

Utilidad de la radioterapia estereotáctica en el tratamiento de la enfermedad oligometastásica en el cáncer de próstata

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

Kevin Rechi Sierra

Directores:

Dr. Joaquín Ulises Juan Escudero

Dra. Cristina Doménech Pérez

Dr. José López Torrecilla

Marzo de 2022



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA





VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA
ESTEREOTÁCTICA EN EL TRATAMIENTO DE
LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA EN
EL CÁNCER DE PRÓSTATA

TESIS DOCTORAL

Programa de doctorado en Medicina

Kevin Rechi Sierra

Directores:

Dr. Joaquín Ulises Juan Escudero

Dra. Cristina Doménech Pérez

Dr. José López Torrecilla

Marzo de 2022

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto se inició formalmente en el años 2019 pero en realidad, es un paso más de un largo camino que se inició en Andorra, pasando por la ciudad de Lleida y, finalmente, en la preciosa ciudad de Valencia. Durante este largo camino, he tenido la suerte de coincidir con personas maravillosas que han hecho posible este logro. Por eso motivo, quería agradecer la contribución de todos ellos.

A mis padres Ferran y Pilar, porque sin ellos el camino hasta aquí no hubiera sido posible. Por haberme dado todas las facilidades en el ámbito académico, por la excelente educación que me brindaron y por todo el cariño y el amor que proporcionan las fuerzas necesarias para levantarse si algo va mal.

A mis hermanos, Natalia, Gerard y Tomàs, pilares fundamentales en mi vida, porque en la vida se puede elegir a los amigos y no a la familia, pero sin duda, si hubiera podido, les hubiera elegido a ellos.

A mis sobrinos, India, Leo y Lika, que tantos momentos de felicidad me han otorgado ya de bien pequeños.

A mis abuelos, que me han acompañado en este camino, con especial mención a mi abuelo Tomás, que a pesar de no haber podido disfrutar de su compañía todo el tiempo que hubiera querido, sé que es por él que tengo la pasión por mi trabajo.

A mis tíos y tías, en especial a Montse y Vicky, que siempre se han preocupado de mí y me han cuidado como un hijo.

A los amigos que he tenido la suerte de cosechar en cada una de mis etapas: Xisco, Miriam, Iñaki, Xavi, Abel, Joaquín, Ramón, Dídac, Diego, Leyre, Marc, Pat, Enrique, Martín, Jorge, Eva, Neus, Raquel y Celia.

A mis residentes mayores, Joan, Carlos y Sara que me acogieron como uno más y me enseñaron la profesión más bonita. Pero también a Andrea, Marco y Eva,

que aunque no coincidimos en el trabajo, la gran familia urológica nos juntó y los considero como unos residentes mayores más.

A mis residentes pequeños, Marta, Miguel, Fernando y Rosa, personas con un magnífico corazón, compañeros de trabajo pero también amigos, con los que compartir ocupación ha sido un verdadero placer.

A los adjuntos de Urología del Hospital General Universitario de Valencia, Emilio, Paco Ramada, Yoni, Pedro, Macarena, Paco Sánchez, Mila, Ariana, Iván, Paola y Marta, personas que han sido mis referentes, tanto laboral como personalmente, los que me acompañaron durante mi etapa de la residencia. Además del maravilloso equipo de enfermería del servicio de Urología y de Ana, personas imprescindibles y que siempre suman en un equipo de trabajo.

A la persona más especial que me ha brindado la ciudad de Valencia, la que me convenció para que eligiera vivir, al menos 5 años en esta ciudad, mi residente mayor y ahora mi compañera de vida. A la que tengo tanto que agradecer, por quererme y apoyarme todos los días. Gracias Alba. Parte de este proyecto se lo debo a ella, que ha aguantado mis altos y bajos.

A la Dra. Doménech Pérez y al Dr. López Torrecilla por dirigir esta Tesis.

Finalmente, quería agradecer al Dr. Juan Escudero, mi director y amigo, por haberme inmerso en este bonito proyecto. La persona que me animaba y me motivaba en momentos difíciles y que ha hecho posible que esta Tesis saliera a la luz.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE	5
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	8
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	12
ÍNDICE DE TABLAS	13
ÍNDICE DE GRÁFICOS	15
INTRODUCCIÓN	17
• <i>EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</i>	19
• <i>FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</i>	21
• <i>ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA</i>	26
• <i>HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</i>	29
• <i>ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</i>	31
• <i>DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</i>	34
• <i>DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD EXTRAPROSTÁTICA</i>	40
• <i>TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO</i>	44
• <i>TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO</i>	50
• <i>CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN</i>	60
• <i>CÁNCER DE PRÓSTATA OLIGOMETASTÁSICO</i>	63
• <i>HISTORIA DE LA SBRT</i>	66

• <i>TÉCNICA DE LA SBRT</i>	67
• <i>SBRT EN OTROS TUMORES</i>	68
• <i>HISTORIA DE LA SBRT EN CÁNCER DE PRÓSTATA</i>	70
• <i>TOXICIDAD DE LA RADIOTERAPIA</i>	71
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	77
MATERIAL Y MÉTODOS	81
• <i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	83
• <i>PROTOCOLO DE LA SBRT</i>	89
• <i>PARÁMETROS ESTUDIADOS</i>	94
• <i>ESTUDIO ESTADÍSTICO</i>	100
RESULTADOS	103
• <i>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</i>	105
• <i>ESTADÍSTICA INFERENCIAL</i>	123
• <i>ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA</i>	127
DISCUSIÓN	133
• <i>¿PORQUÉ NOS DECANTAMOS POR LA SBRT PARA TRATAR A PACIENTES OLIGOMETASTÁSICOS?</i>	135
• <i>LOCALIZACIÓN Y NÚMERO MÁXIMO DE OLIGOMETÁSTASIS</i>	139
• <i>PET/TC COLINA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE OLIGOMETÁSTASIS</i>	144
• <i>ADMINISTRACIÓN DE TDA CONCOMITANTE A LA SBRT</i>	148
• <i>COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS CON LA LITERATURA</i>	151

• <i>PACIENTES OLIGOMETASTÁSICOS DE NOVO</i>	167
• <i>¿QUÉ APORTA NUESTRO ESTUDIO RESPECTO AL RESTO DE LA LITERATURA?</i>	171
• <i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i>	174
• <i>¿HACIA DÓNDE NOS DIRIGIMOS?</i>	175
CONCLUSIONES	179
BIBLIOGRAFÍA	183

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-ARI	Inhibidor de la 5-alfa-reductasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico mensajero
BP	Biopsia de próstata
BRCA	Breast Cancer
CaP	Cáncer de próstata
cc	Centímetros cúbicos
CPHS	Cáncer de próstata hormonosensible
CPHSm	Cáncer de próstata hormonosensible metastásico
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DHT	Dihidrotestosteona
DM	Diabetes mellitus
EEUU	Estados Unidos
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ETR	Ecografía transrectal
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
g	Gramos
GGO	Gammagrafía ósea

GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
GS	Gleason <i>Score</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
Gy	Gray
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
HR	Hazard ratio
HT	Hormonoterapia
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IPSS	Puntuación internacional de síntomas prostáticos
ISUP	International Society of Urological Pathology
IUE	Incontinencia urinaria de esfuerzo
LH	Hormona luteinizante
LHRH	Hormona liberadora de hormona luteinizante
mg	Miligramos
ml	Mililitros
mm	Milímetro
m ²	Metro cuadrado
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng	Nanogramos
OMS	Organización mundial de salud

OR	Odds ratio
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIN	Neoplasia intraepitelial
PR	Prostatectomía radical
PSA	Antígeno prostático específico
PSA-DT	Tiempo de duplicación de antígeno prostático específico
PSMA	Antígeno prostático específico de membrana
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMmp	Resonancia magnética multiparamétrica
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia externa tridimensional
RTIM	Radioterapia de intensidad modulada
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RTUp	Resección transuretral de próstata
SL-TDA	Supervivencia libre de TDA
SBRT	Radioterapia estereotáctica
SCE	Supervivencia cáncer específica
SG	Supervivencia global
SLM	Supervivencia libre de metástasis
SLPB	Supervivencia libre de progresión bioquímica

SLPC	Supervivencia libre de progresión clínica
STUI	Síntomas del tracto urinario inferior
TC	Tomografía computarizada
TDA	Terapia de deprivación androgénica
TNM	Tumor-Ganglio-Metástasis
TR	Tacto rectal
VA	Vigilancia activa

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Imagen 1: Incidencia de CaP en el mundo en 2020 según la OMS.

Imagen 2: Mortalidad del CaP en el mundo en 2020 según la OMS.

Imagen 3: Anatomía de la próstata.

Imagen 4: Diferentes escenarios de pacientes con CaP con bajo volumen metastásico.

Imagen 5: Esquema resumen del reclutamiento de pacientes en el estudio.

Imagen 6: Esquema de seguimiento del paciente tras el tratamiento con SBRT.

Imagen 7: Curvas de isodosis en una planificación de tratamiento con SBRT sobre adenopatía retroperitoneal.

Imagen 8: Curvas de isodosis en una planificación de tratamiento con SBRT sobre metástasis de cuerpo vertebral.

Imagen 9: Acelerador lineal de SBRT True Beam Varian.

Imagen 10: Cabezal del acelerador lineal de SBRT True Beam Varian.

Imagen 11: Estrategia de tratamiento y evolución posterior según presencia o ausencia de recidiva.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Nueva clasificación ISUP reconocida desde 2014.

Tabla 2: Clasificación TNM del cáncer de próstata.

Tabla 3: Clasificación pronóstica del cáncer de próstata (clasificación d'Amico).

Tabla 4: Clasificación pronóstica del cáncer de próstata de la NCCN.

Tabla 5: Escala de toxicidad genitourinaria aguda según la RTOG/EORT.

Tabla 6: Escala de toxicidad gastrointestinal aguda según la RTOG/EORT.

Tabla 7: Características de los pacientes previa a la biopsia prostática.

Tabla 8: Gleason Score de los pacientes en la biopsia de próstata y en la prostatectomía radical.

Tabla 9: Características de los pacientes en la recidiva bioquímica tras el tratamiento primario.

Tabla 10: Seguimiento de los pacientes tratados con la primera SBRT.

Tabla 11: Seguimiento de los pacientes tratados con la segunda SBRT.

Tabla 12: Seguimiento de los pacientes tratados con la tercera SBRT.

Tabla 13: Resultados de la toxicidad de la SBRT, aguda y tardía, al final del seguimiento.

Tabla 14: Estudio univariante y multivariante comparando a pacientes libres de progresión bioquímica con pacientes que presentaron recidiva bioquímica.

Tabla 15: Estudio univariante y multivariante comparando los grupos con y sin progresión clínica tras el primer tratamiento con SBRT.

Tabla 16: Estudio univariante y multivariante comparando el grupo CPRC frente el grupo CPHS al final del seguimiento.

Tabla 17: Análisis univariante comparando la localización de las oligometástasis óseas con las diferentes variables dependientes.

Tabla 18: Análisis univariante comparando la localización de las oligometástasis ganglionares con las diferentes variables dependientes.

Tabla 19: Resumen del número de oligometástasis y de su localización de los principales estudios.

Tabla 20: Resumen de las pruebas de imagen para diagnosticar enfermedad a distancia de los principales estudios.

Tabla 21: Resumen del tratamiento con TDA concomitante a la SBRT de los principales estudios.

Tabla 22: Resumen de las características basales de los pacientes previo al tratamiento con SBRT de los principales estudios.

Tabla 23: Características de los estudios principales sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP.

Tabla 24: Toxicidad descrita por los estudios principales sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP..

Tabla 25: Resumen de resultados de los estudios principales sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP.

Tabla 26: Resumen del control local y otros resultados de los estudios principales sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP.

Tabla 27: Dosis de radiación administrada de los principales estudios sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Clasificación de los pacientes según el estadiaje clínico.

Gráfico 2: Clasificación de los pacientes según el grupo de riesgo al diagnóstico de la NCCN.

Gráfico 3: Tratamiento primario recibido por los pacientes.

Gráfico 4: Administración de TDA tras el diagnóstico de CaP.

Gráfico 5: Tipo de RT recidiva en el caso de haber sido administrada.

Gráfico 6: Número de las oligometástasis en el primer tratamiento de SBRT

Gráfico 7: Localización de las oligometástasis en el primer tratamiento con SBRT.

Gráfico 8: Localización de las oligometástasis óseas en el primer tratamiento con SBRT.

Gráfico 9: Localización de las oligometástasis ganglionares en el primer tratamiento con SBRT.

Gráfico 10: Número de las oligometástasis en el segundo tratamiento de SBRT.

Gráfico 11: : Localización de las oligometástasis en el segundo tratamiento con SBRT.

Gráfico 12: Localización de las oligometástasis óseas en el segundo tratamiento con SBRT.

Gráfico 13: Localización de las oligometástasis ganglionares en el segundo tratamiento con SBRT.

Gráfico 14: Número de las oligometástasis en el tercer tratamiento de SBRT.

Gráfico 15: : Localización de las oligometástasis en el tercer tratamiento con SBRT.

Gráfico 16: Localización de las oligometástasis ganglionares en el tercer tratamiento con SBRT.

Gráfico 17: Curva de Kaplan-Meier de la SLPB.

Gráfico 18: Curva de Kaplan-Meier de la SLPC.

Gráfico 19: Curva de Kaplan-Meier de la SLRC.

Gráfico 20: Curva de Kaplan-Meier de la SG.

Gráfico 21: Curva de Kaplan-Meier de la SL-TDA.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más diagnosticado en hombres, reportándose más de 1.400.000 casos en el año 2020, en todo el mundo, solo por detrás del cáncer de pulmón (1). Sin embargo, en España se trata de la neoplasia más diagnosticada en hombres y la tercera en cuanto a mortalidad, estimándose 34.613 nuevos casos en 2020 y 5.798 fallecidos en el mismo año (1).

Se calculó en España una incidencia de 73,1 casos por cada 100.000 habitantes en 2020 solo por detrás del cáncer de mama (1). Pese a obtener datos precisos de la incidencia y prevalencia de esta neoplasia en todas las regiones, es difícil pensar que se traten de valores reales. El CaP es una patología tradicionalmente infra diagnosticada, pues se calcula que entre el 48-71 % de los pacientes mayores de 79 años presentan algún grado de CaP cuando se realizan estudios en cadáveres (2). De tal forma, poblaciones con una media de edad mayor presentarán una prevalencia mayor de CaP ya que la incidencia aumenta con la edad.

La incidencia del CaP dependerá además de si existe una práctica clínica de diagnóstico precoz. Si no se realiza de forma sistemática una criba del CaP, un gran porcentaje de pacientes pueden presentar la enfermedad sin presentar sintomatología y nunca ser diagnosticados en vida. Es lógico pensar que en países donde se solicita de forma sistemática analítica de sangre con PSA, la incidencia de CaP sea mayor.

En las últimas décadas, ha habido un aumento en la esperanza de vida en la población general, lo que conlleva a una mayor incidencia de CaP. Países como EEUU, Australia, y Europa occidental presentan incidencias elevadas y otras como el sud-este asiático presentan incidencias mucho más bajas tal y como vemos en la

imagen 1 (1,3). En efecto, las regiones más desarrolladas son las que presentan mayor incidencia.

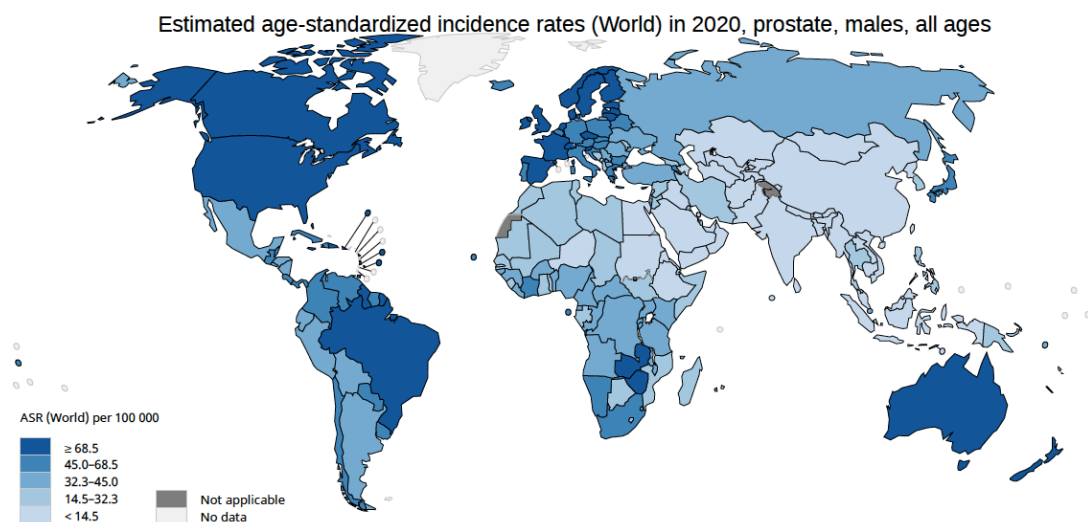


Imagen 1: Incidencia de CaP en el mundo en 2020 según la OMS (4).

En cuanto a la mortalidad, las diferencias entre áreas geográficas es menor que las diferencias en la incidencia, aunque es cierto que ha disminuido en los países industrializados gracias al screening mediante PSA. Vemos en la imagen 2 como los países desarrollados no presentan la mayor tasa de mortalidad tal y como pasaba con la incidencia. En el mundo, fallecieron 307.500 hombres por CaP en 2012 de los cuales el 46 % tuvieron lugar en países desarrollados y el 54 % en países en desarrollo o subdesarrollados (4). Según una revisión de la Cochrane publicada en 2013, el screening en el CaP se ha asociado con un aumento en los casos diagnosticados de CaP localizado y con una disminución en el diagnóstico de casos con CaP avanzado (5).

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, prostate, males, all ages

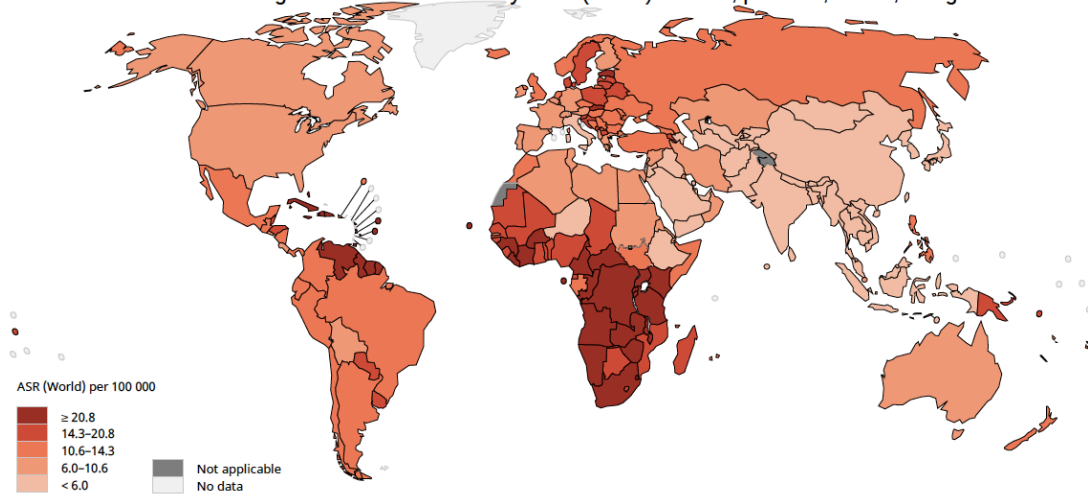


Imagen 2: Mortalidad del Cap en el mundo en 2020 según la OMS (4).

FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Cabe destacar que la incidencia y la mortalidad no solo dependen de la edad y del diagnóstico precoz de los pacientes. Existen diferentes factores de riesgo bien conocidos, tales como: la raza, los factores genéticos, la dieta y obesidad, el tabaco, los andrógenos, las enfermedades de transmisión sexual, la frecuencia eyaculatoria, la actividad física, los antiinflamatorios no esteroideos y las estatinas.

Raza

La raza ha demostrado ser un factor de riesgo importante, siendo más frecuente en pacientes de raza negra (6). La edad de diagnóstico es también menor en estos pacientes (7) y se trata de una neoplasia más agresiva debutando con niveles más elevados de PSA y presentando un estadio más avanzado al diagnóstico que si los comparamos con otras razas (8).

Factores genéticos

Otro factor de riesgo bien conocido son los factores genéticos. Se sabe que el riesgo de padecer CaP aumenta cuando se tiene un familiar de primer grado afectado. Dicho riesgo es mayor si el familiar es diagnosticado en edades tempranas.

Estas evidencias se pusieron de manifiesto en 2003 con un meta-análisis que incluía 33 estudios. Se concluía que el riesgo era mayor cuando el afectado era el hermano, en vez del padre, y cuantos más familiares presentaran la enfermedad. Familiares de segundo grado presentaban, solamente, un ligero aumento de riesgo (9).

Cabe destacar que sólo el 9% de los pacientes con CaP son realmente de herencia familiar, definiéndose como 3 o más familiares afectados o 2 familiares con una edad inferior a 55 años (10). No solo se ha establecido la relación entre

familiares, sino que también, se han identificado variaciones genéticas que están presentes de forma más habitual en pacientes con CaP. Se estima una incidencia de alrededor del 10 % de mutaciones en genes reparadores del ADN en pacientes con CaP metastásico. Dicha relación se estableció en un estudio con 692 pacientes con CaP metastásico sin antecedentes familiares. El porcentaje de mutaciones en genes reparadores de ADN era mucho menor en pacientes con CaP localizado representando el 4,6 % respecto a variantes más agresivas (11). BRCA2 es el gen de reparación de ADN que se encuentra con mayor frecuencia mutado en estos paciente; de hecho, se están realizando ensayos de screening de CaP con mutaciones de BRCA (12). Estos ensayos podrían acercar un futuro donde se realizaría un diagnóstico precoz en familias portadoras de mutaciones relacionadas, pudiendo disminuir así, la incidencia de CaP metastásico.

Dieta y obesidad

Hasta ahora hemos mencionado factores de riesgo de presentar un CaP, no modificables. No obstante, se ha realizado un esfuerzo en hallar factores modificables que puedan estar en relación con el CaP. Es el caso de la dieta y de la obesidad.

Pese a realizarse diversos estudios, no existen evidencias claras que relacionen abusos o carencias de alimentos con dicha neoplasia. En el caso de la ingesta de carnes rojas, existen controversias en la literatura. Hay estudios que relacionaban una ingesta abusiva con el riesgo de presentar CaP como el realizado en 2008 de Allen y cols. (13) aunque un reciente meta-análisis refuta esta afirmación, no encontrando diferencias (14).

Sí podría existir una relación entre la ingesta abusiva de alimentos fritos y de productos lácteos (15,16). Algunos antioxidantes como los licopenos también parecían disminuir la incidencia de CaP como se demostró en un meta-análisis (17) aunque un ensayo clínico comparado con placebo no encontró una disminución de riesgo significativa (18).

Aunque la literatura no nos aporta por el momento evidencias certeras de la relación de alimentos con el CaP, si que parece existir una relación con la obesidad. El estudio REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events), relacionó la obesidad con el CaP de alto grado y demostró una incidencia más baja de pacientes con cáncer de bajo grado en estos pacientes (19).

Tabaco

Otro factor de riesgo altamente relacionado con el CaP es el tabaquismo. No solo se ha demostrado que aumenta el riesgo, sino que también, una vez diagnosticado, aumentan las posibilidades de recurrencia y mortalidad si no se cesa el hábito (20). En el meta-análisis de Huncharek M y cols., se incluyeron 24 estudios epidemiológicos con un total de 21.579 pacientes observando que los pacientes presentaban más probabilidad de padecer CaP cuanto mayor era el consumo de cigarrillos, presentando un riesgo de entre el 11 % y el 12 % mayor que los pacientes no fumadores y un 9% mayor que los pacientes exfumadores. También estudiaron la mortalidad de los pacientes habiendo diferencias significativas entre los diferentes grupos según el consumo (21).

Andrógenos

Es conocida la acción de los andrógenos en la glándula prostática, necesarios para su crecimiento al interactuar con los receptores androgénicos y permitir la transcripción de genes. De hecho, los tratamientos sistémicos clásicos frente al CaP metastásico son precisamente los tratamientos de privación androgénica. La forma más activa, en la glándula prostática, es la dihidrotestosterona (DHT) que es producto de la enzima 5-alfa-reductasa. Por esta razón, se pensó que los niveles séricos de DHT elevados podrían ser un factor de riesgo de desarrollar CaP.

Se realizaron 2 grandes estudios para evaluar dicho riesgo. En el año 2013, se

realizó el estudio Prostate Cancer Prevention Trial donde se seleccionaron a pacientes sanos, mayores de 55 años, con tacto rectal normal y PSA inferior a 3 ng/ml, aleatorizados en 2 grupos: los que recibían placebo y los que recibían finasteride 5 mg al día, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa (5-ARI), durante 7 años, con un total de 18.882 pacientes entre los dos grupos. En el grupo placebo, se diagnosticó un 24,4 % de los pacientes de CaP, en cambio, sólo el 18 % en grupo finasteride. Parecía, por lo tanto, que existían grandes diferencias a favor del 5-ARI, sin embargo, los pacientes diagnosticados en el grupo finasteride presentaban cánceres más agresivos, con el 37 % de los cánceres diagnosticados siendo Gleason 7 o superior, frente al 22 % en el grupo placebo (22).

Se realizó otro estudio de características similares, esta vez administrando dutasteride, con 6.729 hombres de entre 50 y 75 años y un seguimiento de 4 años. Este estudio, llamado REDUCE, presentó resultados similares al anterior (23). Cabe destacar que dutasteride es también un 5-ARI pero más potente que finasteride, ya que inhibe ambas isoformas de la enzima.

Por lo tanto, parece que la biodisponibilidad de la DHT tiene un papel en la patogenia de la enfermedad ya que, disminuyendo sus niveles como prevención, obtenemos una menor incidencia de CaP, aunque siendo éste más agresivo. De todas formas, no se puede recomendar el uso de ningún 5-ARI como prevención.

No solo se estudió la relación del CaP con la administración de inhibidores de la 5-ARI, sino que también se analizaron a pacientes con concentraciones bajas de testosterona libre y a pacientes con administración crónica de testosterona por hipogonadismo. El primer punto se comprobó en una revisión sistemática de 20 estudios prospectivos, incluyendo 6.933 pacientes con CaP y 12.088 casos control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas (OR = 0,77 con intervalo de confianza al 95 % de 0,69-0,86) a favor del grupo con niveles bajos de testosterona, concluyendo que puede haber, efectivamente, una disminución de incidencia de CaP en pacientes con niveles bajos de testosterona (24). El segundo punto se comprobó con un estudio prospectivo con 1.023 pacientes con hipogonadismo, a los que se les administró testosterona, cuando sus niveles basales

eran inferiores a 12,1 nmol/L y presentaban síntomas de hipogonismo. No se encontraron diferencias entre la incidencia estimada y el porcentaje de pacientes que desarrollaron CaP en el estudio (11 paciente de los 1.023) (25).

Enfermedades de transmisión sexual

Infecciones del tracto genital pueden también aumentar el riesgo de desarrollar CaP posiblemente por una inflamación crónica de la glándula. El agente infeccioso que parece estar más asociado a esta neoplasia es la gonorrea, como se demuestra en un estudio de 2015 con 118.765 pacientes de los cuales, 9.965 presentaban CaP hallando una OR de 1,31 con un intervalo de confianza al 95 % de entre 1,14 y 1,52 (26) .

Frecuencia eyaculatoria

Existen otros factores protectores que han sido estudiados como la frecuencia eyaculatoria, donde se estima que una mayor frecuencia eyaculatoria, entre los 20 y 30 años, podría disminuir el riesgo de CaP (27). A través de estos estudios, se ha planteado la posibilidad de un aumento de riesgo en pacientes que han sido sometidos a una vasectomía. No obstante, no se ha encontrado una relación de riesgo en estos pacientes (28).

Actividad física

Un estudio prospectivo de 2005 estudió la relación entre el CaP y la actividad física, incluyendo a 2.892 pacientes con nuevo diagnóstico de CaP los cuales 482 presentaban enfermedad avanzada. Demostraron que los pacientes mayores de 65 años que realizaban más de tres horas semanales de actividad física, presentaban

menor riesgo de CaP avanzado o metastásico, sin encontrar asociación en el número total de diagnósticos. Los autores concluyen que la actividad física podría disminuir la progresión de la enfermedad aun sin conocer el mecanismo (29).

Anti-inflamatorios no esteroideos

Un estudio prospectivo, publicado en 2005, donde se estudiaron a 70.144, demostró una asociación entre la toma regular de anti-inflamatorios no esteroideos con una disminución del riesgo de CaP con un RR de 0,82 con un intervalo de confianza al 95% de entre 0,71 y 0,94 (30).

Estatinas

El consumo de estatinas (fármacos utilizados para el control de la dislipemia) podría relacionarse con una disminución del riesgo de presentar CaP tal como demuestran Platz y cols. en su estudio prospectivo con casi 35.000 individuos (31).

ANATOMIA DE LA PRÓSTATA

La glándula prostática es un órgano exocrino, que mide unos 25 cc y pesa unos 20 g a los 20 años de edad, aunque su crecimiento y el aumento de peso es casi constante a partir de entonces (32). Se encuentra localizada entre el cuello vesical y el músculo transverso profundo del periné. Si imaginamos la glándula como una pirámide, tenemos la cara anterior en relación con el pubis y el plexo venoso de Santorini. La cara posterior se relaciona con el la cara anterior del recto, separado por un tabique llamado fascia de Denonvilliers. Las caras laterales se relacionan con tejido fibromuscular liso y con el plexo prostático en la zona más posterolateral, que es por donde discurren los nervios cavernosos responsables de la función eréctil. Tradicionalmente llamadas bandeletas neurovasculares, no sólo contienen los nervios cavernosos, sino que también, parte del aporte neurovascular del recto, músculo elevador del ano, vesículas seminales, uretra y próstata (33). La base prostática se relaciona con el cuello vesical, el orificio de la uretra prostática rodeado de esfínter interno en su parte más anterior y de las vesículas seminales con los conductos deferentes en su parte más posterior. Finalmente, el ápex se localiza anterior al tabique rectovesical y está cubierto de forma parcial por el esfínter estriado externo. Se ilustra la anatomía de la próstata en la imagen 3.

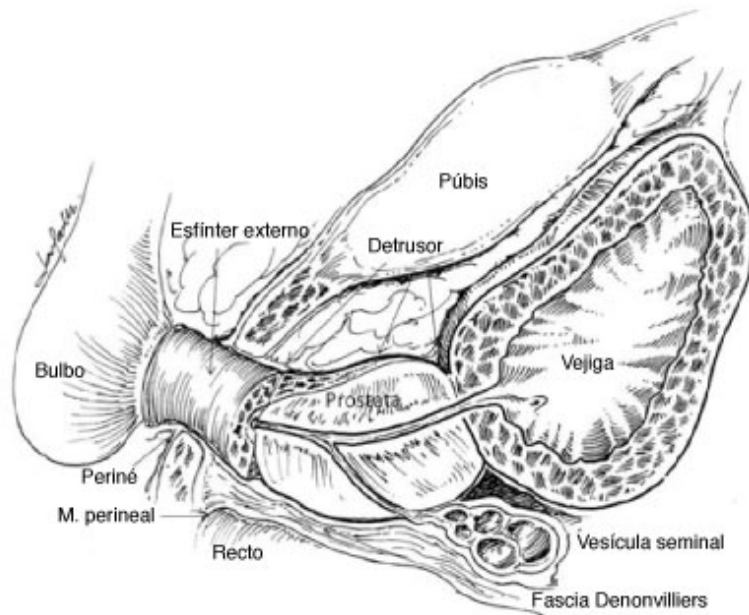
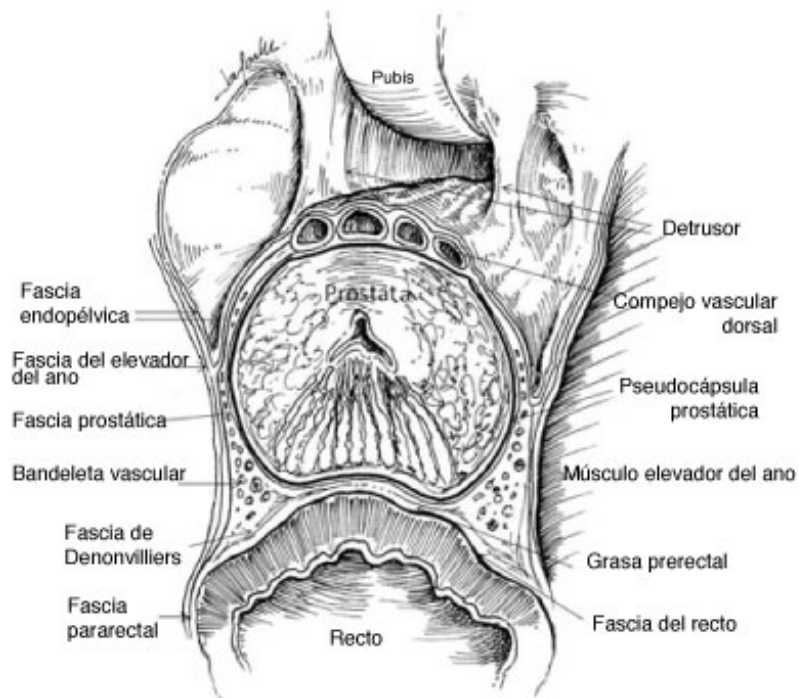


Imagen 3: Anatomía de la próstata. Arriba: sección axial de la próstata en su zona media. Abajo: sección sagital (34).

