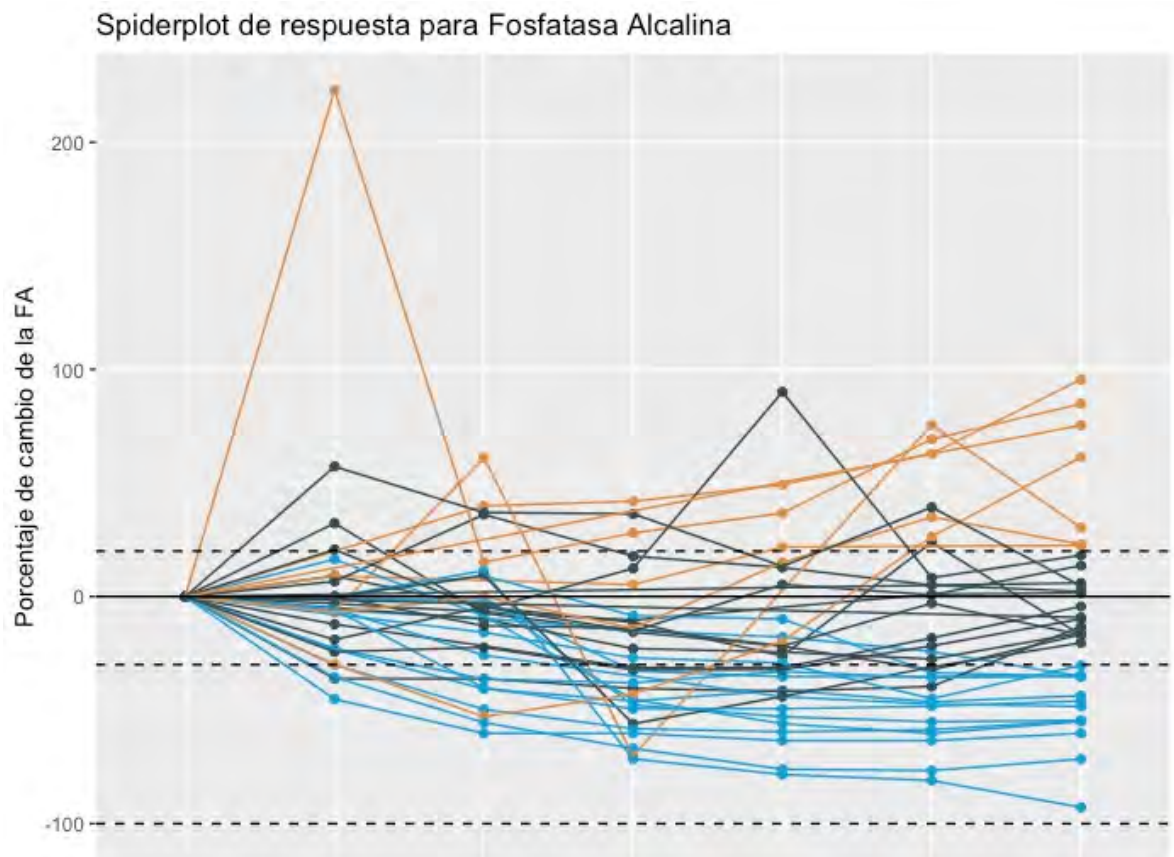
Por otro lado, el valor basal de la Fosfatasa Alcalina permitió diferenciar dos grupos de pacientes en función de si la Fosfatasa Alcalina era ≤ 387 UI/L o > 387 UI/L. Los pacientes con FA menor tuvieron una mayor mediana de supervivencia con 19,34 meses (IC95% 13,71 – 27,75) comparado con 7,71 meses (IC95% 2,41 – 9,75) con un HR para riesgo de muerte de 4,70 (IC95% 2,41 – 9,18; $p < 0,0001$, ilustración 32).

Ilustración 29. Curva de supervivencia global en función del nivel de fosfatasa alcalina basal.



Además, se adaptó mejor a la evolución de la enfermedad como podemos ver en el diagrama en telaraña (ilustración 34) que hay a continuación (mostaza: progresión, negro: estabilización, azul: respuesta).

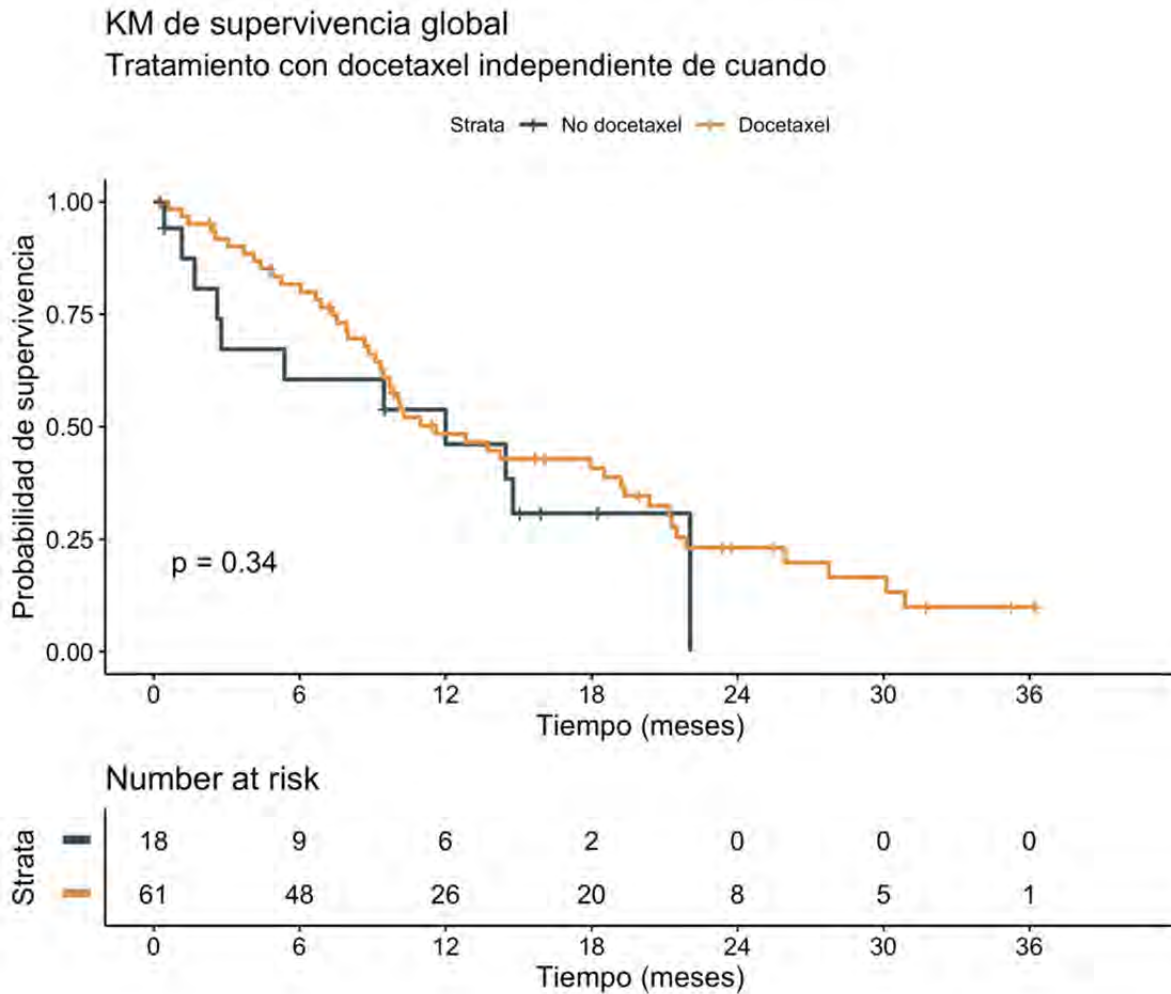
Ilustración 30. Diagrama en telaraña de respuesta para fosfatasa alcalina.



1.19.3.2 Docetaxel

No hubo diferencias en supervivencia global en los pacientes que recibieron docetaxel o no ($p=0,34$, ilustración 35). No se ha realizado el análisis de supervivencia mediante curva de Kaplan Meier para los pacientes que recibieron docetaxel en enfermedad hormono-naive dado que sólo se incluyeron 6 pacientes de estas características.

Ilustración 31. Curva de supervivencia global en función de si recibieron docetaxel (independientemente de cuándo).



No hubo diferencias entre los pacientes que recibieron cabazitaxel antes o después de Radium ($p=0,4$, ilustración 36). Tampoco hubo diferencias entre los pacientes que recibieron abiraterona antes o después del Radium ($p=0,97$, ilustración 37) o entre los que recibieron enzalutamida o apalutamida antes o después del Radium ($p=0,88$, ilustración 37).

Ilustración 32. Curva de supervivencia global en función de si recibieron cabazitaxel.

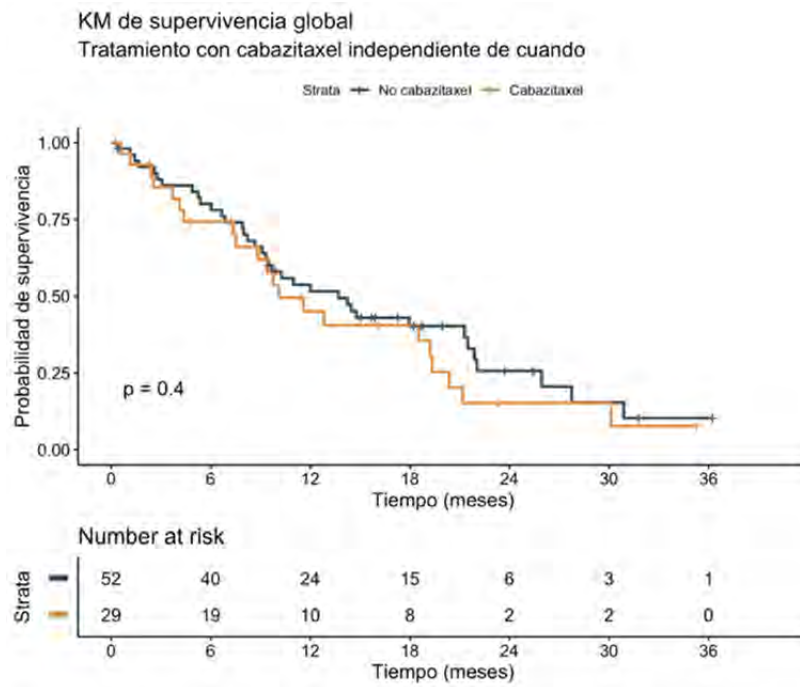


Ilustración 33. Curva de supervivencia global en función de si recibieron abiraterona.

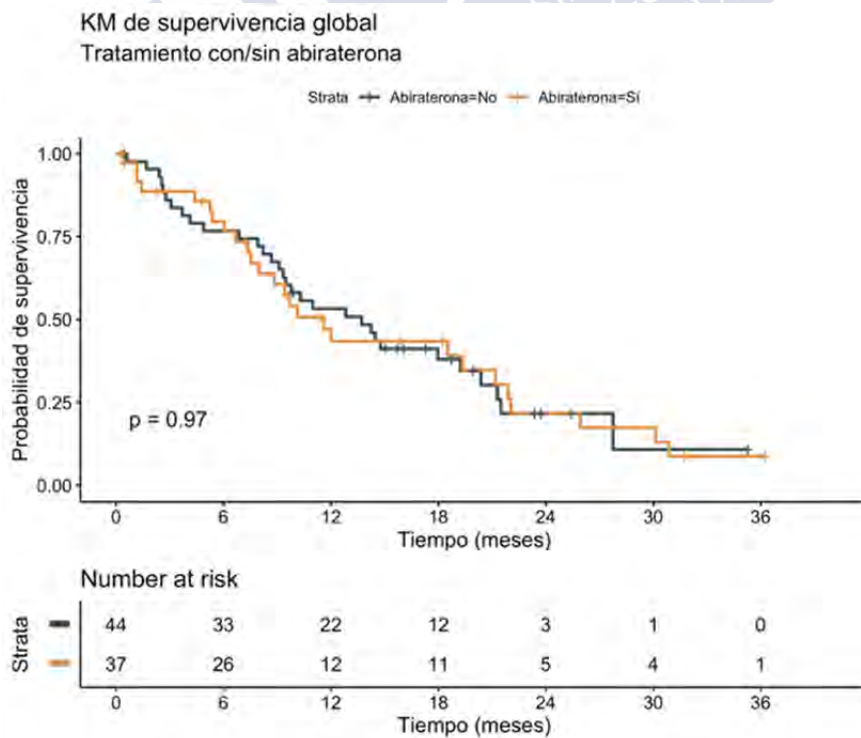
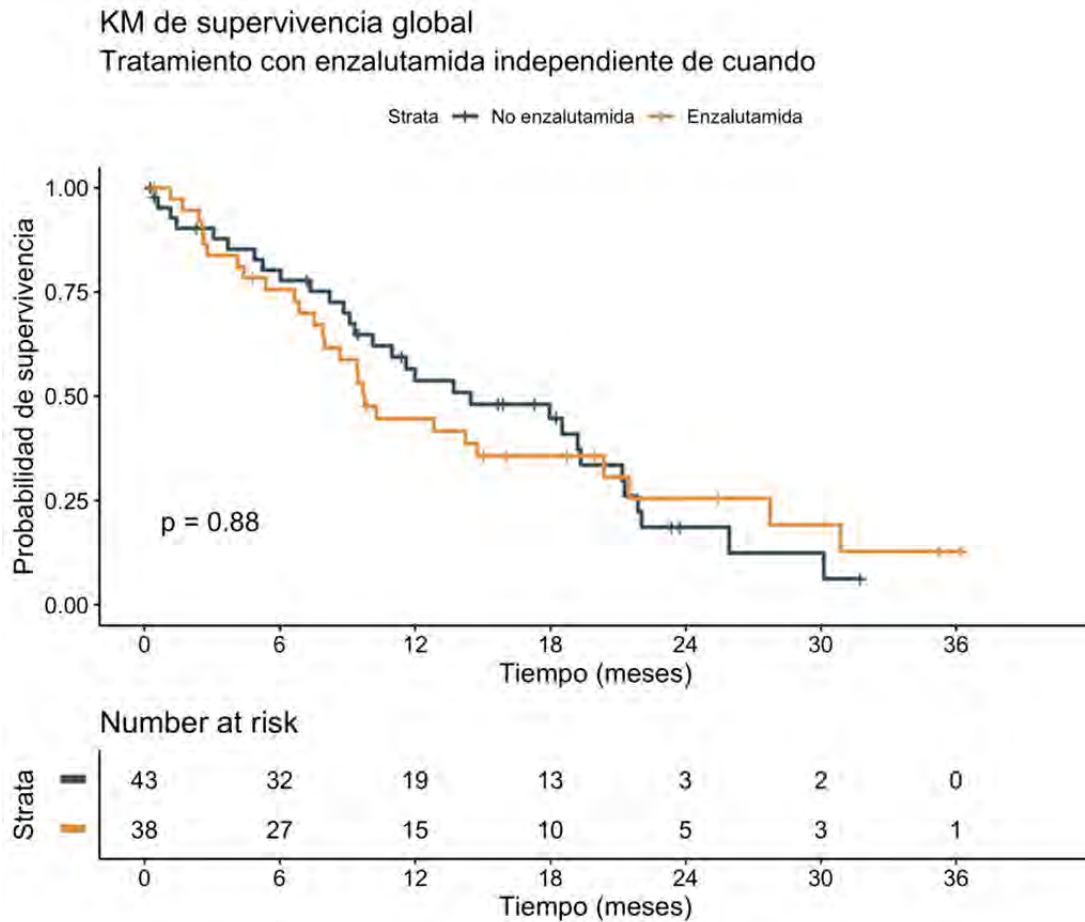


Ilustración 34. Curva de supervivencia global en función de si recibieron enzalutamida.



1.19.3.3 Parámetros de respuesta

En cuanto a los parámetros de respuesta y teniendo en cuenta que Radium no tiene medidas de respuesta salvo la supervivencia, no hubo diferencias entre los pacientes que presentaron o no respuesta bioquímica ($p=0,74$, ilustración 38), y tampoco hubo diferencias entre los pacientes que presentaron respuesta clínica con mejoría del dolor respecto de los que no ($p=0,74$, ilustración 39). Pero lógicamente sí existen diferencias entre los pacientes que completan el tratamiento y los que progresan durante la administración de Radium, con medianas de 20,3 meses (IC95% 13,71 – NA meses) de forma estadísticamente significativa ($p<0,0001$, ilustración 41), comparado con medianas entre los 2 y 5 meses para los pacientes que discontinúan por progresión. Si agrupamos los pacientes entre los que progresan clínicamente y los que no observamos por tanto diferencias estadísticamente significativas ($p=0,021$, ilustración 42) con una mediana de 21,2 meses (IC 95% 11,99 – NA meses) para los que no progresan clínicamente y 10,1 meses (IC95% 8,67 – 18 meses) para los que sí lo hacen. Estas diferencias en cuanto a la progresión clínica y radiológica no se observan con la progresión bioquímica por PSA ($p=0,42$, ilustración 43).

Ilustración 35. Curva de supervivencia global en función de si hubo respuesta bioquímica (recogida como variable independiente y según investigador).