No solo es importante conocer la anatomía externa de la glándula prostática para poder planificar y ejecutar una prostatectomía radical (PR) sino que también es fundamental entender su anatomía interna. Se sabe que no todas las patologías prostáticas tienen afinidad a las mismas zonas de la glándula. McNeal desarrolló un modelo anatomotopográfico, que se sigue utilizando actualmente y que presenta una concordancia con la histopatología y con los hallazgos ecográficos. El modelo de McNeal divide la glándula prostática en zonas epiteliales y zonas estromales. Las primeras están divididas en zona transicional (área interna) y en zona central y periféricas (áreas externas). Las zonas estromales están formadas por un entramado de músculo liso y está dividida en estroma fibromuscular anterior y en esfínter interno o lisoesfínter (32,35).

El 80 % de los tumores se desarrollan en la zona periférica. Esta zona es la que ocupa más espacio dentro del órgano (aproximadamente el 70 %) y la que se palpa en el tacto rectal (TR) al encontrarse en la parte más posterior, apical y lateral. Es por ese motivo que el TR es una herramienta fundamental para el diagnóstico del CaP. No obstante, no podemos olvidar que el 20 % de las neoplasias no se localizan en la zona periférica. El 15 % de los tumores se localizan en la zona transicional. Esta zona corresponde sólo al 5 % de la próstata y es la responsable del desarrollo de la hiperplasia benigna. Se trata de la parte que abraza la uretra prostática en forma de glándulas mucosas. Finalmente, la próstata está formada de la zona central que corresponde aproximadamente al 25 % de la glándula siendo la zona donde es menos frecuente hallar un cáncer (sólo el 5 % de los casos).

HISTOLOGIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La gran mayoría de CaP corresponden a adenocarcinomas, representando más del 95 % de los casos, originándose en los acinos glandulares y con mucha menos frecuencia en los ductos. En pocos casos, podemos encontrar carcinomas de células transicionales, y de forma más infrecuentes, tumores neuroendocrinos (36).

Los adenocarcinomas se caracterizan por células hipercromáticas, núcleos grandes y nucléolos prominentes. Otra característica fundamental es la ausencia de la capa de células basales que sí está presente en las células no cancerígenas, en la hiperplasia benigna de próstata y en las lesiones premalignas. La tinción inmunohistoquímica de queratina de alto peso molecular permitirá la tinción de la capa córnea. Por lo tanto, mediante esta técnica, la ausencia de tinción confirmará la presencia de adenocarcinoma de próstata (36).

Existen lesiones premalignas del CaP llamadas neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y proliferación acinar focal atípica (ASAP). Las células que forman la PIN son similares a las del CaP con grandes núcleos y nucléolos prominentes aunque se diferencian por la presencia de capa de células basales (36). La presencia de PIN extenso (alto grado y multifocal) es considerado indicación de rebiopsia al igual que el hallazgo de ASAP en la primera biopsia.

Es fundamental para el urólogo tener un conocimiento básico de la histología del CaP ya que un parámetro esencial para determinar el pronóstico es el grado de Gleason (GS). Se trata de una clasificación histológica propuesta por Donald F. Gleason en los años 70, que describe la arquitectura de los acinos glandulares, siendo de mayor grado las que se encuentran fusionadas formando grandes masas. Esta clasificación sigue siendo empleada en la actualidad pese haber presentado algunas modificaciones. Al principio, constaba de una escala del 1 al 5 que se sumaban según los patrones más frecuentes. Por lo tanto, la escala de Gleason oscilaba entre 2 y 10 siendo una mayor puntuación de peor pronóstico. Actualmente los patrones 1 y 2 han dejado de utilizarse, de modo que los valores oscilan entre 6 y 10. El sumatorio se realiza al objetivar que el CaP es una neoplasia heterogénea,

habiendo en muchos casos, más de un patrón en la misma glándula. En este caso, hay que indicar el patrón más frecuente, junto con el patrón más agresivo. Cabe destacar que existe una variante de adenocarcinoma, llamado ductal, que presenta una muy baja frecuencia pero un pronóstico infausto, en el que el GS carece de significado.

No obstante, el GS presenta una serie de limitaciones. La más trascendente es englobar tanto el Gleason 3+4 como el Gleason 4+3 en una puntuación total de 7 (37). Se sabe que estas dos histologías presentan pronósticos distintos, siendo de peor pronóstico el de grado 4+3. A raíz de esta consideración, se propuso, desde el Hospital John Hopkins, un nuevo sistema de clasificación en 5 grados según vemos en la tabla 1. Los investigadores analizaron el pronóstico de 7.869 hombres con CaP según los grados, objetivando una supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 años del 94.6 %, 82.7 %, 65,1 %, 63.1 % y 34.5 %, respectivamente (38). En 2014 la International Society of Urological Pathology (ISUP) acepta esta nueva clasificación, actualmente conocida como grados de ISUP (39).

ISUP	Gleason Score
Grado 1	Gleason 3+3 (6)
Grado 2	Gleason 3+4 (7)
Grado 3	Gleason 4+3 (7)
Grado 4	Gleason 4+4 , 3+5 y 5+3 (8)
Grado 5	Gleason 4+5, 5+4 y 5+5 (9-10)

Tabla 1: Nueva clasificación ISUP reconocida desde 2014.

ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Para estadiar el CaP se utiliza el sistema de clasificación Tumor-Ganglio-Metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la International Union Against Cancer (UICC) que se detalla en la tabla 2 (40).

T- Tumor primario	
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor no evidente clínicamente, ni palpable ni visible mediante técnicas de imagen
	T1a: Tumor hallado de forma incidental, equivalente a menos del 5% del tejido resecado
	T1b: Tumor hallado de forma incidental, equivalente a más del 5% del tejido resecado
	T1c: Tumor identificado tras realizar biopsia de próstata
T2	Tumor confinado dentro de la glándula prostática
	T2a: Tumor abarca menos de la mitad de un solo lóbulo
	T2b: Tumor abarca más de la mitad de un solo lóbulo
	T2c: Tumor abarca los dos lóbulos prostáticos
T3	Tumor que se extiende más allá de la glándula prostática ¹
	T3a: Tumor se extiende de forma extracapsular de forma unilateral o bilateral (incluye de forma microscópica el cuello vesical)
	T3b: Tumor invade vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano o pared pélvica

N- Ganglios linfáticos regionales ²	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No se demuestran metastásis ganglionares regionales
N1	Evidencia de ganglios linfáticos regionales
M- Metástasis a distancia³	
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0	No se demuestran metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
	M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
	M1b: Hueso(s)
	M1c: Otra(s) localización(es)

¹ La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin que la sobrepase), no se clasifica como pT3, sino como pT2.

² Las metástasis iguales o menores a 0,2 cm pueden designarse pNmi.

³ Cuando existe más de una localización metastásica, se utiliza la categoría con mayor numeración siendo M1c la mayor.

Tabla 2: Clasificación TNM del cáncer de próstata.

Si nos fijamos en la clasificación, observamos que se trata de un sistema clínico que tiene en cuenta el tacto rectal, la biopsia de próstata y técnicas de imagen. Al practicarse una PR y analizar la pieza quirúrgica, obtenemos un estadiaje patológico. La diferencia con estadiaje clínica es que desaparece el grupo T1 por completo y los subgrupos del grupo T2. De esta manera, cualquier tumor que no invada cápsula prostática será considerado, simplemente, un T2 patológico (pT2).

El sistema TNM será utilizado junto al PSA y al GS, comentado anteriormente, para clasificar diferentes grupos de CaP según su pronóstico, tal como vemos en la tabla 3 (clasificación d'Amico) (41). Esta clasificación pronóstica, actualmente aceptada, se está poniendo en duda, precisamente por la existencia de la nueva clasificación histológica ISUP. De hecho, se piensa que sería más correcto diferenciar dos grupos dentro del cáncer localizado de riesgo intermedio, obteniendo un grupo de bajo riesgo intermedio cuando presentaran un ISUP 2 y un alto riesgo intermedio cuando presentaran un ISUP 3. La clasificación pronóstica de la NCCN si incluye la diferenciación del riesgo intermedio en 2 grupos diferentes según si presentan un ISUP 2 o 3, además de presentar un grupo de muy bajo riesgo y otro de muy alto riesgo (tabla 4) (43).

Localizado de Bajo riesgo	Localizado de riesgo intermedio	Localizado de alto riesgo	Localmente avanzado
cT1-T2a o PSA < 10 o Gleason 6 (ISUP 1)	T2b o 10 < PSA >10 o Gleason 7 (ISUP 2-3)	T2c o PSA > 20 o Gleason 8-10 (ISUP5-5)	cT3-4 o N+ Cualquier PSA Cualquier Gleason

Tabla 3: Clasificación pronóstica del cáncer de próstata (clasificación d'Amico) (41).

Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio favorable	Riesgo intermedio desfavorable	Alto riesgo	Muy alto riesgo
T1c + ISUP 1 + PSA < 10 + < 3 cores positivos con < 50% + PSA densidad < 0,15	T1-T2a + ISUP 1 + PSA < 10	T2b-T2c o ISUP 2 o PSA 10-20	T2b-T2c o ISUP 3 o PSA 10-20	T3a o ISUP 4 o 5 o PSA > 20	T3b-T4 o GS 5 + x o > 4 cores con ISUP 4 o 5

Tabla 4: Clasificación pronóstica del cáncer de próstata de la NCCN (43).

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Anamnesis

La gran mayoría de los pacientes que presentan CaP son asintomáticos o presentan síntomas muy inespecíficos al diagnóstico. Alrededor del 40 % pueden presentar síntomas del tracto urinario inferior (STUI) como disuria, polaquiuria, urgencia miccional, retención urinaria o hematuria. Se tratan de síntomas relacionados habitualmente con la hiperplasia benigna de próstata, patología con una gran prevalencia. De tal forma, ante estos síntomas, es improbable que el urólogo sospeche un CaP.

En estados más avanzados, pueden aparecer otro tipo de síntomas como el dolor óseo, relacionado con las metástasis óseas, síntomas neurológicos secundarios a la compresión medular también por metástasis o un síndrome constitucional. Es importante para el diagnóstico interrogar por antecedentes familiares ya que, como hemos comentado anteriormente, puede existir una asociación familiar. La anamnesis es, por lo tanto, obligatoria para el diagnóstico de CaP pero su papel es limitado por la escasez de síntomas o signos específicos que nos hagan sospechar.

Exploración física

El TR es la herramienta clásica de diagnóstico del CaP, mucho antes de los inicios del PSA. Induraciones o asimetrías deben hacernos sospechar un proceso maligno. Como hemos comentado anteriormente, la mayoría de CaP se encuentran en la zona periferia y es precisamente la que se encuentra en la cara posterior, por lo que es palpable. De este modo, tumores con un tamaño suficientemente grande puede ser palpable. No obstante, un gran porcentaje de diagnósticos de CaP cursarán con un TR negativo. De hecho, se estima que alrededor del 45 % de CaP que han sido diagnosticados por elevaciones de PSA presentaban un TR negativo (44). En

cambio, el TR puede hacernos sospechar malignidad cuando los niveles de PSA son normales. Se calcula que el TR positivo tiene un valor predictivo positivo de entre el 5 % y el 30 % con niveles de PSA menores a 2 ng/ml. Además se estima que el 25 % de los pacientes diagnosticados de CaP sólo con TR patológico presentaban niveles de PSA inferiores a 4 ng/ml. Estos datos fueron extraídos de un estudio realizado entre 1989 y 2001, en el que participaron 36.000 hombres en un screening de CaP, donde se dividieron en 3 grupos: TR patológico con PSA normal, TR normal con PSA elevado, TR y PSA alterados (45). Entendemos por qué en la era del PSA, seguimos realizando el TR en nuestra práctica. Las determinaciones de PSA no es un sustituto pero sí una herramienta más para acercarnos a la sospecha y al diagnóstico de CaP.

Marcadores biológicos

El marcador biológico más conocido y más empleado en la actualidad es el PSA. Se trata de una glicoproteína, de la familia de la calicreína, que es secretada por el epitelio prostático. Fisiológicamente, el PSA sirve para licuar el semen tras la eyaculación.

El único órgano que sintetiza el PSA es la próstata. Esto significa que es un marcador órgano-específico pero no cáncer-específico. Así pues, el PSA puede estar elevado en muchas otras patologías prostáticas como en la hiperplasia benigna de próstata o en una prostatitis. Aun así, el PSA sigue siendo el mejor predictor de CaP, como variable independiente por delante de TR y ecografía transrectal (46).

No existe un punto de corte bien consensuado para definir un PSA sospechoso de CaP. El punto de corte ha ido modificándose a lo largo de los años y, actualmente, en la mayoría de centros, se establece en 4 ng/ml. No obstante, existe un porcentaje significativo de CaP que presentan niveles inferiores, por lo que algunos centros bajan este umbral a 2,5-3 ng/ml, sobretodo en pacientes menores a 55 años. Por otro lado, existen tumores muy agresivos con niveles normales de PSA, la mayoría, tan indiferenciados, que han perdido la capacidad de síntesis de PSA.

Se sabe que cuanto mayor son los niveles de PSA, mayor es el riesgo de presentar un CaP y mayor es la probabilidad de que éste sea agresivo. No obstante, se calcula que entre el 30 % y el 40 % de los pacientes sometidos a BP por PSA superior a 4 ng/ml presentarán un resultado exento de neoplasia.

En definitiva, podemos encontrarnos con pacientes con CaP con niveles normales de PSA y pacientes sin CaP con niveles muy aumentados de PSA. La determinación de PSA es, por lo tanto, útil pero con escasa sensibilidad y especificidad. Este hecho, ha suscitado el interés por otros marcadores tumorales que permitan afinar, con mayor precisión, la sospecha de CaP para disminuir el número de BP innecesarias y diagnosticar casos que anteriormente no hubiéramos sospechado. Este concepto es importante, sobre todo, en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml. Diferenciaremos los marcadores en clásicos y nuevos.

Biomarcadores clásicos

- **Densidad de PSA:** se obtiene dividiendo el PSA por el volumen prostático. Útil para diferenciar entre HBP y CaP al eliminar el factor volumen. A mayor densidad de PSA, mayor probabilidad de CaP.
- **Relación PSA libre/PSA total:** cuanto menor es la relación, mayor es la probabilidad de presentar CaP. Un estudio de 1998 incluyó a 773 pacientes con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml realizándoles una BP: obtuvieron un 56 % de BP positivas en pacientes con un ratio inferior a 0,10, mientras que sólo obtuvieron un 8 % de BP al presentar un ratio superior a 0,25. Se trata de un marcador que no se suele emplear si los niveles de PSA son superiores a 10 ng/ml. Tampoco es útil en el seguimiento del CaP.
- **Cinéticas del PSA:** incrementos rápidos y en tiempos cortos del PSA se relacionan con mayor probabilidad de CaP. Se calcula con la velocidad del PSA (incremento anual) y el tiempo de duplicación de PSA (PSA-DT). Son de mayor utilidad para el seguimiento del CaP y no tanto para el diagnóstico.

Nuevos biomarcadores

- **Antígeno del cáncer prostático 3 (PCA3):** Se trata de un ARNm no codificante que se expresa en las células prostáticas cancerígenas. Se determina en orina tras masaje prostático al realizar el TR. Se trata de un biomarcador independiente al volumen prostático y a los niveles de PSA, y se correlaciona con la probabilidad de presentar una BP positiva (47). Se estima una sensibilidad del 42 % con una especificidad del 91 %, con un punto de corte de 60 (48).
- **HOXC6 y DLX1:** se tratan también de biomarcadores ARNm detectados en orina. Se utiliza el test SelectMDX para su detección y su elevación traduce una elevada probabilidad tanto de presentar CaP como de presentar un CaP agresivo (49).
- **Test 4K:** combina los niveles séricos de PSA total, PSA libre, PSA intacto y calicreína humana 2. Además añade a la ecuación la edad, el TR y el resultado de biopsias previas para establecer una predicción de CaP significativo.
- **Prostate health index (PHI):** Se trata de un algoritmo matemático que incluye el PSA en suero con sus diferentes isoformas: fPSA y [-2]proPSA (p2PSA). Está aprobada por la FDA desde 2012. Valores altos de PHI (superior a 80) se relacionan con mayor proporción de BP positivas, mientras que valores bajos (inferiores a 30) suelen presentar tasas pequeñas de BP positivas (50).

Actualmente el rol de los nuevos biomarcadores está por definir. Se incluyen los valores en diferentes calculadoras de riesgo para establecer el riesgo de presentar un CaP clínicamente significativo (51).

Pruebas complementarias

- **Ecografía transrectal (ETR):** herramienta necesaria para la realización de la BP. Podemos visualizar la glándula prostática en una escala de grises, tanto en corte sagital como transversal. El volumen prostático se calcula con mayor precisión que con la ecografía abdominal (útil para determinar el PSA densidad). Se realizará un estudio minucioso en búsqueda de áreas hipoecoicas que puedan sugerirnos una zona de malignidad. Estos nódulos hipoecoicos se han relacionado tradicionalmente con zonas malignas aunque se sabe actualmente que casi la mitad de los tumores se visualizan de forma isoeoica y casi un 10 % de forma hiperecoica. Así pues, su rendimiento diagnóstico es bajo, no encontrándose diferencias entre las biopsias sistemáticas y las biopsias dirigidas en áreas hipoecoicas según un estudio francés de 2019 (52).
- **Biopsia de próstata:** es la prueba diagnóstica por excelencia. Con ella obtendremos el diagnóstico de certeza en los pacientes que sospechemos un CaP (TR patológico y/o elevación del PSA). Los únicos casos que no serán diagnosticados mediante esta técnica serán casos incidentales, al realizar una resección transuretral de próstata (RTUp) o una adenomectomía prostática. La forma estándar de realización es mediante ecografía transrectal. En ocasiones, se puede emplear la vía transperineal, sobretodo, si sospechamos un cáncer en la zona anterior de la próstata, en el que tendríamos dificultad con el acceso transrectal.
- **Resonancia magnética multiparamétrica (RMmp):** En los últimos años ha habido grandes avances en las técnicas de la resonancia magnética que han permitido que tenga un papel cada vez más importante en el diagnóstico y seguimiento del CaP. Cabe destacar que tradicionalmente, el papel de las pruebas de imagen en el CaP ha sido muy escaso, limitándose en la ETR para dirigir las biopsias y en el TC para detectar enfermedad a distancia (53). La RMmp aporta, además de información anatómica, información metabólica mediante espectroscopia,

información molecular con imagen de difusión e información vascular con secuencias dinámicas tras la administración de contraste intravenoso (54). Nos será útil para el estudio local de la enfermedad, pudiendo localizar el tumor en el tejido prostático, estudiar su tamaño y el de la glándula, identificar afectación extraprostática (afectación de cápsula o vesículas seminales) y valorar adenopatías regionales. Las guías urológicas europeas recomiendan desde 2019 realizar una RMmp a todos los pacientes que vayan a ser sometidos a una BP para realizar, tanto biopsias sistemáticas (extracción de cilindros de forma planificada según un protocolo establecido siendo el mismo para todos los pacientes) como biopsias dirigidas a la zona donde la RMmp sospecha una lesión. En efecto, la RMmp presenta una especificidad de entre el 83 % y el 95 % y una sensibilidad de entre el 29 % y el 46 % para pacientes que presentan un CaP de ISUP igual o superior a 2 (55). En cambio, en pacientes con CaP no significativos (ISUP 1), la RMmp sólo identifica menos del 30 % de los tumores menores a 0,5 cc (56). Las biopsias dirigidas pueden realizarse de forma cognitiva o por fusión software. En la primera, se localizan las lesiones sospechosas en las imágenes de la RMmp y, mediante un ecógrafo transrectal estándar, se busca la misma área de la próstata para extraer el cilindro. En cambio, el método de fusión necesita un ecógrafo que sea capaz de integrar las imágenes de la RMmp con las imágenes de la ecografía transrectal en el momento de la realización de la BP. De esta forma, a la hora de rastrear la próstata ecográficamente, el sistema marcará la lesión sospechosa que se vio en la RMmp. Siddiqui y cols. compararon, en un estudio prospectivo con 1.003 hombres, el resultado de la BP por fusión frente a la BP sistemática, diagnosticando un 30 % más de CaP de alto riesgo en el grupo de BP de fusión. En cambio, en este mismo grupo, diagnosticaron un 17 % menos de CaP de bajo riesgo (57).

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD EXTRAPROSTÁTICA

Estadificación N

Tras obtener el diagnóstico de CaP mediante BP (o eventualmente RTUp como hallazgo casual) se debe establecer la necesidad de búsqueda de enfermedad a distancia. En general, no se recomienda estudio de extensión en pacientes con CaP de bajo riesgo (cT2a, valores de PSA inferiores a 10 ng/ml y GS de 3+3) tras realizarse estudios que analizaban, mediante nomogramas, la probabilidad de enfermedad extraprostática según diferentes variables (58).

Las pruebas complementarias tradicionalmente empleadas para buscar enfermedad ganglionar son el TC y la RMN que analizan el diámetro y la morfología de los nódulos linfáticos. Se suele considerar patológicos, ganglios cuyo eje menor es mayor a 8 mm en la pelvis y cuyo eje menor es mayor a 10 mm en el resto de localizaciones. Ninguna de las dos pruebas consigue diagnosticar enfermedad microscópica, por lo que presentan una sensibilidad muy baja. En cambio, la especificidad de ambas pruebas es muy elevada, oscilando entre el 80 % y el 100 % (59). Dada la baja sensibilidad de las pruebas tradicionales, se ha hecho hincapié en la búsqueda de pruebas que permitan realizar un diagnóstico más preciso.

Es el caso del PET/TC colina que demostró, en un meta-análisis donde se incluyeron a 609 pacientes, una sensibilidad y una especificidad del 62 % y del 92 %, respectivamente, para el diagnóstico de metástasis ganglionares pélvicas (60). No obstante, la sensibilidad sigue siendo muy baja en pacientes con riesgo intermedio de diagnosticar afectación ganglionar. Este hecho se demostró en un estudio prospectivo que incluyó a 75 pacientes con un riesgo de afectación linfática de entre el 10 % y el 35 % según las tablas Partin. Estos pacientes presentaban un TC que no evidenciaba enfermedad ganglionar y se les realizó un PET/TC colina y una RMN con difusión, seguido de una PR con linfadenectomía extensa (se utilizó como *gold estándar* para comparar la prueba complementaria). Se obtuvo un resultado positivo, tras el estudio anatomopatológico de los ganglios, en el 49 % de los

pacientes calculando una sensibilidad del 8,2 % y un valor predictivo positivo del 50 % para el PET/TC colina. La RMN con difusión obtuvo resultados similares: una sensibilidad del 9,5 % y un valor predictivo positivo del 40 %. Por lo tanto, ni el PET/TC colina ni la RMN con difusión deben guiarnos en la decisión de practicar una linfadenectomía por riesgo de afectación linfática (61).

Estadificación M

Según el registro nacional de CaP, el 4 % de los CaP de nuevo diagnóstico son metastásicos de inicio (62).

Por otra parte, sabemos que entre el 27 % y el 57 % de los pacientes con CaP, tratados con intención curativa, presentarán recidiva bioquímica, y de estos, un 40 % aproximadamente, desarrollarán metástasis en los siguientes 5 años (63).

El estadiaje de la enfermedad metastásica es crucial, no sólo como predictor pronóstico, sino también, para establecer el correcto manejo de la enfermedad. Las metástasis más frecuentes son las óseas de tipo osteoblásticas, siendo las vértebras la localización más frecuente, seguidas de la pelvis.

La probabilidad de presentar metástasis a distancia está relacionada con los niveles de PSA del paciente. Así pues, se estima que el 85 % de los pacientes diagnosticados de metástasis a distancia, con una gammagrafía ósea (GGO), tienen un PSA superior a 20 ng/ml mientras que solo un 3 % de los pacientes, con PSA inferior a 10 ng/ml, presentarán metástasis a distancia visibles en la GGO (64). En este estudio se evidencia que la probabilidad de hallar enfermedad a distancia mediante la GGO depende de los niveles de PSA, observando que, en niveles bajos, presenta una escasa utilidad.

El PSA será, por lo tanto, una herramienta útil para sospechar la enfermedad a distancia. No obstante, se han demostrado dos factores más, relacionados con el propio CaP, que son predictores: estadiaje local y grado ISUP (65). En un meta-análisis, donde incluyeron a 23 estudios, se estimó que solo 6,4 % de los pacientes

con CaP localizado presentaron una GGO patológica, frente al 49,5 % de los pacientes con CaP localmente avanzado. En el caso de la histología, se diagnosticaron metástasis en la GGO en el 5,6 %, en los pacientes con GS inferior o igual a 7, y en el 29,9 %, en el caso de GS 8 o superior (66).

La escasa sensibilidad de la GGO ha hecho que se investigaran pruebas complementarias que fueran capaces de diagnosticar de forma más precoz posibles metástasis que se nos escaparan en la GGO.

El PET/TC ofrece mayor resolución que las imágenes resultantes de la GGO. Se han utilizado diferentes trazadores comparando la especificidad y la sensibilidad diagnóstica, comparándola con la GGO.

El PSMA es una proteína transmembrana tipo II, extremadamente expresada en la células tumorales prostáticas. De hecho, la expresión de dicha proteína sería hasta 1.000 veces mayor en cánceres de mayor grado, presencia de metástasis y tumores resistentes a la castración (67). Otra característica del PSMA es que no se encuentra en otros tumores sólidos, por lo que le convierte en un marcador extremadamente interesante para el diagnóstico de enfermedad a distancia del CaP (67). La unión de Galio 68 (^{68}Ga) con el ligando de la proteína PSMA es un trazador utilizado en el PET/TC que ha permitido un diagnóstico más preciso de las metástasis en el CaP. En un estudio, con 113 pacientes diagnosticados de CaP, en el que comparaban los resultados de la GGO con el del ^{68}Ga -PSMA PET/TC, se demostró una sensibilidad del 73,1 % frente al 96,2 % y una especificidad del 84,7 % frente al 100 %, respectivamente, para la detección de lesiones en el esqueleto axial (68). Un meta-análisis reciente, que incluyó a 322 pacientes, evidenció también una excelente especificidad cercana al 100 % y una sensibilidad muy variable (entre el 33 % y 99 %), aunque mejor que las pruebas complementarias clásicas (69).

La estadificación M es por lo tanto compleja, no estando recomendada según las guías urológicas en el caso de CaP de bajo riesgo pero sí en el caso de CaP de alto riesgo y riesgo intermedio. De hecho, las guías siguen recomendando las pruebas complementarias clásicas: TC abdomino-pélvico y GGO. No obstante, ya se ha comentado el bajo rendimiento diagnóstico que presentan, comparado con el

PET/TC. La poca disponibilidad de la técnica y el impacto económico no permiten, por el momento, ser la técnica gold estándar. Esto tiene una repercusión en el manejo de los pacientes ya que el tratamiento de los pacientes metastásicos no es el mismo que en los casos con CaP localizado. Se analizó, en un estudio con 108 pacientes con CaP de intermedio y alto riesgo, el cambio en el manejo, antes y después de la realización de un ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC. El 25 % de los pacientes presentaron metástasis linfáticas que no hubieran sido diagnosticadas en las pruebas complementarias tradicionales, al igual que el 6 % presentaron nuevas metástasis óseas o viscerales (70). Como veremos en el subapartado correspondiente, los estudios de tratamiento en pacientes con CaP resistentes a la castración se realizan diferenciando si son M0 o M1. Se trata por lo tanto, de una diferenciación relativa, que puede ser incorrecta ya que las pruebas diagnósticas empleadas son, en la mayoría de estudios, las pruebas tradicionales TC y GGO. Esto conlleva a que muchos M0 incluidos en los estudios serían, en realidad, M1 que podrían estar mal clasificados.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

La mayoría de los pacientes diagnosticados de CaP presentarán un estadio localizado de inicio. Por consiguiente, la mayoría de los pacientes serán tratados con intención curativa y será, durante su seguimiento, cuando se tratarán de su enfermedad a distancia, si la desarrollan. De hecho, se estima que entre el 27 % y el 53 % de los pacientes con CaP tratados con intención curativa presentarán recurrencia bioquímica (63). Es necesario conocer las opciones en el tratamiento, pues la gran mayoría de los pacientes incluidos en este trabajo habrán pasado por esta fase.

Básicamente tenemos como opciones: vigilancia activa, PR, radioterapia (RT) y terapias focales.

Vigilancia activa

Se basa en el hecho de que, los CaP de bajo grado, presentan una capacidad metastásica muy limitada. Consiste en retrasar un posible tratamiento radical hasta que tengamos evidencia de una mayor agresividad local. De esta forma, retrasaríamos el tratamiento y sus efectos secundarios, mejorando de forma notable la calidad de vida del paciente. El estricto control del paciente evitará tener peores resultados oncológicos si la inclusión en el protocolo de vigilancia activa es el correcto. El estudio realizado por Tosoian y cols. es el que más pacientes incluye hasta la fecha (n = 1.298) obteniendo una supervivencia cáncer específica (SCE) a los 10 años del 99,9 % tras ser sometidos a vigilancia activa con un seguimiento de 60 meses (71).

Es importante diferenciar la vigilancia activa de la actitud expectante. Ésta última, estaría indicada en pacientes con expectativas de vida inferiores a 10 años, en los que pensamos que los beneficios de un tratamiento radical no superan los riesgos que hay que asumir. El seguimiento consistirá en valorar posibles síntomas o

complicaciones secundarias al tumor para poder realizar un tratamiento sintomático y paliativo, si aparecen.

Para la realización de la vigilancia activa no solo debemos tener claro los criterios de inclusión sino también los criterios de progresión, que identifican a los pacientes que van a dejar este protocolo, para ser sometido a un tratamiento radical.

Los criterios de inclusión son CaP de bajo riesgo, es decir, que presenten un estadio clínico T1c-T2a, un Gleason igual a 6 y un PSA inferior 10 ng/ml. Además, no deben haber más de 2 cilindros afectados en la BP y ningún cilindro debe tener más del 50 % de material neoplásico (72).

El TR y los niveles de PSA son fundamentales para el seguimiento de los pacientes. No existe un esquema bien definido y estandarizado de seguimiento de los pacientes en vigilancia activa. Se suele realizar TR y determinaciones de PSA cada 3-6 meses y una biopsia de confirmación entre los 3 y 12 primeros meses, que se repetirá cada 1-3 años. La RMmp se utiliza cada vez más en el seguimiento de estos pacientes (73).

Los criterios que nos harían indicar un tratamiento radical son también variables y no existe un criterio estándar y único. A gran escala, tendríamos que considerar el tratamiento radical a pacientes con hallazgo de patrón 4 en la histología de la BP de seguimiento o en el caso de presentar un tiempo de duplicación del PSA inferior a 3 años (74). Es lógico pensar que un TR, donde se palpa un tumor que previamente no se palpaba, sería indicación de tratamiento radical.

Prostatectomía radical

Es la cirugía que extirpará la glándula prostática junto con las vesículas seminales. Se puede asociar a linfadenectomía pélvica. Una conservación de bandeletas neurovasculares sería ideal para mantener la función eréctil del paciente

aunque sólo se recomienda en pacientes que mantienen dicha función y debutan con un tumor localizado.

El abordaje abierto ha sido el que se ha realizado clásicamente, aunque está cada vez más en desuso, con la introducción de la laparoscopia y más recientemente de la cirugía robótica. Diversos estudios han intentado comparar los resultados entre las 3 técnicas obteniendo datos muy variables que proporcionan pocas conclusiones. Aunque existen estudios que hablan de una recuperación mayor de la función eréctil con la cirugía robótica a costa de un peor resultado en cuanto a márgenes positivos (75) es cierto que la mayoría concluyen que los resultados oncológicos y funcionales son similares a largo plazo (76,77). La ventaja más evidente que ofrece la cirugía robótica es el acortamiento de la estancia hospitalaria y en el sangrado intraoperatorio (77).

Estamos viviendo un cambio en la indicación de la PR. Como hemos comentado anteriormente, cada vez está más empleado el uso de la vigilancia activa en tumores de bajo riesgo. Por lo tanto, se intervienen cada vez menos pacientes con tumores de dichas características. En cambio, se está operando, cada vez más, a pacientes con CaP de alto riesgo e incluso localmente avanzado que son un reto para el cirujano. En estos últimos, la cirugía puede formar parte de un tratamiento multimodal. En todo caso, se suele establecer, como consenso, una expectativa de vida de, al menos, 10 años para plantearse la PR.

Este tratamiento se compara con la RT y, de hecho, la elección final debería tenerla el paciente. No obstante, el único ensayo clínico aleatorizado que ha demostrado disminuir la mortalidad cáncer-específica se realizó con pacientes sometidos a PR en el que se compararon con pacientes sometidos a actitud expectante con un seguimiento de 29 años (78).

La cirugía no está exenta de complicaciones, siendo un reto para el cirujano el resultado funcional a corto y largo plazo. Las complicaciones más frecuente son la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE), la disfunción eréctil, la esclerosis de cuello y la fístula uretro-rectal. Respecto a la IUE, el estudio de Juan y cols. estimó una

incidencia del 64 % tras la PR aunque siendo la mayoría de características leves y todas ellas mejorando durante los 6 primeros meses desde la cirugía (79).

En general, la linfadenectomía se recomienda en pacientes de riesgo alto e intermedio que van a ser sometidos a la PR.

Radioterapia

La RT es un tratamiento que puede emplearse en todas las etapas del CaP, siendo una alternativa a la PR. Según la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), la RT se recomienda en todos los grados de CaP localizado. La diferencia deriva en la indicación de la hormonoterapia (HT). En el CaP de bajo riesgo sólo se recomienda si la expectativa de vida es mayor a 10 años (estando al mismo nivel que la VA y la PR) y no se recomienda asociar HT. En pacientes con riesgo intermedio se recomienda la indicación de HT según la nueva clasificación ISUP (favorable o no favorable). En el caso de riesgo intermedio favorable no sería necesario mientras que en el caso de los no favorables se recomienda HT durante 4-6 meses, independientemente de la expectativa de vida del paciente. En este último caso, recalcan que aunque la RT con HT es factible, se prefiere la actitud expectante si la expectativa de vida es menor a 5 años. Los pacientes con alto riesgo tienen como opción la RT sin HT en el caso de expectativa de vida menor a 5 años y la opción de RT añadiendo HT entre 18 meses y 3 años, en caso de expectativa de vida mayor a 5 años o si presentasen síntomas (43).

La radioterapia externa tridimensional (RTE) es el tratamiento estándar en el caso de intención curativa, aunque en los últimos años se ha desarrollado la RT de intensidad modulada (RTIM) que permite resultados más óptimos con menores efectos secundarios al disminuir la dosis en los órganos críticos. Se ha comparado la RTIM con la RTE en numerosos artículos, resumidos en una revisión sistemática que demuestra una disminución de la toxicidad intestinal aguda (80).

Por otra parte, la RTIM permite aplicar mayor dosis a los tejidos diana pudiendo llegar a los 90 Gy. Este concepto es especialmente importante ya que se necesitan altas dosis para hallar el máximo beneficio. Se sabe que dosis superiores a 70 Gy son beneficiosas para todos los pacientes pero dosis superior a 79 Gy presentan diferencias estadísticamente significativas en los grupos de riesgo alto e intermedio en cuanto a la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) y la supervivencia global (SG) (81).

Otro avance en el campo de la RT en los últimos años es la implantación de la radioterapia guiada por imágenes (IGRT). Permite la verificación de la posición del tumor antes de cada tratamiento utilizando el sistema cone beam (similar a un TC obtenido con acelerador lineal). De esta forma se consigue una localización más precisa del área a irradiar. Numerosos estudios preliminares sugieren que el uso de la IGRT junto con la RTIM debería aumentar el control local y disminuir la toxicidad de la RT (82).

La RT no está exenta de posibles complicaciones. Hablaremos de la toxicidad que puede provocar más adelante, cuando se comente en detalle la radioterapia estereotáctica.

Braquiterapia

Se trata de un tratamiento cuya indicación principal son pacientes con CaP de bajo riesgo: PSA < 10, ISUP 1 y T1c-T2a. Además, se exige que el volumen prostático no sea mayor a 50 cc, que el porcentaje de cilindros afectados sea menor al 50 % y que la puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS) sea menor o igual a 12 (83).

Existen dos formas de administración: implantes permanentes (de baja tasa de dosis) o implantes temporales (alta tasa de dosis). En la primera, el isótopo radioactivo se introduce en el interior de la próstata, por vía transperineal, quedándose de forma permanente. Evidentemente, la emisión de la radiación no es

permanente, teniendo un tiempo limitado según la vida media del isótopo. Se utiliza, para ello, tanto el ^{125}I como el ^{103}Pd sin encontrarse diferencias en la SLPB (84). La gran ventaja que presenta es la baja tasa de toxicidad comparada con los demás tratamientos radicales, siendo los más frecuentes los STUI.

En la braquiterapia de alta tasa se utiliza la fuente de iridio (^{192}Ir) que se desplaza dentro de catéteres insertados en la próstata y ocupan diferentes posiciones que se han calculado previamente con un planificador. Al final se confieren unas curvas de isodosis adecuadas para cubrir la dosis programada.

Terapias focales

Se tratan de una serie de tratamiento que no están contemplados dentro de los tratamientos de elección por la falta de ensayos clínicos aleatorizados que confirmen su eficacia a largo plazo.

La crioterapia es una alternativa de tratamiento en el CaP localizado. Consiste en la introducción de agujas termosensoras en la próstata, controlado por ETR. Se realizan ciclos de congelación utilizando Gas Argón y, posteriormente, calentamiento con Gas Helio. Se suele administrar previo tratamiento hormonal si el volumen prostático es superior a 40 cc, para reducir su tamaño. Bjerklund Johansen y cols. realizaron un estudio incluyendo a 132 pacientes con CaP a los que se les practicó crioterapia como tratamiento primario. No se evidenció progresión clínica en los pacientes del grupo de bajo riesgo ni de alto riesgo. Sólo 2 pacientes presentaron progresión en el grupo intermedio. El seguimiento medio fue de 21 meses (85). No obstante, una revisión sistemática reciente, que incluía estudios que comparaban la crioterapia con la RT, concluye que la evidencia actual es de baja calidad y que los resultados oncológicos y de calidad de vida son inciertos (86).

A principios de los años 90 empezaron las investigaciones clínicas acerca de la técnica de ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU, *high intensity focused ultrasound*). Se trata de una técnica no invasiva que utiliza la energía de los

ultrasonidos para conseguir una necrosis de las células tumorales, por lo que no utiliza ningún tipo de energía radioactiva (87). Durán-Rivera y cols. del Hospital General Universitario de Valencia demostraron, en su muestra de 67 pacientes con CaP localizado, una SLPB del 93,2 % y del 80,5 %, a los 5 y a los 8 años, respectivamente. Además, obtuvieron una SCE del 96 % tanto a los 5 como a los 8 años (88). El estudio de Pfeiffer y cols. incluyó a 191 pacientes con CaP de bajo, intermedio y alto riesgo, estimando una SG y una SCE a los 5 años del 86,3 % y del 98,4 % respectivamente, concluyendo que debería ofrecerse como tratamiento curativo en pacientes de edad avanzada (89).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

Actualmente existen 3 alternativas ante un paciente con CaP metastásico: observación, terapia sistémica (incluyendo nuevas superhormonas e inmunoterapia) y la terapia dirigida a las metástasis.

Observación

La observación, en pacientes con CaP metastásico, suele ser una opción poco elegida por los pacientes. Los únicos candidatos son aquellos que son asintomáticos con un gran deseo de evitar efectos secundarios relacionados con los tratamientos disponibles. De todos modos, el tiempo hasta presentar sintomatología suele ser escaso ya que la supervivencia media de estos pacientes se encuentra en 42 meses. Es esencial en este tipo de paciente un seguimiento estrecho para ofrecer tratamiento paliativo que mejore la calidad de vida, una vez se desarrolle la sintomatología.

Terapia de privación androgénica

La terapia sistémica constituye actualmente la terapia estándar del CaP metastásico según las guías urológicas. En este grupo se encuentra la terapia de deprivación androgénica (TDA) cuyo objetivo es paliar los síntomas y reducir el riesgo de eventos secundarios de la enfermedad avanzada. Dicha terapia se estableció en 1941 por Charles Huggins quien evidenció que la actividad de las fosfatasa en plasma era mayor en pacientes con CaP metastásico y quiso demostrar su disminución al realizar la castración (90).

La TDA consigue respuestas observables en más del 80 % de los pacientes y la normalización del PSA en más del 90 % de los mismos. No obstante, no se trata de

un tratamiento curativo sino paliativo. El estudio SWOG 9346 ha estimado la supervivencia de estos pacientes según el PSA tras 7 meses de tratamiento con TDA, estimando una supervivencia de 75, 44 y 13 meses con PSA inferior a 0,2 mg/dl, PSA entre 0,2 y 4 mg/dl y PSA superior a 4 mg/dl, respectivamente (91).

La TDA no ha demostrado un incremento de la SG pero si un aumento de la SCE si se administra de forma precoz, en casos metastásicos. Además, ha demostrado una disminución de las complicaciones locorregionales: fracturas patológicas, compresión medular, y compresión uretral. La supresión hormonal puede conseguirse de forma local, actuando directamente sobre las gónadas productoras de testosterona; de forma indirecta, con fármacos de actuación periférica o con fármacos que inhiben la producción de testosterona. De tal forma, existe la castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) que es la forma más rápida de disminuir los niveles de testosterona, útil si necesitamos una disminución urgente de los niveles androgénicos, como en el caso de compresión medular por metástasis. No obstante, se trata de una práctica poco habitual, al ser una técnica invasiva e irreversible.

Actualmente, el método más habitualmente utilizado son los análogos o antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH o GnRH). Estos permiten una castración reversible y cómoda ya que su administración es subcutánea con formulaciones depot con dispensación de 1, 3, 6 y hasta 12 meses (excepto para los antagonistas de LHRH que es mensual). La LHRH se sintetiza en el hipotálamo y estimula, mediante secreción en picos, la síntesis de LH (Hormona luteinizante) de forma fisiológica por parte de la hipófisis. La LH estimulará la síntesis de testosterona. Al administrar un agonista sintético de la LHRH (100 veces más potente que la hormona fisiológica) se obtendrá, al principio, una síntesis de testosterona que elevará sus niveles durante el primer mes. Este fenómeno es conocido como flare-up. Al presentar niveles constantes de hormona y no en forma de picos, la hipófisis se desensibilizará. De esta forma, dejará de sintetizar la LH y por consecuencia, la testosterona.

La ventaja de los antagonistas de la LHRH (fármaco llamado Degarelix) es que evita el fenómeno *flare-up* al inhibir la síntesis de LH de la hipófisis, desde el primer momento. El efecto de castración es por lo tanto más rápido (aunque no tanto como la orquiectomía bilateral). Se comparó la eficacia de Degarelix frente a dos análogos de la LHRH con un total de 1.925 pacientes, evidenciando una SLPB, una SG y una tasa de efectos secundarios más favorables en el grupo del antagonista (91).

Otra modalidad del tratamiento hormonal son los antiandrógenos a dosis altas. Se trata de un bloqueo hormonal periférico que no disminuye los niveles de testosterona circulantes, y por lo tanto, mantiene la función sexual y la densidad ósea. El más utilizado ha sido la bicalutamida y antiguamente ha sido prescrito en monoterapia frente al CaP metastásico, en una dosis de 150 mg cada 24 horas. No obstante, una revisión de la Cochrane demostró su menor eficacia en términos de SG y progresión local comparado con la orquiectomía bilateral y con agonistas de la LHRH (93). Por consiguiente, la NCCN no recomienda actualmente este tratamiento en monoterapia (42).

El tratamiento con agonistas o antagonistas de LHRH deja un remanente de niveles de testosterona que son sintetizados por la glándula suprarrenal. Por este motivo, se estudió añadir a dicha terapia los antagonistas androgénicos. Lo que habitualmente es conocido como bloqueo androgénico completo. Una revisión sistemática demostró un escaso beneficio en la supervivencia a costa de un mayor gasto económico y de asumir una mayor toxicidad (94). Por lo tanto, actualmente no se suele emplear el bloqueo androgénico completo. El papel actual de los antiandrógenos se basa en evitar el efecto *flare-up*.

El problema de estos tratamientos es la elevada tasa de efectos secundarios, comprometiendo la calidad de vida de los pacientes:

- Los sofocos son el síntoma más frecuente que aparece en la mayoría de los pacientes a los que se les administra TDA. Se trata de una sensación de calor, tanto en cabeza como en torso, que pueden acompañarse de sudoración. No se recomienda el tratamiento de los mismos a no ser que la calidad de vida se vea

muy perjudicada. En cuyo caso, puede ser útil el acetato de megestrol o el acetato de ciproterona.

- Otro efecto secundario es la disfunción sexual profunda sumado a la disminución del tamaño del pene y de los testículos. Si los pacientes mantienen el libido se puede indicar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa o alprostadilo tópico o intracavernoso.
- Se observa además cambios en el hábito corporal. Puede existir una pérdida de masa muscular asociada a un aumento de la grasa corporal. Este cambio provocará una debilidad generalizada del paciente y un aumento de la probabilidad de caídas con fracturas.
- Otro efecto secundario es la aparición de anemia por la disminución de la producción de eritropoyetina dependiente de la testosterona. En dicho caso, estos pacientes responderán de forma positiva al tratamiento con eritropoyetina.
- Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de presentar un síndrome metabólico. Por lo tanto es indispensable mantener un control de la glucosa en ayunas, niveles de triglicéridos, índice de masa corporal y niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL).
- Además, hay que tener presente el riesgo elevado de presentar una disminución de la densidad mineral ósea, que conducirán a fracturas patológicas con riesgo de muerte. Recordemos que este tipo de pacientes suelen ser añosos y casi la mitad presentarán osteopenia y osteoporosis de base.
- La ginecomastia sucede principalmente en pacientes que son bloqueados con antiandrógenos, bien en monoterapia o en régimen de bloqueo androgénico completo.

- Por último, existe un gran porcentaje de pacientes que presentarán alteraciones psicocognitivas considerables tales como irritabilidad, fatiga mental, falta de concentración y estado depresivo.

A fin de disminuir la tasa de efectos secundarios se ha utilizado la estrategia de bloqueo androgénico intermitente en vez de emplear un tratamiento continuo. El bloqueo intermitente consiste en retirar el TDA tras un mínimo no inferior a 9 meses si el paciente ha conseguido respuesta bioquímica. Un meta-análisis, realizado por Niraula y cols., donde incluyen 9 estudios con 5.508 pacientes, no fue capaz de hallar diferencias a cuanto SG entre los grupos de TDA continua e intermitente (94).

El TDA representa un tratamiento paliativo y tradicionalmente estándar para el tratamiento del CaP metastásico que puede mejorar la calidad de vida, al mejorar eventos provocados por las metástasis, pero a costa de grandes efectos secundarios y complicaciones.

Nuevos tratamientos hormonales y quimioterapia en cáncer de próstata hormonosensible (CPHS)

En los últimos años, los esfuerzos de investigación se han centrado en la búsqueda de fármacos que ofrezcan un aumento de supervivencia tanto en CPHS como en los resistentes a la castración. Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la eficacia de docetaxel en combinación con TDA comparado con TDA, como único tratamiento, en pacientes con CPHS.

Por una parte, se realizó el estudio CHARTED (ECOG 3805) (96) que incluyó a 790 pacientes con CPHS metastásicos, demostrando un incremento de la SG de 14 meses en los pacientes tratados con docetaxel (57,6 meses frente a 44 meses para el grupo que solo se le había administrado TDA). Si bien, el estudio no demostró beneficio en el grupo con carga tumoral baja, siendo solamente eficaz en el grupo con alta carga tumoral. Se consideró alta carga tumoral cuando los pacientes presentaban enfermedad visceral o más de cuatro lesiones óseas con, al menos, una metástasis ósea fuera del esqueleto axial.

El estudio STAMPEDE (96) es un estudio multibrazo dinámico que está continuamente reclutando pacientes, donde uno de sus brazos estaba configurado por pacientes CHARTED-like pero también otros brazos, con abiraterona o RT. En el brazo con quimioterapia se incluyeron pacientes con CaP localmente avanzado, recaída bioquímica o enfermedad metastásica donde se demostró que la combinación de docetaxel con TDA aumenta la supervivencia libre de progresión en 16 meses y la SG en 10 meses respecto a los pacientes que sólo se les administraba TDA. Las diferencias eran más relevantes en los pacientes con enfermedad metastásica.

El ensayo clínico GETUG-AFU 15 (98) también demostró un aumento del tiempo hasta la progresión clínica y bioquímica, en los pacientes en tratamiento con docetaxel más TDA frente a los pacientes con TDA como único tratamiento, aunque sin diferencias en la SG a diferencia del estudio CHARTED.

Parece, por lo tanto, que el uso de docetaxel en los pacientes con CPHS presenta ventajas en lo que respecta la supervivencia libre de progresión y posiblemente en la SG (existen controversias entre los diferentes estudios sobre la SG). Se recomienda su administración en 6 ciclos con una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas junto con prednisona 5 mg cada 12 horas. El problema de dicho fármaco es la tolerabilidad del mismo. Los tres estudios mostraron que los pacientes con docetaxel presentaban un mayor porcentaje de efectos secundarios que los pacientes con TDA sola. A dosis descritas, el efecto secundario más frecuentes es la toxicidad hematológica provocando, de forma frecuente, neutropenia y/o anemia. En un estudio donde comparan la toxicidad del docetaxel entre pacientes con CPHS frente a pacientes con cáncer próstata resistente a la castración (CPRC) encuentran una neutropenia en el 5-9 % de los pacientes, sin diferencias entre ambos grupos (98). Le sigue en frecuencia la fatiga y la infección, como efectos secundarios. Se reportaron efectos adversos grado 3-5 en uno de cada 3 pacientes aproximadamente, en los estudios realizados. Además parece que la relación de beneficio es pequeña o inexistente en los casos con carga tumoral baja. Sería el caso de pacientes oligometastásicos.

Poco tiempo después se realizaron otros ensayos clínicos, con un perfil similar de pacientes, evaluando, esta vez, las nuevas superhormonas. El estudio LATITUDE incluyó a 1.199 pacientes con nuevo diagnóstico de enfermedad metastásica que presentaban factores de mal pronóstico, al presentar 2 de los 3 siguientes factores: ISUP superior o igual a 4, más de 3 lesiones óseas y evidencia de metástasis viscerales. Se aleatorizaron a los pacientes en 2 grupos: al primero se le administró TDA + placebo y al segundo TDA + abiraterona + prednisona. Como resultados se evidenció un aumento de la SG a los 3 años a favor del grupo con superhormona (49 % para el grupo de TDA + placebo y 66 % para el grupo con TDA + abiraterona + prednisona con un HR al 95 % de 0,62 (0,51-0,76)) (100).

El ensayo STAMPEDE (comentado anteriormente) añadió un brazo con pacientes de las mismas características pero tratados con abiraterona. Se aleatorizaron, de forma similar, al estudio LATITUDE, en pacientes que recibieron solo TDA por un lado (sin placebo) y por otro lado en pacientes que recibieron TDA +

abiraterona + prednisona. De la misma forma que el ensayo LATITUDE se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SG a 3 años, a favor del tratamiento que incluía abiraterona (HR al 95 % de 0,61 (0,49-0,75)) (101).

El acetato de abiraterona es un inhibidor de la enzima 17-alfa-hidroxi-lasa que se expresa tanto en las glándulas suprarrenales como en testículos y próstata. Dicha enzima se encuentra en la cadena de síntesis de andrógenos, glucocorticoides y mineralcorticoides. Por ese motivo, es un fuerte inhibidor de los andrógenos pero debe ser administrada junto a glucocorticoides. Los efectos secundarios más habituales son la astenia, en casi la mitad de los pacientes, edemas periféricos e hipopotasemia. STAMPEDE y LATITUDE se diferenciaron, entre otras cosas, en los criterios de inclusión de los pacientes. LATITUDE incluía a pacientes metastásicos de alto riesgo que implicaban pacientes con metástasis viscerales, más de 3 metástasis óseas o ISUP superior o igual a 8. Por lo tanto, no nos sirve para evaluar la eficacia de abiraterona en pacientes con baja carga tumoral o de bajo riesgo como pueden ser algunos de los pacientes oligometastásicos. En cambio STAMPEDE incluía a pacientes sin evidencia de metástasis (localmente avanzados) y pacientes metastásicos de baja y alta carga tumoral, sin encontrar diferencias en la supervivencia según los factores de mal pronóstico.

En estos mismos pacientes se realizaron otros ensayos clínicos, esta vez con otro tipo de superhomona: nuevos antagonistas de receptores androgénicos periféricos.

El estudio ENZAMET incluyó pacientes con CPHS metastásicos, tanto al diagnóstico como metastásicos tras progresión a tratamiento primario. También incluyó a pacientes con alta y baja carga tumoral. La mitad de los pacientes incluidos en el estudio habían sido tratados con docetaxel previamente. Todos recibieron además TDA. El objetivo primario del estudio fue la SG con una media de seguimiento de 34 meses. Se obtuvo una SG a los 3 años del 80 % para el grupo que recibía enzalutamida y del 72 % para el grupo con terapia estándar (TDA +/- docetaxel) con un HR al 95 % de IC de 0,67 (0,52-0,86), sin diferencias entre los diferentes subgrupos (alta o baja carga tumoral) (102).

El estudio ARCHES se marcó como objetivo primario la supervivencia libre de progresión radiológica en pacientes de características similares al estudio ENZAMET. La supervivencia libre de progresión radiológica mejoró significativamente con la combinación de TDA y enzalutamida con una HR de 0,39 (0,3-0,5) con un IC del 95 % (103).

El estudio TITAN utilizó una superhormona del mismo grupo de la enzalutamida: apalutamida. Su objetivo primario era tanto la SG como la supervivencia libre de progresión radiológica. En este caso, más del tercio de los pacientes incluidos presentaban bajo volumen metastásico tumoral, sólo el 11 % de ellos recibió docetaxel concomitante y el 100 % eran pacientes CaP metastásico de debut. Ambas mejoraron significativamente en el grupo con apalutamida (HR de 0,67 (0,51-0,89) para la SG y HR de 0,48 (0,39-0,6) para la supervivencia libre de progresión). Tampoco hubieron diferencias entre los diferentes grupos (104).

La enzalutamida es un fármaco antiandrógeno que actúa bloqueando el receptor androgénico al igual que induce cambios en su conformación. De este modo, se dificulta el paso del receptor hasta el núcleo, evitando que se realice su función de síntesis de andrógenos (105). En el año 2012 se presentaron los resultados del ensayo clínico AFFIRM, donde se demostró que enzalutamida en una dosis de 160 mg al día, de forma oral, aumentaba la SG frente a placebo en paciente con CaP hormonorrefractarios metastásicos, en progresión tras docetaxel. Los efectos secundarios suelen ser leves y manejables, siendo el más frecuente la astenia, seguida de la hipertensión arterial. Los estudios en pacientes con CPHS metastásicos no confieren diferencias entre pacientes con alta y baja carga tumoral, aunque uno de los sesgos que presentan es su concomitancia con el tratamiento con docetaxel. En la actualidad, no se recomienda el tratamiento concomitante de docetaxel con enzalutamida más allá de los ensayos clínicos. Además, en el total de pacientes de los 3 estudios con los nuevos antiandrógenos, una porción muy pequeña eran pacientes no metastásicos de debut. Este tipo de pacientes corresponde a número elevado de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con radioterapia estereotáctica.

La apalutamida es un fármaco similar a la enzalutamida, con pequeñas diferencias a nivel molecular. Su dosis recomendada es de 240 mg vía oral. Como enzalutamida, este fármaco se une directamente al receptor androgénico, evitando así la translocación nuclear y la transcripción del ADN. Está aprobado para el tratamiento del CPHS metastásico tanto de baja como de alta carga tumoral, en combinación con TDA, aprobado por la FDA desde 2019. También está aprobado para el tratamiento del CPRC no metastásico, aprobado por la FDA desde 2018. A diferencia de la enzalutamida, el efecto secundario más observado es el rash cutáneo con una frecuencia del 27 %. Fueron frecuentes los sofocos, la astenia y la HTA (23 %, 19 % y 17 % respectivamente). También se ha reportado tasas de hipotiroidismo en el 6,5 % de los casos (104).

Terapia dirigida a las metástasis

Existe cada vez más interés en hallar tratamiento más selectivos para hacer frente a las metástasis. El tratamiento clásico es la cirugía radical de la metástasis. Con la misma idea, se ha estudiado radioterapia estereotáctica (SBRT) a altas dosis, siendo esta última una forma no invasiva. Se trata del tema específico del trabajo realizado, por lo que se hablará de la SBRT en un subapartado aparte.

No obstante, no solo la cirugía y la SBRT se han estudiado como tratamiento dirigido a las metástasis. En los últimos años, se ha trabajado con fármacos nucleares que se unen a proteínas específicas, tanto de las metástasis como, a veces, del tumor primario.

Es el caso del radio-223. Se trata de un radiofármaco que emite partículas radioactivas tipo alfa. Una vez administrado, éste sigue el recorrido del metabolismo óseo, en especial, en zonas de alta formación ósea como son las lesiones metastásicas. Las partículas alfa son más densas que otras partículas radioactivas, lo que confiere una gran capacidad de rotura del ADN de células próximas, sin llegar a penetrar tejidos de alrededor. Este hecho confiere mayor seguridad de la médula ósea. El ensayo clínico ALSYMPCA aleatorizó a 921 paciente con CaP, con metástasis

óseas sintomáticas, en 2 grupos: tratamiento con radio-223 o placebo. Como objetivo principal fijaron la SG, hallando una mediana de supervivencia mayor en el grupo radio-223 de 3,6 meses, con un beneficio en la calidad de vida y en el control del dolor. Objetivaron pocos efectos secundarios, siendo el más frecuente la diarrea (25 % de los pacientes), con pocos pacientes presentando trombopenia (106).

El radio-223 no es el único tratamiento que utiliza agentes radioactivos como tratamiento del CaP metastásico. Se han estudiado en los últimos años tratamientos similares cuya diana es, directamente, la glándula prostática.

Comentamos anteriormente que el PSMA es un receptor de la superficie de las células prostáticas que ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento del CaP. El radionúclido más empleado es el Lutecio-177 que presenta gran afinidad para el PSMA, emitiendo una radiación beta que libera su energía en un rango de 1-2 mm dentro del tejido. Como se comentó previamente, el PSMA es una proteína de membrana altamente expresada en células tumorales prostáticas, en mayor cantidad cuanto más agresivo es el tumor. El PSMA no es específico de la próstata, estando también presentes en células de intestino delgado, túbulo renal proximal y glándulas salivares. Por lo tanto, aunque se trata de una terapia más dirigida que las sistémicas clásicas, existe también radiación en otros órganos (107). Hasta 2020 sólo existían estudios retrospectivos que demostraran la eficacia del tratamiento del CaP metastásico con Lu-PSMA. En 2016, Baum y cols. publicaron un estudio retrospectivo con 56 pacientes CPRC metastásico tratados con Lu-PSMA. Demostraron una disminución de los niveles de PSA en el 80,4 % de los pacientes. Solo 25 de éstos fueron monitorizados durante 6 meses, observando una remisión parcial en 14 pacientes, estabilización en 2 pacientes y progresión de la enfermedad en 9 pacientes, según el PET/TC PSMA de control. No se observaron efectos secundarios moderados-graves, excepto 2 pacientes que presentaron xerostomía que se resolvió (108). En 2020 se diseñó el primer ensayo clínico aleatorizado. Se trata de un ensayo fase II multicéntrico que incluye a pacientes CaP oligometastásicos diagnosticados por PET/TC PSMA (en este caso definido como 5 o menos metástasis). En un brazo, los pacientes fueron observados hasta presentar criterios de iniciar TDA y en otro brazo los pacientes fueron tratados con Lu-PSMA. Como objetivo primario, se fijan

en la proporción de pacientes que presentarán progresión de la enfermedad a los 6 meses. No excluyen a pacientes que no han recibido un tratamiento primario con intención curativa. Los resultados del estudio no han sido aun publicados (109).

CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Como ya hemos comentado, la TDA presenta una respuesta en la gran mayoría de los casos de CaP metastásico, aunque no duradera en el tiempo. En muchos casos, se observa, tras un tiempo de respuesta, un aumento de los valores del PSA o una progresión radiológica, pese a presentar unos niveles de castración. Esta situación se denomina CPRC y representa la fase final de la enfermedad. Se define CPRC cuando observamos niveles de testosterona en rangos de castración (< 50 ng/dL o 1,7 nmol/L), además de al menos, uno de los siguientes criterios:

- **Progresión bioquímica:** 3 elevaciones consecutivas de PSA por encima de 2 ng/ml y elevación del 50 % sobre el nadir, con al menos una semana de separación entre ellas.
- **Progresión radiológica:** aparición de dos o más lesiones óseas nuevas en la GGO o progresión por criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento según criterios RECIST.

Se ha demostrado que pese a considerarse la fase final de la enfermedad tumoral, existen diferentes patrones dentro del grupo de resistencia a la castración. Existen, por lo tanto, casos más agresivos que presentan un desarrollo rápido de metástasis, suponiendo una escasa supervivencia y otros más indolentes que presentan un aumento más paulatino del PSA, con desarrollo más tardío de metástasis y mayor supervivencia. En los pacientes con CPRC sin evidencia de metástasis en pruebas de imagen, se ha evidenciado que tanto el PSA basal, como la velocidad o el tiempo de doblaje del PSA se han asociado al tiempo de desarrollo de metástasis óseas y a la SG en varios ensayos clínicos (105,110). También se ha demostrado que la histología, en lo que el GS se refiere, puede determinar grupos distintos de CPRC según su pronóstico. Los tumores con GS igual o superior a 8

representan un subgrupo de peor pronóstico (111). De tal forma, la localización de las metástasis parece tener un factor pronóstico de la enfermedad. Las metástasis ganglionares exclusivas representan un subgrupo de mejor pronóstico que la presencia de metástasis óseas o viscerales (112). Dentro del grupo de pacientes que presentan metástasis viscerales, las que se encuentran en hígado indican peor pronóstico que las pulmonares (113). La presencia de dolor en pacientes CPRC, secundario generalmente a metástasis óseas, es también un factor pronóstico independiente de SG, incluido en la mayoría de los nomogramas pronósticos en CPRC (114).