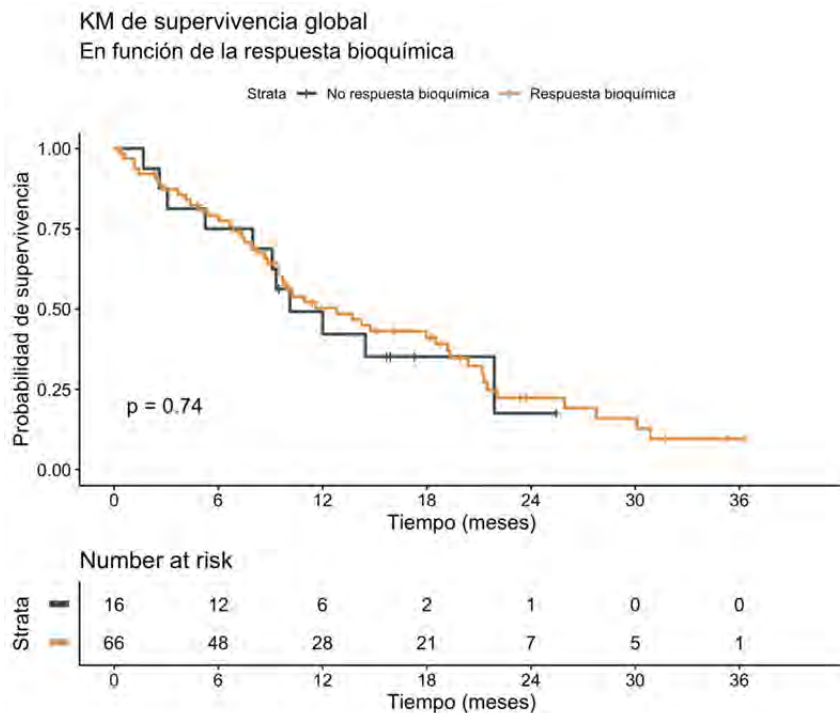


Ilustración 36. Curva de supervivencia global en función de si hubo respuesta clínica a criterio del investigador.

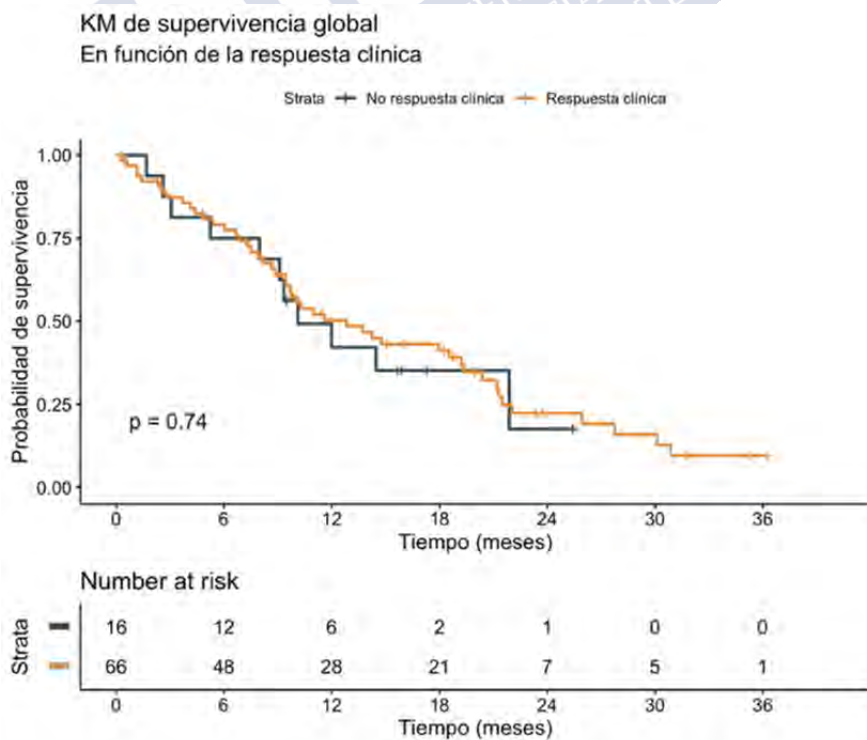


Ilustración 37. Curva de supervivencia global en función de si hubo discontinuación del tratamiento con Radium.

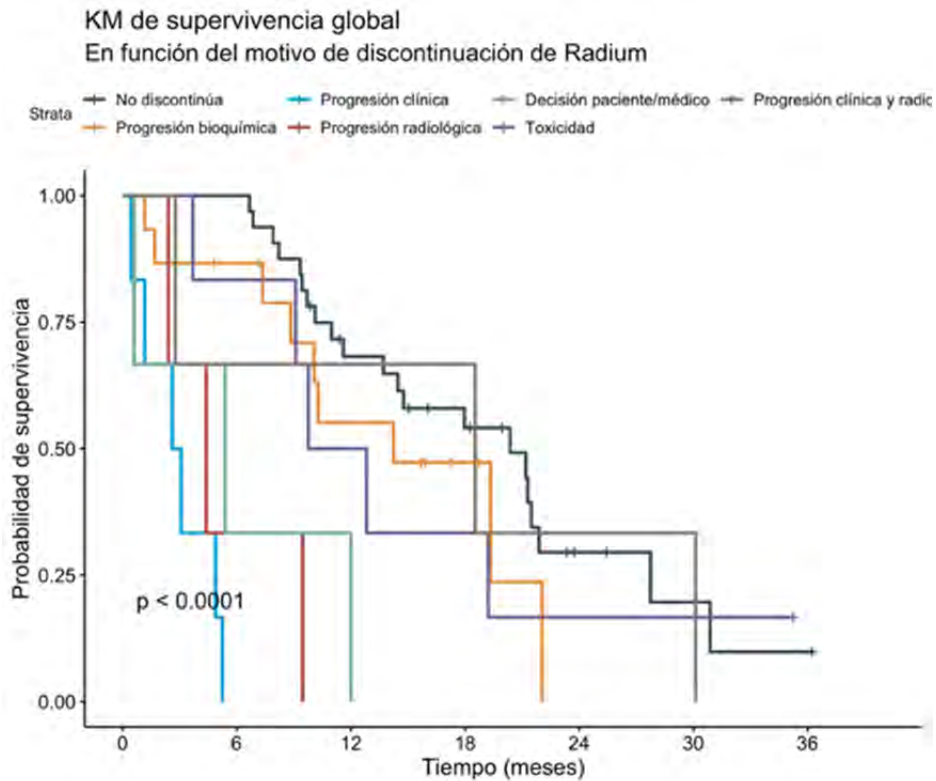


Ilustración 38. Curva de supervivencia global en función de si hubo progresión clínica.

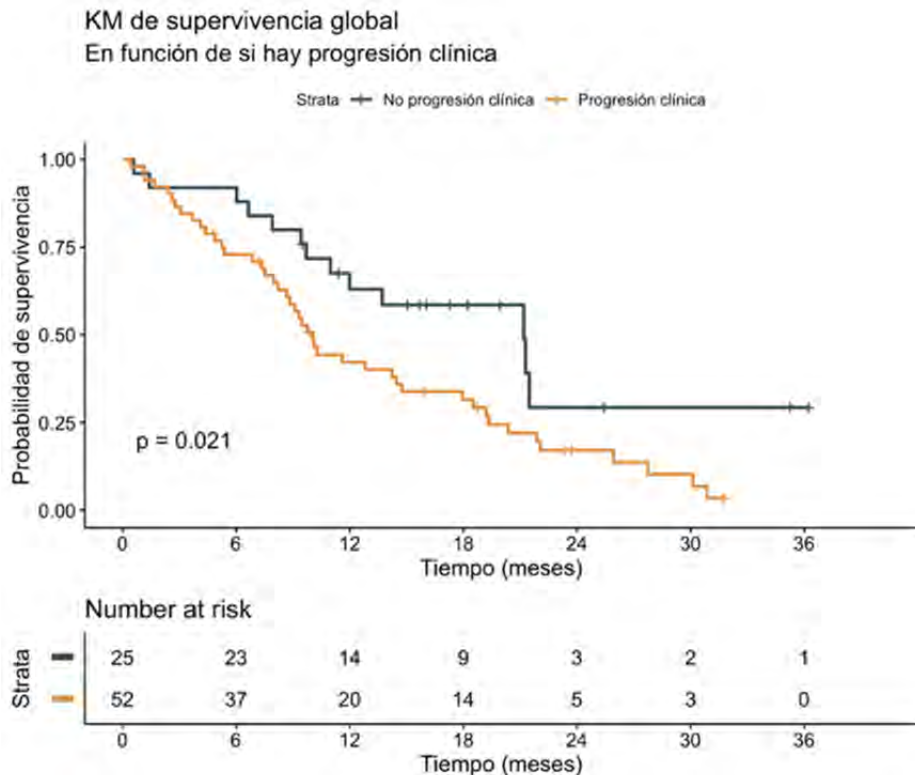
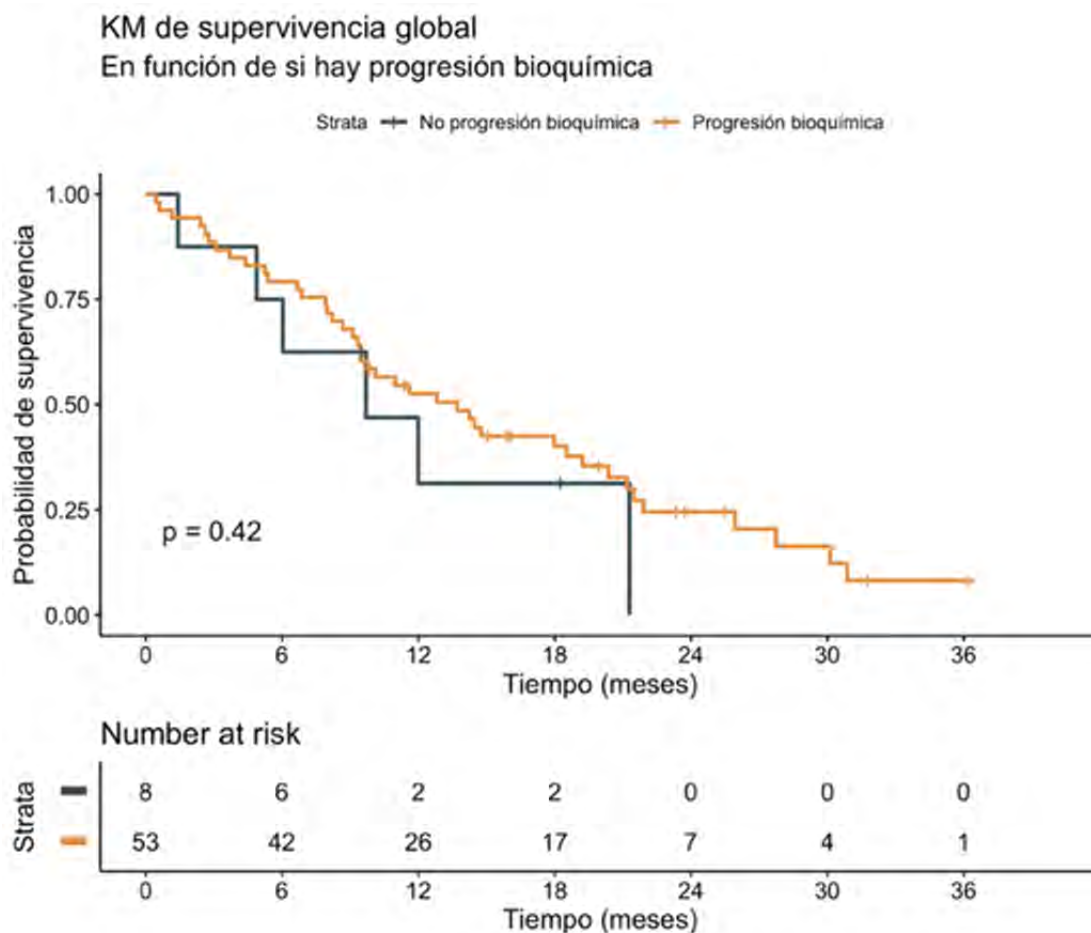


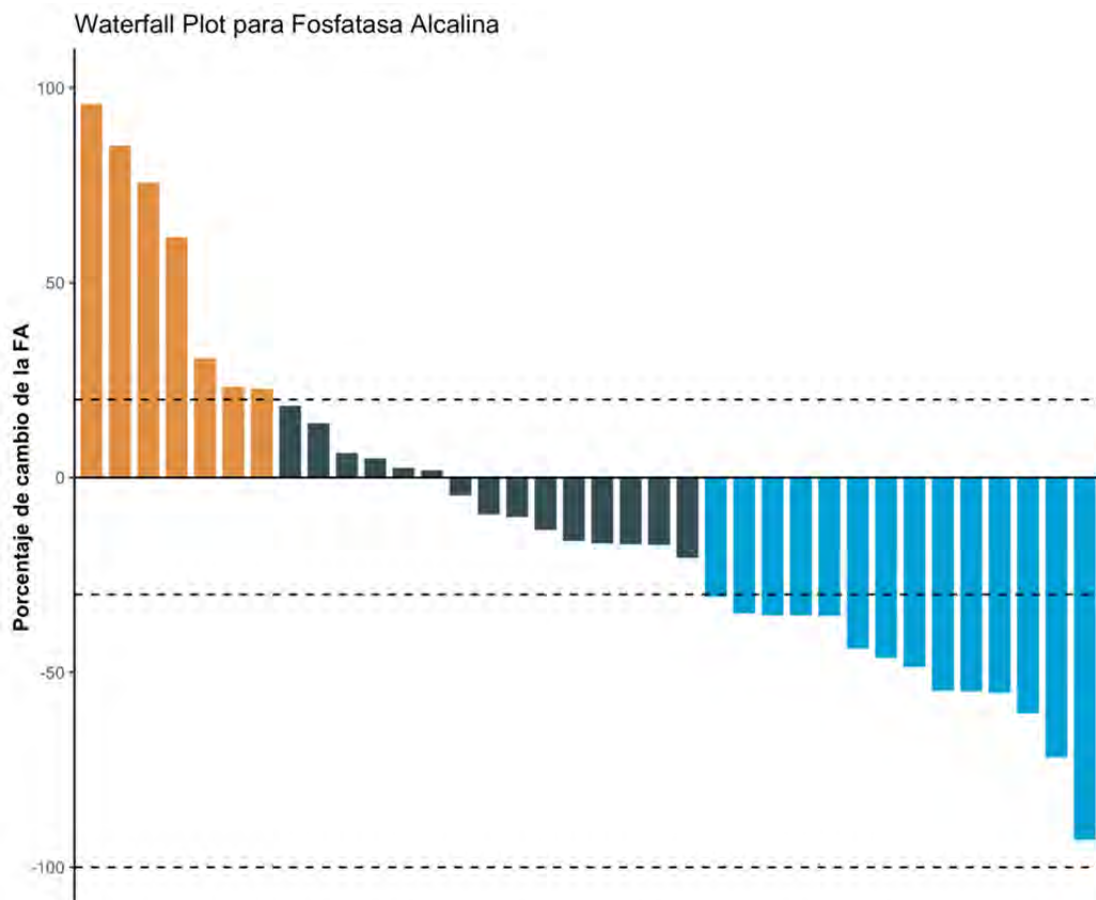
Ilustración 39. Curva de supervivencia global en función de si hubo progresión bioquímica.



1.19.3.4 Cambios en la fosfatasa alcalina u otros parámetros analíticos

La fosfatasa alcalina ha sido descrita como un parámetro a valorar en cuanto eficacia. Tomando los valores basales, los del último ciclo y calculando el porcentaje de variación podemos esatbalecer varias categorías: respondedores (mejoría de $\geq 30\%$), progresores (empeoramiento $>20\%$) y enfermedad estable (el resto), En la ilustración 44 podemos observar un 38,8% de respondedores (14/36, azul), un 41,67% de enfermedad estable (15/36, negro) y enfermedad en progresión un 19,44% (7/36, naranja).

Ilustración 40. Waterfall plot para respuesta por fosfatasa alcalina.



En el diagrama de cajas de la fosfatasa alcalina en función del número de ciclo observamos que no hay diferencias entre la mediana de cada ciclo ($p=0,2129$, ilustración 45). De la misma manera que las curvas de Kaplan-Meier se empiezan a separar, pero no alcanzan la significación estadística ($p=0,28$, ilustración 46).

Ilustración 41. Diagrama de cajas con evolución de fosfatasa alcalina.

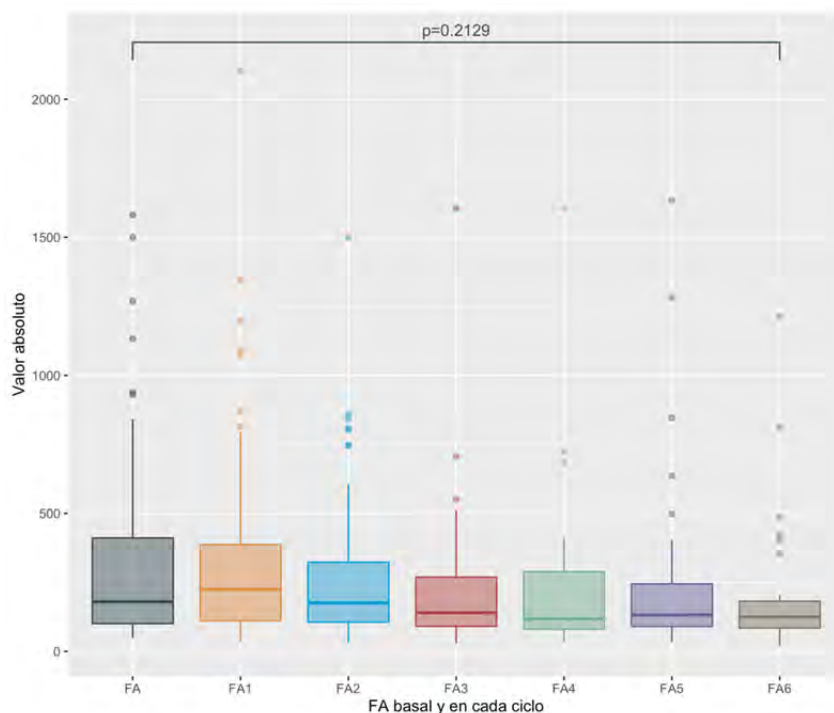


Ilustración 42. Curva de supervivencia global en función de la respuesta por fosfatasa alcalina.