Aunque, como hemos comentado anteriormente, muchos pacientes que presentan un CPRC M0 podrían ser en realidad un CPRC M1 al no utilizar las pruebas complementarias más sensibles y específicas, y es importante diferenciar los 2 grupos. Existen 3 estudios en pacientes CPRC M0 aleatorizados que han demostrado un aumento de la supervivencia libre de metástasis (SLM). Se tratan de los estudios PROSPER, SPARTAN y ARAMIS. En el estudio PROSPER comparan la enzalutamida frente al placebo encontrando una SLM de 36,6 meses para el grupo tratamiento, frente a los 14,7 meses del grupo placebo (115). En el estudio SPARTAN comparan la apalutamida, también frente a placebo, encontrando resultados similares (SLM de 40,5 meses en el grupo apalutamida frente a 16,2 meses en el grupo placebo) (116). Por último, el estudio ARAMIS utiliza otro antagonista del receptor androgénico periférico: la darolutamida. En este caso, la SLM del grupo tratamiento es de 40,4 meses, frente a 18,4 meses en el grupo placebo (117). De todos modos, aunque la SLM es claramente favorable, cabe destacar que ninguno de los 3 estudios ha demostrado un beneficio a lo que SG se refiere, en el momento actual.

En el caso de presentar un CRPC M1, los estudios también avalan la eficacia de abiraterona y enzalutamida (estudios COU-AA-302 (118) y PREVAIL (119) respectivamente) presentando un aumento de la SG de 3,4 meses y 2,2 meses, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas. En el primer caso, se excluyeron los pacientes con metástasis viscerales mientras que, en el segundo caso, se incluyeron pero presentaban un número muy reducido. El docetaxel

demostró, en otro estudio, una mejoría de supervivencia media de entre 2 y 3 meses comparado con mitoxantona (42).

Como en la gran mayoría de neoplasia, se ha investigado y se sigue investigando tratamiento con inmunoterapia. Sipuleucel-T es el primer tratamiento de inmunoterapia aprobado por la FDA para el CaP. Su composición se basa en células mononucleares, autólogas, de sangre periférica, que incluyen células presentadores de antígenos, linfocitos T, linfocitos B, linfocitos y *natural killers* entre otras células. Éstas son activadas, tras su extracción, cultivándolas ex-vivo con la proteína fosfatasa ácida prostática, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Esta activación permite desarrollar linfocitos T contra la fosfatasa ácida prostática, un antígeno expresado en la mayoría de CaP. Kantoff y col. diseñaron un ensayo clínico aleatorizado con 512 pacientes con CPRC metastásico. Un grupo recibió placebo, mientras que otro grupo recibió 3 infusiones de Sipuleucel-T de forma intravenosa, una cada 2 semanas. Hallaron una disminución del riesgo de muerte en el grupo tratado con Sipuleucel-T del 22 %, representando una mejoría en la SG de 4,1 meses de media. Los efectos secundarios más frecuentes fueron escalofríos, fiebre y cefalea (120). Actualmente, está solo aprobado en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos que presentan CPRC metastásico (121).

CÁNCER DE PRÓSTATA OLIGOMETASTÁSICO

La SG media de los pacientes recién diagnosticados de enfermedad metastásica es de alrededor 42 meses (122). Por otra parte, se sabe que la población con CaP metastásico es heterogénea, ya que se ha demostrado que los pacientes que presentan un número limitado de metástasis tienen una evolución particularmente favorable, frente a aquellos que presentan enfermedad con alto volumen metastásico o metástasis viscerales, lo que les hace candidatos a un control local.

En el trabajo de P. Ost sobre los factores que predecían la supervivencia en pacientes con CaP metastásico tras tratamiento con RT, los factores predictores fueron el tiempo de duplicación del PSA superior a tres meses antes del desarrollo de metástasis, la presencia de menos de 3-5 metástasis y el patrón de diseminación ganglionar frente a óseo (123).

Por otra parte conocemos, por los resultados de ensayos como el TAX 327, que la localización de estas metástasis también influye en la supervivencia, siendo mejor para las localizaciones ganglionares exclusivas y óseas exclusivas que la combinación de ambos o la afectación visceral (114). Con estos datos podemos inferir que pacientes con menos de 5 metástasis, de localización exclusiva ganglionar u ósea, presentan un mejor pronóstico y serían los mejores candidatos para un tratamiento con intención curativa.

Sweeney presentó, en ASCO en 2016, sus resultados en el tratamiento de estos pacientes, observando que, en los EEUU, la incidencia anual de esta enfermedad es de 9.000 casos, y que los factores que predicen una buena respuesta al tratamiento son la presencia de como máximo 3 metástasis y la ausencia de enfermedad visceral. Este subgrupo de pacientes presentaría una SG media de 7 años frente a los 3 que presenta el grupo de más carga tumoral (124). Vapiwala en esta misma reunión, definió que sus criterios de buena respuesta son, un tiempo

prolongado entre el tratamiento del primario y el desarrollo de metástasis, un número de metástasis igual o inferior a 5 y localización ganglionar y ósea axial (124).

En estos tipos de pacientes, con escaso volumen metastásico, nos podemos encontrar con varios escenarios, según si el tumor primario ha sido tratado y si se ha administrado tratamiento sistémico previo (125). Se resume en la imagen 4.

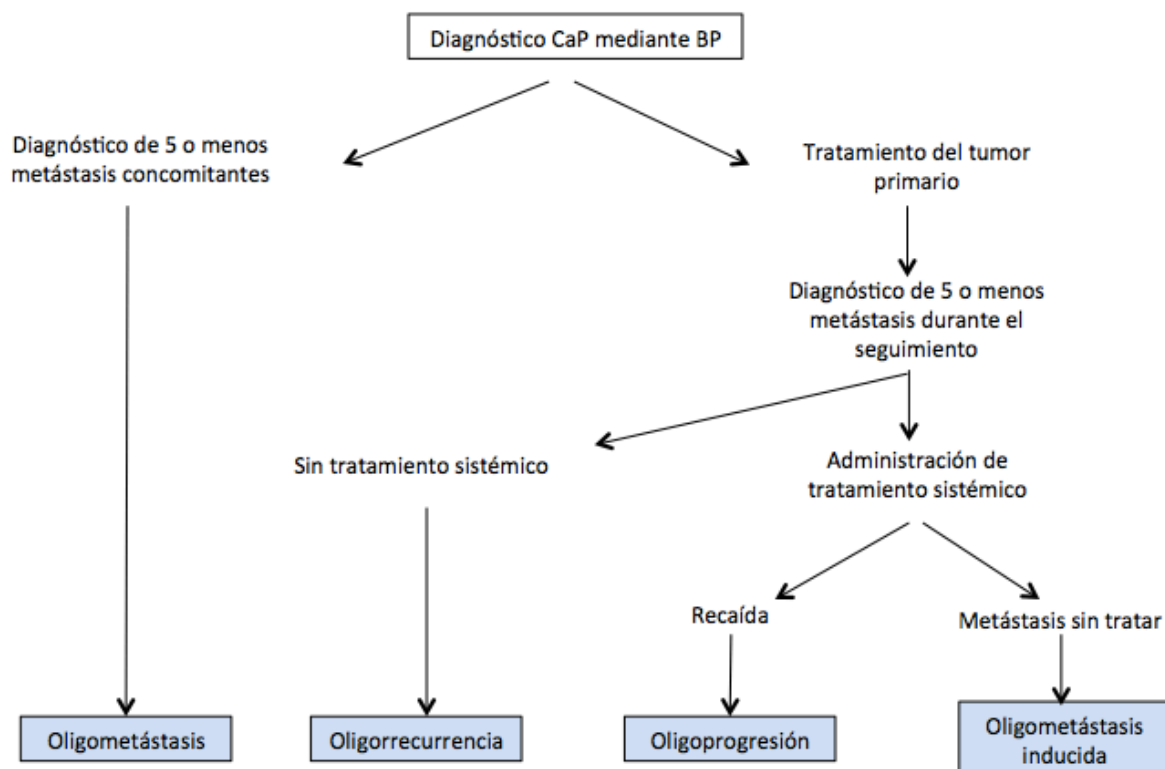


Imagen 4: Diferentes escenarios de pacientes con CaP con bajo volumen metastásico.

No obstante, aunque el número de metástasis para considerar que una enfermedad es oligometastásica sea 5, no existe un consenso claro. En la Advanced Prostate Cancer Consensus Conference de 2017 se discutió sobre el número de metástasis máximas para considerar un CaP oligometastásico sincrónico, sin llegar a un acuerdo. La mayoría de los asistentes pensaban que el número debía ser 3, con un 66 % de votos, frente al 20 % que opinaban que debía ser 5 (126).

Podemos considerar por lo tanto, que el CaP oligometastásico presenta un comportamiento diferente a la enfermedad metastásica y que debe de tratarse de forma distinta.

El avance en los últimos años en la pruebas diagnósticas (PET/TC colina, PET/TC PSMA) ha permitido tener un estudio más acertado de la enfermedad metastásica. Es lógico pensar que, cuanto antes se consiga diagnosticar un foco metastásico, antes se podrá actuar y esto podría ser esencial para aumentar la SG o la progresión de la enfermedad. Es posible que algunos CPRC M0 sean realmente CPRC M1 que no han sido diagnosticados con las pruebas complementarias actuales.

Se puede pensar que en pacientes con oligorecurrencia, el tratamiento de las metástasis puede tener una intención curativa. Se podría plantear, la misma intención curativa en pacientes con debut metastásico si tratamos también el tumor primario. Si no lo conseguimos, otro objetivo sería retrasar la TDA, evitando así sus efectos secundarios, aumento su calidad de vida durante la enfermedad. Diversos estudios han tratado de averiguar si la realización de una PR mejora el pronóstico de los pacientes oligometastásicos. Jang y col. realizaron un estudio retrospectivo con pacientes con CaP oligometastásicos donde comparaban la SLPC (supervivencia libre de progresión clínica) y la SCE entre dos grupos: pacientes que se sometieron a una PR frente a pacientes tratados sólo con ADT. La SLPC fue de 75 meses, frente a 28 meses del grupo que recibió sólo ADT. En el grupo tratado con cirugía, la mediana de SCE no fue alcanzada durante el seguimiento, mientras que para el segundo grupo fue de 40 meses. Concluyen, por lo tanto, que la PR presenta una mejora en el resultado oncológico de los pacientes oligometastásicos (127). No obstante, hay que recordar que se tratan de pacientes cuyo estado basal puede estar notablemente afectado y la PR puede ser una cirugía agresiva para este tipo de pacientes.

Se han realizado varios estudios que han demostrado la utilidad de la SBRT en pacientes oligometastásicos. La mayoría de estos estudios contienen una cantidad pequeña de pacientes, un solo brazo, son observacionales y presentan una difícil interpretación ya que, algunos, utilizan la TDA concomitante o usan objetivos subjetivos (tiempo de inicio de TDA) como veremos en el apartado de discusión.

HISTORIA DE LA SBRT

La SBRT se inició en los años 80 para el tratamiento de tumores cerebrales intracraneales. Se trata de un método que minimiza la dosis de radiación a los tejidos sanos de alrededor y asegura elevadas dosis de radiación en un foco tumoral, con una precisión milimétrica. Tal es la precisión alcanzada que, en los años 80, era difícil imaginar el uso de esta técnica en otras partes del cuerpo que no sea la cerebral. Efectivamente, el movimiento y la respiración del tronco es un problema para esta técnica (128).

En EEUU la técnica es conocida como SBRT por sus siglas de *stereotactic body radiation therapy* aunque también es conocido como *stereotactic ablative external radiotherapy* (SABR). En Europa y Japón también es conocida como SBRT aunque también se llama *extracranial stereotactic radiotherapy* (ESRT) (128).

El primer estudio publicado del uso de la SBRT en la práctica clínica fue en 1998 por Blomgren y col. donde analizaron el resultado 75 tumores presentes en 50 pacientes, desde 1991. Los tratamientos convencionales de estos pacientes se habían agotado y se realizó la SBRT con dosis de entre 15 y 45 Gy, administrados con una media de 2,5 fracciones. Tras un seguimiento medio de 11 meses, el 32 % de las lesiones desaparecieron (129).

En el mismo año, un grupo en Japón publicó sus resultados de SBRT para tratar tumores extracraneales. Utilizaron un acelerador lineal (linac), un simulador X-ray y un sistema de tomografía computarizada. Empezaron en 1994, tratando a 45 pacientes que presentaban cáncer de pulmón primario o metástasis pulmonares con un total de 66 lesiones. El paciente era instruido a realizar respiraciones superficiales con oxígeno. Emplearon entre 30 y 75 Gy, en 5-15 fracciones, durante 1-3 semanas. Con un seguimiento medio de 11 meses, sólo 2 lesiones presentaron una progresión local, con efectos secundarios mínimos. Concluyeron que la SBRT es factible en tumores extracraneales, presentando resultados prometedores (130).

La SBRT se ha utilizado para el tratamiento de metástasis en pacientes no

aptos para cirugía. Se ha descrito en la literatura la utilización de SBRT para el tratamiento de metástasis hepáticas irresecables, metástasis suprarrenales, cardíacas, esplénica, cerebrales, óseas y linfáticas entre otras.

TÉCNICA DE LA SBRT

En una planificación de tratamiento, altamente precisa, los oncólogos radioterápicos usan imágenes de tomografía computarizada, generalmente en intervalos de 1-3 mm para delimitar el contorno del tumor y los órganos en riesgo. La dosis total se administran en pocas fracciones pero de alta dosis (> 5-6 Gy) (hipofraccionamiento), lo que permite tratamientos más eficientes. Lo que provoca es una lesión del DNA, que directamente induce la apoptosis, pero, además, tiene un efecto sobre el endotelio, provocando un colapso vascular, que afecta al microambiente extracelular y, además, ejerce un efecto inmunomodulador, mediante inducción de respuesta inmune contra el tumor. La diferencia respecto a la RT convencional, es que, ésta emplea una dosis de unos 2 Gy por fracción, lo que provocaría también una lesión del ADN, pero esta vez, de predominio indirecto a través de radicales libres.

Se necesitan sistemas precisos y complejos de inmovilización que permiten una referencia milimétrica de los parámetros de radiación. Utiliza además un sistema de control de la respiración que limita la movilidad del diafragma mediante un elemento de compresión abdominal. La irradiación se detiene cuando se detecta un movimiento respiratorio que sobrepasa los límites preestablecidos, poniendo en peligro la cobertura del volumen tumoral. Este sistema utiliza múltiples campos no coplanares, que permiten administrar dosis muy altas en el volumen tumoral. Se trata de esquemas de hipofraccionamiento con 3-10 fracciones de 8-20 Gy por fracción, separadas entre 24 horas y 7 días. Permite por lo tanto administrar dosis de radiación muy elevadas y altamente conformadas (hipofraccionamiento extremo). De esta forma, conseguimos una gran eficacia, con una toxicidad asumible y una reducción del tiempo y del coste de los tratamientos en los pacientes con CaP.

Actualmente su principal indicación son tumores de pulmón estadio I, metástasis hepáticas menores de 3 cm y CaP.

SBRT en el cáncer de pulmón resecable

La SBRT ha permitido contemplar un escenario diferente en el tratamiento del cáncer en general. Cánceres como el de pulmón, en el que el gold estándar ha sido siempre la cirugía, ha visto cambiar su forma de actuar. Diversos estudios han querido comparar los resultados oncológicos y las comorbilidades entre la cirugía y la SBRT, en el cáncer de pulmón resecable. En efecto, las cirugías oncológicas suelen ser agresivas y con frecuencia son descartadas en pacientes añosos con patologías asociadas.

Miyazaki y col. quisieron comparar estas dos técnicas en el cáncer de pulmón no célula pequeña. Seleccionaron a pacientes con una edad superior a 80 años, entre 2008 y 2014. Se trataron con cirugía a 57 pacientes, frente a 41 casos que fueron tratados con SBRT. El grupo SBRT recibió una dosis de entre 48 y 60 Gy en 4-10 fracciones. Los grupos de pacientes eran estadísticamente comparables. La SCE a los 5 años no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (131).

Un estudio similar que comparó también las dos técnicas con el cáncer de pulmón no célula pequeña incluyó, en este caso, a 115 pacientes. Se analizó, de forma retrospectiva, a los pacientes, presentando grupos homogéneos tanto en edad como en comorbilidades. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global ni en la incidencia cáncer específica acumulativa, tras un seguimiento medio de 6,7 años en los pacientes que recibieron SBRT y 5,3 años en los pacientes tratados con lobectomía (132).

A pesar de que los estudios presentan grupos comparables, no dejan de ser estudios retrospectivos. Eba y col. estudiaron también el cáncer de pulmón no microcítico, comparando las dos técnicas, encontrando un beneficio en la SG aunque

sin ser estadísticamente significativo e insistiendo, en sus conclusiones, en la necesidad de estudios aleatorizados, ausentes hoy en día en la literatura (133).

No obstante, parece que la SBRT tiene claros beneficios en pacientes con cáncer de pulmón resecables respecto a la cirugía, en los que ésta sería muy agresiva, por las características del paciente, manteniendo los resultados oncológicos.

SBRT en el cáncer hepático

El uso de la SBRT en es un tratamiento cada vez más utilizado, no solo para hepatocarcinomas primarios sino también para metástasis hepáticas.

La quimioembolización transarterial es una técnica invasiva, útil si un paciente con hepatocarcinoma cumple ciertos criterios. Existen diversos estudios retrospectivos que han comparado dicha técnica con la SBRT. Sapir y col. estudiaron a 84 pacientes tratados con quimioembolización transarterial, frente a 125 tratados con SBRT. Ambos presentaban 1 o 2 tumores hepáticos. Al comparar los dos grupos, no encontraron diferencias en la SG aunque sí encontraron un mejor control local en los pacientes tratados con SBRT (134). La SBRT es, por lo tanto, un tratamiento no invasivo que parece ofrecer resultados, por lo menos similares, a los tratamiento ya existentes. No obstante, es preciso la realización de estudios prospectivos para confirmarlo.

El uso de la SBRT en metástasis hepáticas también ha sido objeto de investigación y uso en la práctica clínica. Se estima que la SG y la SLPC es de 75 y 35 %, respectivamente, en el caso de metástasis de cáncer colorrectal. En el mismo estudio, se evaluó la eficacia según la dosis administrada, evidenciado que, a mayor dosis, el control local a los 2 años es mayor, siendo del 89 % en el caso de la administración de más de 132 Gy frente al 52 % en el caso de una administración menor a 80 Gy (135). Se trata evidentemente de un tratamiento muy interesante,

puesto que la alternativa es la metastectomia, cuya morbilidad es muy elevada siendo la mayoría de pacientes inoperables.

HISTORIA DE LA SBRT EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El inicio de la radioterapia sobre las metástasis del CaP fue en 2007 cuando Tabata y col. publicaron sus resultados de supervivencia con radioterapia convencional. Estudiaron a 35 pacientes oligometastásicos óseos con una dosis de RT media de 40 Gy. La supervivencia a los 3 años fue diferente según la dosis recibida. Los que recibieron una dosis superior a 40 Gy presentaron una supervivencia a los 3 años de 90,5 %, frente a una supervivencia a los 3 años del 50 % en los pacientes que recibieron menos de 40 Gy (136).

Tras observar buenos resultados con la radioterapia convencional dirigido a metástasis y la evidencia de que los resultados son dosis dependientes, se planteó la utilidad de la radioterapia estereotáctica. El primer trabajo en el que se estudió la utilidad de la SBRT en las metástasis del CaP fue en 2009 por Jereczek-Fossa y col. en el que solo trataron metástasis ganglionares diagnosticadas por PET/TC Colina. Describieron un seguimiento medio de 18,6 meses con un control local del 100 % (137). Más de 10 estudios han sido publicados con los diferentes resultados de la SBRT en este tipo de pacientes, con muy buenos resultados. Los estudios existentes hasta ahora presentan series con un número de pacientes limitados. La mayor parte de los seguimientos medios de dichos estudios no exceden los 2 años ya que es difícil disponer de estudios con mayor seguimiento dado la novedad del concepto y la técnica. La mayoría concluyen que son necesarios más estudios para poder concluir que los resultados son realmente beneficiosos. De la misma forma, no se logra entender aun porque existen pacientes que presentan una tiempo de recaída muy corto, mientras que otros presenta una larga supervivencia libre de recaída.

TOXICIDAD DE LA RADIOTERAPIA

La próstata está rodeada de varios órganos, que al recibir radiación de forma colateral, pueden presentar complicaciones. Estamos hablando de la vejiga, el recto, uretra, cabezas femorales e intestino. Evidentemente, estos órganos están delimitados en la planificación previa a la RT para minimizar la radiación que puedan recibir. No obstante, es frecuente que exista toxicidad de bajo grado. Existen diferentes escalas para medir los grados de toxicidad siendo la escala RTOG de las más usadas. Esta escala se publicó en el año 1983 y divide la toxicidad en 5 grados siendo el grado 0 cuando no hay evidencia de toxicidad y el grado 5 cuando el paciente fallece directamente por la toxicidad (138). El grado de toxicidad es mayor cuanto más dosis de radiación empleemos por lo que es lógico pensar que al emplear la SBRT la toxicidad será menor que en la radioterapia externa.

Además, debemos ser conscientes que no todos los pacientes tienen la misma disposición a presentar toxicidad secundaria a radioterapia. Existen factores basales del paciente que aumentarán la probabilidad de desarrollarla. La DM es un factor de riesgo de presentar toxicidad, tanto gastrointestinal como genitourinaria tardía, aunque sin diferencias en sus formas agudas (139). La fisiopatología de la toxicidad será comentada más adelante pero, en resumen, se debe a una isquemia de los tejidos. La DM es una enfermedad que disminuye la oxigenación en los tejidos por lo que, es lógico, que pueda empeorar dicha toxicidad a largo plazo. El estado general del paciente es otro factor que se debe tener en cuenta ya que presentarán una peor tolerancia del tratamiento (140). De la misma forma, es importante conocer la función rectal del paciente previa al tratamiento. Si previamente el paciente presenta una función alterada, la toxicidad puede verse incrementada (141).

Toxicidad genitourinaria aguda

En el caso de la vejiga los pacientes suelen presentar síntomas miccionales en forma de disuria, polaquiuria, urgencia y nicturia en días posteriores a la administración de radioterapia. Esto se debe a la inflamación del urotelio vesical, tras cada dosis de RT. De hecho, la sintomatología es mayor si el paciente presentaba previamente cierto grado de STUI. La forma más habitual de medir dichos síntomas es la escala IPSS (*International Prostate Symptom Score*). Es decir, a mayor puntuación basal, mayor probabilidad de toxicidad urinaria. Una próstata aumentada de tamaño y signos clínicos de obstrucción (flujometría alterada, residuo postmiccional elevado) son, junto al IPSS, predictores de retención urinario y STUI (142). Se resume en la tabla 5 la toxicidad genito-urinario aguda según la escala RTOG/ERTC.

	Sintomas
Grado 0	- No síntomas
Grado 1	- Polaquiuria y nicturia doble a la basal - Urgencia no tratada con medicación
Grado 2	- Frecuencia urinaria inferior 1 hora - Dolor pélvico o espamos que requieren analgesia
Grado 3	- Frecuencia con urgencia inferior a 1 hora - Dolor pélvico o espamos que requieren tratamiento con opiáceos - Hematuria macroscópica
Grado 4	- Hematuria que precisa transfusión - Obstrucción agua no secundaria a coágulos - Ulceración o necrosis

Tabla 5: Escala de toxicidad genitourinaria aguda según la RTOG/EORT (138).

Se estima una toxicidad vesical aguda grado 0, 1, 2 y 3 del 26 %, 53 %, 17 % y 4 %, respectivamente, según un estudio realizado por Viani y col. en el que estudiaron, de forma prospectiva, a 105 pacientes tratados por CaP (143). En otro estudio, con un mayor número de pacientes (n = 669) tratados también por CaP, encontraron resultados similares: el 41 % de los pacientes presentaron toxicidad grado 2 y el 13 % presentaron toxicidad grado 3. De hecho, dividieron a estos pacientes en dos grupos para comparar la toxicidad según la dosis administrada (68 vs 78 Gy) encontrando mayor toxicidad en el segundo grupo aunque sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas (144).

Toxicidad genitourinaria crónica

La toxicidad vesical crónica suele aparecer tras 12-20 meses desde el tratamiento radioterápico. Es típico la disminución de la capacidad vesical, los síntomas irritativos crónicos, hematurias por telangiectasis y las cistitis hemorrágicas (145).

En el caso de la cistitis hemorrágica o rádica, suele aparecer a los meses o incluso años del tratamiento con una incidencia del 9 % (146). Suele cursar con síntomas urinarios asociados a hematurias con coágulos y anemizantes. La histopatogenia de la enfermedad es una lesión microvascular a nivel de la capa submucosa que provoca pérdida celular causada por isquemia del urotelio. Posteriormente, habrá una invasión de fibroblastos que inducirán fibrosis de la pared vesical. Este hecho condenará a la vejiga a presentar una disminución de su capacidad vesical pero también de la compliance. Al ser un tejido débil, esta fibrosis desarrollará úlceras que pueden provocar necrosis e incluso perforaciones o fistulas (147).

La cistitis rádica puede ser leve y adecuadamente manejada con tratamiento oral o intravenoso. Existen diferentes tratamientos como el ácido tranexámico o el pentosanpolisulfato sódico que pueden disminuir el sangrado y la recurrencia. Se ha estudiado la eficacia del óxido de tetraclorodecao, más conocido como WF10, en los

pacientes con cistitis rádica. Este fármaco administrado de forma intravenosa ha demostrado disminuir la recurrencia de sangrado en estos pacientes (148). En ocasiones, son precisos tratamientos más invasivos en forma de instilaciones intravesicales para controlar la hematuria. Se han utilizado soluciones de nitrato de plata, de prostaglandinas y formalina con resultados variables. La cámara con oxígeno hiperbárico es un tratamiento empleado cuando los demás han fracasado. Se trata de una cámara que pocos hospitales disponen, que ha demostrado eficacia en estos casos. En un meta-análisis, en el que se incluyen a 602 pacientes que recibieron oxígeno hiperbárico, el 84 % presentaron una resolución completa o parcial y el 75 % de los que se utilizó la clasificación RTOG/EORTC presentaron una mejoría, de al menos, un grado (149).

A nivel uretral, la complicación más frecuente es la estenosis, presentando, aun así, una incidencia baja (150). El paciente presentará una clínica obstructiva con STUI. La anamnesis y la flujometría nos darán la sospecha que se confirmar con una cistouretrogra miccional seriada. Se trata de una complicación que es más frecuente en pacientes que ya han sido sometidos a cirugía endoscópica (resección transuretral de próstata), ya que este tipo de cirugía produce una fibrosis y una disminución del aporte sanguíneo en la zona.

Otro aspecto a tener en cuenta es la disfunción eréctil, secundaria al tratamiento con RT en el CaP. Sabemos que la causa más frecuente es la afectación vascular por radiación sobre la arteria pudenda o en las bandeletas neurovasculares. Otras causas, mucho menos frecuentes, son la afectación neurogénica o la fibrosis de los cuerpos cavernosos. Así pues, un gran porcentaje de pacientes responderán de forma favorable al tratamiento con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa. Incrocci y col. estudiaron a 358 pacientes tratados con RT externas de su CaP aleatorizados en dos grupos: Tadalafilo 20 mg a demanda frente a placebo. Se valor el resultado con el cuestionario IIEF y se demostró una eficacia del tadalafilo en 67 % de los pacientes, frente a un 20 % en los pacientes con placebo (151).

Toxicidad gastrointestinal aguda

Se calcula que el 48 % de los pacientes irradiados de CaP no presentarán toxicidad gastrointestinal aguda, mientras que el 35 % presentará una toxicidad grado 1 (143). El desarrollo de la toxicidad gastrointestinal, tras la RT en CaP, está en relación con la radiación que recibe el recto. La manifestación clínica se presenta, por lo tanto, en diferentes grados de proctitis, caracterizado por episodios diarreicos, más o menos dolorosos, asociados a urgencia, tenemo y sangrado rectal. Por este motivo, son fundamentales las medidas que tratan de minimizar el volumen rectal: asegurar que el intestino grueso se encuentra vacío a la hora del tratamiento (141), aunque se prefiere que la vejiga esté llena para disminuir la cantidad de vejiga irradiada. Algunos autores proponen la posición en prono (152), aunque la mayoría de los estudios se realizan en decúbito supino.

A continuación, presentamos la clasificación de la toxicidad gastrointestinal inferior aguda según la RTOG/EORT (tabla 6).

	Síntomas
Grado 0	- No síntomas
Grado 1	- Aumento de la frecuencia del ritmo intestinal que no requiere fármacos - Molestias rectales que no precisan analgesia
Grado 2	- Diarrea que precisa medicación - Secreción rectal mucosa - Dolor abdominal o rectal que precisa analgesia
Grado 3	- Diarrea que precisa soporte parenteral - Secreción rectal mucosa o hemática - Distensión abdominal
Grado 4	- Obstrucción aguda/subaguda - Perforación - Sangrado que precisa transfusión - Dolor abdominal que precisa derivación intestinal

Tabla 6: Escala de toxicidad gastrointestinal aguda según la RTOG/EORT (141).

Es importante conocer la diferencia entre estrategias profilácticas de toxicidad y tratamientos para paliar la toxicidad una vez aparecida. Estos últimos son los fármacos antieméticos, analgésicos, antidiarreicos. Como medidas profilácticas, se han estudiado diferentes estrategias: aumento de la ingesta de glutamina, arginina, ácidos grasos, fibra soluble, sucralfato, entre otros, sin haber demostrado, ninguno, un claro beneficio (141). La medida que sí ha demostrado reducir la toxicidad rectal son los implantes de ácido hialurónico entre la próstata y el recto (153).

Toxicidad gastrointestinal crónica

La fisiopatología de la proctitis crónica es similar a la que se produce en la vejiga. La radioterapia puede producir una sustitución del tejido mucoso normal por un tejido fibrótico que condenaría a una insuficiencia vascular. Ésta última conduciría a una isquemia crónica provocando la posibilidad de úlceras, sangrado e incluso fístulas (145). Puede debutar incluso 2 años después de la administración de la RT. Clínicamente, el paciente puede presentar urgencia rectal, dolor, rectorragia, diarrea, cuadro oclusivo o fístulas rectales. El esfínter anal puede también verse afectado, lo que se traduciría en una incontinencia fecal.

No existe un claro tratamiento para la proctitis crónica. Se suele recomendar una dieta baja en residuos y analgésicos si el paciente presenta dolor. Si existen sangrados, se necesitará aporte de hierro o de transfusiones sanguíneas. La hematoquecia puede requerir tratamientos invasivos, como la coagulación con láser argón de forma endoscópica que ha demostrado ser eficaz, aunque no está exenta de efectos secundarios en forma de síntomas intestinales (154). Tratamientos tópicos como el ácido aminosalicílico, sucralfato y corticoides pueden aportar alguna mejoría de la clínica (141),. La cirugía se reserva como último tratamiento cuando el tratamiento conservador o endoscópico no ha sido suficiente para controlar los síntomas o el sangrado.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis nula

El tratamiento con SBRT en pacientes con CaP oligometastásico no consigue la remisión completa de la enfermedad.

Hipótesis alternativa

El tratamiento con SBRT en pacientes con CaP oligometastásico consigue la remisión completa de la enfermedad.

Para saber si debemos aceptar la hipótesis alternativa o rechazar la hipótesis nula proponemos los siguientes objetivos:

OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar a los pacientes que han presentado control o progresión de la enfermedad determinando la ausencia o presencia de progresión bioquímica, radiológica o clínica tras el tratamiento con SBRT de las oligometástasis del CaP.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la seguridad del tratamiento con SBRT en cuanto a toxicidad y efectos secundarios.
- Establecer la efectividad de la hormonoterapia en el tratamiento conjunto con SBRT.
- Valorar la utilidad de los segundos y terceros tratamientos con SBRT en cuanto a supervivencia y remisión de la enfermedad.
- Determinar posibles factores epidemiológicos, clínicos, patológicos, radiológicos o de seguimiento que pudieran predecir que pacientes se beneficiarían más del tratamiento con SBRT.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio retrospectivo de todos los pacientes con CaP oligometastásicos tratados con SBRT en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Incluimos a todos los pacientes tratados desde abril de 2014 hasta diciembre de 2020, de los que disponíamos de un seguimiento mínimo de 12 meses tras la finalización del tratamiento. Obtuvimos finalmente un total de 64 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes que presenten un diagnóstico confirmado de CaP mediante biopsia prostática.
- Presencia de 5 o menos metástasis óseas, ganglionares o viscerales diagnosticadas con un PET/TC colina.
- Intención curativa de la enfermedad: enfermedad local tratada anteriormente (con cirugía o RT) o tratamiento local simultáneo con SBRT de las metástasis en el caso de diagnóstico simultáneo.

Criterios de exclusión

- Pacientes no aptos a recibir RT por comorbilidades basales o propias de la enfermedad.
- Pacientes con un número mayor a 5 metástasis en las pruebas de imagen.
- Pacientes cuya enfermedad local no ha sido tratada y no desean recibir ni cirugía ni RT.

Recepción del paciente

Los pacientes incluidos en el estudio fueron previamente derivados a la consulta específica de CaP desde centros de atención primaria, centros de especialidades o tras seguimiento en nuestras consultas de urología por otros motivos (solicitando por rutina PSA y realización periódica de TR). En dicha consulta se valoraba la necesidad de realización de una biopsia de próstata para diagnosticar el CaP. El criterio de realización de biopsia de próstata en nuestro centro es presentar 2 valores de PSA > 4 ng/ml en pacientes mayores de 55 años o 2 valores de PSA > 3 ng/ml en el caso de pacientes menores a 55 años. Si el paciente era derivado a la consulta con solo un valor de PSA, se realizaba una segunda determinación al mes. En la primera consulta se realizaba siempre un TR. En el caso de ser patológico (sospechoso de CaP) se indicaba la biopsia de próstata independientemente del valor del PSA.

Las biopsias de próstata se realizaron mediante ETR y anestesia local. Mediante la ETR se realizaba una medición del tamaño prostático y se visualizaban posibles zonas sospechosas (que se biopsiarían). Se extraían 6 cilindros de cada lóbulo en el caso de la primera biopsia. Si la primera biopsia era negativa para tumor y existía aún la sospecha de CaP (elevación progresiva del PSA posterior) se realizaba una segunda biopsia con el mismo protocolo pero con extracción de 9 cilindros en cada lóbulo. Si el paciente precisaba de una tercera biopsia (2 previas negativas y alta sospechosa) se realizaba una tercera biopsia con el mismo protocolo pero con extracción de 12 cilindros en cada lóbulo.

A partir del año 2016 se incluyó en el diagnóstico de CaP la RMmp para los casos de alta sospecha con primera biopsia negativa. En este caso, se realizaban las siguientes biopsias con el mismo protocolo descrito anteriormente pero con la extracción de 2 cilindros prostáticos en cada zona sospechosa marcada por RMmp (zonas PI-RADS 3 o superior).

El paciente diagnosticado de CaP puede entrar en el estudio de dos formas:

- El primero son pacientes con CaP localizado o localmente avanzado cuyo tumor primario ha sido tratado con intención curativa y que realizan metástasis durante su seguimiento. Se tratan de pacientes que presentan una oligorecurrencia.
- El segundo grupo es formado por pacientes con CaP que al diagnóstico ya presenta enfermedad oligometastásica.

En el caso de pacientes con CaP localizado o localmente avanzado se decidía de forma conjunta con el paciente, el tratamiento de la enfermedad local mediante RT o cirugía. El seguimiento posterior era realizado por el servicio de urología con controles de PSA establecidos según el riesgo. En los pacientes tratados con cirugía, en el caso de presentar elevaciones de PSA superior a 0,2 ng/ml se consideraba que cumplía criterios de recidiva bioquímica por lo que se iniciaba un estudio de extensión con PET/TC colina. En los pacientes tratados con RT de inicio se consideraba recidiva bioquímica una elevación del PSA nadir + 2 ng/ml. Tras realizar el PET/TC colina, si se visualizaban lesiones sospechosas de metástasis, y si cumplía los criterios de inclusión, se informaba al paciente de la posibilidad de entrar en el estudio. En el caso de aceptar, el paciente firmaba un consentimiento informado que se archivaba y se realizaba una interconsulta al servicio de oncología radioterápica para la planificación de la SBRT. Si el paciente presentaba una recidiva local, se le ofrecía la realización de RT de rescate si el paciente había sido tratado previamente con cirugía o se le ofrecía una PR si había sido tratado previamente con RT, realizando un seguimiento posterior por el servicio de urología y oncología radioterápica con determinaciones de PSA periódicos. Durante el seguimiento, si se evidenciaba una elevación significativa de los valores de PSA se solicitaba de nuevo un PET/TC colina incluyendo al paciente en el estudio en caso de presentar 5 o menos metástasis. En el caso de presentar un PET/TC colina negativo se repetía la prueba cada 6 meses o en cada duplicación de los niveles de PSA.

La otra vía de reclutamiento de pacientes eran los que presentaban metástasis al diagnóstico. Suelen ser pacientes con niveles altos de PSA (generalmente superior a 20 ng/ml) con un GS superior a 4+3 y un estadio clínico superior o igual a T2c. En pacientes de alto y riesgo moderado se solicitaba de forma

rutinaria un estudio de extensión previo a la RT o a la cirugía con GGO y TC abdomino-pélvico. En el caso de presentar metástasis en dichas pruebas se solicitaba un PET/TC colina para planificar el tratamiento incluyéndolos en el estudio si presentaban 5 o menos metástasis. En este caso, se realizaba RT local y SBRT de las oligometástasis con intención curativa.

Se realizó el tratamiento de la SBRT tal como se explica en el apartado “protocolo SBRT” empezando el estudio en abril de 2014. Se resume, en la imagen 5, el reclutamiento de los pacientes en el estudio.

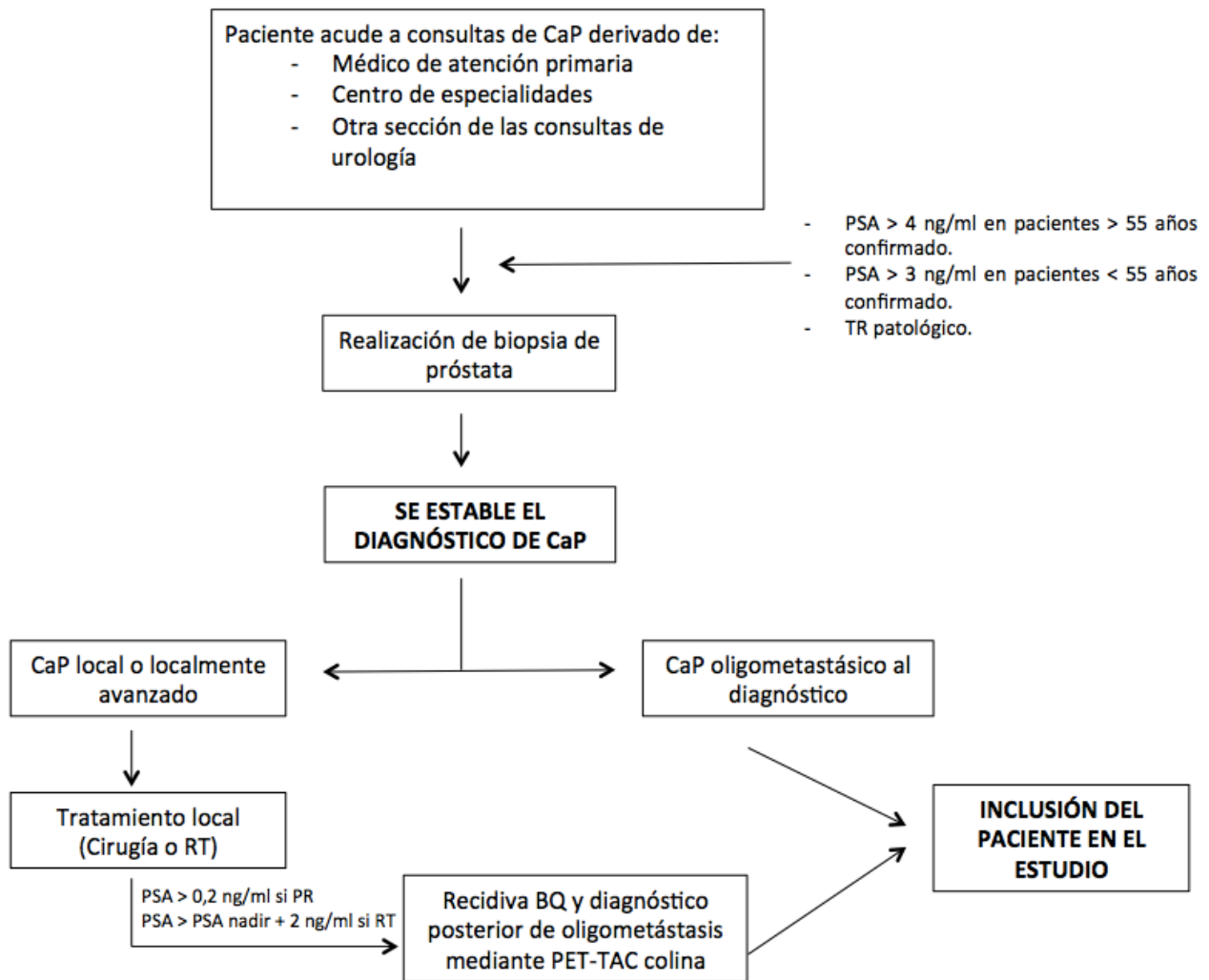


Imagen 5: Esquema resumen del reclutamiento de pacientes en el estudio.

Seguimiento del paciente

Antes de empezar cada sesión de SBRT (excepto en la primera), se preguntó al paciente si ha existido algún efecto secundario/complicación del tratamiento anterior. Nos interesamos sobretodo en las posibles complicaciones genito-urinarias y gastrointestinales según los criterios RTOG/EORTC. Se preguntó al paciente por su ritmo miccional, la presencia de disuria, de incontinencia de esfuerzo, de urgencia, de rectorragia, hematuria o dolor al defecar.

Una vez finalizadas todas las sesiones se iniciaba su posterior seguimiento. El primer control que se realizaba por parte de los oncólogos radioterápicos era al mes de finalizar el tratamiento. En este control se recogió la existencia de posibles efectos secundarios/complicaciones del tratamiento descritos previamente. El siguiente control se realizaba de forma conjunta tanto por oncología radioterápica como por urología a los 3 meses de finalizar el tratamiento. En dicho control nos interesábamos por el PSA del paciente (que se habría extraído en forma de analítica sanguínea 3-4 días antes de la consulta).

Las guías urológicas no establecen criterios periódicos de seguimiento claramente definidos dada la ausencia de estudios que lo clarifiquen. En nuestro centro, el seguimiento posterior se realizó de nuevo tanto por oncología radioterápica como por urología cada 3 meses durante el primer año con nueva determinación de PSA. A partir del primer año del tratamiento con SBRT, las revisiones con determinaciones de PSA fueron cada 6 meses hasta el tercer año. Posteriormente, las revisiones se realizaban anualmente si no había evidencia de progresión de la enfermedad. Se consideraba PSA nadir al valor de PSA más bajo tras el tratamiento con SBRT. No se solicitaron pruebas radiológicas de control si no existía progresión bioquímica.

Definimos progresión bioquímica tras el tratamiento con SBRT cuando existía un aumento de PSA mayor de 0,2 ng/ml respecto al PSA nadir en alguno de los controles. En este caso se solicitaba un PET/TC colina para hallar nueva enfermedad a distancia. En el caso de no encontrar ninguna metástasis se repetía la misma prueba diagnóstica a los 3 meses. En el caso de hallar 5 o menos metástasis se incluía al paciente en el mismo protocolo de SBRT para la realización de un segundo tratamiento con el mismo protocolo que el anterior. En el caso de presentar más de 5 metástasis el paciente era retirado del estudio (valorando la administración de quimioterapia o nuevas superhormonas).

En el caso de los pacientes que recibieron una segunda SBRT, se inició el mismo seguimiento que los pacientes que recibieron la primera SBRT, con controles de PSA cada 3 meses el primer años, cada 6 meses hasta el tercer año y

posteriormente de forma anual. Si algún paciente presentaba de nuevo 2 elevaciones de PSA respecto al PSA nadir mayor a 0,2 ng/ml, se realizaba de nuevo un PET/TC colina incluyendo al paciente a una tercera SBRT en el caso de presentar 5 o menos metástasis.

El seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio finalizó en diciembre de 2020. Se resume en la siguiente imagen (imagen 6).

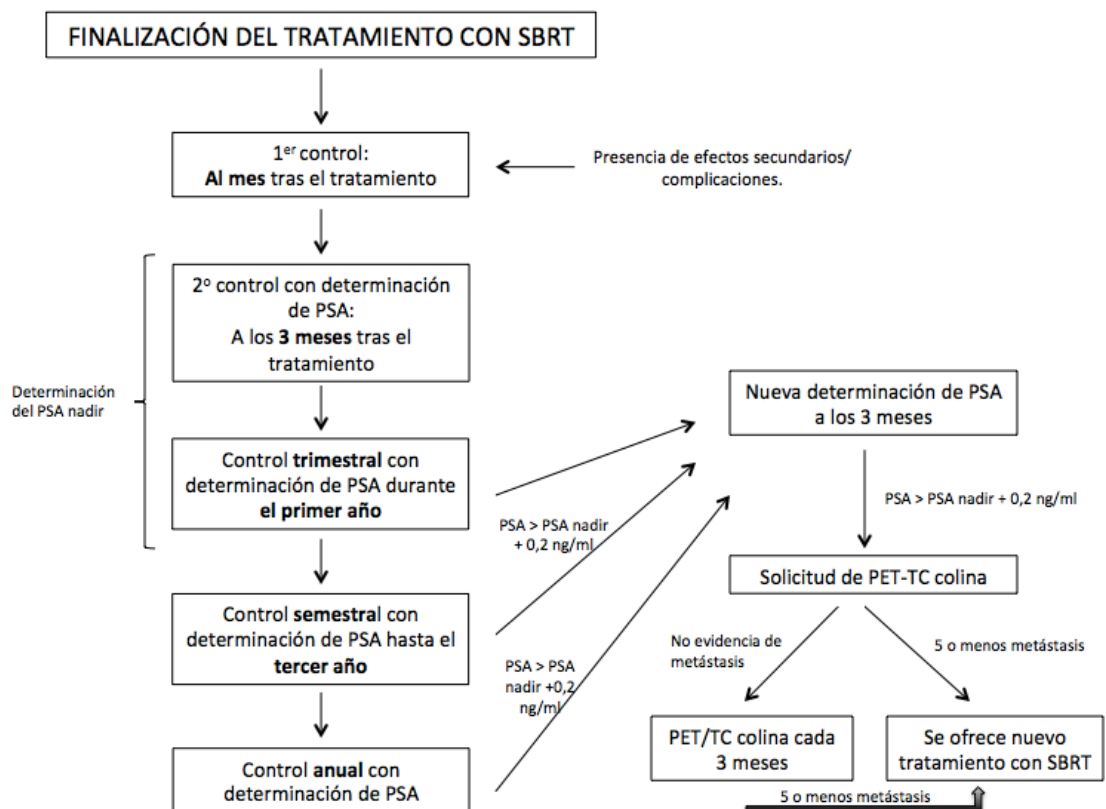


Imagen 6: Esquema de seguimiento del paciente tras el tratamiento con SBRT.

Indicación de tratamiento de deprivación androgénica

Durante el reclutamiento, existía la posibilidad de administrar a los pacientes un tratamiento con hormonoterapia. El caso de un tratamiento local con RT externa se administraba hormonoterapia durante 6 meses en el caso de presentar un CaP de riesgo intermedio y de 2 años en el caso de alto riesgo.

La administración posterior de hormonoterapia es más compleja ya que la presencia de metástasis puede ser indicación de tratamiento hormonal pero la intención del tratamiento con SBRT es curativa. Por lo tanto, la administración de tratamiento hormonal fue llevado a cabo a juicio del facultativo al diagnosticar una o más oligometástasis. En el caso de su administración, el tratamiento mínimo fue de 6 meses. El momento de retirada (posterior a los 6 meses) fue también a criterio del facultativo al no existir una evidencia clara en las guías urológicas.

PROTOCOLO DE LA SBRT

El paciente es remitido a oncología radioterápica tras el diagnóstico de oligometástasis en el PET/TC. En la primera visita, se realiza un nuevo TC con un grosor de corte diferente al realizado en el PET/TC de diagnóstico. El grosor de 1,5 mm permite una planificación de mayor precisión. Este nuevo TC se fusionará con el PET/TC diagnóstico mediante softwares específicos. Durante la realización del nuevo TC se realizan tres tatuajes en el entrecruzamiento de los láser de posicionamiento (dos laterales y uno anterior). El objetivo del marcaje es el reposicionamiento del paciente durante todas las sesiones de SBRT.

Una vez fusionadas las imágenes del nuevo TC con el PET/TC anterior, se procede a la planificación del tratamiento. El procedimiento es realizado por técnicos especializados y radiofísicos, y verificado posteriormente por los oncólogos radioterápicos. Se delimitan las áreas GTV, CTV, PTV y los órganos de riesgo que queremos proteger. El GTV se delimita visualizando el área macroscópica de la metástasis que queremos tratar. La PTV es una delimitación que engloba GTV y los márgenes de seguridad, para asegurar que estamos irradiando toda la lesión (nos asegura que pese a pequeños movimientos de respiración o mínimos fallos en la fusión de las pruebas diagnósticas, toda el área metastásica reciba la dosis deseada). En nuestro caso, delimitamos el PTV expandiendo el volumen del GTV 5 mm ya que hemos comprobado que nuestros métodos de fusión nos permiten esta precisión. Es necesario también marcar los órganos que presentan riesgo de irradiación. La prescripción al área de PTV (incluye GTV) es de una dosis de 7,5 Gy por sesión para las metástasis ganglionares y de 9 Gy por sesión para las metástasis óseas. En realidad, la dosis recibida en la PTV es al menos un 95 % del valor teórico o hasta un 7 % más.

En el caso de adenopatías retroperitoneales debemos delimitar ambos riñones y médula espinal. La lesión de la médula espinal es la más temida ya que una sección de la misma dejaría al paciente parapléjico. En ningún caso, la médula espinal debe recibir una dosis mayor a 20 Gy durante todo el tratamiento de la SBRT.

Por ese motivo, añadimos a la médula espinal 3 mm de margen de seguridad alrededor de ella. Por último, delimitaremos el CTV. Éste se define como enfermedad subclínica, es decir volumen con sospecha de enfermedad que no podemos visualizar en las pruebas diagnósticas. En nuestro caso, consideramos CTV la región ganglionar afectada. Por ejemplo, si queremos tratar una adenopatía iliaca externa consideraremos CTV toda la región ganglionar iliaca externa y PTV la adenopatía afecta + 5 mm alrededor. En el caso de cadenas retroperitoneales, consideramos CTV 3 cm por arriba y 3 cm por debajo de la adenopatía afectada. La dosis recibida en el área CTV es de 5 Gy.

El tratamiento de las metástasis vertebrales es más complejo dada la sensibilidad de los órganos vecinos tales como el esófago y la médula espinal. Por lo tanto, no existe un criterio estándar de planificación de PTV y CTV. Estos dependerán de la localización de GTV dentro de la vértebra y también del tipo de vértebra a tratar. En nuestro caso, utilizamos el consenso internacional descrito en el estudio de Brett W. Cox y cols. (155).

Se crean de esta forma curvas de isodosis que nos planifican que dosis recibirá el paciente en todas y cada una de las estructuras anatómicas del paciente. En la imagen 7, observamos las diferentes curvas de isodosis de una de las planificaciones realizadas en el caso del tratamiento de una adenopatía retroperitoneal. En rosa se marca la zona de irradiación máxima (incluye GTV y PTV). Las curvas exteriores marcan líneas y áreas que recibirán la misma dosis de radiación pero a medida que nos alejamos de GTV, la dosis será menor. Se marcaron ambos riñones (derecho en azul e izquierdo en naranja) y la médula espinal (en amarillo) como órganos que queremos proteger (recibirán la menor dosis de radiación). La imagen 8 muestra también unas curvas de isodosis, esta vez, sobre una planificación de metástasis de cuerpo vertebral.

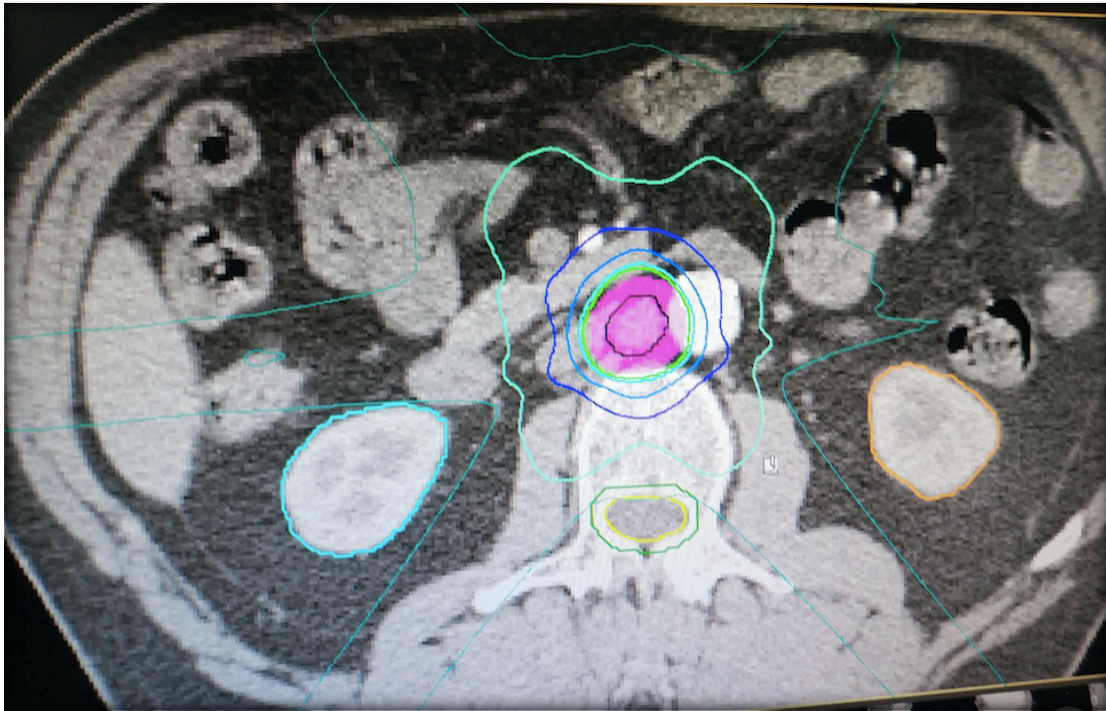


Imagen 7: Curvas de isodosis en una planificación de tratamiento con SBRT sobre adenopatía retroperitoneal.

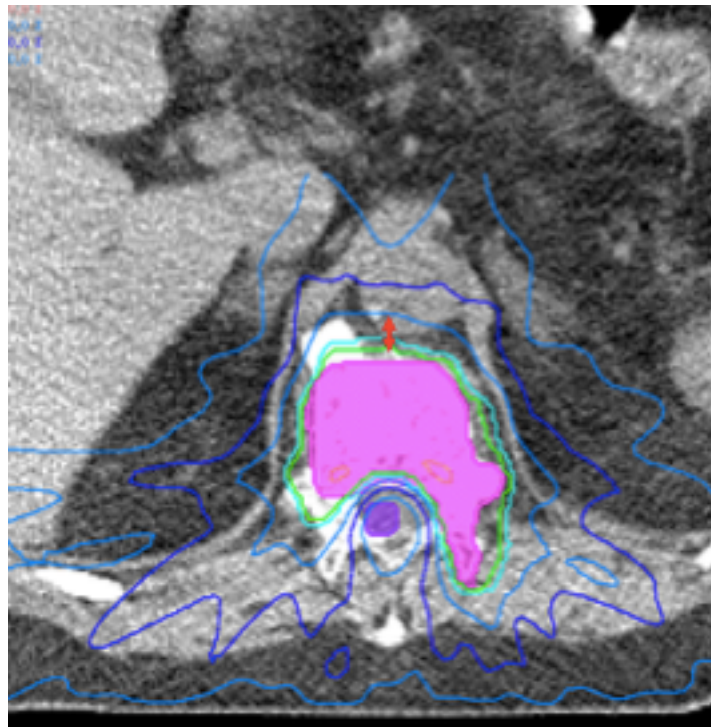


Imagen 8: Curvas de isodosis en una planificación de tratamiento con SBRT sobre metástasis de cuerpo vertebral.

Una vez realizada la planificación, se realiza una verificación de los cálculos dosimétricos exportando la planificación a un fantoma, que posteriormente se irradia con películas y con cámara de ionización en su interior, para comprobar que la dosis planificada es la dosis liberada por el tratamiento, tanto en dosis absoluta como en distribución de isodosis.

Si la verificación es correcta, se cita al paciente para la realización de la primera sesión de SBRT. Ésta se realiza mediante el acelerador lineal True Beam Varian (imagen 9 y 10) de alta precisión.



Imagen 9: Acelerador líneal de SBRT True Beam Varian.

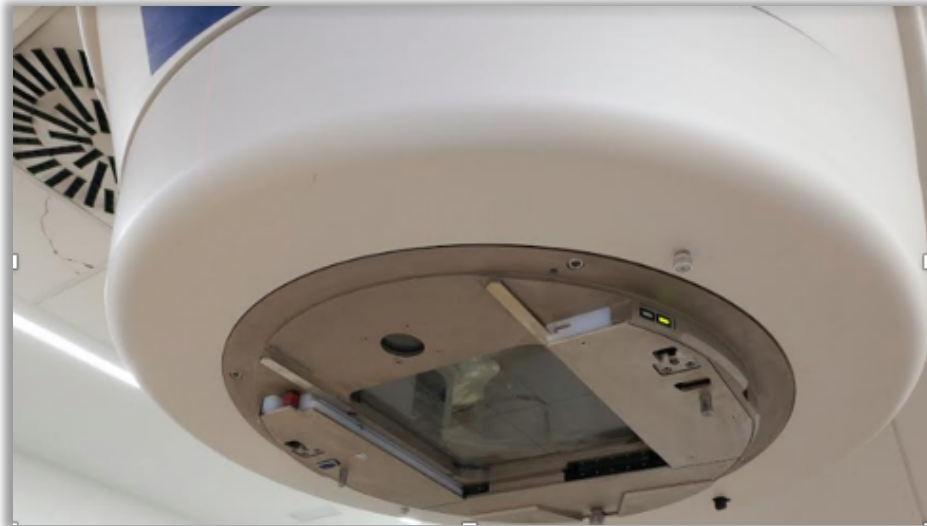


Imagen 10: Cabezal del acelerador lineal de SBRT True Beam Varian.

Se coloca al paciente en la mesa de tratamiento del acelerador lineal en posición de decúbito supino. Se trata de una camilla especializada que permite la correcta inmovilización del pacientes. Se posiciona al paciente con los 3 tatuajes que le realizamos durante el TC de planificación. Una vez posicionado el paciente, realizamos un nuevo TC de muy baja resolución (kilovoltajes en vez de megavoltajes). Posteriormente, debemos fusionar el TC del momento actual con el TC de planificación considerando que existe una alta precisión con nuestro software. El margen de 5 mm alrededor de la lesión diana asegurará que toda la lesión diana se irradie correctamente pese a las pequeñas imprecisiones en el posicionamiento, movimiento o calibración del tratamiento. La duración total del tratamiento no excede los 2 minutos para cada oligometástasis.

El total de sesiones dependerá de la localización de las metástasis. Realizamos 6 sesiones en los pacientes con metástasis ganglionares y 3 sesiones para los pacientes con metástasis óseas. En cada fracción para las metástasis ganglionares se irradian 7,5 Gy por lo que el total de dosis recibida es de 45 Gy al PTV y 30 Gy al CTV, correspondiendo a una dosis equivalente de 115 Gy para el PTV. Para las metástasis óseas administramos 9 Gy por sesión, es decir, un total de 27 Gy que corresponde a una dosis equivalente de 81 Gy.

PARÁMETROS ESTUDIADOS

Datos epidemiológicos

- **Edad en el diagnóstico de CaP:** en años. En el momento de la biopsia de próstata que diagnosticó el CaP (variable cuantitativa).
- **Edad en el primer tratamiento con SBRT:** en años (variable cuantitativa).
- **Tamaño prostático:** en centímetros cúbicos, medida con ecografía transrectal en el momento de la biopsia de próstata (variable cuantitativa).
- **PSA sérico:** en ng/ml. En el momento del Dx de la biopsia de próstata (variable cuantitativa).
- **Estadio TNM:** tras el diagnóstico de CaP. Valorando la T mediante tacto rectal y la N mediante RMN o TAC si se realizó (variable cualitativa).
- **Tacto rectal:** en el momento del diagnóstico de CaP (variable cualitativa dicotómica: patológico/no patológico).
- **Gleason Score diagnóstico:** en el momento del diagnóstico de CaP en la biopsia prostática (variable cualitativa ordinal).
- **Gleason Score pieza quirúrgica:** en los pacientes que fueron sometidos como primer tratamiento a prostatectomía radical.
- **Tratamiento local primario:** tras el diagnóstico de CaP. RT o Prostatectomía radical (variable cualitativa dicotómica).
- **Hormonoterapia tras el diagnóstico de CaP (Hormonoterapia 1):** si o no (variable cualitativa).
- **Duración del tratamiento con hormonoterapia tras el diagnóstico de CaP (Hormonoterapia 1):** en meses (variable cuantitativa).
- **Administración de RT tras el diagnóstico de CaP:** si o no (variable dicotómica).
- **Tipo de RT administrada tras el tratamiento de CaP en el caso de haber sido administrada:** radical, de rescate o adyuvante (variable cualitativa).
- **PSA nadir tras el tratamiento con RT o PR:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **PSA en la recaída bioquímica:** en ng/ml (variable cuantitativa).

- **Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de CaP y la recaída bioquímica:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo transcurrido desde el alcance del PSA nadir a la recaída bioquímica:** en meses (variable cuantitativa)
- **Tiempo de duplicación de PSA en el momento de la recidiva bioquímica:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo transcurrido desde la recidiva bioquímica a la recidiva clínica/radiológica:** en meses (variable cuantitativa).

Datos radiológicos de la primera SBRT

- **Número de metástasis diagnosticadas tras la recidiva bioquímica:** del 0 al 5 (variable cuantitativa).
- **Localización de las metástasis diagnosticadas tras la recidiva bioquímica:** metástasis sólo ganglionares, metástasis sólo óseas, metástasis ganglionares + óseas, metástasis sólo viscerales, metástasis óseas + viscerales, metástasis ganglionares + viscerales, metástasis óseas + ganglionares + viscerales (variable cualitativa).
- **Localización de las metástasis óseas:** axiales o extra-axiales.
- **Localización metástasis ganglionares:** adenopatías regionales, adenopatías extra-regionales infra-diafragmáticas y adenopatías extra-regionales supra-diafragmáticas (variable cualitativa).
- **Administración de hormonoterapia tras el diagnóstico de oligometástasis:** si o no (variable cualitativa).
- **Toxicidad tras el tratamiento en la primera SBRT:** de grado 0 a grado 4 y aguda o crónica (variable cualitativa ordinal).

Datos de seguimiento del primer tratamiento con SBRT

- **PSA a los 3 meses del tratamiento con primera SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **PSA nadir tras el tratamiento con primera SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa)
- **Recaída bioquímica tras tratamiento de primera SBRT:** si o no (variable cualitativa).
- **Recaída clínica tras tratamiento de primera SBRT:** si o no (variable cualitativa)
- **PSA de recaída bioquímica tras tratamiento de primera SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **PSA de recaída clínica tras tratamiento de primera SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **Tiempo de duplicación de PSA tras tratamiento de primera SBRT:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo transcurrido desde el tratamiento con la primera SBRT y la primera recaída bioquímica:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo transcurrido desde el tratamiento con la primera SBRT y la primera recaída clínica:** en meses (variable cuantitativa).
- **Recaída radiológica en la misma localización de la metástasis tratada:** si o no (variable cualitativa).

Datos radiológicos de la segunda SBRT

- **Número de metástasis diagnosticadas tras la primera SBRT:** del 0 al 5 (variable cuantitativa).
- **Localización de las metástasis diagnosticadas tras la primera SBRT:** metástasis sólo ganglionares, metástasis sólo óseas, metástasis ganglionares + óseas, metástasis sólo viscerales, metástasis óseas + viscerales, metástasis ganglionares + viscerales, metástasis óseas + ganglionares + viscerales (variable cualitativa).
- **Localización de las metástasis óseas tras la primera SBRT :** axial o extra-axiales.