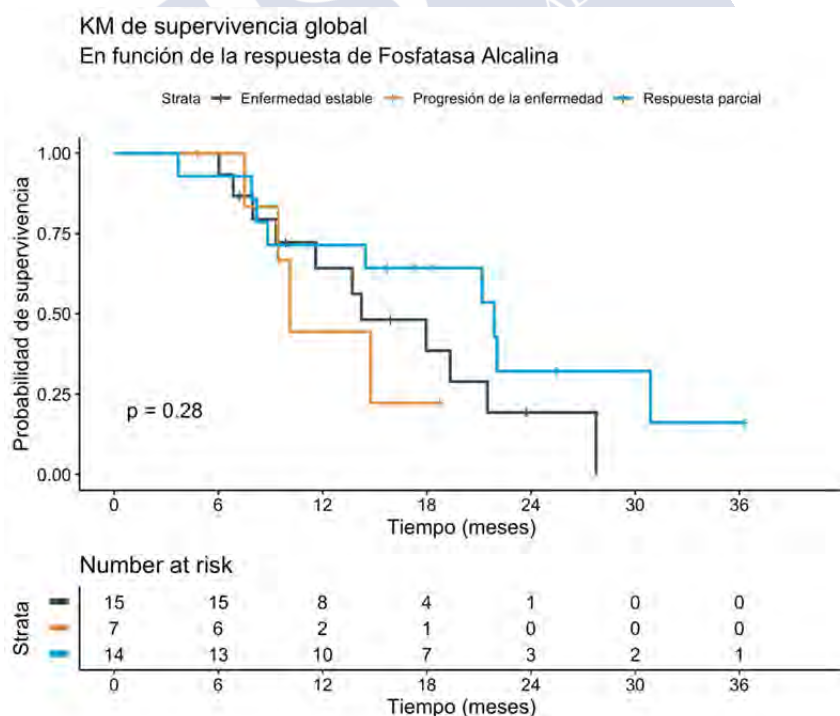
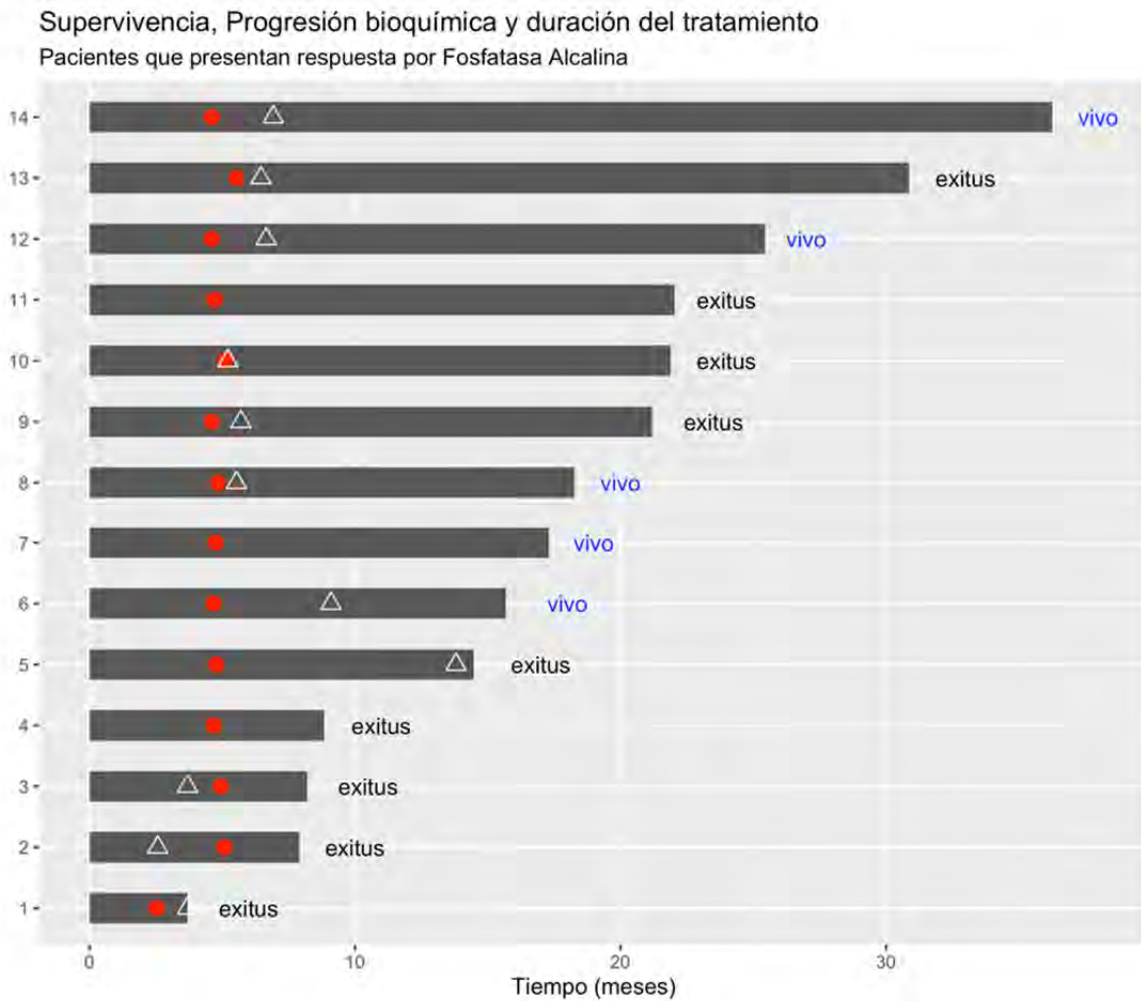


Tabla 15. Diferencias entre respondedores por fosfatasa alcalina y no respondedores.

	n=36	Mediana (meses)	IC95%
Respondedores	14	21,9	14,47-NA
Enfermedad estable	15	14,47	11,60-NA
Progresión de la enfermedad	7	10,1	9,42-NA

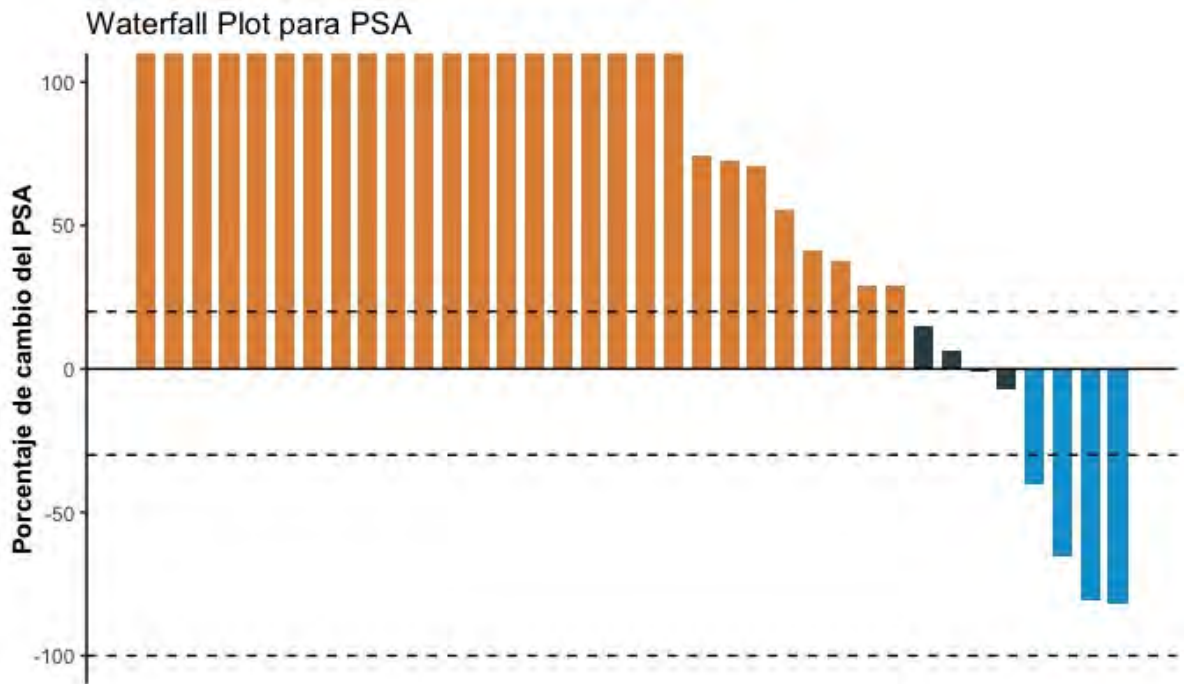
Por otro lado, vemos que los pacientes que hacen respuesta por fosfatasa alcalina (n=14) presentan una duración del tratamiento de unos 5 meses (en su mayoría completan los 6 ciclos de tratamiento con Radium) y son los que mayor beneficio presentan en supervivencia. Además, observamos que el tiempo de progresión bioquímica está muy cercano al momento de finalización del tratamiento, aunque en 2 casos presentan progresión bioquímica y continúan con el tratamiento hasta su finalización, y que solo 5 pacientes continúan vivos en el momento de realizar el análisis para este trabajo.

Ilustración 43. Swimmer plot para supervivencia global, progresión bioquímica y duración del tratamiento en pacientes respondedores por fosfatasa alcalina.



En nuestra serie solo 4 pacientes tuvieron una respuesta por PSA $\geq 30\%$ (la variable de respuesta cualitativa se definió como cualquier respuesta de PSA y solo tenemos datos cuantitativos de evolución de PSA en 36 pacientes, de los que 4 respondieron), con lo cual no ha sido posible sacar conclusiones sobre esta variable sobre pronóstico en función de respuesta (ilustración 48).

Ilustración 44. Waterfall plot para respondedores por PSA (cuantificado en cada ciclo de tratamiento).



Se observa como no existen diferencias en la evolución de la hemoglobina a lo largo del tratamiento ($p=0,6657$, ilustración 48). Ni en la evolución del índice neutrófilos-linfocitos que no varía a lo largo del tratamiento ($p=0,9484$, ilustración 49 e ilustración 50).

Ilustración 45. Diagramas de caja de la evolución de la Hemoglobina en cada ciclo.

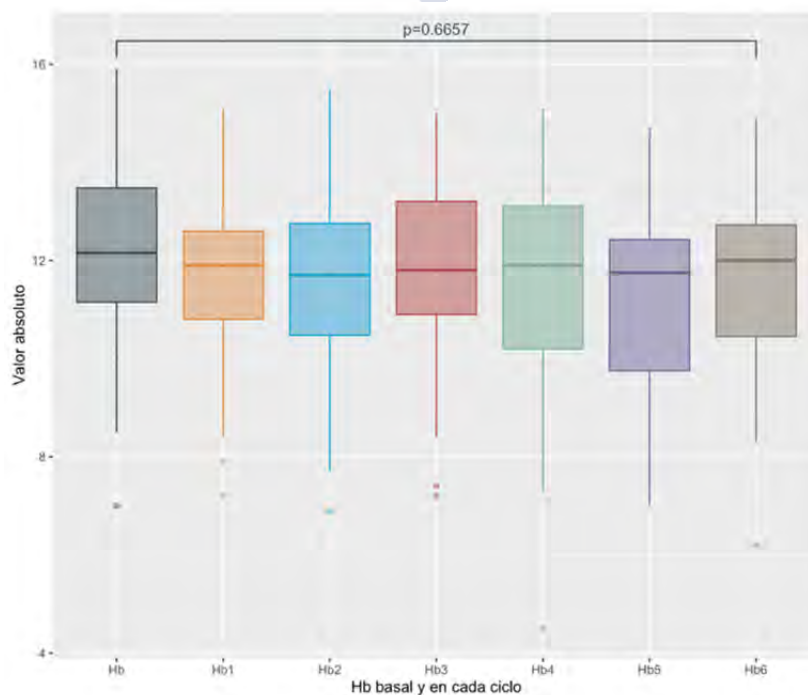


Ilustración 46. Diagramas de caja de la evolución del índice neutrófilos/linfocitos en cada ciclo.

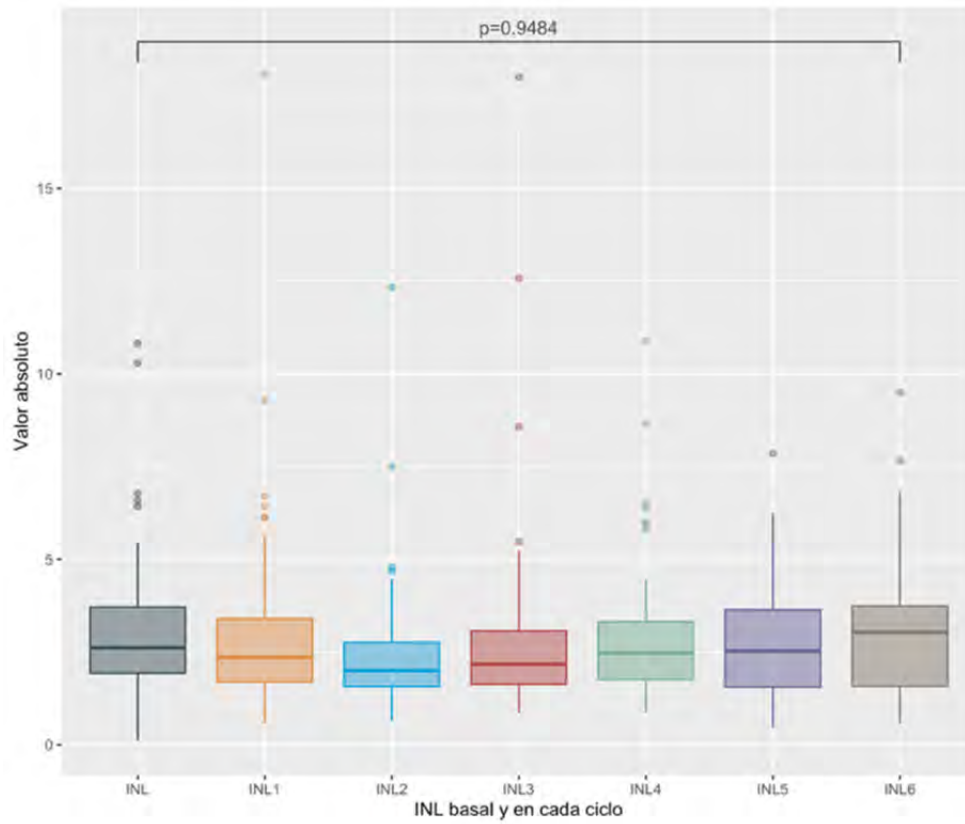
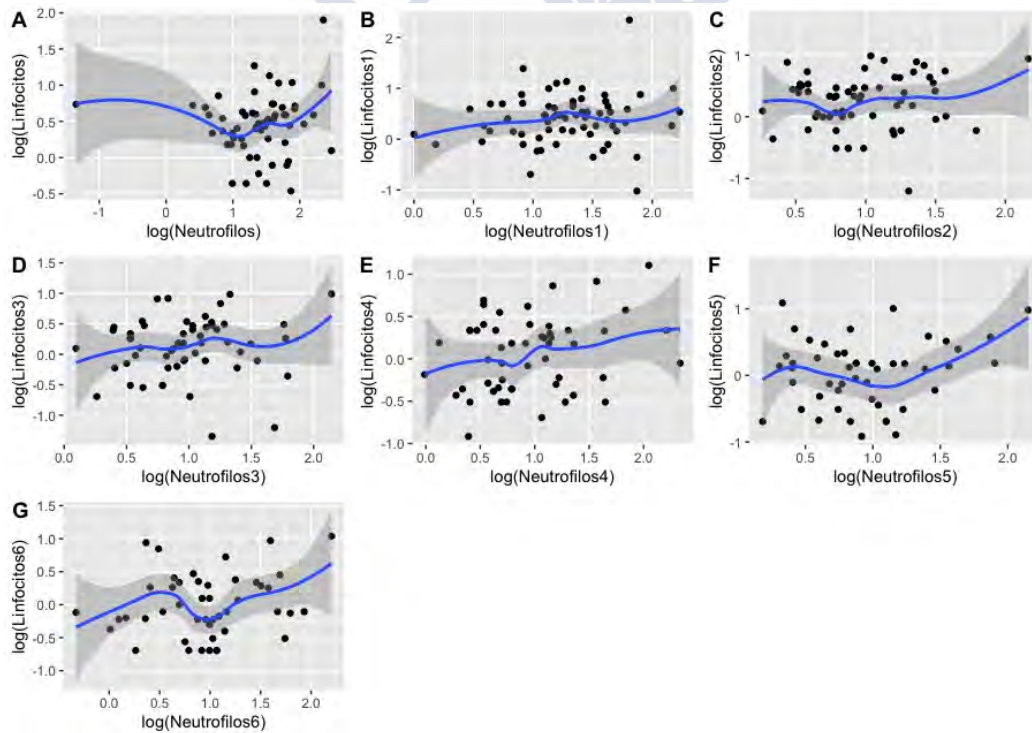


Ilustración 47. Modelos de regresión del INL en cada ciclo.

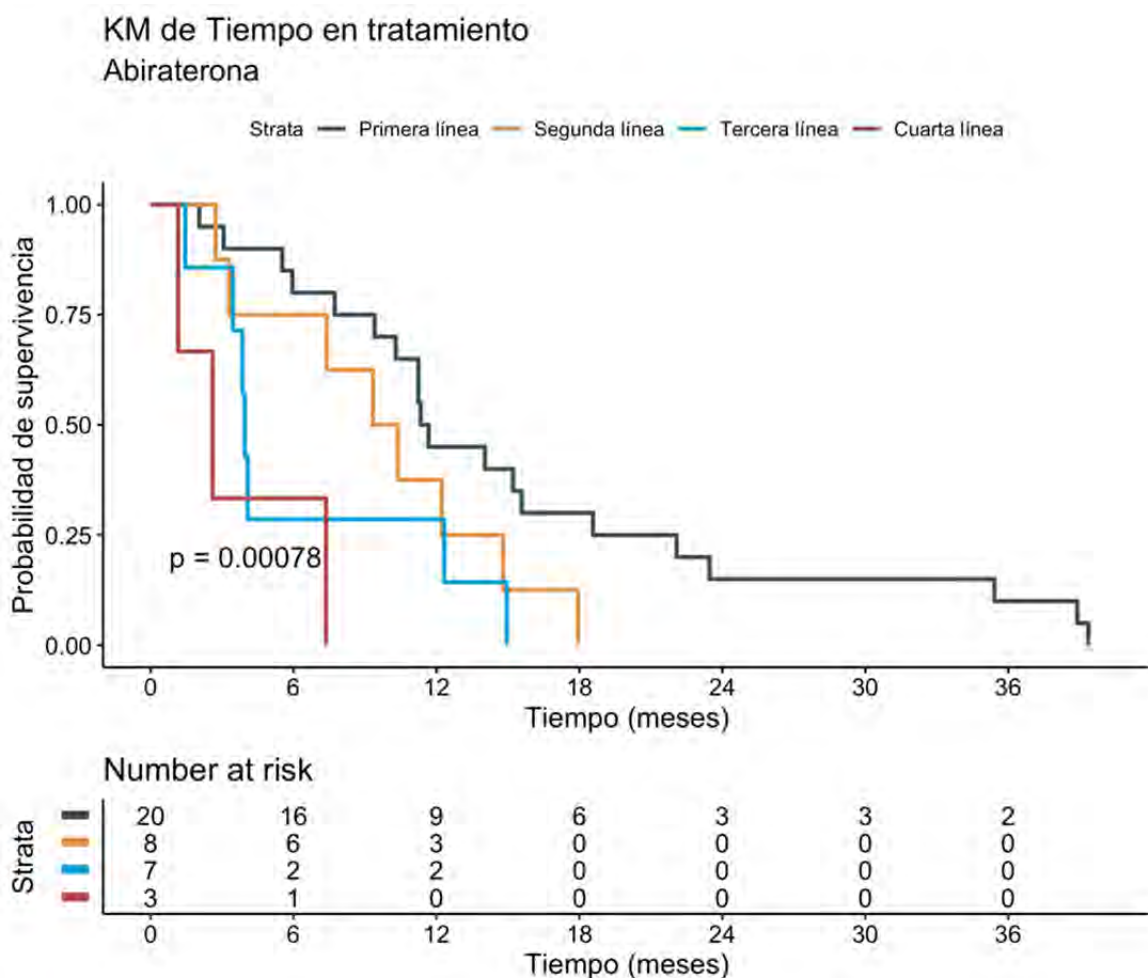


1.19.4 Tiempos de tratamiento con el resto de los fármacos

1.19.4.1 Abiraterona

La duración del tratamiento con abiraterona es claramente mejor en primera o segunda línea que en tercera o cuarta (p=0,00078, ilustración 51) como es de esperar, con una medianas de duración en primera línea de 11,5 meses (IC95% 10,28 – 22,1 meses) y segunda línea de 9,86 meses (IC95% 7,39 – NA meses) comparada con 3,94 meses (IC95% 3,45 – NA) para tercera línea y 2,60 meses (IC95% 1,15 – NA meses) para cuarta línea.

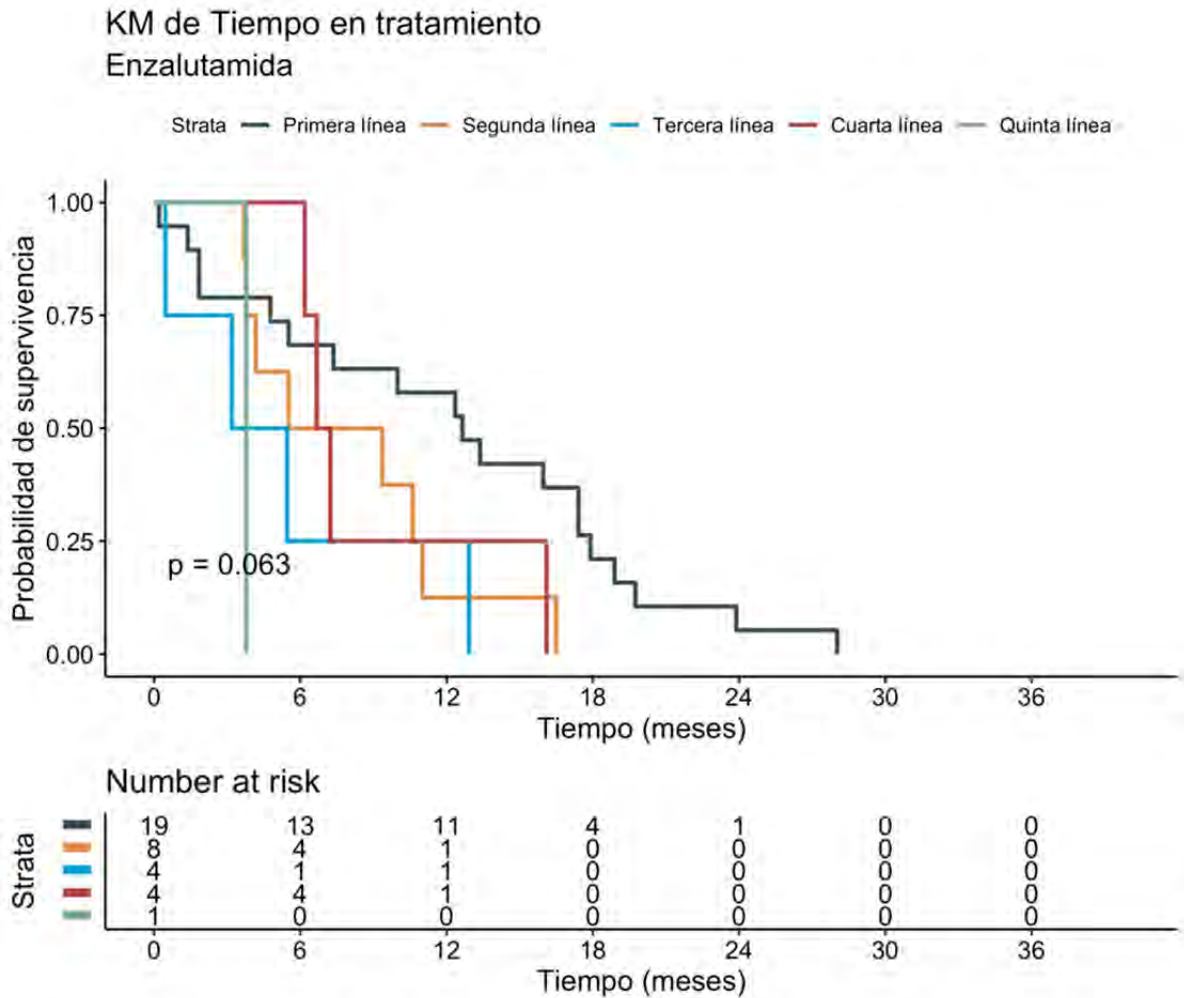
Ilustración 48. Curva de duración del tratamiento con abiraterona en función de la línea en que se usa.



1.19.4.2 Enzalutamida

Los resultados con enzalutamida replican lo anterior sin llegar a la significación estadística (p=0,063, ilustración 52) con medianas de 12,65 meses (IC95% 7,36 – 18,9 meses) para primera línea, 7,44 meses (IC95% 4,17 – NA meses) para segunda línea, 4,32 meses (IC95% 0,46 – NA meses) para tercera línea y 6,95 meses (IC95% 6,18 – NA meses) para cuarta línea.

Ilustración 49. Curva de duración del tratamiento con enzalutamida en función de la línea en que se usa.

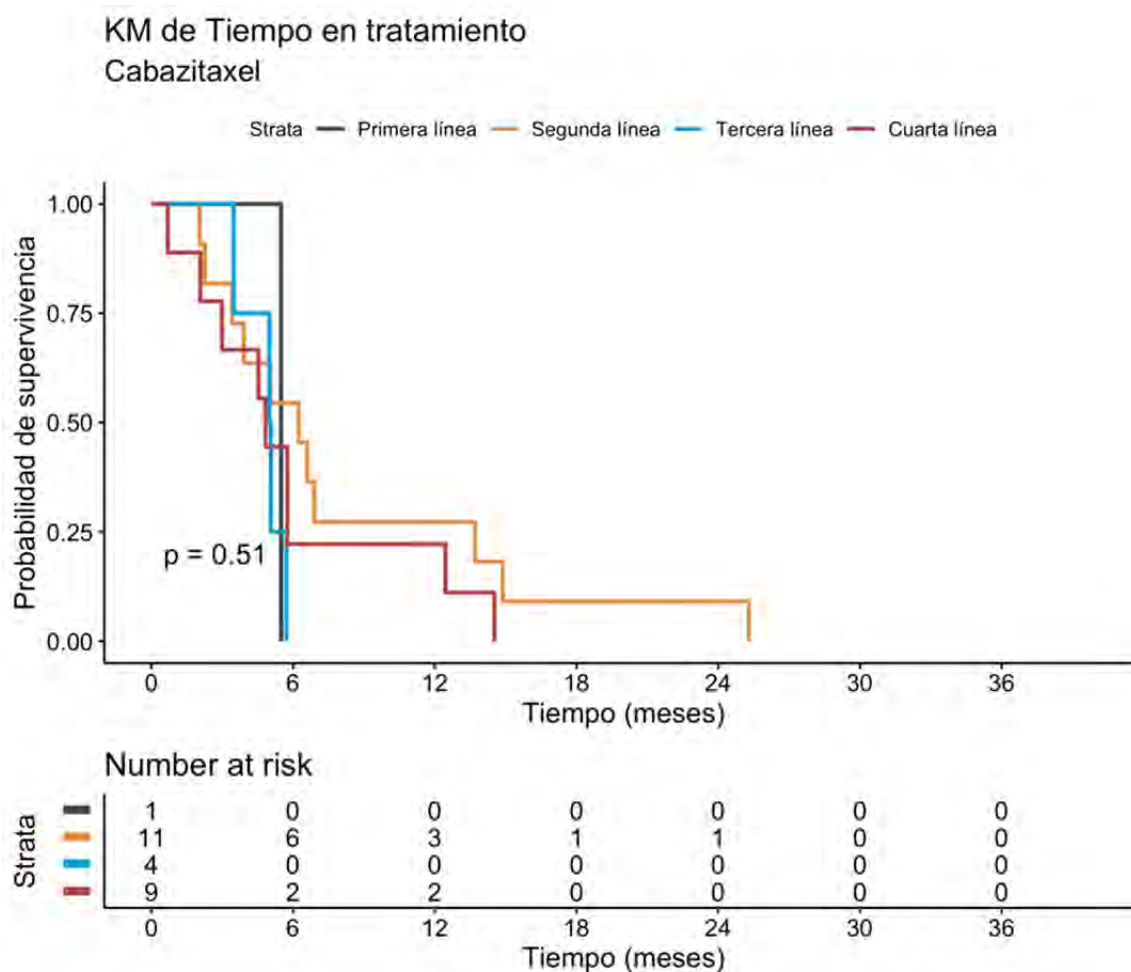


1.19.4.3

Cabazitaxel

No se demostraron diferencias en eficacia en función de la línea de tratamiento en la que se administró Cabazitaxel ($p=0,51$, ilustración 54), si bien en primera línea solo hubo un paciente (ensayo clínico FIRSTANA) que recibió Radium en una línea muy avanzada. Presentando medianas alrededor de 6,24 -segunda línea- (IC95% 3,91 – NA).

Ilustración 50. Curva de duración del tratamiento con cabazitaxel en función de la línea en que se usa.



Análisis multivariante

En el análisis univariante de supervivencia global resultaron significativas las siguientes variables:

Tabla 16. Hazard Ratio en el análisis univariante.

Variable	Hazard Ratio	IC95%
Abiraterona	1,01	0,595 - 1,717
Más de 12 meses hasta CRPC	0,54	0,282 - 1,068
Más de 24 meses hasta CRPC	0,47	0,274 - 0,811
Progresión clínica	2,04	1,102 - 3,813
Discontinuación por PD clínica	27,26	8,160 - 91,109
Discontinuación por PD radiográfica	9,89	2,697 - 36,307
Discontinuación por decisión clínica	6,31	1,796 - 22,194
Número de ciclos de Radium	0,70	0,608 - 0,816
Radium en cuarta línea	3,85	1,323 - 11,251
Estadio II	0,07	0,008 - 0,744
Estadio III	0,04	0,004 - 0,309
Estadio IV	0,06	0,007 - 0,634

Estas variables se usaron posteriormente para construir varios modelos multivariantes que explicaran el modelo. Inicialmente se usaron: el estadio al diagnóstico, el número de línea de Radium, el número de ciclos recibidos de Radium, el motivo de discontinuación del tratamiento con Radium, la progresión clínica y el tiempo hasta la aparición de resistencia a la castración menor o mayor a 12 y 24 meses.

Dado que el estadio al diagnóstico y la obtención de respuesta clínica perdían la significación estadística en el modelo, se excluyeron del mismo y se continuó con un nuevo modelo con: el número de línea de Radium, el número de ciclos recibidos de Radium, el motivo de discontinuación del tratamiento con Radium, la progresión clínica y el tiempo hasta la aparición de resistencia a castración menor o mayor a 24 meses. En este modelo la discontinuación por decisión clínica perdió influencia y la significación estadística. El número de línea de Radium parece tener importancia, en cuanto a más tardía la línea, mayor riesgo de muerte, teniendo en cuenta que el Radium en líneas muy tardías (como la séptima u octava) probablemente tenga el sesgo de selección negativo y que la progresión clínica probablemente interacciona con los motivos de discontinuación.

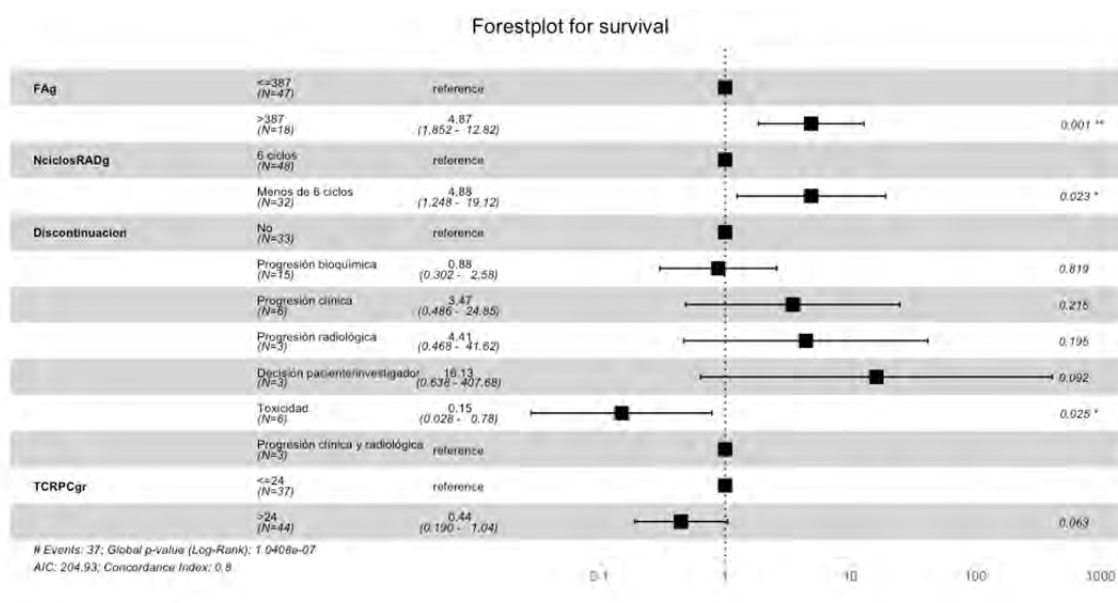
Por otro lado, un tiempo mayor a 24 meses hasta la resistencia a la castración parece ser un buen predictor de beneficio al tratamiento con un HR 0,24 (IC95% 0,119 – 0,499), aunque también es posible que exista interacción con otras variables que modifiquen esta variable. Pero en todo caso suponen claros factores pronósticos en la evolución de estos pacientes.

El número de ciclos de Radium (completar los 6 ciclos de tratamiento) también mostró un HR protector 0,43 (IC95% 0,349 – 0,549) y la progresión clínica, claramente, aumenta el riesgo de muerte, HR 2,97 (IC95% 1,339 – 5,687).

Tabla 17. Hazard Ratio en el análisis multivariante.

Variable	Hazard Ratio	IC95%
Radium en cuarta línea	8,07	2,764 - 23,620
Número de ciclos de Radium	0,43	0,349 - 0,549
Discontinuación por decisión clínica	3,51	0,942 - 13,130
Progresión clínica	2,97	1,339 - 6,587
Más de 24 meses hasta CRPC	0,24	0,119 - 0,499

Ilustración 51. Forestplot del Análisis multivariante.