- **Localización metástasis ganglionares tras la primera SBRT:** adenopatías regionales, adenopatías extra-regionales infra-diafragmáticas y adenopatías extra-regionales supra-diafragmáticas (variable cualitativa).
- **Administración de hormonoterapia tras el diagnóstico de metástasis tras la primera SBRT:** si o no (variable cualitativa).
- **Toxicidad tras el tratamiento de la segunda SBRT:** de grado 0 a grado 4 y aguda o crónica (variable cualitativa).

Datos de seguimiento del segundo tratamiento con SBRT

- **PSA a los 3 meses del tratamiento de la segunda SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **PSA nadir tras el tratamiento con segunda SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa)
- **Recaída bioquímica tras tratamiento de la segunda SBRT:** si o no (variable cualitativa).
- **Recaída clínica tras tratamiento de la segunda SBRT:** si o no (variable cualitativa).
- **PSA de recaída bioquímica tras tratamiento de la segunda SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **PSA de recaída clínica tras tratamiento de la segunda SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **Tiempo de duplicación de PSA tras tratamiento de la segunda SBRT:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo transcurrido desde el tratamiento con la segunda SBRT y la recaída bioquímica:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo transcurrido desde el tratamiento con la segunda SBRT y la recaída clínica:** en meses (variable cuantitativa).
- **Recaída radiológica en la misma localización de la metástasis tratada tras la segunda SBRT:** si o no (variable cualitativa).

Datos radiológicos de la tercera SBRT

- **Número de metástasis diagnosticadas tras la segunda SBRT:** del 0 al 5 (variable cuantitativa).
- **Localización de las metástasis diagnosticadas tras la segunda SBRT:** metástasis sólo ganglionares, metástasis sólo óseas o metástasis ganglionares + óseas (variable cualitativa).
- **Localización de las metástasis óseas tras la segunda SBRT :** axiales o extra-axiales.
- **Localización metástasis ganglionares tras la segunda SBRT:** adenopatías regionales, adenopatías extra-regionales infra-diafragmáticas y adenopatías extra-regionales supra-diafragmáticas (variable cualitativa).
- **Administración de hormonoterapia tras el diagnóstico de metástasis tras la segunda SBRT:** si o no (variable cualitativa).
- **Toxicidad tras el tratamiento de la tercera SBRT:** de grado 0 a grado 4 y aguda o crónica(variable cualitativa).

Datos de seguimiento del tercer tratamiento con SBRT

- **PSA a los 3 meses del tratamiento de la tercera SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **PSA nadir tras el tratamiento con primera SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **Recaída bioquímica tras tratamiento de la tercera SBRT:** si o no (variable cualitativa).
- **Recaída clínica tras tratamiento de la tercera SBRT:** si o no (variable cualitativa).
- **PSA de recaída bioquímica tras tratamiento de la tercera SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **PSA de recaída clínica tras tratamiento de la tercera SBRT:** en ng/ml (variable cuantitativa).

- **Tiempo de duplicación de PSA tras tratamiento de la tercera SBRT:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo transcurrido desde el tratamiento con la tercera SBRT y la recaída bioquímica:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo transcurrido desde el tratamiento con la tercera SBRT y la recaída clínica:** en meses (variable cuantitativa).
- **Recaída radiológica en la misma localización de la metástasis tratada tras la tercera SBRT:** si o no (variable cualitativa).

Datos de finales de seguimiento

- **Resistencia a la castración:** si o no (variable cualitativa).
- **Fecha de resistencia a la castración.**
- **PSA al final del seguimiento:** en ng/ml (variable cuantitativa).
- **Hormonoterapia al final del seguimiento:** pacientes que siguen en tratamiento con hormonoterapia al finalizar el seguimiento. Si o no (variable cualitativa).
- **Fallecimiento del paciente durante el seguimiento:** si o no (variable cualitativa).
- **Fecha del fallecimiento del paciente.**
- **Presencia de enfermedad al final del seguimiento:** remisión completa o progresión de la enfermedad (variable cualitativa).
- **Fecha de última revisión.**
- **Tiempo desde el diagnóstico de CaP hasta la última revisión o fallecimiento:** en meses (variable cuantitativa).
- **Tiempo desde la primera SBRT hasta la última revisión o fallecimiento:** en meses (variable cuantitativa).

ESTUDIO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se llevará a cabo utilizando el programa estadístico SPSS versión 20.0.

Análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo donde se estudiará la media, mediana, rango y desviación típica de las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se obtendrán los análisis en forma de porcentajes.

Análisis inferencial

Se estudiarán 3 variables dependientes, todas ellas dicotómicas: progresión bioquímica, progresión clínica y resistencia a la castración. Se realizará un estudio univariante con cada una de estas variables estudiando posibles factores pronósticos en relación:

- Edad al diagnóstico (variable cuantitativa).
- PSA al diagnóstico (variable cuantitativa).
- Volumen prostático (variable cuantitativa).
- Tacto rectal (variable cualitativa dicotómica).
- Gleason Score (variable cualitativa ordinal).
- Clasificación de riesgo de la NCCN (variable cualitativa).
- Tipo de tratamiento primario (variable cualitativa).
- Administración de TDA en el tratamiento primario (variable cualitativa dicotómica).
- PSA en el 1er tratamiento con SBRT (variable cuantitativa).
- Tiempo de duplicación de PSA (variable cualitativa: menos o más de 6 meses)

- Administración de TDA concomitante en el primer tratamiento con SBRT (variable cualitativa dicotómica).
- Tiempo de administración de TDA concomitante (variable cuantitativa).
- Número de oligometástasis (variable cuantitativa).
- Localización de las oligometástasis (variable cualitativa).
- Metastásico al diagnóstico de CaP (variable cualitativa dicotómica).

En el análisis univariante, se empleará el test chi-cuadrado para las variables cualitativas y el test U de mann Whitney para las variables cuantitativas no paramétricas y el test T-Student para las variables cuantitativas paramétricas. Se considerará variable cuantitativa paramétrica al obtener una $p < 0,05$ en el test de Kolmogorov-Smirnov. Consideremos que existen diferencias estadísticamente significativas cuando el valor $p < 0,05$.

Posteriormente se realizará un análisis multivariante para identificar posibles factores de confusión o modificadores del efecto con la técnica de regresión logística, para las variables con valores de $p < 0,2$ en el análisis univariante. En este caso tomaremos como variable dependiente “y” la variable cualitativa (progresión bioquímica, progresión clínica o CPRC). Como variable independiente estudiaremos las diferentes variables cuantitativas propuestas anteriormente definidas como variables xi. La regresión permite expresar mediante ecuaciones la asociación existente entre la variable “y” con cada unidad de aumento de las variables “xi”. Las ecuaciones obtenidas nos permitirán predecir el valor que tomará “y” al conocer la variable independiente “xi”. La regresión multivariante incluyen todas las variables independientes en la misma ecuación a diferencia de la univariante. Esto nos permite calcular el efecto que tiene exclusivamente cada variante de tal modo que eliminamos el efecto de cualquier variable independiente introducida en la ecuación evitando así los sesgos por factor de confusión. Al tratarse la variable dependiente “y” de una variable cualitativa, utilizaremos el método de regresión logística. Se utilizará la siguiente fórmula:

$$y = a + b_1.x_1 + b_2.x_2 + b_3.x_3 + \dots + b_i.x_i$$

La función logística se traduce mediante la siguiente fórmula:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}$$

Los coeficiente b_i nos indicarán la influencia de la variable independiente sobre la dependiente pero no suele utilizarse para dicha valoración. En cambio, utilizaremos el valor del cociente odds-ratio que obtendremos mediante el programa estadística SPSS. El cociente odds ratio indica la probabilidad que un evento tenga lugar dividido entre la probabilidad de que el evento no ocurra que se traduce con la siguiente fórmula:

$$\text{Odds ratio} = \frac{p}{1-p}$$

Obtendremos por lo tanto un cociente odds ratio por cada variable independiente que nos indicará cuantas veces es probable el evento final. Obtendremos también un intervalo de confianza al 95 % que nos indicará que el valor real del odds ratio (y no sólo de la muestra estudiada) se encuentra en dicho intervalo. Si el intervalo no incluye el valor 1, consideramos que existen diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de supervivencia

Se realizará un estudio de supervivencia de los pacientes a lo largo de todo el estudio como un estudio epidemiológico donde las variables respuesta serán el tiempo transcurrido hasta que suceden los eventos de interés. En nuestro caso, nos interesaremos por la muerte del paciente, progresión bioquímica, recidiva clínica, resistencia a la castración y supervivencia libre de administración de TDA en los pacientes que no se les administró. Se tratarán por lo tanto de variables tanto cuantitativas como cualitativas (por una parte temporal por el tiempo transcurrido y por otra parte dicotómica al aparecer el evento o no). En el caso de la variable “muerte”, si ésta es por una causa distinta a la enfermedad neoplásica se considerará como censurado para no cometer un sesgo de información. Utilizaremos las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia.

RESULTADOS

RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se incluyeron a 64 pacientes en el estudio, desde abril de 2014 hasta diciembre de 2020, con al menos 1 año de seguimiento desde el primer tratamiento con SBRT en el momento de analizar los datos.

Datos epidemiológicos

La edad media de los pacientes, en el momento del primer tratamiento con SBRT, fue de $70,3 \pm 7,7$ años (rango 55-87 años), con una edad media en el diagnóstico de CaP de $63,6 \pm 7,2$ años. La media del volumen prostático y la media de PSA en el momento del diagnóstico fueron de $32,2 \pm 18,8$ cc (19-95 cc) y $16,6 \pm 16,7$ ng/ml (2-77 ng/ml), respectivamente, presentando un tacto rectal sospechoso en el 64% de las ocasiones (tabla 7).

	N	Min	Máx	Media	Mediana	DE
Edad	64	49	77	63,6	64	7,2
PSA	64	2	77	16,63	10	16,66
Vol. Próstata	45	19	95	32,21	29	18,8

Tabla 7: Características de los pacientes previa a la biopsia prostática.

El GS de los pacientes se resume en la tabla 8 y, el estadio clínico y el grupo de riesgo de la NCCN (43), en los gráficos 1 y 2. En el caso de la biopsia de próstata el GS tuvo una media de $6,4 \pm 1,3$, una mediana de 6. En cambio, en los casos que tuvimos la pieza de la PR obtuvimos una media de $6,6 \pm 1,7$, con una mediana de 7.

	GS 4	GS 5	GS 6	GS 7	GS 8	GS 9	N
Biopsia	5 (8%)	9 (14%)	21 (33%)	17 (27%)	7 (10%)	5 (8%)	64
PR	1 (4%)	0	6 (22%)	15 (56%)	3 (11%)	2 (7%)	27

Tabla 8: Gleason Score de los pacientes en la biopsia de próstata y en la prostatectomía radical.

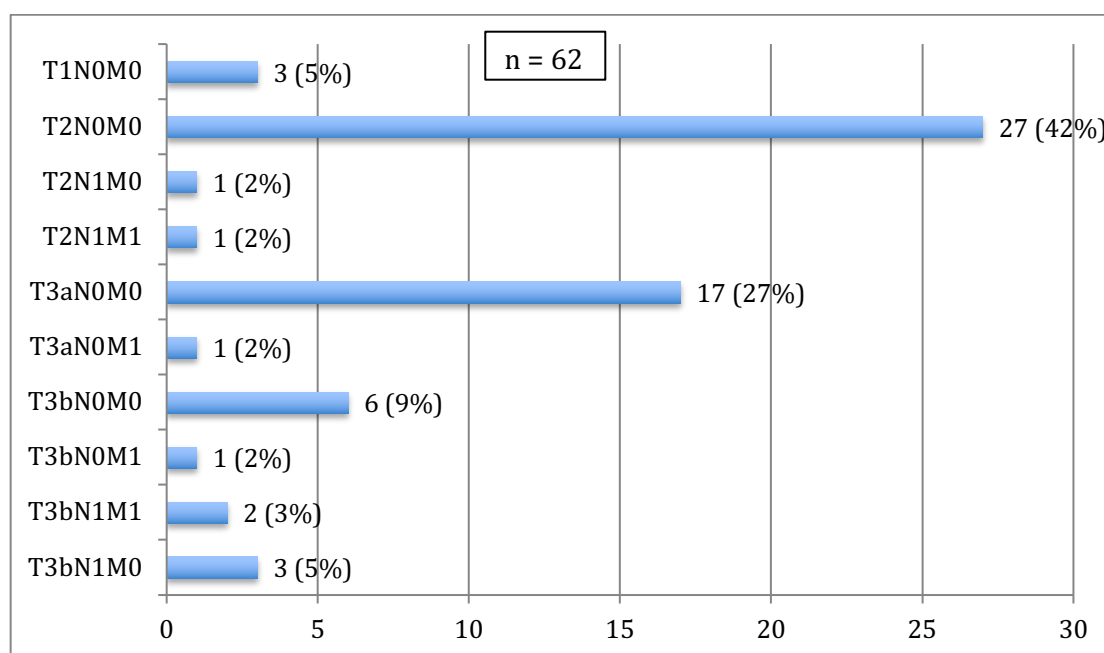


Gráfico 1: Clasificación de los pacientes según el estadiaje clínico.

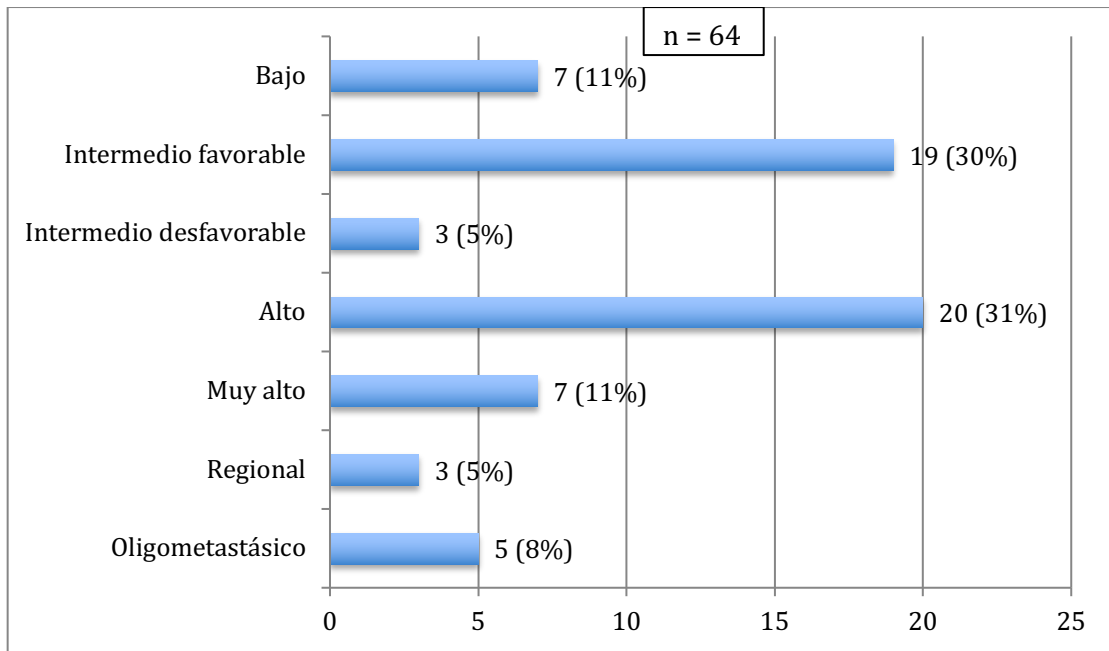


Gráfico 2: Clasificación de los pacientes según el grupo de riesgo al diagnóstico de la NCCN.

Se resume en los gráficos 3-5 los datos del tratamiento primario que han recibido los pacientes. Destacamos que hubo 5 pacientes que se trataron con RT + TDA + SBRT como tratamiento primario, ya que fueron los pacientes realmente oligometastásicos (sin oligorecurrencia), es decir, que se les diagnosticó las oligometástasis al mismo tiempo que el tumor primario. Observamos que la mitad de nuestro pacientes recibieron como primer tratamiento la RT mientras que el 42,2 % se sometió a una PR. 3 pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento con RT local, al haber sido tratados mediante PR sin evidencia posterior de recidiva local.

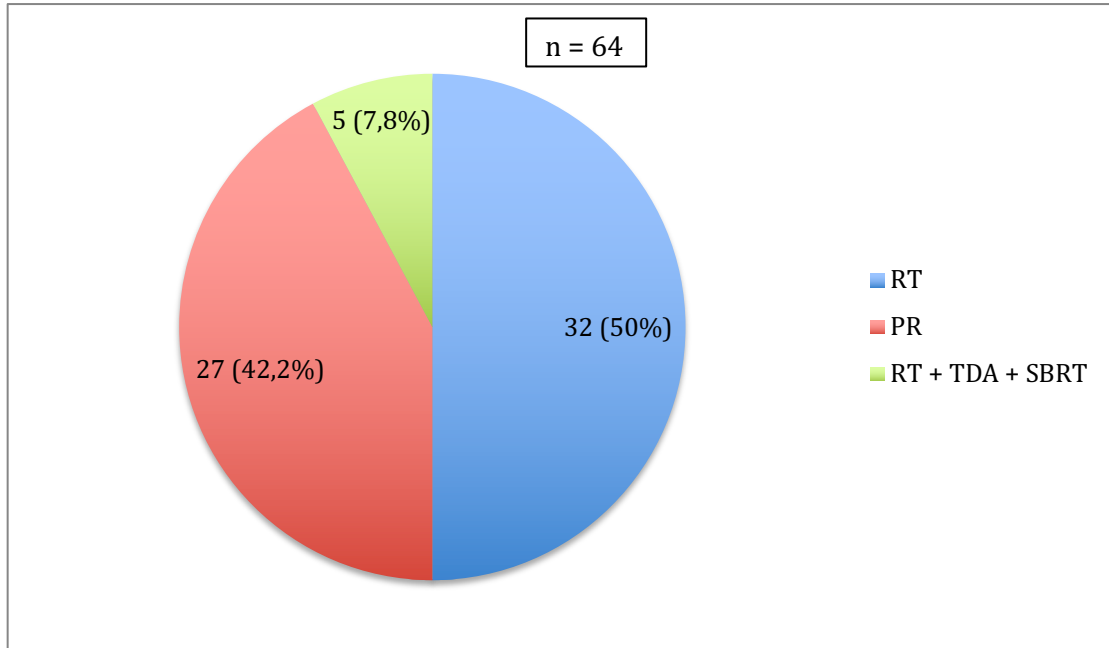


Gráfico 3: Tratamiento primario recibido por los pacientes.

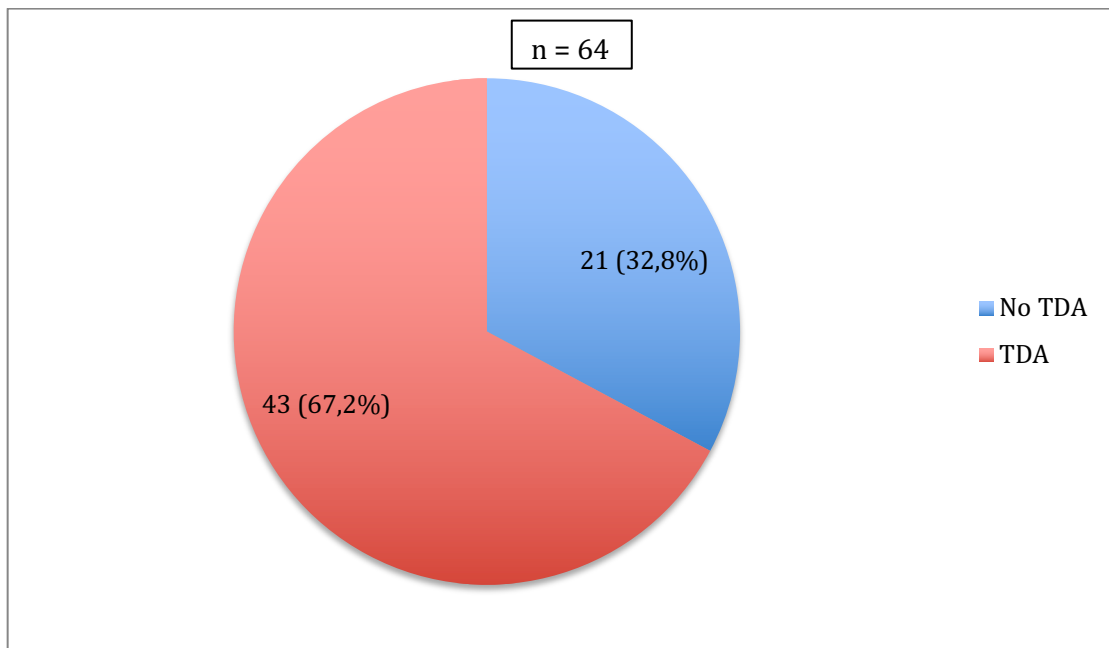


Gráfico 4: Administración de TDA tras el diagnóstico de CaP.

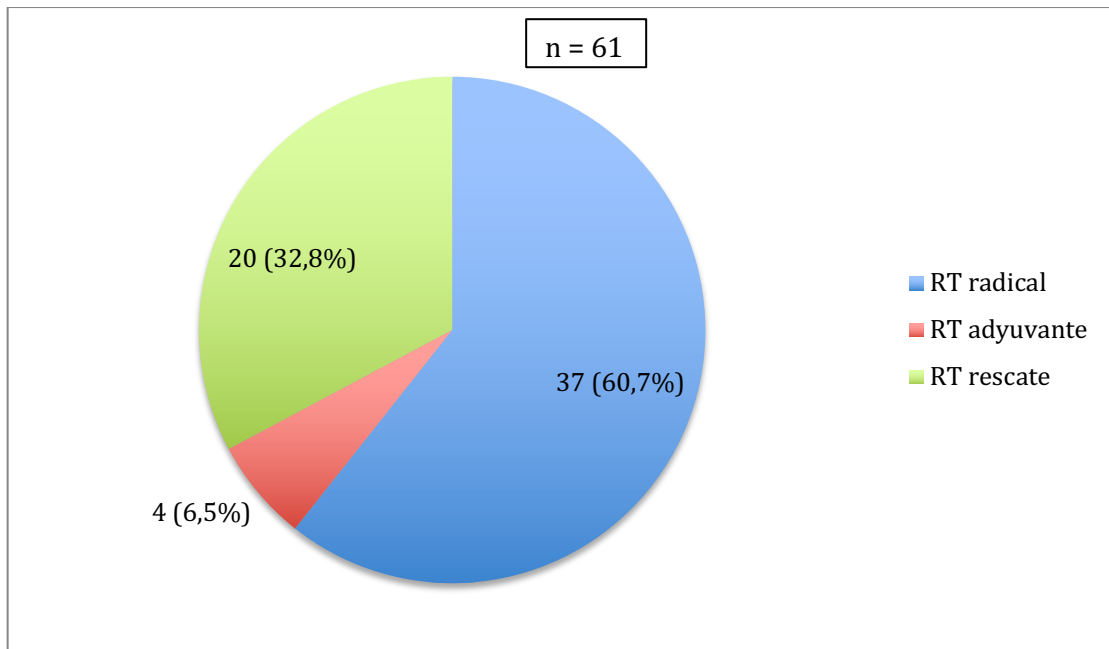


Gráfico 5: Tipo de RT recidiva en el caso de haber sido administrada.

Tras el tratamiento primario, se obtuvo una media de PSA nadir de $0,8 \pm 3,7$ ng/ml con una mediana de 0,05 ng/ml. A continuación, se muestra en la tabla 9, las características de los pacientes tras la recidiva bioquímica. Se excluyeron a los 5 pacientes oligometastásicos.

	N	Media	Mediana	Min	Máx	DE
PSA RecBQ (ng/ml)	59	3,2	2,5	0,2	28	3,8
PSA RecCl (ng/ml)	59	4,9	4	0,3	28	3,7
Tiempo diagnóstico-RecBQ (meses)	59	62,8	52	3	227	40
Tiempo PSA nadir-RecBQ (meses)	59	34,3	31,5	0	110	36,1
Tiempo recBQ-recCl (meses)	59	17,4	2	0	125	31
PSA DT (meses)	50	5,5	5	0,19	12,76	4,82

Tabla 9: Características de los pacientes en la recidiva bioquímica tras el tratamiento primario. (RecBQ = Recaída bioquímica, RecCl = recaída clínica, DT = doubling time)

Datos epidemiológicos:

Todos los pacientes fueron diagnosticados de sus oligometástasis mediante un PET/TC colina. Se detalla el número de las oligometástasis en el gráfico 6. Observamos que, aunque en los criterios de inclusión se aceptaron a pacientes con hasta 5 metástasis, sólo 8 pacientes (12,6 %) presentaron 4 o 5. La media obtenida fue de $2,11 \pm 1,21$ oligometástasis. En los gráficos 7-9, resumimos las localizaciones de las oligometástasis. Destacamos que el 64,1 % de los pacientes presentaron sólo metástasis ganglionares y no obtuvimos ningún paciente que presentara metástasis viscerales. De los 23 pacientes con metástasis óseas (solas o asociadas a metástasis ganglionares), 10 estaban localizadas a nivel axial y 13 extra-axiales. La localización ganglionar más frecuente fue la pélvica representado el 45,8 % mientras que la localización supra-diafragmática fue la menos representativa. En total tratamos 135 lesiones de las cuales 107 fueron ganglionares y 28 fueron óseas.

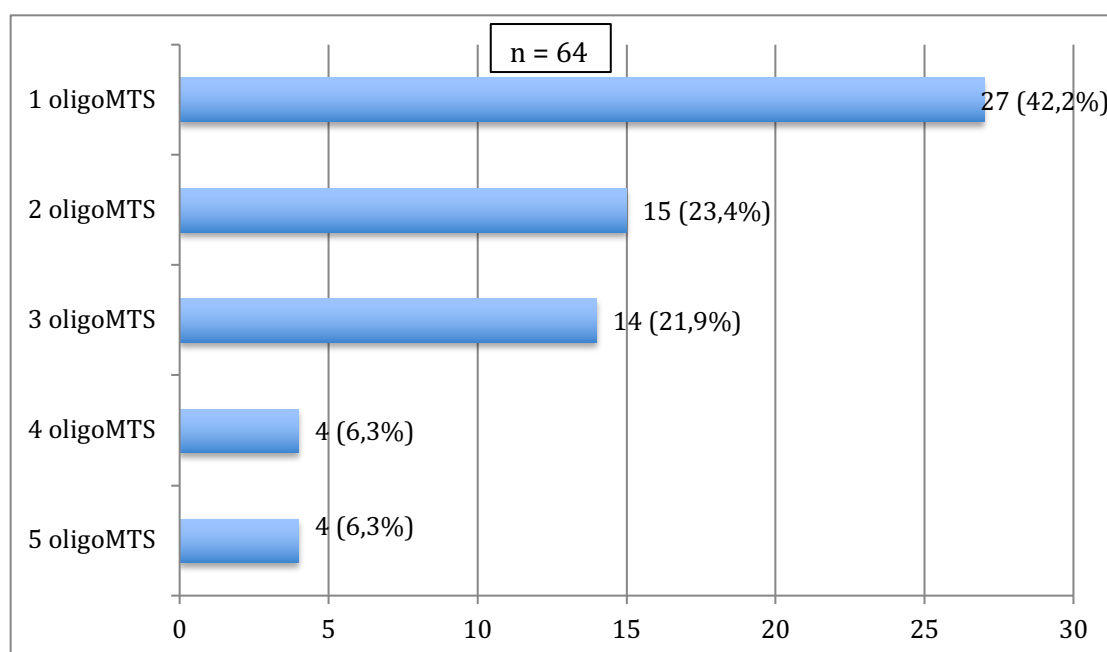


Gráfico 6: Número de las oligometástasis en el primer tratamiento de SBRT. (oligoMTS = oligometástasis)

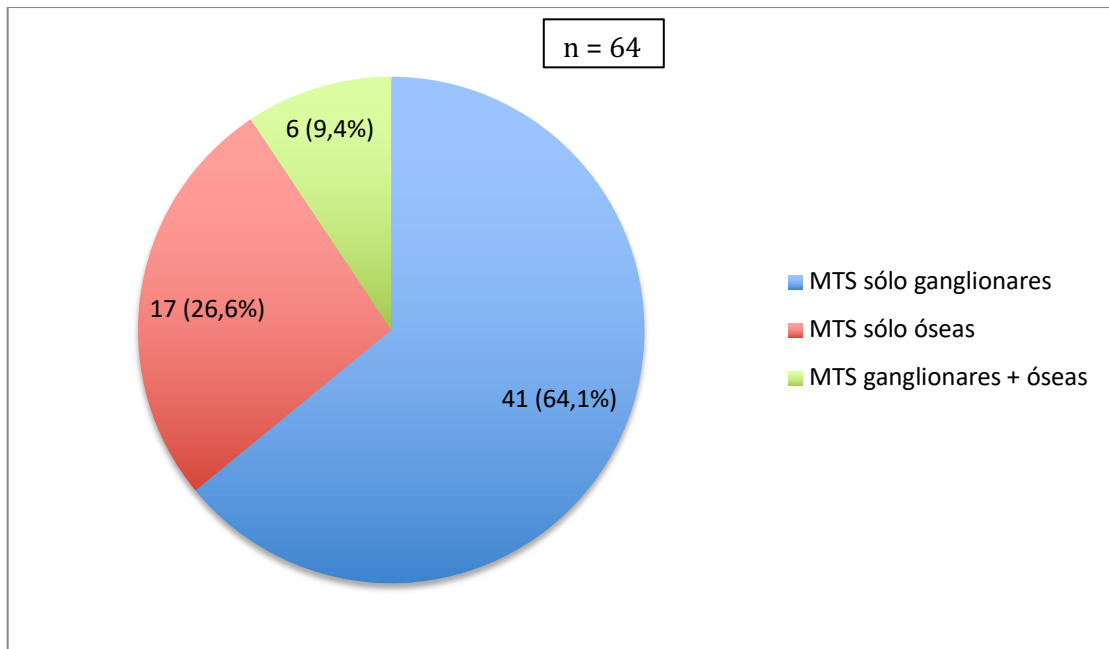


Gráfico 7: Localización de las oligometástasis en el primer tratamiento con SBRT. (MTS = metástasis)

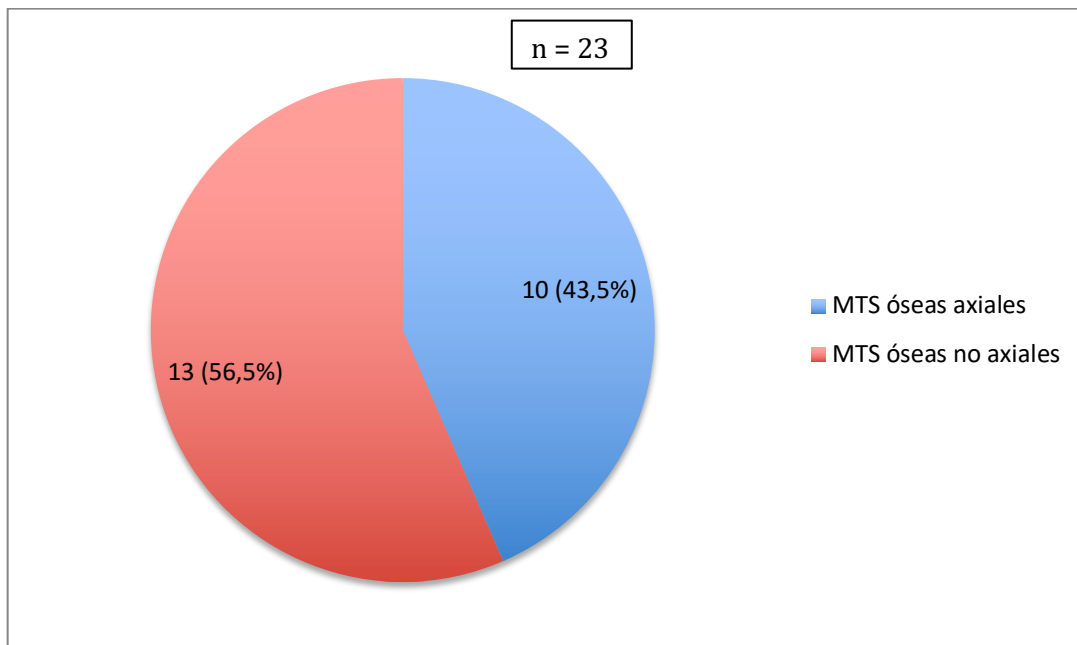


Gráfico 8: Localización de las oligometástasis óseas en el primer tratamiento con SBRT. (MTS = metástasis)

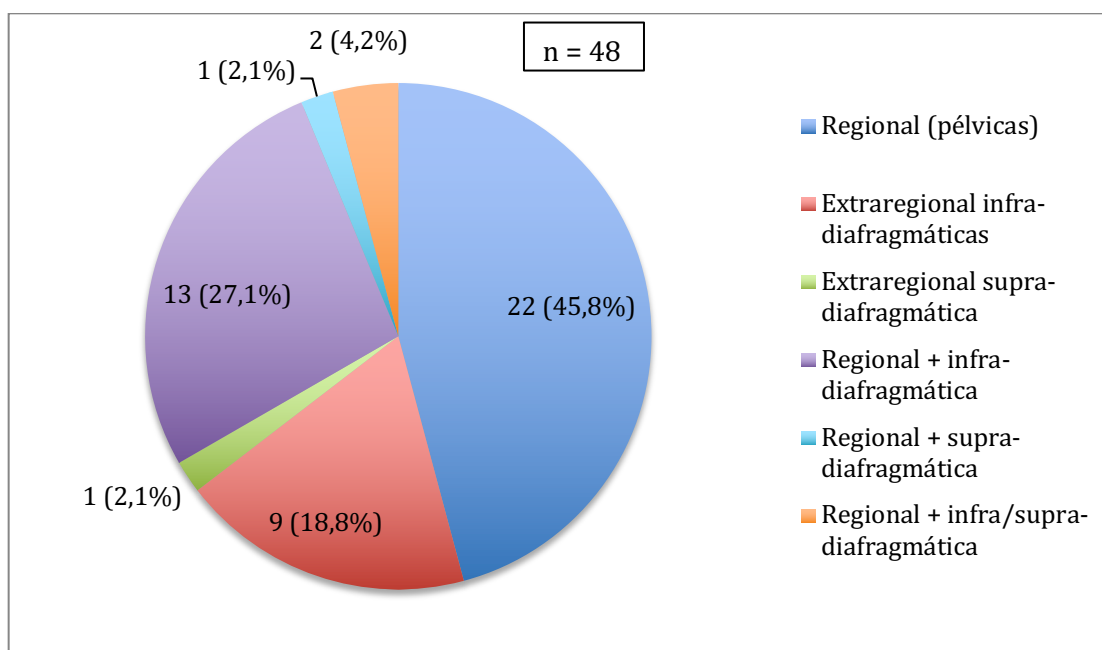


Gráfico 9: Localización de las oligometástasis ganglionares en el primer tratamiento con SBRT.

Datos de seguimiento del primer tratamiento con SBRT

13 pacientes recibieron un primer tratamiento con SBRT sin TDA concomitante. De esos 13 pacientes, 9 presentaron un descenso de PSA superior al 50 % (5 de ellos con valores inferiores a 0,1 ng/ml), 2 pacientes presentaron un descenso de PSA entre el 10-50 % mientras que 2 pacientes permanecieron con un PSA entre -10 y 10 % del basal.

Los otros 51 pacientes fueron tratados con TDA concomitante y todos ellos tuvieron un descenso del PSA superior al 50 %.

De estos 51 pacientes, la mayoría fueron tratados con TDA durante 12 meses (66 %), mientras que 10 pacientes (20 %) fueron tratado durante 6 meses. 3 pacientes fueron tratados durante 18 meses, otros 3 pacientes durante 24 meses y 1 paciente persiste en tratamiento con TDA al presentar criterios de CPRC durante el primer año de tratamiento.

42 pacientes (65,6 %) presentaron una progresión bioquímica en una media de 21,7 meses tras finalizar la última sesión de SBRT y con una media de PSA de 4,4 ng/ml. 22 pacientes (34,4 %) no presentaron progresión bioquímica. 32 pacientes (50 %) presentaron una recidiva radiológica. Detallamos en la tabla 10 el seguimiento clínico y bioquímico de los pacientes tras el primer tratamiento con SBRT.

	N	Media	Mediana	Min	Max	DE
PSA 3m (ng/ml)	64	1,1	0,1	0	11,5	2,5
PSA nadir (ng/ml)	64	0,78	0	0	11,5	2,2
PSA RecBQ (ng/ml)	42	4,3	3	0,2	20,5	4,2
PSA RecCl (ng/ml)	32	15,8	4,6	0,6	171	34
PSA DT (meses)	42	3,9	4	1,4	7	1,44
Tiempo SBRT-RecBQ (meses)	42	21,7	19	3	60	12,5
Tiempo SBRT-RecCl (meses)	32	26,8	24	5	69	16,2

Tabla 10: Seguimiento de los pacientes tratados con la primera SBRT. (RecBQ = Recaída bioquímica, RecCl = recaída clínica, DT = doubling time).

De los 13 pacientes que fueron sometidos al tratamiento sin TDA concomitante, 3 no presentaron progresión bioquímica mientras que 10 sí la presentaron (6 de ellos sometidos a un segundo tratamiento con SBRT).

Los 42 pacientes que progresaron bioquímicamente fueron sometidos a un PET/TC colina de control. Se evidenció que 35 pacientes presentaron un control local (sin evidencia de enfermedad o enfermedad metastásica en una localización diferente). En cambio, 7 pacientes tuvieron una recidiva local en alguna de las oligometástasis tratadas. Por lo tanto, obtuvimos un control local en el 83 % de los pacientes. Si analizamos el control local según las oligometástasis tratadas, encontramos que los 42 pacientes sometidos al PET/TC de control presentaban 90 oligometástasis previo al tratamiento de la SBRT. De estas 90 lesiones, 8 progresaron

en el control posterior. Por lo tanto, el control local según las oligometástasis fue del 91 %.

De los 42 pacientes que presentaron una progresión bioquímica, 18 pacientes presentaron 5 o menos oligometástasis y quisieron recibir un segundo tratamiento con SBRT. 11 presentaron más de 5 metástasis en las pruebas de imagen, 10 pacientes presentaron pruebas de imagen negativas para metástasis, 1 paciente presentó recidiva en el lecho y fue tratado con RT. 1 paciente presentó metástasis pulmonares y recidiva local, se trató con TDA manteniendo estabilidad (PSA 0). 1 paciente presentó una sola metástasis ósea pero rechazó un segundo tratamiento con SBRT.

Datos radiológicos de los pacientes tratados con una segunda SBRT

18 pacientes fueron sometidos a un segundo tratamiento con SBRT. Todas las oligometástasis fueron diagnosticadas mediante un PET/TC colina. Mostramos en el gráfico 10 el número de oligometástasis y en los gráficos 11-13, sus localizaciones.

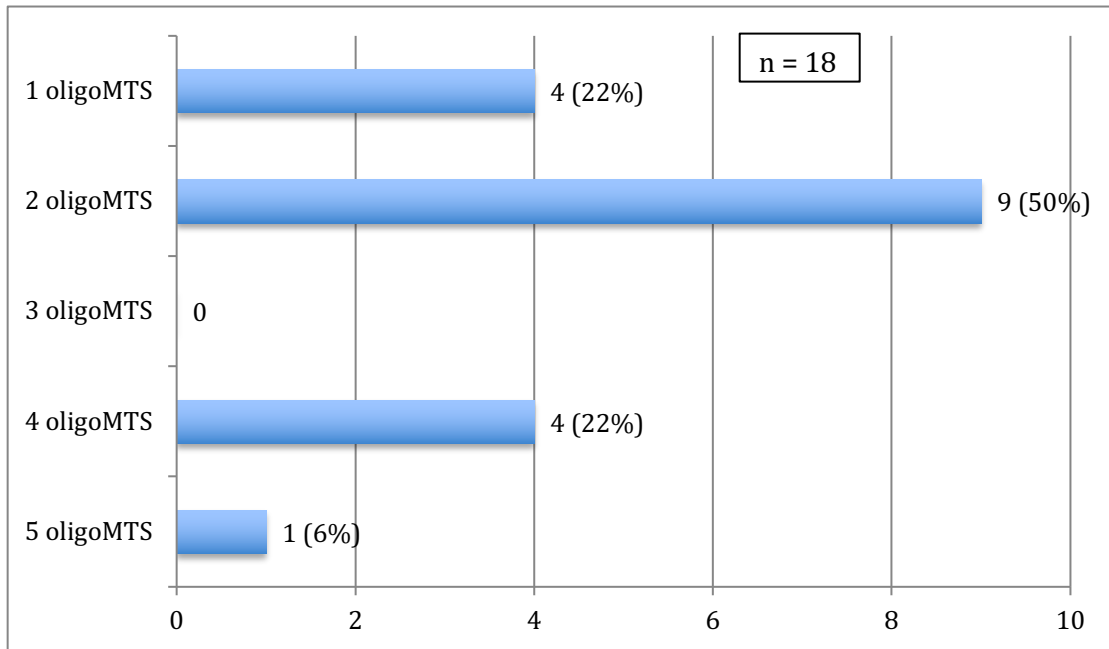


Gráfico 10: Número de las oligometástasis en el segundo tratamiento de SBRT. (oligoMTS = oligometástasis)

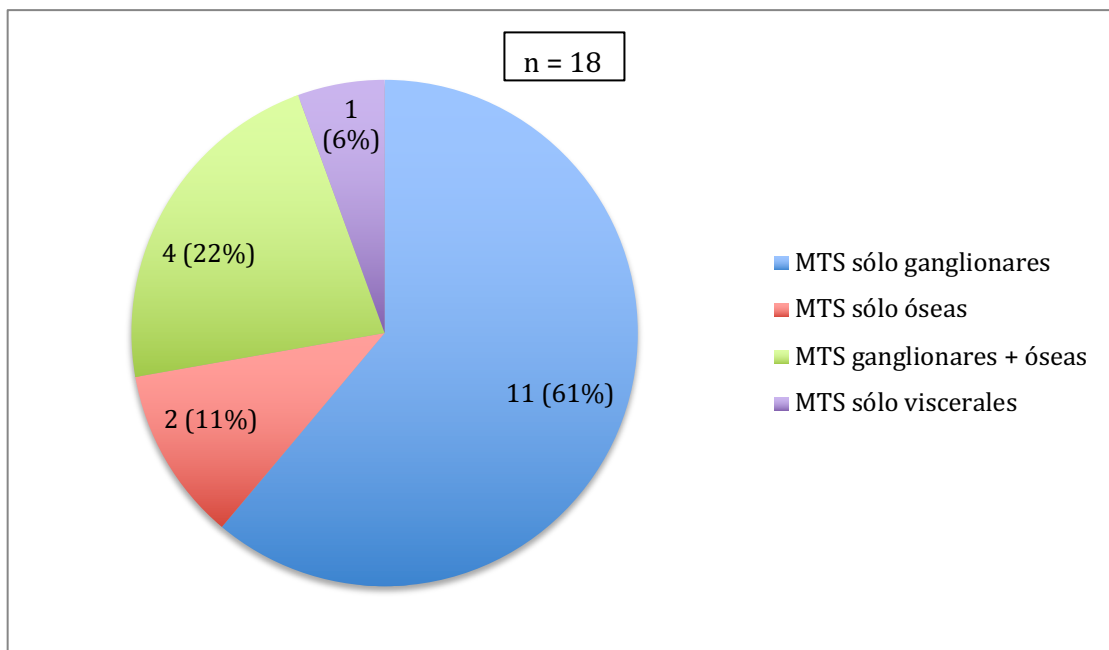


Gráfico 11: Localización de las oligometástasis en el segundo tratamiento con SBRT. (MTS = metástasis)

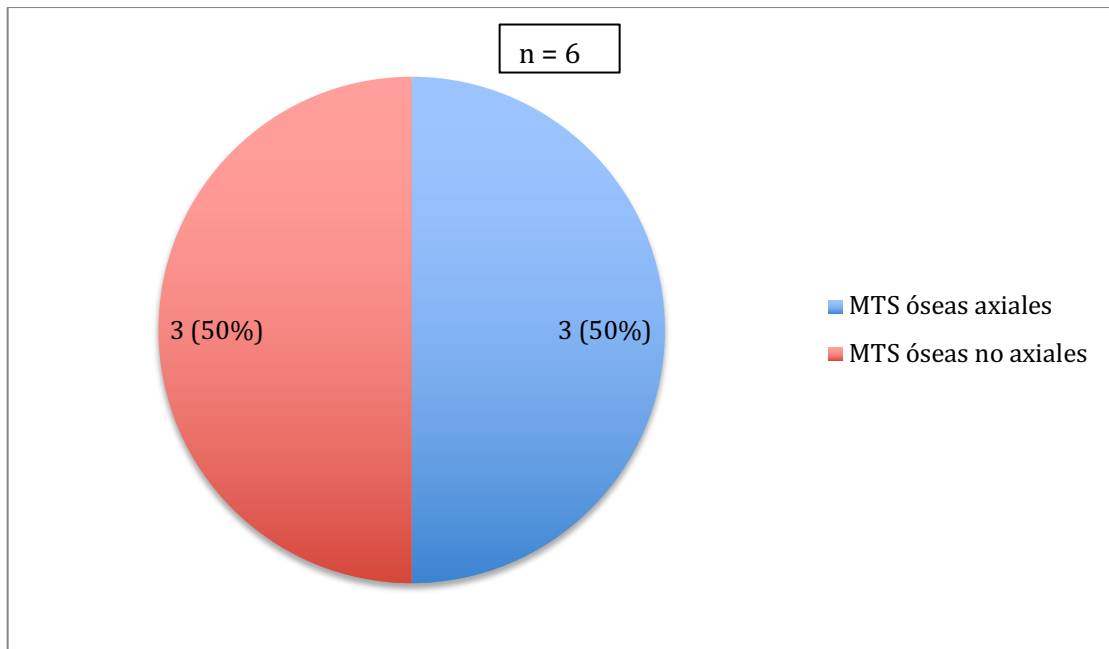


Gráfico 12: Localización de las oligometástasis óseas en el segundo tratamiento con SBRT.

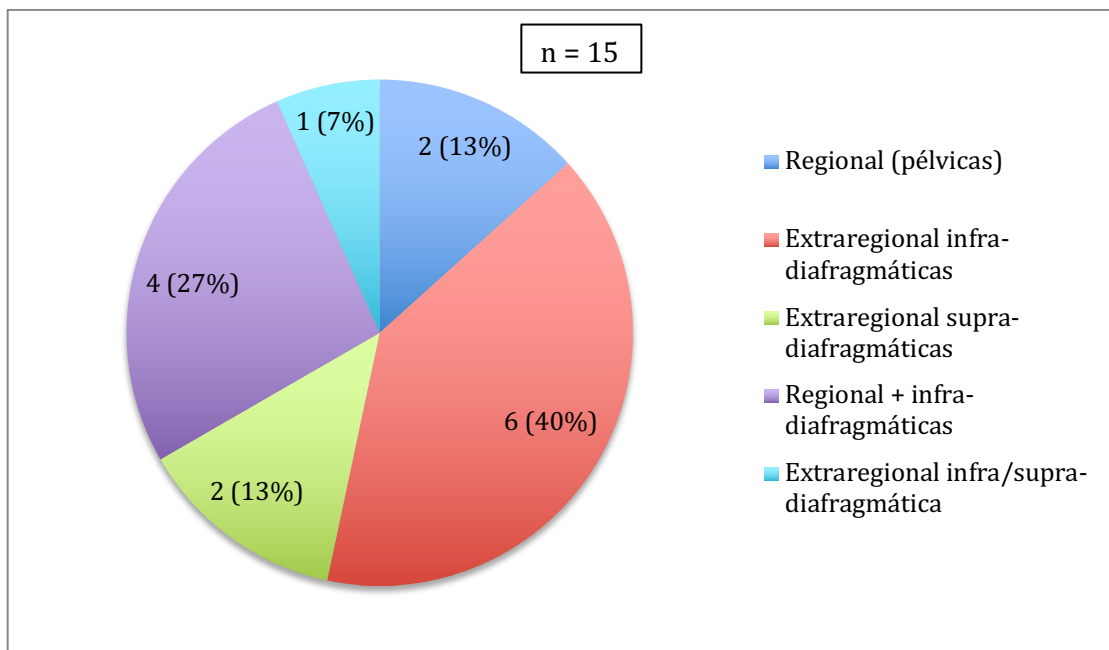


Gráfico 13: Localización de las oligometástasis ganglionares en el segundo tratamiento con SBRT.

Datos de seguimiento del segundo tratamiento con SBRT

A 16 de los 18 pacientes se les administró TDA concomitante a la SBRT. De los 2 pacientes que no recibieron TDA, 1 paciente presentó una disminución de más del 50 % del PSA previo a los 3 meses y, al contrario, el otro paciente dobló los niveles de PSA. De los pacientes tratados con TDA, todos tuvieron respuesta bioquímica excepto 3 pacientes que presentaron controles posteriores con niveles de PSA superior a 2 ng/ml siendo así diagnosticados de CPRC. A un paciente se le retiró la TDA a los 6 meses y 12 pacientes lo mantuvieron durante 12 meses.

Presentaron recidiva bioquímica posterior 15 pacientes (83,3 %) de los cuales 10 presentaron pruebas de imagen positivas para metástasis. Se muestra en la tabla 11 el seguimiento posterior al segundo tratamiento con SBRT.

	N	Media	Mediana	Min	Max	DE
PSA 3m (ng/ml)	18	3,6	0,2	0	39,50	9,6
PSA nadir (ng/ml)	18	0,7	0,2	0	3,5	2,2
PSA RecBQ (ng/ml)	15	4,3	4	1,1	10,6	2,8
PSA RecCl (ng/ml)	10	9,6	6	1,4	21,8	8,5
PSA DT (meses)	15	3,4	3	1,6	6	1,6
Tiempo SBRT-RecBQ (meses)	15	14,6	10,5	5	32	9,6
Tiempo SBRT-RecCl (meses)	10	16,4	14	9	28	7,1

Tabla 11: Seguimiento de los pacientes tratados con la segunda SBRT. (RecBQ = Recaída bioquímica, RecCl = recaída clínica, DT = doubling time)

Se realizó un PET/TC colina de control a los 15 pacientes que progresaron bioquímicamente, de los cuales 9 pacientes tuvieron un buen control local (sin enfermedad metastásica o hallazgo de metástasis en una localización diferente a la metástasis tratada). En cambio, 6 pacientes presentaron recidiva local en alguna de

las oligometástasis tratadas. Por lo tanto, obtuvimos un 60 % de control local según el número de pacientes. A estos 15 pacientes, se les trataron 36 oligometástasis con una segunda SBRT. En el PET-TC de control, 10 lesiones seguían presentes o progresaron. En cambio, 26 oligometástasis no se visualizaron en el control. Por lo tanto, obtuvimos un control en la segunda SBRT del 72 % del total de las oligometástasis tratadas con un control posterior.

De los 10 pacientes con recidiva radiológica, 7 han sido sometidos a un tercer tratamiento con SBRT al presentar enfermedad oligometastásica en el PET/TC de control mientras que 3 pacientes presentaron más de 5 metástasis y fueron valorados para tratamiento con docetaxel, abiraterona o enzaulatamida.

Datos radiológicos de los pacientes tratados con una tercera SBRT

Todas las oligometástasis fueron diagnosticadas mediante un PET/TC colina. Resumimos en el gráfico 14 el número de oligometástasis tratadas y en los gráficos 15 y 16, sus localizaciones. Todas las oligometastasis óseas tratadas fueron axiales, con un total de 3.

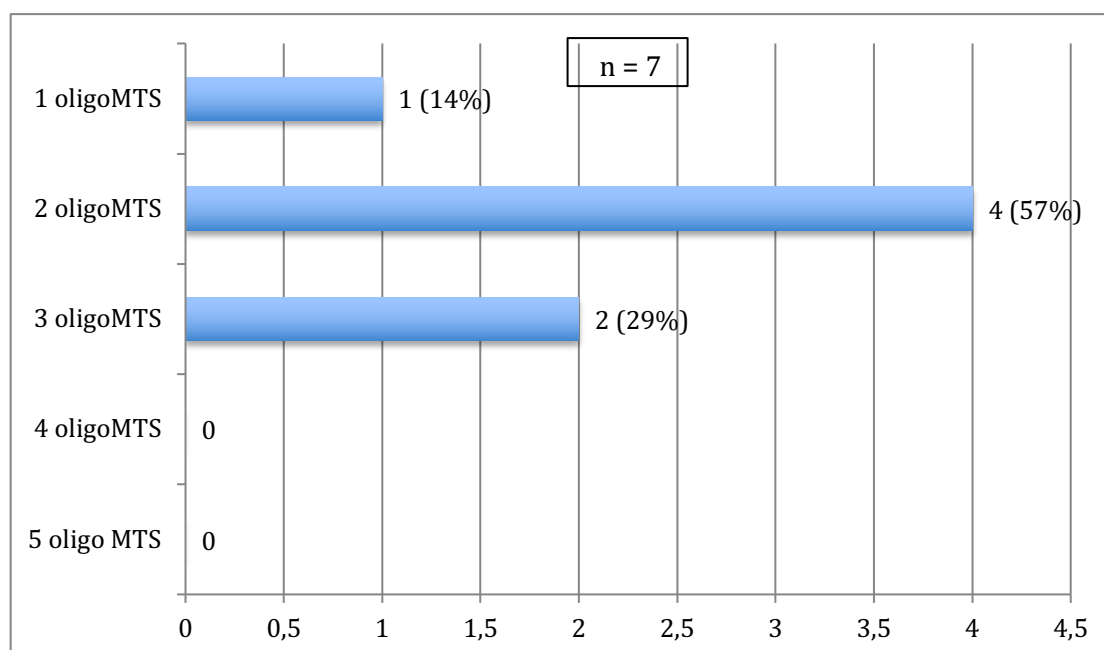


Gráfico 14: Número de las oligometástasis en el tercer tratamiento de SBRT. (oligoMTS = oligometástasis).

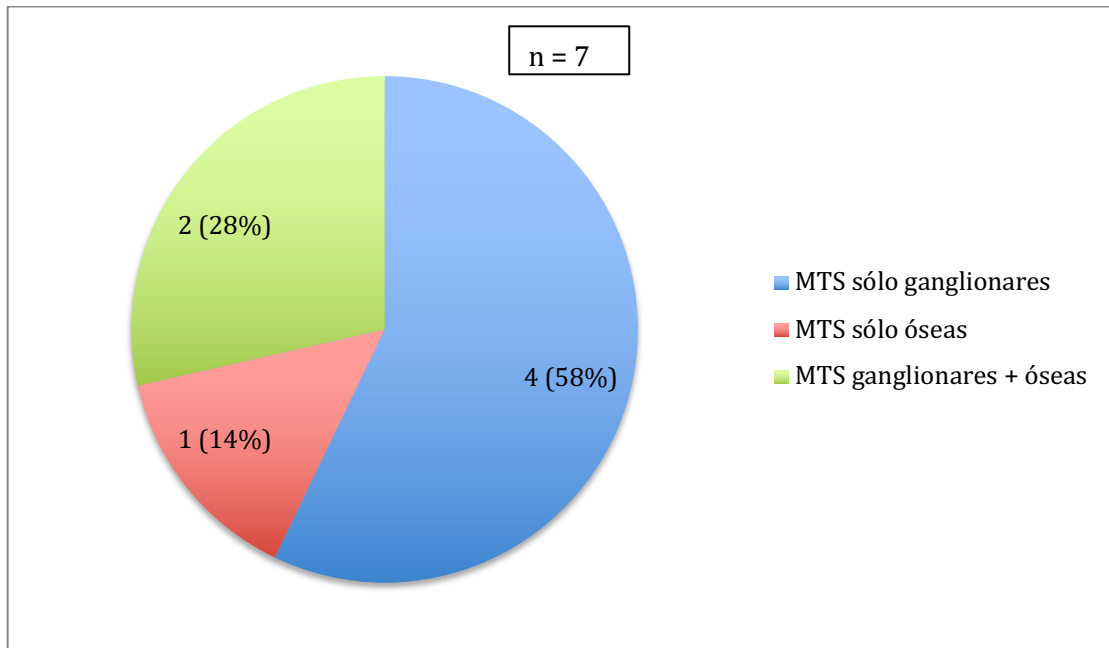


Gráfico 15: Localización de las oligometástasis en el tercer tratamiento con SBRT. (MTS = metástasis)

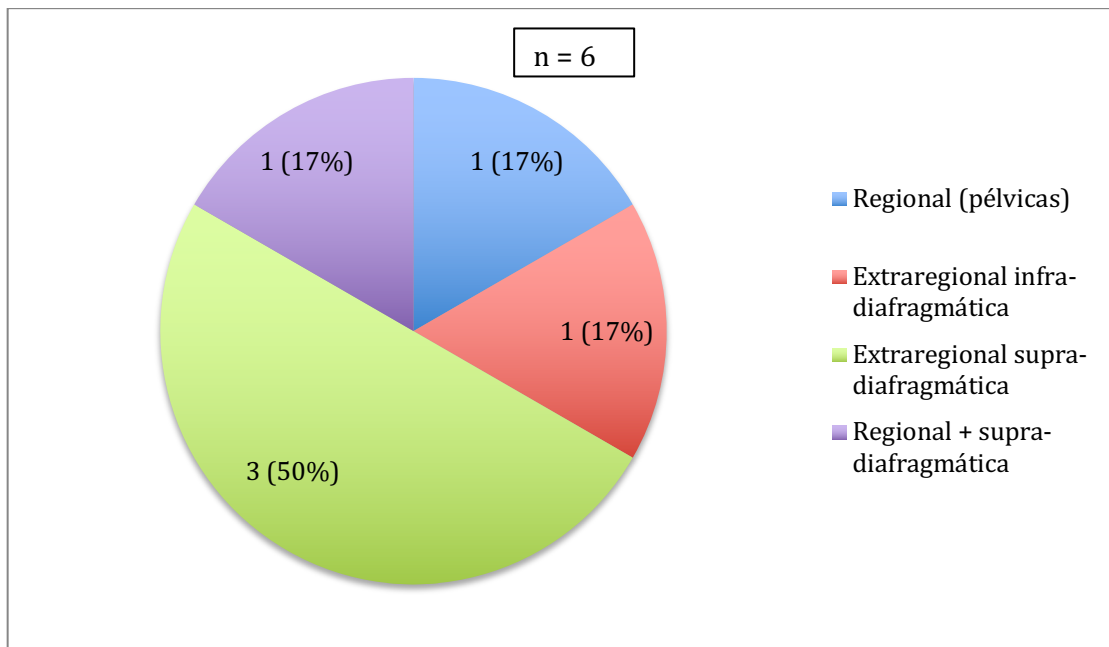


Gráfico 16: Localización de las oligometástasis ganglionares en el tercer tratamiento con SBRT.

Datos de seguimiento del tercer tratamiento con SBRT

El 100 % de los pacientes tratados con una tercera SBRT recibieron tratamiento concomitante con TDA. 2 de los 7 pacientes presentaron seguimiento de niveles de PSA superior a 2 ng/ml siendo diagnosticados de CPRC. Los otros 5 pacientes presentaron respuesta completa al TDA que se retiró a los 12 meses.

Presentaron recidiva bioquímica posterior todos los pacientes excepto 1 paciente el cual, tras retirada de la TDA a los 12 meses del la SBRT, presentó niveles de PSA inferiores a 0,2 ng/ml tras más de 12 meses de seguimiento.

Se realizó un PET/TC colina de control a los 6 pacientes que tuvieron la recaída bioquímica y no se halló ninguna recidiva en ninguna localización previamente tratada.

	N	Media	Mediana	Min	Max	DE
PSA 3m (ng/ml)	7	1,5	0,8	0	4,8	1,7
PSA nadir (ng/ml)	7	1,5	1	0	4,1	1,8
PSA RecBQ (ng/ml)	6	2,6	2,5	1,13	4,6	1,4
PSA RecCl (ng/ml)	2	3,2	3	1,8	4,6	2,0
Tiempo SBRT-RecBQ (meses)	6	13,3	15	3	24	8,5
Tiempo SBRT-RecCl (meses)	2	17,5	17,5	16	19	2,1

Tabla 12: Seguimiento de los pacientes tratados con la tercera SBRT. (RecBQ = Recaída bioquímica, RecCl = recaída clínica).

Datos finales de seguimiento

Al final del seguimiento, tratamos un total de 193 lesiones oligometastásicas repartidas de la siguiente manera: 135 oligometástasis en el primer tratamiento (107 ganglionares y 28 óseas), 43 oligometástasis en el segundo tratamiento (34 ganglionares, 8 óseas y 1 visceral) y 15 oligometástasis en el tercer tratamiento (11 ganglionares y 4 óseas). Resumimos en el esquema de la imagen 11, el esquema de tratamiento de los diferentes tratamientos y sus respectivas evoluciones (progresión frente ausencia de enfermedad).

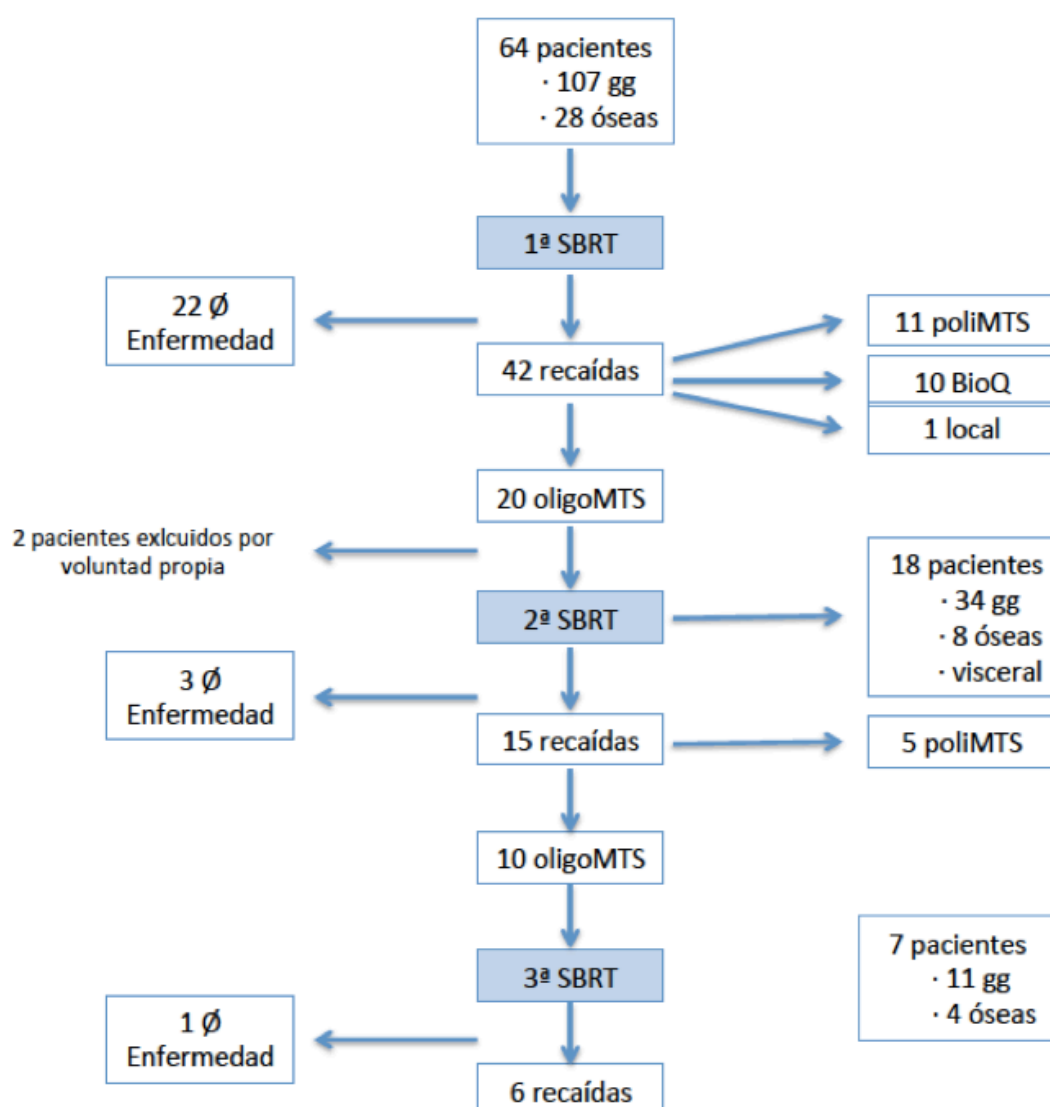


Imagen 11: Estrategia de tratamiento y evolución posterior según presencia o ausencia de recidiva.