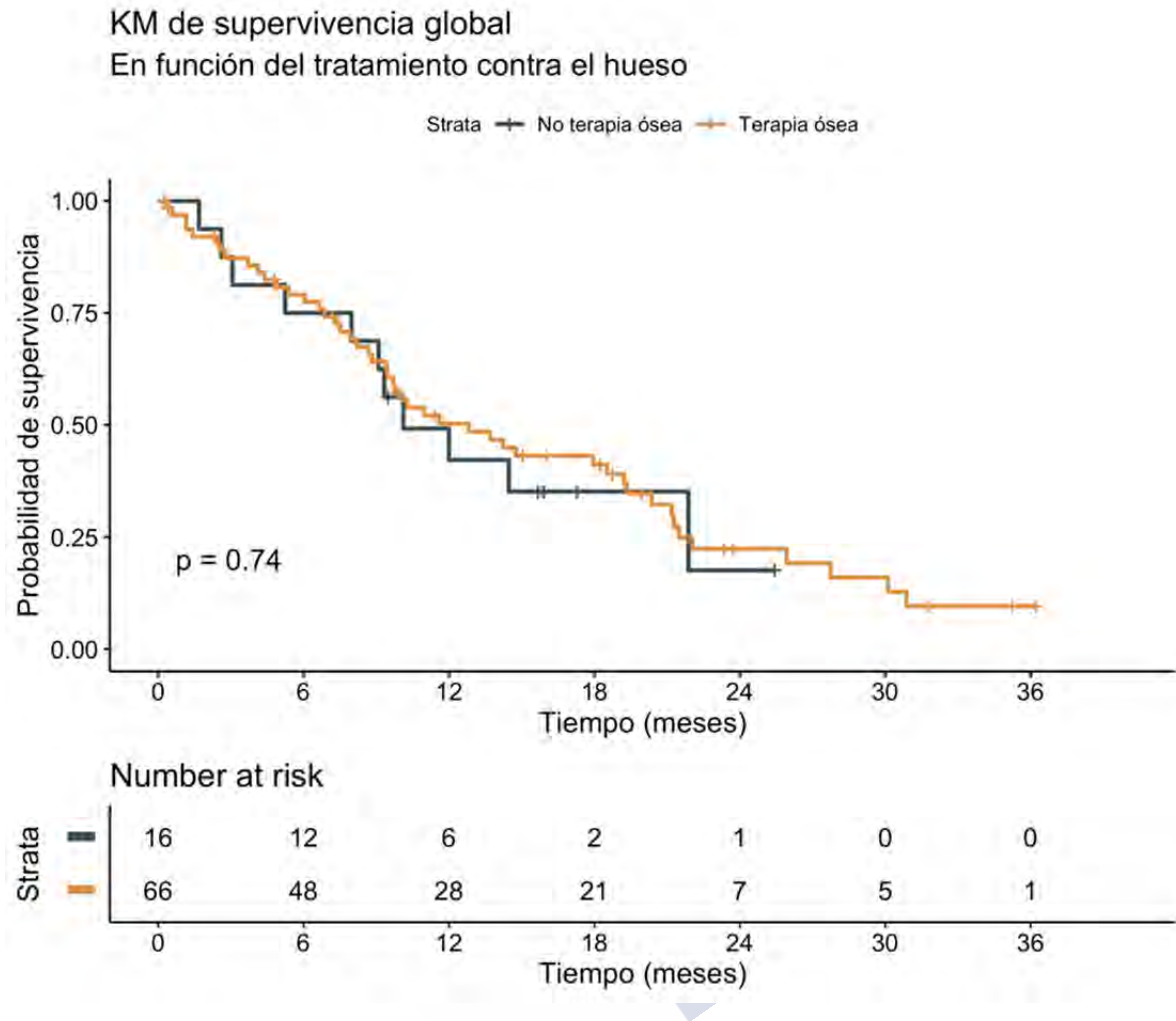
1.19.5 EREs y terapia dirigida contra hueso

Un 81% de los pacientes recibió tratamiento con bifosfonatos (ácido zoledrónico) y 6 pacientes lo hicieron con denosumab debido a que presentaban metástasis óseas. La mediana de tiempo de la muestra al desarrollo de metástasis óseas fue de 23 meses. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con terapia dirigida contra el hueso y los que no ($p=0,74$, ilustración 56) con medianas de 12,8 meses (IC95% 9,46 – 19,3) y 10,1 meses (IC95% 7,97 – NA) respectivamente de supervivencia con una mediana de tiempo en tratamiento con ácido zoledrónico o denosumab de 11,86 meses.

Tabla 18. EREs y uso de terapias dirigidas contra el hueso.

Presencia de EREs	Una compresión medular previa al inicio de tratamiento con Radium
Uso de bifosfonatos	69 (81,2%)
Uso de denosumab	6 (7,1%)

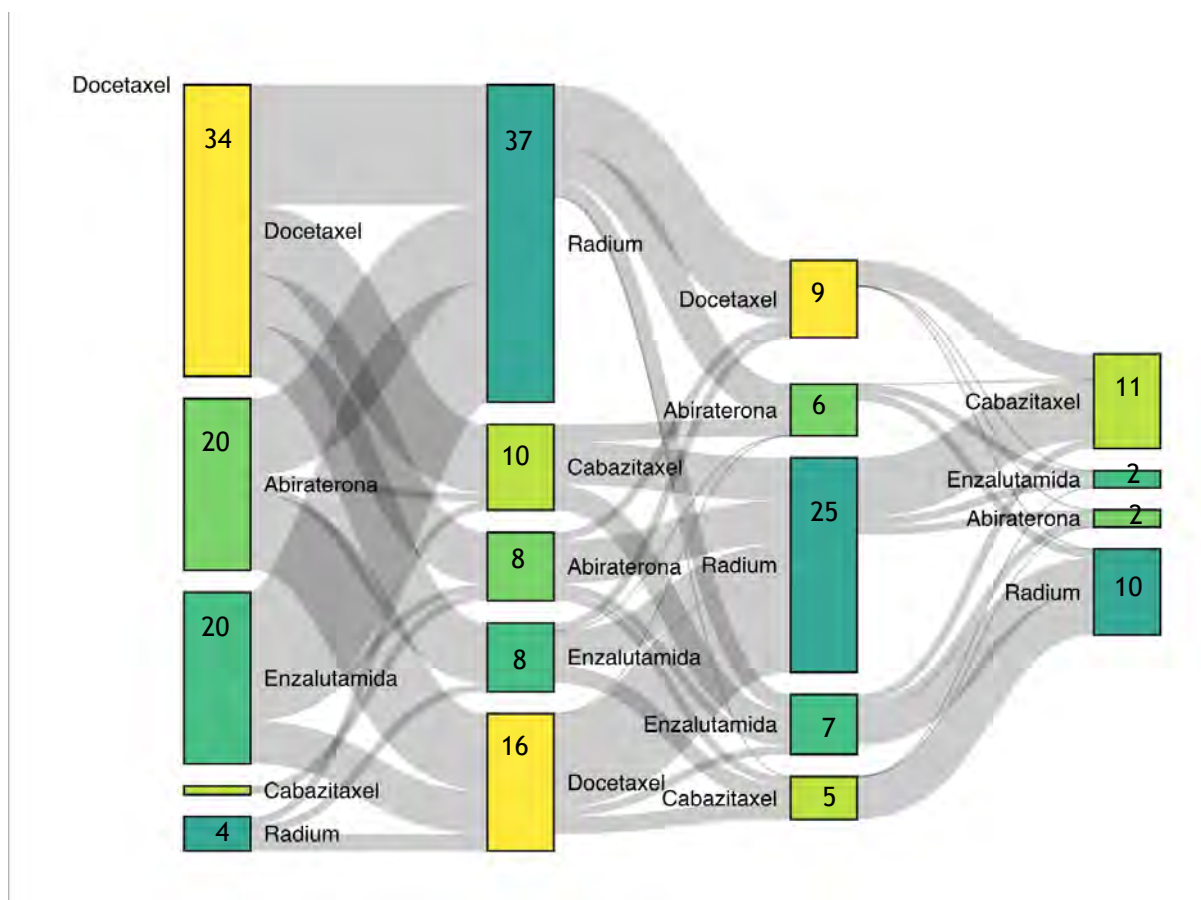
Ilustración 52. Curva de supervivencia global en función de si recibieron tratamiento dirigido contra el hueso (zoledrónico o denosumab).



1.19.6 Secuencia de tratamiento en cáncer de próstata

Para estudiar la secuencia de tratamiento hemos empleado el diagrama de Sankey, que no nos da la secuencia individual de cada paciente o grupo de pacientes sino una visión más global de las posibles secuencias de tratamiento que se han hecho. Y podemos observar que tras Radium en cualquiera de las líneas de tratamiento se observan más paradas de tratamiento que con el resto de los tratamientos. Siendo las causas más probables de este fenómeno que dejamos Radium para las últimas líneas o que hubo una inadecuada selección de pacientes para tratamiento con Radium.

Ilustración 53. Diagrama de Sankey con el flujo de pacientes por línea y tipo tratamiento.

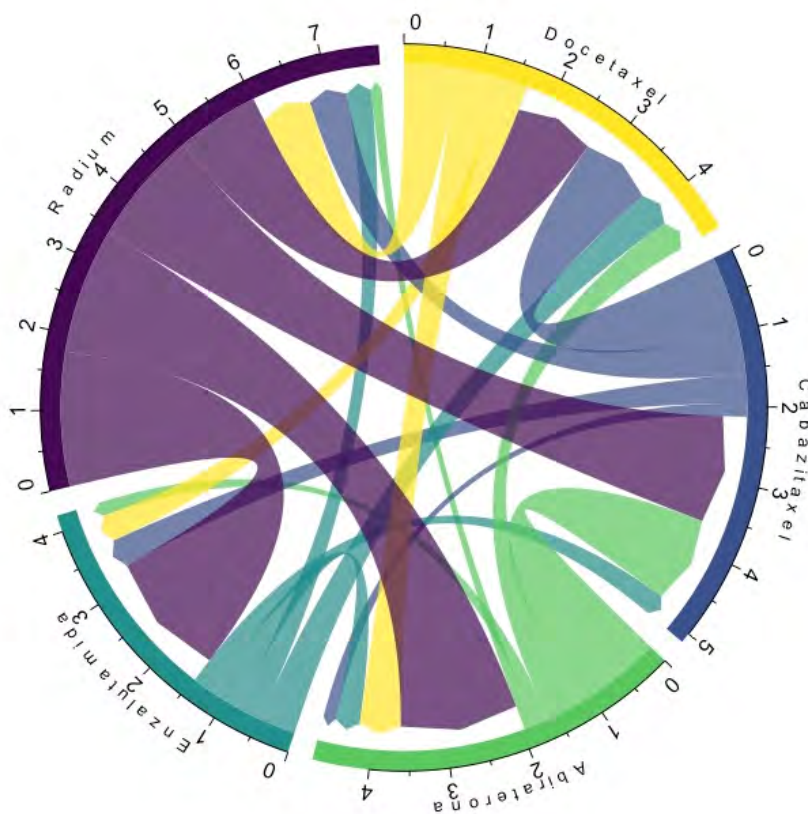


Para estudiar posibles sesgos en estos resultados se estudiaron los pacientes por su línea de tratamiento. Radium se usó en segunda línea de tratamiento en 34 pacientes, de los que se mueren 16. En estos pacientes no hubo diferencias entre esta población seleccionada y la población global en ninguna variable: Gleason, edad, PSA previo, tipo de progresión o número de ciclos de Radium recibidos. Tampoco hubo diferencias en la supervivencia, a pesar de que la mediana de la población de Radium en segunda línea fue de 21,48 meses (IC95% 14,76 – NA).

Por otro lado, los pacientes que han recibido Radium en tercera línea mostraron una mediana de supervivencia global de 11,6 meses (IC95% 8,83 – 21,29), que bajaba a 10,28 meses si solo miráramos la de los pacientes que habían fallecido (23 de 26 pacientes), sin que tampoco hubiera diferencias en función del Gleason, la edad, el PSA previo, el tipo de progresión o el número de ciclos de Radium recibidos.

Como podemos ver en este gráfico circular (ilustración 58) tras Radium no hubo un tratamiento que predominara sobre los otros en cuanto a su uso en líneas posteriores. Sin embargo, Radium como uso posterior a otros tratamientos fue más frecuente tras docetaxel y mucho menos frecuente usado tras enzalutamida o abiraterona.

Ilustración 54. Chord-plot de tratamientos tras otro previo.



1.20 SEGURIDAD

1.20.1 Toxicidad

El Radium es un tratamiento poco tóxico y eso queda patente en la poca frecuencia de toxicidad reportada en la literatura. En nuestro trabajo nos hemos centrado en la trombocitopenia, la anemia y la diarrea como toxicidades importantes, (ilustración 59) observando un 82,3% de trombocitopenia grado 1-2 y un 2,3% grado 3 y en cuanto a la diarrea hay un 8,8% grado 1-2 sin que se llegue a observar diarrea grado 3. Además, no hay diferencias entre los pacientes que desarrollan trombocitopenia ($p=0,063$, ilustración 59).

Tabla 19. Toxicidades.

Toxicidad	Grado 1-2, n (%)	Grado 3, n (%)
Anemia	62 (76,54%)	9 (11,11%)
Trombocitopenia	15 (20,83%)	2 (2,7%)
Diarrea	6 (8,82%)	0

Ilustración 55. Gráfica de barras con toxicidades comparadas entre estudio pivotal y nuestra serie.

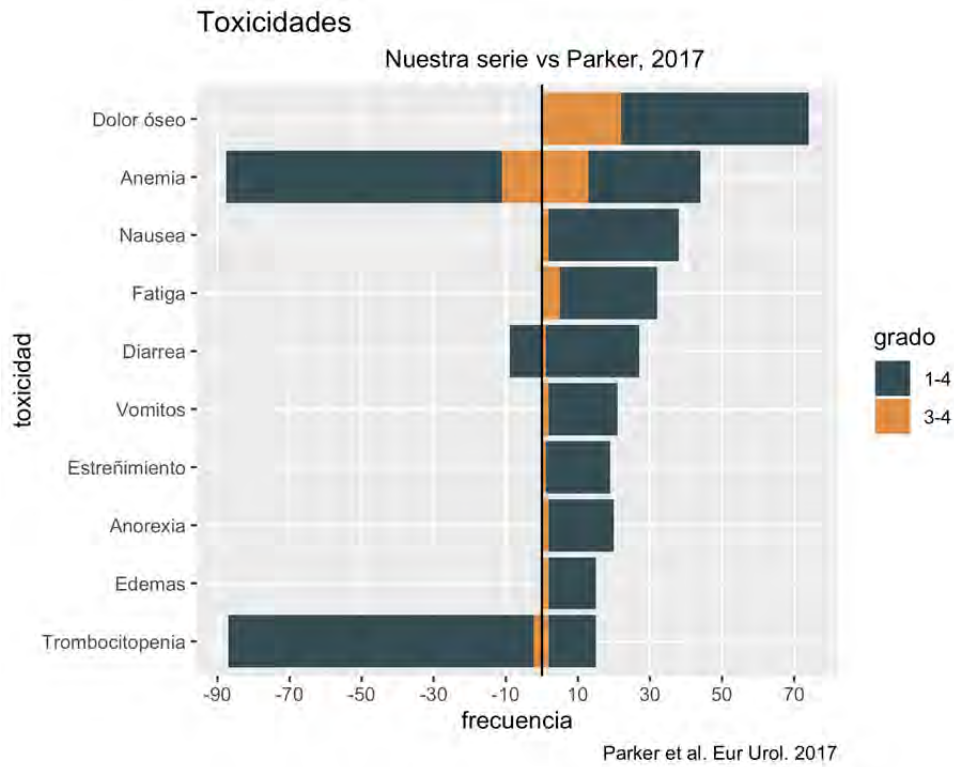
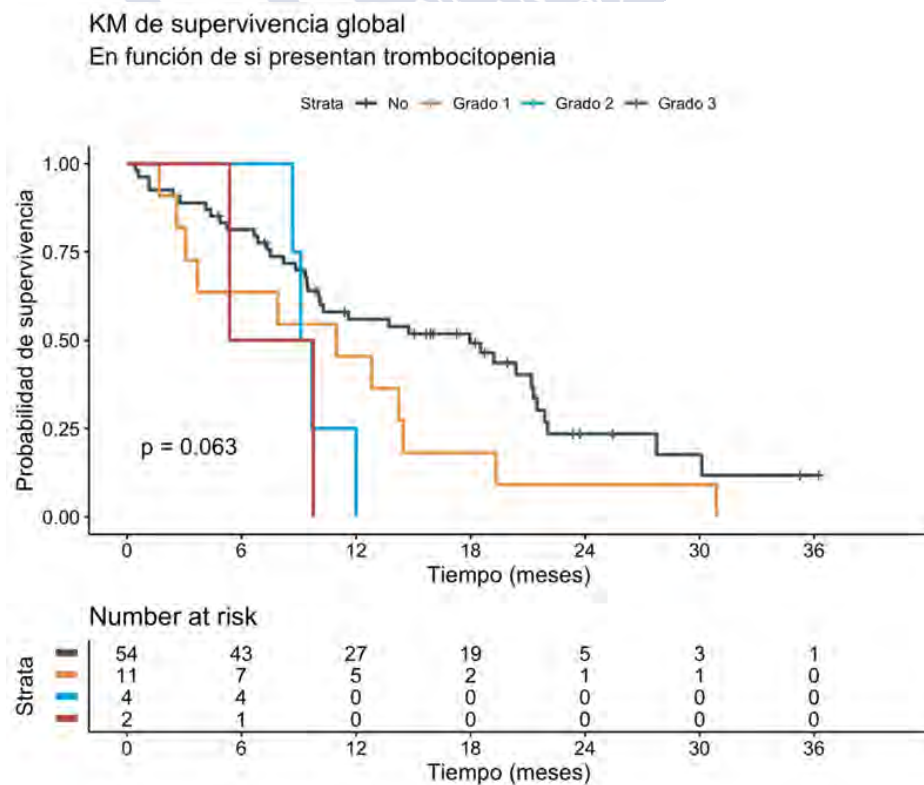


Ilustración 56. Curva de supervivencia global en función de si presentan o no trombocitopenia.





DISCUSIÓN

En este estudio se observa como Radium obtiene los mejores resultados de supervivencia en segunda o tercera línea de tratamiento con un perfil de seguridad excelente y que en cuanto a factores pronóstico los niveles séricos de fosfatasa alcalina y PSA, el tiempo hasta la resistencia a la castración y el número de ciclos de Radium que reciben los pacientes nos indican qué pacientes se benefician más de Radium. Los eventos óseos relacionados con el esqueleto mejoran con Radium y con un manejo adecuado de las terapias dirigidas contra el hueso como denosumab o ácido zoledrónico, sin que se observen más fracturas no patológicas cuando asociamos este tipo de tratamientos.

1.1 RESULTADOS EN 2ª O 3ª LÍNEA DE TRATAMIENTO

El estudio pivotal de Radium, obtuvo la indicación fue el ALSYMPCA (128), donde la mediana de supervivencia de 14,9 meses para el grupo que recibió Radium, comparado con 11,3 meses para el grupo que recibió placebo, con un HR para muerte de 0,7 (IC95% 0,58-0,83, $p < 0,001$). Si nos fijamos en los subgrupos del estudio: tanto los pacientes que usaron bifosfonatos (HR 0,70 IC95% 0,52-0,93), como los que no los usaron (HR 0,74 IC95% 0,59-0,92) se beneficiaron del tratamiento con Radium; el uso de docetaxel antes (HR 0,71 IC95% 0,56-0,89) o después de Radium (HR 0,74 IC95% 0,56-0,99) tuvo iguales resultados con beneficio en ambos; en el subgrupo de ECOG-PS0-1 se observó un HR 0,68 IC95% 0,56-0,82, mientras que en el subgrupo de ECOG-PS2 el HR fue 0,82 (IC95% 0,50-1,35), en probable relación con una muestra muy pequeña de pacientes (77 pacientes recibieron Radium con PS2 y 41 pacientes recibieron placebo con PS2). Lo mismo pasó con el número de metástasis óseas, el grupo con < 6 metástasis óseas (100 pacientes con Radium y 38 con placebo) tuvieron un HR 0,95; IC95% 0,46-1,95, los pacientes con entre 6 a 20 metástasis óseas tuvieron HR 0,71; IC95% 0,54-0,92, y los pacientes con > 20 metástasis óseas HR 0,64 IC95% 0,47-0,88 y los pacientes con un patrón de superscan en la gammagrafía HR 0,71 IC95% 0,40-1,27), pero también fue un grupo poco representado con 54 pacientes recibiendo Radium y 30 pacientes con placebo.

En otros estudios donde se ha estudiado la eficacia de Radium como en el estudio de Álvarez Pérez et al. (130) se reportó una mediana de supervivencia de 11 meses con Radium (IC95% 9,95-12,04) y en el estudio de Carles et al. (131) presentaron una mediana de 14 meses (IC95% 10-NA) más parecida a los datos del estudio ALSYMPCA. En el estudio internacional de acceso temprano a Radium publicado por Heidenreich et al. (132) compararon pacientes asintomáticos con sintomáticos, hubo un HR para supervivencia global de 0,48 (IC95% 0,32-0,72) para los asintomáticos, con una mediana de supervivencia global para Radium de 20,5 meses (IC95% 20,5-NA) versus 13,5 meses (IC95% 11,7-17,1) para sintomáticos.

Incluso tenemos datos de un estudio de retratamiento con Radium publicado por Sartor et al. (133) donde llegaron a alcanzar una mediana de supervivencia global con el retratamiento de 24 meses con una mediana de seguimiento de 31,6 meses y supervivencias de 78% y 50% a los 12 y 24 meses respectivamente.

Recientemente se ha publicado el estudio ERA-223 (134), donde pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico óseo fundamentalmente (con ≥ 2 metástasis óseas), asintomáticos o ligeramente sintomáticos, con PS0-1, sin metástasis viscerales o cerebrales y sin quimioterapia previa para enfermedad resistente a la castración, se aleatorizaron a recibir Abiraterona – Prednisona con Radium a dosis y esquema estándar o placebo. Se estratificó por área geográfica, uso de terapias contra el hueso (zoledrónico o denosumab), y fosfatasa alcalina basal ≥ 90 UI/L o < 90 UI/L. El objetivo principal fue la supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos, definidos como uso de radioterapia externa para aliviar síntomas esqueléticos, fracturas patológicas nuevas, compresión medular o intervención quirúrgica ortopédica relacionada con la enfermedad. Los objetivos secundarios fueron supervivencia global, supervivencia libre de progresión radiológica, tiempo a quimioterapia, tiempo a uso de opioides para el dolor oncológico y seguridad. Y como objetivos exploratorios: respuestas por PSA, tiempo a progresión por PSA, respuestas por fosfatasa alcalina, tiempo a progresión de la fosfatasa alcalina y calidad de vida. Se aleatorizaron 806 pacientes 1:1. Este estudio se cerró de forma prematura porque se observó un aumento de la mortalidad y de eventos óseos en el grupo de pacientes que recibía el tratamiento de combinación. En noviembre de 2017 el HR para supervivencia era 1,34, (IC95% 1,04-1,73, $p=0,02$) y una mediana de supervivencia para los pacientes de la combinación de 30,7 meses (IC95% 25,2-35,6) versus 33,3 meses (IC95% 30,2-NA) para los pacientes de abiraterona-placebo. A esto se le sumó un mayor porcentaje de fracturas: 26% para el grupo de abiraterona-Radium versus 8,1% para abiraterona-placebo. Con estos datos se cerró el estudio e incluso se hizo un cambio en la ficha técnica por parte de la EMA, limitando Radium a haber recibido previamente “al menos 2 líneas previas de tratamiento sistémico (distinto a análogos de LHRH), o que no son elegibles para ningún tratamiento sistémico disponible”.

Sin embargo, con más seguimiento en junio de 2018 se observó que el HR para supervivencia global era 1,19 (IC95% 0,95-1,50, $p=0,12$), con lo que la supervivencia global pasó a ser igual en ambos grupos. Incluso llegó a publicarse una carta en la revista *European Urology*, en la que los autores del estudio ALSYMPCA discutían los motivos por los que se llevó a cabo el cambio en la indicación de Radium (135).

En nuestra serie la mediana de supervivencia en los pacientes fue de 11,99 meses (IC95% 9,46–19,21 meses), con una supervivencia a 12 meses desde el inicio de Radium de 48,60% (IC95% 38,49–61,40 meses) y del 21,33% (IC95% 12,88 – 35,30 meses) a los 24 meses. Aunque estos datos son inferiores a lo publicado en el estudio ALSYMPCA, probablemente se deba a que son pacientes no seleccionados para ensayo clínico de práctica clínica habitual y que muchos de ellos recibieron Radium en líneas avanzadas con pacientes muy pretratados (15 pacientes de los 85 recibieron Radium en 4 línea o sucesivas).

Con respecto a en qué línea es mejor usar Radium, si comparamos entre segunda o tercera línea, también se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,033$, ilustraciones 17 al 20) con mejores resultados para los pacientes tratados en segunda línea con una mediana de 21,48 meses (IC95% 14,76 – NA meses), mientras que los pacientes que reciben Radium en tercera línea o posteriores tienen una mediana de 11,6 meses (IC95% 8,83 – 21,29) (ilustración 19). Esta tendencia se mantiene si incluimos a los pacientes que recibieron Radium en cuarta línea que todavía van peor que los anteriores ($p=0,00028$).

En el diagrama de Sankey hay un importante número de pacientes que no continúa con otro tratamiento posterior tras Radium en segunda o tercera línea. Esto se debe a que los pacientes están censurados en el análisis de supervivencia, (al menos en segunda línea) no habiendo tampoco diferencias en cuanto a las características de los pacientes en esas líneas de tratamiento.

Por otro lado, en el análisis se ha obtenido un HR para supervivencia global para Radium a partir de 4 línea o posteriores de 8,07 (IC95% 2,76-23,62). Teniendo en cuenta todos estos resultados parece que el lugar idóneo para usar Radium sería la segunda o tercera línea, independiente de que los pacientes hayan o no recibido tratamiento con docetaxel (136), que no tiene impacto en el resultado de eficacia de Radium. Si además tenemos en cuenta que los resultados de Radium en 2ª línea son claramente mejores que en tercera línea y que el cambio de indicación se basa en resultados con poco seguimiento y análisis de subgrupos (que solo deberían servir para generar hipótesis de estudio posteriores), habría que valorar ampliar de nuevo la indicación de Radium a la antigua indicación y posicionar Radium en segunda como una opción más entre todo el armamento terapéutico disponible para nuestros pacientes.

En cuanto a los datos de secuencia no hay nada publicado y como ya hemos visto el docetaxel no influye en la eficacia de Radium, y si bien, los resultados de Radium son claramente mejores en segunda línea, donde alcanzan una mediana mayor que otros tratamientos de forma significativa ($p=0,0018$), en tercera línea la mediana disminuye un poco pero no se aprecian diferencias significativas al comparar Radium con el resto de los tratamientos ($p=0,091$).

1.2 NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA COMO FACTOR PRONÓSTICO

En el análisis de subgrupos del estudio ALSYMPCA (128) observaron que los pacientes con una fosfatasa alcalina ≥ 220 UI/L se beneficiaban más (HR 0,62 IC95% 0,49-0,79) que los que tenían una fosfatasa alcalina < 220 UI/L (HR 0,82 IC95% 0,64-1,07). Esto incluso llevó a la EMA a recomendar no usar Radium en pacientes con fosfatasa alcalina < 220 UI/L

En el estudio ALSYMPCA hubo un 47% de pacientes que tuvieron respuesta de la fosfatasa alcalina, con un 34% de los pacientes que normalizaron su valor.

En un análisis exploratorio del estudio ALSYMPCA (137) se asociaron los niveles de fosfatasa alcalina, PSA y lactato deshidrogenasa con la supervivencia global en la población por intención de tratamiento. La fosfatasa alcalina disminuyó del valor basal a las 12 semanas en un 87% de los pacientes de forma significativa comparado con placebo (23%, $p<0,001$), el nivel de lactato deshidrogenasa disminuyó un 51% comparado con un 34% ($p=0,003$), mientras que el PSA disminuyó en un 27% y un 14% respectivamente ($p=0,160$). En el caso de los pacientes que presentaron disminución de la fosfatasa alcalina, esto conllevó una disminución del riesgo de muerte del 55% (HR 0,45, IC95% 0,34-0,61), con un efecto proporcional del tratamiento para la fosfatasa alcalina como subrogado de supervivencia global de 0,34 (IC95% 0-0,74). El punto de corte de la fosfatasa alcalina basal como factor pronóstico para supervivencia global en este análisis se fijó por terciles, con una mediana de supervivencia global para los pacientes que presentaban fosfatasa alcalina ≤ 131 UI/L de 23,9 meses, versus 10.2 meses para los pacientes con fosfatasa alcalina ≥ 334 UI/L. A pesar de todo esto, la fosfatasa alcalina no cumplió los requerimientos estadísticos necesarios para ser considerada un subrogado de la supervivencia global.

Se han llevado a cabo otros estudios para aclarar la relevancia de los niveles de fosfatasa alcalina en este contexto. En el estudio japonés de Uemura et al. de eficacia y seguridad, se trataron 19 pacientes, observándose un porcentaje de respuesta de la fosfatasa alcalina del 54,5% (138). En el estudio alemán de Wenter et al. (139) se trataron 10 pacientes con cáncer de próstata metastásico de debut con prostatectomía radical y posteriormente Radium. La mediana de reducción de la fosfatasa alcalina fue del 28%. Sugiriendo los autores que resultaba más útil que el descenso de PSA para monitorizar la respuesta a Radium. En el estudio publicado por Álvarez Pérez et al. incluyeron a 68 pacientes tratados con Radium en práctica clínica asistencial en 4 hospitales andaluces, reportando un 68% de disminución de la fosfatasa alcalina (>30%) (130). En el acceso temprano al fármaco publicado por SOGUG de Carles et al. mostró un 60% de respuestas de fosfatasa alcalina >30% y un 31% >50% (131).

En el estudio de Modi et al. trataron con Radium a 29 pacientes con cáncer de próstata metastásicos y resistentes a la castración muy pretratados (al menos un 23% de los pacientes había recibido 3 líneas de tratamiento o más). Sólo 11 pacientes consiguieron recibir los 6 ciclos programados de Radium y solo un 6% de los pacientes presentaron una disminución de los niveles de fosfatasa alcalina considerada respuesta, aunque sí un 55% de los pacientes experimentaron una disminución del nivel de fosfatasa alcalina (140).

En nuestro estudio encontramos diferencias significativas con un punto de corte de 387 UI/L. Los pacientes con fosfatasa alcalina menor tuvieron una mayor mediana de supervivencia con 19,34 meses (IC95% 13,71 – 27,75) comparado con 7,71 meses (IC95% 2,41 – 9,75) con un HR para riesgo de muerte de 4,70 (IC95% 2,41 – 9,18; $p < 0,0001$). Aunque solo 14 de 85 pacientes mostraron una disminución de la fosfatasa alcalina mayor del 30% y el Kaplan-Meier no mostró diferencias de supervivencia entre los pacientes que presentaron respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad por cambio en la fosfatasa alcalina. Si bien, los pacientes que presentaron respuesta mayor del 30% en nuestro estudio obtuvieron una mediana de supervivencia global de 21,9 meses, algo más del doble que los pacientes que progresaron por fosfatasa alcalina que solo alcanzaron una mediana de 10,1 meses. Así pues, estos datos van en consonancia con lo publicado por otros autores y como vemos, la fosfatasa alcalina parece un mejor biomarcador pronóstico que el PSA para el tratamiento con Radium.

1.3 PSA BASAL COMO FACTOR PRONÓSTICO

En el estudio ALSYMPCA se hizo un análisis exploratorio del PSA (137) y relacionaron sus niveles basales con la supervivencia global ($p \leq 0,0003$) en la población por intención de tratamiento, con un efecto del tratamiento para los cambios del PSA basal al PSA a las 12 semanas de 0,07 (IC95% 0-0,211), esto vendría a indicar que la disminución del PSA representa un 7% aproximadamente del beneficio en supervivencia que aporta Radium. En este estudio no observaron diferencias en las respuestas por PSA de Radium versus placebo, aunque no muestran dicha gráfica y reportaron un aumento del PSA en el 73% de los pacientes a las 12 semanas, sin correlación entre el PSA y la supervivencia global en el análisis multivariante. Así pues, no cumple los requerimientos estadísticos para considerarlo un subrogado de la supervivencia global, pero sí sirve para monitorizar la enfermedad.

En otros estudios no se demostró respuesta por PSA. En el estudio de Uemura et al. (138) solo hubo una reducción del PSA $\geq 30\%$ en 2 pacientes de 16, sin que ninguno llegara a reducir el PSA $\geq 50\%$. En el estudio de Álvarez Pérez (130) reportaron una disminución $\geq 30\%$ del PSA

en un 23,9% de los pacientes, con un aumento del PSA en un 60,6% de los pacientes. En el estudio de Carles et al. (131) describieron un porcentaje de respuestas de PSA $\geq 30\%$ del 16%, siendo $\geq 50\%$ en un 9% de los pacientes. En el programa de acceso temprano internacional refirieron un porcentaje de respuestas por PSA en pacientes asintomáticos del 21% y del 13% en pacientes sintomáticos (132).

En nuestra serie se recogió la variable respuesta bioquímica sin especificar porcentaje de cambio umbral y en esta variable no hemos observado diferencias en cuanto a supervivencia global ($p=0,74$, ilustración 39), aunque solo eran 16 pacientes los que se recogieron como respuesta bioquímica. Por otro lado, si usamos los datos recogidos del valor de PSA, durante el tratamiento con Radium, y obtenemos los pacientes respondedores por PSA, tenemos 36 pacientes analizables, con solo pacientes con una respuesta $>30\%$ por lo que no hemos podido analizar estos subgrupos y obtener más conclusiones.

1.4 TIEMPO HASTA RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO

En 2010 se publicó uno de los primeros análisis sobre el tiempo hasta resistencia a castración como factor pronóstico para supervivencia según el fármaco que reciban los pacientes (141), con un HR 0,66 (IC95% 0,57-0,87, $p=0,003$) en el análisis multivariante para pacientes que han recibido docetaxel fundamentalmente u otras quimioterapias y tuvieron un tiempo hasta resistencia a la castración menor de 2 años. Este factor pronóstico también fue confirmado más tarde para otros fármacos, como enzalutamida (142, 143) y abiraterona (142, 144) como factor pronóstico para supervivencia global, y aunque usaban un umbral de un año para buscar diferencias, no llegó a confirmarse como factor predictivo independiente para supervivencia. Sin embargo, hay algunos estudios en los que el tiempo hasta resistencia a la castración sí se mostró como factor pronóstico independiente para supervivencia global y predictivo de respuesta a docetaxel, como el estudio de Suer et al. (145) donde reclutaron 162 pacientes tratados con docetaxel, con una mediana de tiempo hasta resistencia a la castración de 18 meses y un HR para supervivencia global de 2,8 (IC95% 1,92-3,28, $p=0,001$) y un HR para respuesta a docetaxel de 2,2 (IC95% 1,15-4,08, $p=0,001$).

En nuestro estudio los pacientes que tuvieron un tiempo hasta resistencia a la castración menor a 12 meses presentaron 9,33 meses de mediana de supervivencia, comparado con los 14,2 meses de los pacientes que tuvieron un tiempo de 12 meses o más hasta la resistencia a la castración. Los pacientes con un tiempo hasta resistencia a castración de menos de 24 meses tuvieron una mediana de supervivencia 9,33 meses contra los pacientes con más de 24 meses hasta la castración con 14,76 meses.

En el análisis univariante, más de 12 meses hasta la resistencia a la castración mostró un HR 0,54 (IC95% 0,28-1,06) y más de 24 meses hasta la resistencia a la castración un HR de 0,47 (IC95% 0,27-0,81). Al realizar el análisis multivariante el punto de corte de 12 meses perdió la significancia estadística, pero los 24 meses siguieron mostrando un HR de 0,24 (IC95% 0,11-0,49), siendo en esta serie el factor pronóstico más importante para predecir la evolución de los pacientes que reciben Radium.

1.5 NÚMERO DE CICLOS DE RADIUM RECIBIDOS COMO FACTOR PRONÓSTICO

En el estudio ALSYMPCA se dieron cuenta de que identificar a los pacientes que recibirían con más probabilidad los 6 ciclos de tratamiento es importante, porque los pacientes que recibían entre 1-4 ciclos tenían peor supervivencia el un análisis *post hoc* (146). La mediana de supervivencia global para los pacientes que recibieron 1-4 ciclos fue de 6,2 meses y en el estudio de acceso temprano de 6,3 meses y asociaron recibir 5-6 ciclos de Radium a una

mayor supervivencia global ($p < 0,0001$). En el estudio fase 3b de Heidenreich et al. (132) reclutaron 708 pacientes con los objetivos principales de supervivencia global y seguridad observaron datos parecidos a los que publicó Sartor et al en el acceso expandido de Estados Unidos (147) donde los pacientes que recibían entre 1-4 ciclos tenían una mediana de supervivencia global de 7,5 meses (IC95% 6,5–8,2 meses), comparado con los pacientes que recibían entre 5-6 ciclos que en el momento de publicar el estudio todavía no habían alcanzado la mediana de supervivencia.

En este estudio se dieron cuenta de que los pacientes que recibían 5-6 ciclos de tratamiento con Radium tenían una menor carga de enfermedad metastásica, un porcentaje menor de estos pacientes había recibido tratamiento con docetaxel, el dolor basal era menos severo, había un menor porcentaje de pacientes con ECOG-PS2, los niveles de PSA eran ligeramente menores y la fosfatasa alcalina era más baja. Incluso se observó que en la mayoría de los casos el motivo de suspender el tratamiento con Radium era la progresión de la enfermedad.

En los pacientes de nuestra serie el número de ciclos de Radium recibidos también fue clínicamente significativo, con un HR 0,75 (IC95% 0,65–0,87, $p = 0,0001$) a favor de los pacientes que recibieron 6 ciclos comparado con los que recibieron menos en supervivencia global. Para ver mejor esta diferencia agrupamos a los pacientes entre los que recibieron 6 ciclos y los que recibieron 5 o menos y la diferencia se volvió todavía más clara con una mediana de supervivencia de 20,36 meses (IC95% 14,47 – 25,90) para los que completan el tratamiento contra 5,24 meses (IC95% 3,69 – 10,30) para los que no, con un HR de 3,09 (IC95% 1,83 – 5,22, $p < 0,0001$) para los pacientes que no completaron el tratamiento. Además, en el análisis multivariante el número de ciclos recibido se mantuvo significativo con un HR para muerte 0,70 (IC95% 0,60–0,81) para los pacientes que recibían más ciclos de tratamiento. Esto va en línea con toda la bibliografía publicada, pero también es probable que tenga un sesgo de supervivencia, puesto que los pacientes que viven más porque su enfermedad es más indolente o van mejor con el tratamiento, ya de por sí van a recibir más tratamiento.

1.6 LA SEGURIDAD DEL RADIUM Y EVENTOS ÓSEOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO

En el estudio ALSYMPCA inicialmente se hizo hincapié en la eficacia con aumento de supervivencia, el aumento del tiempo hasta eventos óseos y un muy buen perfil de seguridad, con muy poca toxicidad. Tres años después se publicó una actualización de la toxicidad previa con datos de toxicidad a largo plazo (148). En ella se incluyeron los pacientes que habían recibido al menos una infusión de Radium (600 pacientes) y 301 pacientes que recibieron placebo. A pesar de que en el estudio de toxicidad a largo plazo fueron menos pacientes (405 pacientes que recibieron Radium y 167 pacientes que recibieron placebo). La toxicidad a largo plazo se fue definida como toxicidad más allá de las 12 semanas del tratamiento con Radium, hasta los 3 años de la primera infusión de Radium. 48 pacientes completaron el seguimiento en el grupo de Radium (12%) y 12 pacientes (7%) en el grupo de placebo. Se puso especial empeño en recoger toxicidades relacionadas con el desarrollo de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica o segundos tumores. Cuando se publicó este estudio la mediana de seguimiento fue de 13 meses (rango de 0 – 36 meses) para los pacientes de Radium y 9 meses (rango de 0 – 36 meses). Radium se asoció a una baja incidencia de mielosupresión. La toxicidad hematológica grado 3-4 con Radium fue: anemia 13%, neutropenia 2%, trombocitopenia 7%. Con un 15% de toxicidad grado 5 en el grupo de Radium y un 23% en el grupo de placebo.

Los segundos tumores se definieron como tumores histológicamente diferentes del tumor primario o complicaciones del tumor previamente existente. En el grupo de Radium hubo un caso de un segundo tumor de origen desconocido, un carcinoma de células escamosas, un adenocarcinoma intestinal y dos neoplasias cutáneas. En el grupo de placebo un paciente tuvo un tumor de origen desconocido y un cáncer gástrico. Durante el seguimiento a largo plazo la principal razón para la discontinuación de Radium fue la muerte en un 70% de los pacientes que recibieron Radium y un 63% de los pacientes que recibieron placebo. Solo hubo 2 muertes relacionadas con Radium, los dos pacientes recibieron 6 ciclos de Radium, uno murió de neumonía tras 8,4 meses tras la última dosis de Radium y otro tuvo un fallo multiorgánico tras 18,1 meses de la última inyección. No hubo leucemias mieloides agudas o síndromes mielodisplásicos. La anemia aplásica definida por biopsia de médula ósea ocurrió en un paciente que recibió Radium. Hubo alguna segunda neoplasia que no fue considerada relacionada con la medicación del estudio.

En el congreso europeo ESMO de 2019 se presentó el estudio ERA 223 (134) como vimos anteriormente. El estudio se cerró prematuramente por un aumento de riesgo de muerte y un mayor porcentaje de fracturas entre los pacientes que recibían Radium. Con más seguimiento y eventos se igualó la supervivencia entre ambos grupos.

En los estudios previos, Radium ya habían demostrado un aumento significativo del tiempo hasta un evento relacionado con el esqueleto, pero en el estudio ERA 223 Radium – Abiraterona tuvo un HR 1,12 (IC95% 0,91–1,37, $p=0,2636$) para supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos con una mediana de 22,3 meses (IC95% 20,4–24,8) para Abiraterona – Radium y 26 meses (IC95% 21,8–28,3) para Abiraterona – Placebo. Y analizando más a fondo el tipo de fracturas que presentaban los pacientes, se observó que los pacientes que recibían Radium-Abiraterona presentaban un 25% de fracturas patológicas y los que recibían Abiraterona – Placebo un 26%, por lo que no había diferencias en este tipo de fracturas. La diferencia en fracturas fue a costa de fracturas osteoporóticas que en el grupo de Abiraterona – Radium fue del 49% y en el grupo de Abiraterona – Placebo del 17%. Además, se vio que si los pacientes recibían tratamiento dirigido al hueso (zoledrónico o denosumab) el porcentaje de fracturas se reducía drásticamente. Concluyendo que con el uso de agentes dirigidos al hueso asociados no hay ningún problema en ese sentido.

En esta serie hay un porcentaje alto de pacientes cuyo reclutamiento y recogida de datos es retrospectiva por lo que hay muchas toxicidades reportadas en el estudio pivotal y el estudio de seguridad que no se han recogido, sin embargo, como vimos antes se observa un porcentaje mucho más alto de trombocitopenia (82,35% grados 1-2 y 2,35% grado 3) que en estos estudios y los mismo ocurre con la anemia que en esta serie fue del 76,54% grados 1-2 (11,11% grado 3); mientras que la diarrea fue del 8,82% grados 1-2, algo menor que en los estudios de seguridad. No se han recogido otras toxicidades, pero tampoco constaban en la historia clínica de los pacientes y si bien en algunas toxicidades puede deberse a pérdida de información, si se hubiera dado alguna toxicidad relevante se habría recogido en la historia clínica y por tanto en nuestra base de datos. Así que podremos concluir que Radium es un fármaco muy seguro debido a un perfil de toxicidad muy favorable.

En cuanto a las fracturas óseas y los eventos relacionados con el esqueleto, en nuestra serie no hay ninguna fractura, patológica u osteoporótica, y esto está en probable relación con el amplio uso de terapias dirigidas contra el hueso en estos pacientes (81,2% de los pacientes

usaron zoledrónico y un 7,1% usaron denosumab). Solo hubo un evento óseo relacionado con el esqueleto, que fue una compresión medular, y se dio en un paciente cuyo debut de la enfermedad fue con dicha compresión medular, por lo que no podemos asociar este evento con el uso de ningún tipo de terapia.

1.7 LIMITACIONES

Este estudio es un estudio ambispectivo, lo que conlleva parte de la recogida de datos retrospectiva y eso supone una importante limitación para el estudio. Fundamentalmente para datos como los parámetros analíticos, que pueden no estar en la historia, así como para la toxicidad secundaria a Radium que depende de lo concienzudamente que estén recogidos los efectos adversos a estudio.

Este estudio ha usado datos de pacientes tratados en la práctica clínica en los hospitales gallegos que han participado y eso le da cierta validez externa, por otro lado, hay que tener en cuenta que a pesar de que no hay muchas series publicadas de pacientes tratados con Radium, el tamaño muestral es limitado y esto hace cuestionable dicha validez externa.



CONCLUSIONES

1. El Radium obtiene sus mejores resultados en 2ª o 3ª línea de tratamiento. Independientemente de haber recibido docetaxel antes de Radium o no.
2. La mejoría en los niveles de Fosfatasa Alcalina es un factor pronóstico positivo en pacientes con tratamiento con Radium.
3. El PSA basal al inicio del tratamiento en nuestra serie no es un factor pronóstico para el tratamiento con Radium.
4. El tiempo hasta que el cáncer de próstata se hace resistente a la castración es un factor pronóstico para el tratamiento con Radium.
5. Número de ciclos de Radium recibidos se consolida como factor pronóstico importante a pesar del sesgo de supervivencia.
6. La seguridad del Radium es muy buena y los eventos óseos relacionados con el esqueleto pueden ser evitados asociando terapia dirigida contra el hueso (ácido zoledrónico o denosumab).





CONFLICTO DE INTERESES

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.





BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018.
2. Las cifras del cáncer en España 2019: Sociedad Española de Oncología Médica; 2019 [Available from: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>].
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-57.
4. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, Cronin KA, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(12):1033-9.
5. DeLongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006;13(3):158-68.
6. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(9):652-61.
7. Mahmood S, Qasmi G, Ahmed A, Kokab F, Zahid MF, Afridi MI, et al. Lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer among Pakistani men. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012;24(2):111-5.
8. Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(2):djt430.
9. Wilson KM, Balter K, Moller E, Adami HO, Andren O, Andersson SO, et al. Coffee and risk of prostate cancer incidence and mortality in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *Cancer Causes Control*. 2013;24(8):1575-81.
10. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*. 2014;66(6):1054-64.
11. Ferro M, Terracciano D, Buonerba C, Lucarelli G, Bottero D, Perdonà S, et al. The emerging role of obesity, diet and lipid metabolism in prostate cancer. *Future Oncol*. 2017;13(3):285-93.
12. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(5):388-95.
13. Endogenous H, Prostate Cancer Collaborative G, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(3):170-83.
14. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):461-71, W83-8.

15. Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, et al. Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *Am J Mens Health*. 2013;7(2):102-9.
16. Doat S, Marous M, Rebillard X, Tretarre B, Lamy PJ, Soares P, et al. Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer risk: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Results from the EPICAP study. *Int J Cancer*. 2018.
17. Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, Skytthe A, Penney KL, Graff RE, et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2303-10.
18. Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(5):560-5.
19. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57.
20. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.
21. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 2012;366(2):141-9.
22. Baffoe-Bonnie AB, Beaty TH, Bailey-Wilson JE, Kiemenev LA, Sigvaldason H, Olafsdottir G, et al. Genetic epidemiology of breast cancer: segregation analysis of 389 Icelandic pedigrees. *Genet Epidemiol*. 2000;18(1):81-94.
23. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
24. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003;289(20):2695-700.
25. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med*. 2008;6:19.
26. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*. 2010;70(1):10-6.
27. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol*. 2014;32(4):847-58.
28. Mowatt G, Scotland G, Boachie C, Cruickshank M, Ford JA, Fraser C, et al. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(20):vii-xix, 1-281.

29. Bertagna F, Sadeghi R, Giovannella L, Treglia G. Incidental uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in the prostate gland. Systematic review and meta-analysis on prevalence and risk of malignancy. *Nuklearmedizin*. 2014;53(6):249-58.
30. Garcia JR, Soler M, Blanch MA, Ramirez I, Riera E, Lozano P, et al. [PET/CT with (11)C-choline and (18)F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer]. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28(3):95-100.
31. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 2):953-8; discussion 9.
32. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol*. 2012;61(5):1019-24.
33. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11:25.
34. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35.
35. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
36. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161(5):1215-28.
37. Cancer Genome Atlas Research N. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015;163(4):1011-25.
38. Dobzhansky T. Genetics of natural populations; recombination and variability in populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*. 1946;31:269-90.
39. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
40. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011;59(5):702-7.
41. Ficarra V, Sooriakumaran P, Novara G, Schatloff O, Briganti A, Van der Poel H, et al. Systematic review of methods for reporting combined outcomes after radical prostatectomy and proposal of a novel system: the survival, continence, and potency (SCP) classification. *Eur Urol*. 2012;61(3):541-8.
42. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-74.

43. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol*. 2007;177(2):540-5.
44. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006;68(1):121-5.
45. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol*. 2013;63(3):450-8.
46. Briganti A, Suardi N, Capogrosso P, Passoni N, Freschi M, di Trapani E, et al. Lymphatic spread of nodal metastases in high-risk prostate cancer: The ascending pathway from the pelvis to the retroperitoneum. *Prostate*. 2012;72(2):186-92.
47. Ramirez-Backhaus M, Mira Moreno A, Gomez Ferrer A, Calatrava Fons A, Casanova J, Solsona Narbon E, et al. Indocyanine Green Guided Pelvic Lymph Node Dissection: An Efficient Technique to Classify the Lymph Node Status of Patients with Prostate Cancer Who Underwent Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2016;196(5):1429-35.
48. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(4):737-44.
49. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(6):475-87.
50. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):1990-6.
51. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1233-9.
52. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(23):3904-11.
53. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5366-73.
54. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):646-55.
55. Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and

- neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):1904-11.
56. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Raben D, Dewitt PE, Crawford ED, et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(5):1064-73.
57. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2325-32.
58. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1047-60.
59. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2325-32.
60. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1061-9.
61. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1884-90.
62. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
63. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366(9485):572-8.
64. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296(19):2329-35.
65. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014;66(2):243-50.
66. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):441-9.
67. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(1):25-32.
68. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):20-32.
69. Stratton K, Cookson M. Castration-Resistant Prostate Cancer: An Algorithmic Approach. *Urol Clin North Am*. 2017;44(4):647-55.

70. Nabid A, Carrier N, Vigneault E, Souhami L, Lemaire C, Brassard M-A, et al. A phase III trial of short-term androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15_suppl):5019-.
71. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1748-56.
72. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):332-9.
73. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, et al. Total androgen blockade versus a luteinizing hormone-releasing hormone agonist alone in men with high-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1439-44.
74. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2497-504.
75. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):296-303.
76. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2516-27.
77. Giacalone NJ, Wu J, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW, et al. Prostate-Specific Antigen Failure and Risk of Death Within Comorbidity Subgroups Among Men With Unfavorable-Risk Prostate Cancer Treated in a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3781-6.
78. Rodado-Marina S, Coronado-Poggio M, García-Vicente AM, García-Garzón JR, Alonso-Farto JC, de la Jara AC, et al. Clinical utility of (18)F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. *BJU Int*. 2015;115(6):874-83.
79. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185-90.
80. Miller K, Mulders P, Freedland SJ, Scher H, Shore N, Park E, et al. Embark: a phase 3, randomized, efficacy and safety study of enzalutamide plus leuprolide, enzalutamide monotherapy and placebo plus leuprolide in men with high-risk nonmetastatic prostate cancer progressing after definitive therapy. *Ann Oncol*. 2016;27(6):243-65.
81. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer

- and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1148-59.
82. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016.
83. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 10:x251-8.
84. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(18):2098-106.
85. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465-74.
86. Sternberg CN, editor Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)2020; ASCO Virtual Scientific Program: American Society of Clinical Oncology.
87. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.
88. Small EJ, editor Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)2020; ASCO Virtual Scientific Program: American Society of Clinical Oncology.
89. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Eng J Med.* 2019;380(13):1235-46.
90. Fizazi K, editor Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)2020; ASCO Virtual Scientific Program: American Society of Clinical Oncology.
91. Ryan CJ, Crawford ED, Shore ND, Underwood W, 3rd, Taplin ME, Londhe A, et al. The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol.* 2018;200(2):344-52.
92. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(32):2974-86.
93. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Eng J Med.* 2019;381(2):121-31.
94. Attard G, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Aebbersold D, de Bono JS, et al. Combining Enzalutamide with Abiraterone, Prednisone, and Androgen Deprivation Therapy in the STAMPEDE Trial. *Eur Urol.* 2014.

95. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-60.
96. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Eng J Med.* 2017;377(4):338-51.
97. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Eng J Med.* 2019;0(0):null.
98. Smith MR, Saad F, Hussain M, Sternberg CN, Fizazi K, Yamada KS, et al. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(6_suppl):TPS383-TPS.
99. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
100. Miller K, Scher HI, Fizazi K, Basch EM, Sternberg CN, Hirmand M, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: results from the AFFIRM study. *J Clin Oncol.* 2013;31:(suppl 6; abstr 17).
101. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
102. Baskin-Bey ES, Shore ND, Barber K, Ouatas T, Heidenreich A. TERRAIN: A randomized, double-blind, phase II study comparing MDV3100 with bicalutamide (Bic) in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol.* 2012;30:(suppl; abstr TPS4698^).
103. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983-92.
104. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
105. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
106. Fitzpatrick JM, de Wit R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(6):1198-204.
107. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
108. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243-56.

109. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2506-13.
110. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1756-64.
111. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513-20.
112. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149-58.
113. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256-62.
114. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
115. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;0(0).
116. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69(4):563-73.
117. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
118. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3189-97.
119. Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell.* 2003;3(3):285-96.
120. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697-708.
121. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Eng J Med.* 2020.

122. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
123. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-68.
124. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-77.
125. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.
126. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):39-46.
127. Bouchet LG, Bolch WE, Goddu SM, Howell RW, Rao DV. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. *J Nucl Med.* 2000;41(4):682-7.
128. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
129. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016;27(5):868-74.
130. Álvarez Pérez RM, Delgado García A, García Martínez S, Sanz Viedma S, Palacios Gerona H, Pajares Vinardel M, et al. Four years of clinical experience with Radium-223 for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019;38(5):298-304.
131. Carles J, Méndez MJ, Pinto Á, Sáez MI, Arranz JA, Maroto P, et al. Radium-223 international early access program: results from the Spanish subset. *Future Oncol.* 2018;14(1):41-50.
132. Heidenreich A, Gillessen S, Heinrich D, Keizman D, O'Sullivan JM, Carles J, et al. Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program. *BMC Cancer.* 2019;19(1):12.
133. Sartor O, Heinrich D, Mariados N, Méndez Vidal MJ, Keizman D, Thellenberg Karlsson C, et al. Re-treatment with radium-223: 2-year follow-up from an international, open-label, phase 1/2 study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate.* 2019;79(14):1683-91.
134. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):408-19.
135. O'Sullivan JM, Heinrich D, James ND, Nilsson S, Ost P, Parker CC, et al. The Case Against the European Medicines Agency's Change to the Label for Radium-223

- for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;75(3):e51-e2.
136. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciuc O, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate.* 2016;76(10):905-16.
137. Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1090-7.
138. Uemura H, Uemura H, Matsubara N, Kinuya S, Hosono M, Yajima Y, et al. Safety and efficacy of radium-223 dichloride in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(5):954-63.
139. Wenter V, Herlemann A, Fendler WP, Ilhan H, Tirichter N, Bartenstein P, et al. Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy. *Oncotarget.* 2017;8(27):44131-40.
140. Modi D, Hwang C, Mamdani H, Kim S, Gayar H, Vaishampayan U, et al. Radium-223 in Heavily Pretreated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(5):373-80.e2.
141. Bournakis E, Efstathiou E, Varkaris A, Wen S, Chrisofos M, Deliveliotis C, et al. Time to castration resistance is an independent predictor of castration-resistant prostate cancer survival. *Anticancer Res.* 2011;31(4):1475-82.
142. Hung J, Taylor AR, Divine GW, Hafron JM, Hwang C. The Effect of Time to Castration Resistance on Outcomes With Abiraterone and Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(5):381-8.
143. Loriot Y, Eymard JC, Patrikidou A, Ileana E, Massard C, Albiges L, et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1946-52.
144. Giacinti S, Carlini P, Roberto M, Bassanelli M, Strigari L, Pavese F, et al. Duration of response to first androgen deprivation therapy, time to castration resistance prostate cancer, and outcome of metastatic castration resistance prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Anticancer Drugs.* 2017;28(1):110-5.
145. Suer E, Hamidi N, Akpınar C, Gokce MI, Gulpınar O, Turkolmez K, et al. The Effect of Time to Castration Resistance on Overall Survival and Success of Docetaxel Treatment in Castration Resistant Prostate Cancer Patients. *Urol J.* 2019;16(5):453-7.
146. Paganelli G, Procopio G, Cabria M, Cortesi E, Tucci M, Farnesi A, et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *Ann Oncol.* 2016;27:iv35.
147. Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C, Fernandez DC, Almeida F, Iagaru A, et al. Radium-223 Safety, Efficacy, and Concurrent Use with Abiraterone or Enzalutamide: First U.S. Experience from an Expanded Access Program. *Oncologist.* 2018;23(2):193-202.
148. Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol.* 2018;73(3):427-35.



APÉNDICES

1.8 ESTADO FUNCIONAL ECOG – PERFORMANCE STATUS

Accesible en la web: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.

Grado	ECOG
0	Completamente activo, capaz de realizar toda la actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
1	Restricción importante de la actividad física pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros o de tipo sedentario Ej. trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de si mismo pero incapaz de realizar actividades laborales. Levantado más del 50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de si mismo, confinado a estar en cama o en una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente incapacitado. No puede cuidar de si mismo. Totalmente confinado a estar en cama o en una silla.
5	Muerte

Tabla 20. Clasificación de ECOG-PS.

1.9 COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE)

La versión 4.0 con fecha de 28 de mayo de 2009 de los CTCAE del NCI puede ser revisada on-line en la siguiente página web:

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.html

1.10 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO EN ESPAÑOL

Título del estudio: **“Estudio observacional retrospectivo-prospectivo para conocer la eficacia de Radium-223 en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico”**

Código del estudio: **SOG-GU-RAD-2017-01.**

Promotor: **SOG-GU**

Datos de contacto del Investigador: _____

Teléfono de contacto en caso de duda: _____

Estimado/a paciente:

Se solicita su participación en este Proyecto de Investigación cuyo objetivo es conocer los resultados de eficacia de forma retrospectiva del radiofármaco Radium-223 en los pacientes que hayan recibido dicho tratamiento para cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.

Si acepta participar en este estudio, es poco probable que los resultados del estudio vayan a beneficiarle a usted directamente, Sin embargo, los resultados derivados de este estudio podrían beneficiar a otros pacientes que padecen esta enfermedad. Se accederá a su historia clínica para recoger datos relacionados con el tratamiento que está recibiendo. Se podrá contactar con usted telefónicamente para hacer el seguimiento.

Su participación en el estudio es completamente voluntaria y si usted decide no participar la relación con el Equipo Médico que le atiende no se verá afectada. De manera que podrá seguir recibiendo el mismo tratamiento de su tumor y todos los cuidados médicos que Vd. precise.

Si aceptara participar y después cambiara de opinión, podría hacerlo en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercutiera en su tratamiento. Los datos del estudio serán puestos en conocimiento de los investigadores participantes, pero su identidad se mantendrá en secreto y no se divulgará, aunque los resultados se presenten en revistas y congresos médicos. Todos los hallazgos del estudio se tratarán de forma confidencial, de acuerdo con los estándares seguidos por los investigadores en cumplimiento de las leyes nacionales aplicables.

El promotor se compromete a garantizar el cumplimiento de los principios establecidos en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, y el Real Decreto 1720/2007 por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999.

Por último, el promotor se compromete a facilitar el ejercicio por Vd. de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición previstos en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Para ello deberá dirigirse al Investigador Principal del estudio. En caso de transferencia de los datos del estudio a terceros (otros países), se mantendrá como mínimo el mismo nivel de confidencialidad para los mismos que en España.

Al tratarse de un estudio de investigación retrospectivo-prospectivo observacional, los datos que se obtengan del estudio no le serán comunicados ni a Vd. ni a su médico, excepto en el caso de que dichos hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad real de mejorar esa condición de salud. Los resultados serán analizados por grupos de investigadores o de expertos. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos obtenidos del estudio. Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial. Los participantes en este estudio podrán tener un resumen de los resultados de este estudio si lo solicitan.

Puede ser necesario poner su documentación médica a disposición de otras personas que trabajan en nombre del promotor, de los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica y las Autoridades Sanitarias Reguladoras. Al firmar este formulario de consentimiento acepta este acceso para este estudio. Sin embargo, el promotor tomará medidas para proteger su información personal y no incluirá su nombre en ningún formulario, informe, publicación o revelación futura del promotor. Si se retira del estudio, no recogeremos más información personal sobre usted, pero podría ser necesario seguir usando la información ya obtenida.

Al participar en este estudio acuerda no restringir el uso de los datos o los resultados derivados de esta investigación.

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente. La institución en la que se desarrolla esta investigación y el promotor del estudio son los responsables del tratamiento de sus datos. Usted puede dirigirse a los Delegados de Protección de Datos del centro o del promotor (Sociedad Gallega de Oncología; Colegio Oficial de Médicos en Santiago de Compostela; calle San Pedro de Mezonzo 39, Santiago de Compostela, 15701, A Coruña, España). Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo: Seudonimizados (Codificados), la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se emplee información adicional. En este estudio solo el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad. La normativa que regula el tratamiento de datos de personas le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de sus datos. También puede solicitar una copia de estos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad). Para ejercer estos derechos puede dirigirse al Delegado/a de Protección de Datos de la institución o al investigador/a principal en su centro en el mail: _____ o en el teléfono: _____.

Así mismo, usted tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que alguno de sus derechos no haya sido respetado. Sus datos se conservarán durante la duración de esta investigación. Al terminar el estudio o plazo legal establecido, los datos recogidos serán destruidos. Sólo el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa española y europea.

No se pagará por su participación en este estudio. El equipo investigador no recibirá remuneración económica por su dedicación al estudio.

Antes de participar en este estudio de investigación tendrá tiempo para revisar la información del formulario. Si tiene alguna pregunta sobre la investigación o sobre sus derechos, le rogamos se ponga en contacto con su médico, el Investigador de su centro responsable del estudio.

Se le entregará una copia de este documento como parte de los archivos de este proyecto de investigación, separado de los datos resultantes del proyecto de investigación



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “**Estudio observacional retrospectivo para conocer la eficacia de Radium-223 en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico**”. Código SOG-GU-RAD-2017-01.

Yo, _____
(Nombre y Apellidos de paciente, de su puño y letra)

- He sido informado acerca de este estudio
 - He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado.
 - He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
 - Consiento que personas del promotor o en su representación y las autoridades competentes puedan revisar mi historial médico personal para verificar los datos.
 - Consiento la recogida y procesamiento de mis datos personales según las condiciones especificadas en la Hoja de información.
 - Consiento que se contacte conmigo telefónicamente para hacer el seguimiento del estudio.
 - He recibido una copia de este documento
 - Consiento expresamente el contacto telefónico para los fines del estudio
- Sí No

He hablado con: _____
(Nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

SUJETO PARTICIPANTE

Firma del participante

Fecha

INVESTIGADOR (la persona que obtiene el consentimiento debe firmar y fechar el impreso al mismo tiempo que el participante)

Firma del Investigador

Fecha

Cada persona deber firmar y fechar de su puño y letra

Urbano Anido Herranz

PRIMERA COPIA U ORIGINAL PARA EL INVESTIGADOR

1.11 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO EN GALLEGO

1.12 COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

D. Urbano Anido Herranz
Servicio: Oncología Médica
Centro: EOXI Santiago de Compostela

Hace constar:

- ✓ Que conoce el protocolo del estudio
- ✓ Que dicho estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación
- ✓ Que participará como investigador principal en el mismo
- ✓ Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con otras tareas profesionales asignadas
- ✓ Que se compromete a cumplir el protocolo presentado por el promotor y aprobado por el comité en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último
- ✓ Que respetará las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización
- ✓ Que notificará, en colaboración con el promotor, al comité que aprobó el estudio datos sobre el estado del mismo con una periodicidad mínima anual hasta su finalización
- ✓ Que los investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En Santiago de Compostela, a 20 de febrero de 2018.

Fdo. Urbano Anido Herranz

1.13 FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

Disponible on line en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf

1.14 MEMORIA ECONÓMICA

Este estudio tiene memoria económica cero y es puramente académico.

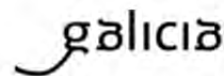


1.15 DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE GALICIA



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 28/06/18 :

Título: Estudio observacional retrospectivo prospectivo para conocer la eficacia de Radium-223 en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico

Promotor: Grupo SOG-GU: Tumores Genitourinarios

Tipo de estudio: EPA-SP

Version: Versión 1.2 de 29/06/2018

Código del Promotor: SOG-RAD-2017-01

Código de Registro: 2018/282

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
POVISA; Centro Oncológico de Galicia; Hospital Álvaro Cunqueiro; Hospital Universitario Lucus Augusti; C.H. Universitario de Ourense; C.H. Universitario de Santiago	Lucía Santomé Couto; Ana Medina Colmenero; Natalia Fernández Núñez, Sergio Vázquez Estévez; Gerardo Huidrobo Vence; Ovidio Fernández Calvo; Urbano Anido Herranz

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1 El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 1090/2015 y la Ley 14/2007)
- 2 El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- 3 La composición actual del CAEIG es:

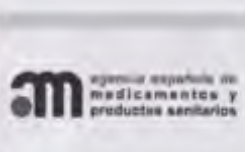
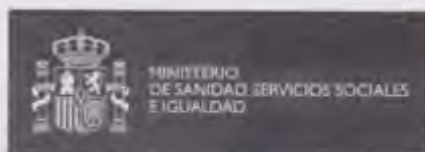
Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula M^a López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jesús Alberdi Sodupe. Médico especialista en Psiquiatría.
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballada Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
M^a José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Agustín Pia Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Manuel Portela Romero. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica

En Santiago de Compostela, a 02 de julio de 2018



1.16 AUTORIZACIÓN PARA EL ESTUDIO POR PARTE DE AEMPS

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
DESTINATARIO:	<p>D. URBANO ANIDO HERRANZ Sº ONCOLOGÍA MÉDICA PLANTA 0. BLOQUE D HOSPITAL DE DÍA ONCOLOGÍA C/ CHOUPANA S/N 15706 – SANTIAGO DE COMPOSTELA A CORUÑA</p>	
Fecha: 12 de septiembre de 2017		
REFERENCIA: ESTUDIO Radium-223		
ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO		
Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio observacional retrospectivo-prospectivo para conocer la eficacia de Radium-223 en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico", con código SOG-RAD-2017-01.		
CORREO ELECTRÓNICO farmacoepi@aemps.es	 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD REGISTRO AUXILIAR AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS SALIDA N. de Registro: 13136 / RG 21913 Fecha: 18/09/2017 09:56:10</p>	C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8 28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. URBANO ANIDO HERRANZ

Vista la solicitud formulada con fecha **18 de julio de 2017**, por **D. URBANO ANIDO HERRANZ**, para la clasificación del estudio titulado "**Estudio observacional retrospectivo-prospectivo para conocer la eficacia de Radium-223 en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico**", con código **SOG-RAD-2017-01**, y cuyo promotor es **SOG-GU: Tumores Genitourinarios**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **4 de agosto de 2017**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

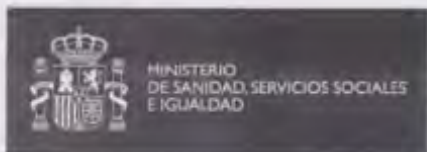
El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

CORREO ELECTRÓNICO

iamscoep@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽¹⁾

Madrid, a 12 de septiembre de 2017

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

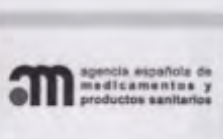
⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@semps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 6
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. URBANO ANIDO HERRANZ
Sº ONCOLOGÍA MÉDICA
PLANTA 0. BLOQUE D
HOSPITAL DE DÍA ONCOLOGÍA
C/ CHOUPANA S/N
15706 – SANTIAGO DE COMPOSTELA
A CORUÑA

Fecha: 2 de agosto de 2017

REFERENCIA: ESTUDIO Radium-223

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio observacional retrospectivo-prospectivo para conocer la eficacia de Radium-223 en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico", con código SOG-RAD-2017-01.

CORREO ELECTRÓNICO

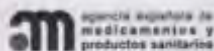
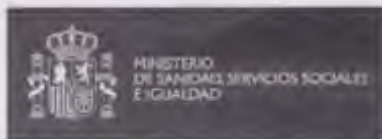
farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 11555 / RG 13717
Fecha: 04/08/2017 10:29:15

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. URBANO ANIDO HERRANZ

Vista la solicitud formulada con fecha **18 de julio de 2017**, por **D. URBANO ANIDO HERRANZ**, para la clasificación del estudio titulado **"Estudio observacional retrospectivo-prospectivo para conocer la eficacia de Radium-223 en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico"**, con código **SOG-RAD-2017-01**, y cuyo promotor es **SOG-GU: Tumores Genitourinarios**, se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables⁽¹⁾, propone clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-SP)

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

CORREO ELECTRÓNICO

tsmacep@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28002 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 2 de agosto de 2017

La Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

Maria Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

CORREO ELECTRONICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28002 MADRID