Finalizamos el estudio con un seguimiento medio de $40,1 \pm 22,3$ meses (rango 12-125 meses) desde la primera SBRT y de $118,9 \pm 51,1$ meses (rango 30-255 meses) desde el diagnóstico de CaP. 26 pacientes (40 %) no presentaron criterios de progresión bioquímica de los cuales 23 estaban libres de TDA. Los niveles de PSA fueron determinados con un mínimo de 6 meses desde el final del hormonal. Los otros 3 pacientes presentaron un seguimiento de 12 meses por lo que los niveles de PSA pudieron estar influenciados por el tratamiento hormonal. De los 23 pacientes, 15 presentaron valores de PSA $< 0,2$ ng/ml. En cambio, 38 pacientes (59,4 %) presentaron una progresión de la enfermedad a lo largo del seguimiento de los cuales 6 fallecieron.

De estos 38 pacientes, 21 se convirtieron en CPRC (32,8 %) con un tiempo medio de $32,8$ meses $\pm 26,0$ (8-107 meses).

De las 193 oligometástasis tratadas, hallamos una recidiva local en 8 lesiones del primer tratamiento, en 6 lesiones del segundo tratamiento y ninguna del tercer tratamiento. Por lo tanto, el control local final obtenido fue del 92,7 %.

Se resume la toxicidad de la SBRT, al final del seguimiento, en la tabla 13. Destacamos que ningún paciente tratado de adenopatías extra-pélvicas presentó toxicidad, excepto un paciente, que presentó disfagia grado 2 al tratar una adenopatía mediastínica.

Toxicidad	Aguda	Tardía
Genito-urinaria	7 pacientes G.1 (10,9 %) 1 paciente G.2 (1,6 %)	3 pacientes G. 2 (4,7 %)
Gastro-intestinal	1 paciente G.1 (1,6 %) 1 paciente G.2 (1,6 %)	-

Tabla 13: Resultados de la toxicidad de la SBRT, aguda y tardía, al final del seguimiento.

ESTADISTICA INFERENCIAL

	Libres de progresión bioquímica (22p)	Recidiva bioquímica (42 p)	Significación	OR ajustado	IC 95 %
Edad	63,7 ± 6,9	63.6 ± 7,5	p = 0,95	-	-
PSA dx	10.7 ± 9,0	20,5 ± 19,2	p = 0,02	1,1	1,0-1,1
VP	30,7 ± 5,1	33,6 ± 24,7	p = 0,30	-	-
TR	Normal: 4 Patológico: 15	Normal: 11 Patológico: 12	p = 0,44	-	-
GS	6,46	6,39	p = 0,75	-	-
Riesgo (NCCN)	Bajo: 2 Inter F: 8 Inter D: 2 Alto: 6 Muy alto: 1	Bajo: 5 Inter F: 11 Inter D: 1 Alto: 14 Muy alto: 6 Regional: 3	p = 0,41	-	-
Tto 1º	RT: 8 PR: 11 RT+TDA+SBRT: 3	RT: 24 PR: 16 RT+TDA+SBRT: 2	p = 0,20	-	-
TDA 1º	Sí: 13 No: 9	Sí: 30 No: 12	p = 0,34	-	-
PSA SBRT	1,7 ± 1,2	4,0 ± 4,4	p = 0,02	1,2	0,9-1,6
PSA dt	< 6 meses: 8 > 6 meses: 7	< 6 meses: 21 > 6 meses: 16	P = 0,24	-	-
TDA SBRT	Sí: 19 No: 3	Sí: 32 No: 10	p = 0,15	2,3	0,5-11,4
Tiempo TDA	12,9 ± 4,12	11,63 ± 4,8	p = 0,45	-	-
Nº oligoMTS	1,8 ± 1,1 1-3 lesiones: 20 4-5 lesiones: 2	2,3 ± 1,3 1-3 lesiones: 36 4-5 lesiones: 6	p = 0,02 p = 0,55	2,2 -	1,1-5,1 -
Local. oligoMTS	gg 15 óseas 5 gg + óseas 2	gg 26 óseas 12 gg + óseas 4	p = 0,28	-	-
OligoMTS vs oligoR	OligoP: 19 OligoM: 3	OligoP: 40 OligoMet: 2	p = 0,21	-	-
T Dx-SBRT	54,6 ± 29,1	67,0 ± 45,5	p = 0,37	-	-

Tabla 14: Estudio univariante y multivariante comparando a pacientes libres de progresión bioquímica con pacientes que presentaron recidiva bioquímica. (dx = diagnóstico, VP = volumen prostático, TR = tacto rectal, tto = tratamiento, oligoMTS = oligometástasis, oligoR = oligorecurrente, T = tiempo, Inter F = intermedio favorable, inter D= intermedio desfavorable, gg = ganglionar)

	Libres de progresión clínica (32p)	Progresión clínica (32 p)	Significación	OR ajustado	IC 95%
Edad	63,5 ± 6,8	63,8 ± 7,7	p = 0,87	-	-
PSA dx	12,3 ± 12,6	20,8 ± 19,1	p < 0,01	1,0	1,0- 1,1
VP	27,7 ± 5,2	35,6 ± 24,7	p = 0,86	-	-
TR	Normal: 6 Patológico: 16	Normal: 9 Patológico: 11	p = 0,38	-	-
GS	6,6 ± 1,4	6,2 ± 6	p = 1	-	-
Riesgo (NCCN)	Bajo: 4 Inter F: 10 Inter D: 3 Alto: 9 Muy alto: 1 Regional: 1	Bajo: 3 Inter F: 9 Inter D: 0 Alto: 11 Muy alto: 6 Regional: 2	p = 0,25	-	-
Tto 1º	RT 13 PR 15 RT + TDA + SBRT 4	RT 19 PR 12 RT + TDA + SBRT 1	p = 0,19	1 0,1 0,2	0,7- 102,4 0,6- 137,5
TDA 1º	Sí: 18 No: 14	Sí: 25 No: 7	p = 0,06	0,4	0,1-1,5
PSA SBRT	2,3 ± 1,6	4,1 ± 5,0	P = 0,18	1,1	0,9-1,4
PSA dt	< 6 meses: 10 > 6 meses: 8	< 6 meses: 19 > 6 meses: 13	p = 0,71	-	-
TDA SBRT	Sí: 29 No: 3	Sí: 22 No: 10	p = 0,30	-	-
Tiempo TDA SBRT	13,0 ± 4,8	10,9 ± 4,0	p = 0,21	-	-
Nº oligoMTS	1,8 ± 1,0 1-3 lesiones: 30 4-5 lesiones: 2	2,4 ± 1,3 1-3 lesiones: 26 4-5 lesiones: 6	p = 0,07 p = 0,13	1,4 1 1,1	0,8-2,2 0,8-14
Local. oligoMTS	gg 20 óseas 8 gg + óseas 4	gg 21 óseas 9 gg + óseas 2	p = 0,69	-	-
OligoMTS vs oligoR	OligoP: 28 OligoMet: 4	OligoP: 31 OligoMet: 1	p = 0,2	-	-
T Dx-SBRT	64,2 ± 45,3	61,4 ± 36,6	P = 0,79	-	-

Tabla 15: Estudio univariante y multivariante comparando los grupos con y sin progresión clínica tras el primer tratamiento con SBRT. (dx = diagnóstico, VP = volumen prostático, TR = tacto rectal, tto = tratamiento, oligoMTS = oligometástasis, oligoR = oligorecurrente, T = tiempo, Inter F= intermedio favorable, inter D = intermedio desfavorable, gg = ganglionar)

	CPHS (43 p)	CPRC (21 p)	Significación	OR ajustado	IC 95%
Edad	63,3 ± 7,2	64,2 ± 7,3	p = 0,65	-	-
PSA dx	12,57 ± 10,4	25,0 ± 23,2	p = 0,07	1,0	0,9-1,1
VP	34,2 ± 21,8	27,3 ± 8,5	p = 1	-	-
TR	Normal: 8 Patológico: 17	Normal: 7 Patológico: 10	p = 0,3	-	-
GS	6,3 ± 1,2	6,6 ± 1,4	p = 0,60	-	-
Riesgo (NCCN)	Bajo: 5 Inter F: 16 Inter D: 2 Alto: 13 Muy alto: 2 Regional: 1	Bajo: 2 Inter F: 3 Inter D: 1 Alto: 7 Muy alto: 5 Regional: 2	p = 0,21	-	-
Tto 1º	RT 17 PR 22 RT + TDA + SBRT 4	RT 15 PR 5 RT + TDA + SBRT 1	p = 0,06	1 5,9 3,2	0,5-70,4 0,2-45,6
TDA 1º	Sí: 24 No: 19	Sí: 19 No: 2	p < 0,01	0,2	0,0-0,9
PSA SBRT	2,9 ± 4,4	4,0 ± 2,3	p = 0,03	1,1	0,9-1,2
PSA dt	< 6 meses: 17 > 6 meses: 12	< 6 meses: 12 > 6 meses: 9	p = 0,80	-	-
TDA SBRT	Sí: 36 No: 7	Sí: 15 No: 6	p = 0,25	-	-
Tiempo TDA SBRT	12,0 ± 4,3	12,4 ± 5,3	p = 0,69	-	-
Nº oligoMTS	2,0 ± 1,2 1-3 lesiones: 37 4-5 lesiones: 6	2,3 ± 1,1 1-3 lesiones: 19 4-5 lesiones: 2	p = 0,20 p = 0,62	- -	- -
Local. oligoMTS	gg 30 óseas 9 gg + óseas 4	gg 11 óseas 8 gg + óseas 2	p = 0,33	-	-
OligoMTS vs oligoR	OligoP: 39 OligoM: 4	OligoP: 20 OligoMet: 1	p = 0,53	-	-
T Dx-SBRT	54,9 ± 32,8	78,8 ± 50,7	P = 0,16	1,0	1,0-1,1

Tabla 16: Estudio univariante y multivariante comparando el grupo CPRC frente el grupo CPHS al final del seguimiento. (dx = diagnóstico, VP = volumen prostático, TR = tacto rectal, tto = tratamiento, oligoMTS = oligometástasis, oligoR = oligorecurrente, T = tiempo, Inter F = intermedio favorable, inter D= intermedio desfavorable, gg = ganglionar)

A continuación realizamos un análisis univariante de los 23 pacientes que tratamos de sus metástasis óseas según la localización (axial frente no extra-axial).

		MTS oseas axiales	MTS oseas extra-axiales	Significación
Progresión BQ	Si (n = 16)	7	9	p = 0,97
	No (n= 7)	3	4	
Progresión Cl	Si (n = 11)	5	6	p = 0,86
	No (n= 12)	5	7	
CPRC	Si (n= 10)	4	6	p = 0,77
	No (n = 13)	6	7	

Tabla 17: Análisis univariante comparando la localización de las oligometástasis óseas con las diferentes variables dependientes. (BQ = Bioquímica, Cl = clínica, MTS = Metástasis)

Posteriormente, se realizó otro análisis univariante sólo con los 48 pacientes que presentaban metástasis ganglionares según su localización pélvica o extra-pélvica.

		MTS gg sólo pelvicas	MTS gg extra- pelvica	Significación
Progresión BQ	Si (n = 30)	11	19	p = 0,10
	No (n= 18)	11	7	
Progresión Cl	Si (n = 23)	8	15	p = 0,14
	No (n= 25)	14	11	
CPRC	Si (n= 13)	5	8	p = 0,5
	No (n = 35)	17	18	

Tabla 18: Análisis univariante comparando la localización de las oligometástasis ganglionares con las diferentes variables dependientes. (BQ = Bioquímica, Cl = clínica, MTS = Metástasis, gg = ganglionar)

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB)

42 pacientes presentaron recidiva bioquímica tras retirar TDA tras el primer tratamiento de SBRT.

Obtuvimos una SLPB media de 30,3 meses y una mediana de 28 meses con intervalos de confianza al 95 % del 25,4-35,4 y 24,8-31,8, respectivamente.

A los 12 meses obtuvimos una SLPB del 84,4 % y del 61,1 % a los 24 meses.

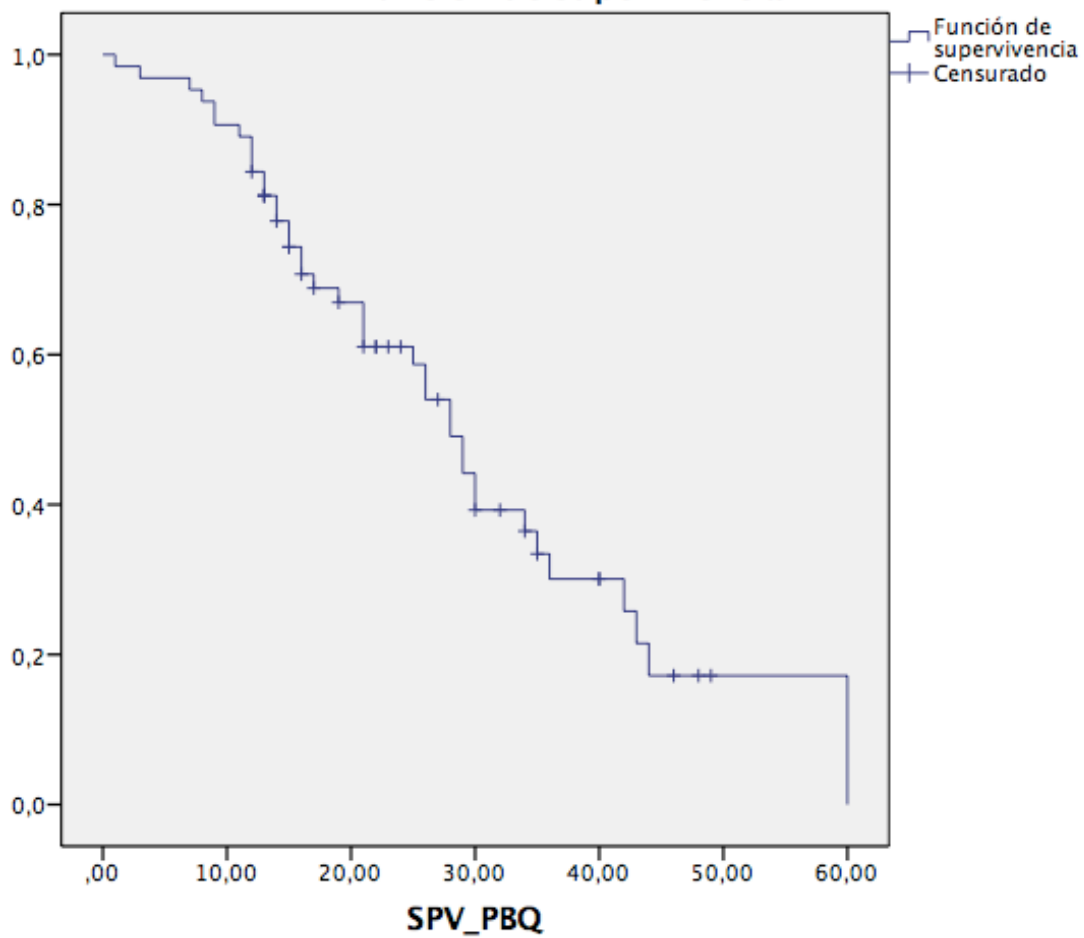


Gráfico 17: Curva de Kaplan-Meier de la SLPB.

Supervivencia libre de progresión clínica (SLPC)

32 pacientes presentaron recidiva clínica tras el primer tratamiento con SBRT.

Obtuvimos una SLPC media de 38,8 meses y una mediana de 35 meses con intervalos de confianza al 95 % del 32,4-45,3 y 23,3-46,7 respectivamente.

A los 12 meses obtuvimos una SLPC del 90,6 % y del 68 % a los 24 meses. A los 36 meses la SLPC fue del 45 %.

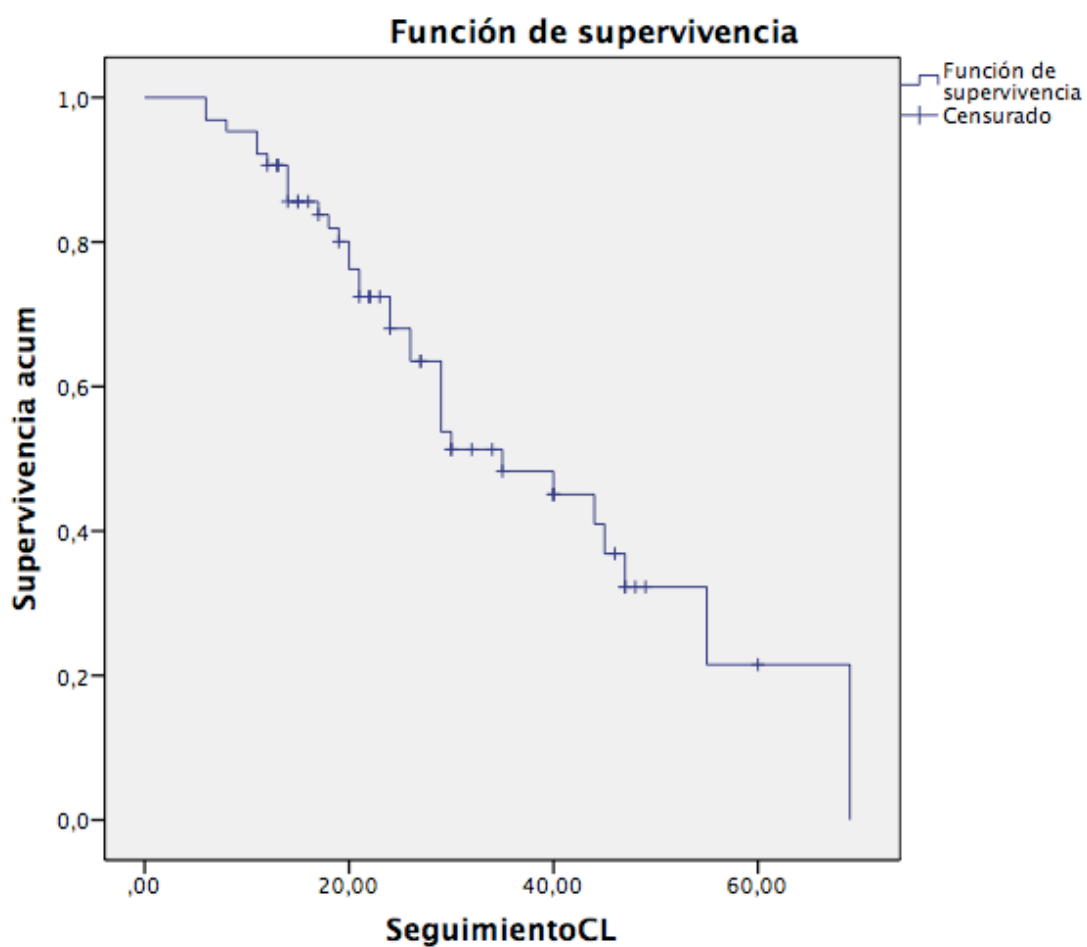


Gráfico 18: Curva de Kaplan-Meier de la SLPC.

Supervivencia libre de resistencia a la castración (SLRC)

Al final del seguimiento, 21 pacientes presentaron criterios de CPRC.

Obtuvimos una SLRC media de 67,2 meses con un IC al 95 % de entre 53,4-80,9 y una mediana de 69 con un IC al 95 % de entre 34,5-103,4.

La SLRC a los 12,24 y 36 meses fue del 98,4 %, 86,2 % y 69 %, respectivamente.

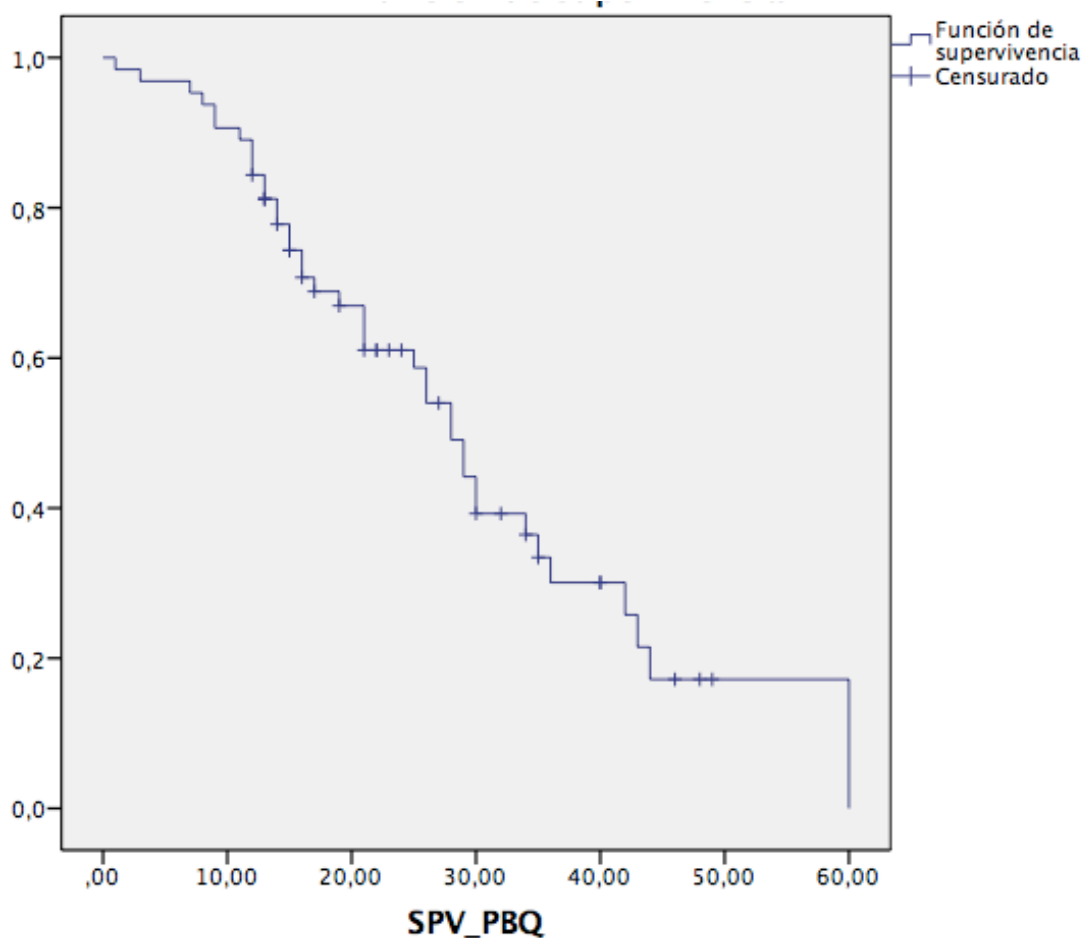


Gráfico 19: Curva de Kaplan-Meier de la SLRC.

Supervivencia global (SG)

Fallecieron 6 pacientes al final del seguimiento.

La SG media fue de 104,3 con un IC al 95 % del 92,6-116,0. En cambio, la mediana de SG no fue alcanzada.

La SG a los 12 y a los 24 meses fueron ambas del 100 %. La SG a los 36 meses fue del 95 %.

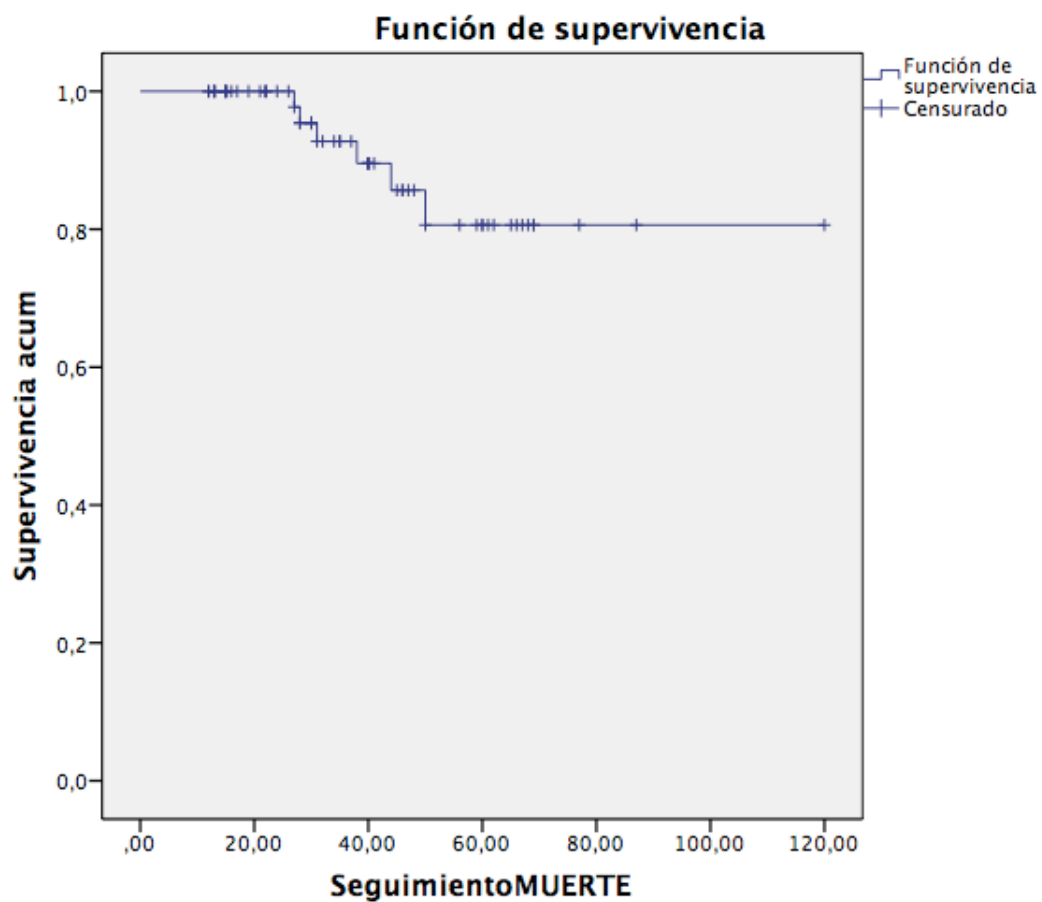


Gráfico 20: Curva de Kaplan-Meier de la SG.

Supervivencia libre de TDA (SL-TDA)

13 pacientes recibieron un primer tratamiento de SBRT sin TDA concomitante. El seguimiento de estos paciente fue menor ya que 6 de estos paciente recibieron un segundo tratamiento con SBRT pero esta vez concomitante con TDA (finalizando así su seguimiento en el momento del segundo tratamiento). La mediana de seguimiento fue de 19 meses.

Obtuvimos una SL-TDA media de 36,7 meses con un IC de entre 27,6 y 45,7 meses. A los 12 meses la SL-TDA fue del 84 % y a los 24 meses del 77 %.

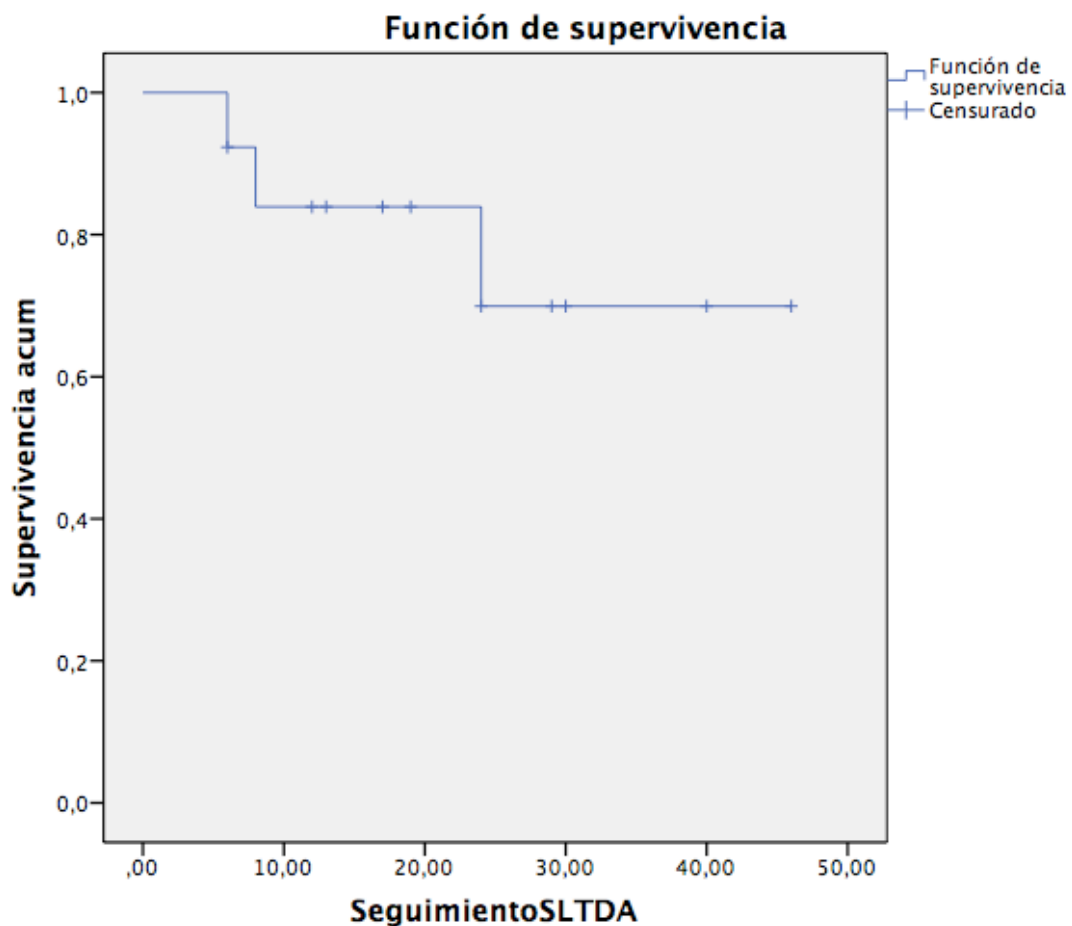


Gráfico 21: Curva de Kaplan-Meier de la SL-TDA.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

¿PORQUÉ NOS DECANTAMOS POR LA SBRT PARA TRATAR A PACIENTES OLIGOMETASTÁSICOS?

La terapia estándar del CaP metastásico ha sido, hasta hace muy poco tiempo, la TDA cuyos inicios datan del 1941 por Charles Huggins (90). No obstante, no se trata de una terapia con intención curativa sino paliativa. El estudio SWOG 9346 estimó una supervivencia de 75 meses si el PSA a los 7 meses del tratamiento con TDA era inferior a 0,2 ng/ml y de solo 13 meses si el PSA era superior a 4 ng/ml (91,121). Son bien conocidos los efectos secundarios que presenta el tratamiento hormonal. Por este motivo, no se duda de su administración en casos sintomáticos pero sí en el caso de metástasis asintomáticas. La observación clínica sigue siendo una posibilidad que el paciente debe conocer. La supervivencia tras administrar TDA depende de los niveles de PSA y en consecuencia depende de la carga metastásica. Furuya y cols. administraron TDA a 193 pacientes con CaP metastásico observando que pacientes con alto volumen de metástasis óseas fueron predictores de progresión especialmente a distancia (156). Briganti y cols. demostraron en un estudio con 703 pacientes que presentaban ganglios linfáticos positivos que los pacientes con 2 o menos ganglios positivos presentaban una SCE significativamente mayor que los pacientes con más de 2 ganglios positivos (157). Parker y cols. demostraron también que el volumen metastásico predecía la respuesta de RT al tumor primario + TDA en pacientes con CaP metastásicos de novo (158). Por lo tanto, la población con CaP metastásico es heterogénea y no todos tienen el mismo pronóstico en cuanto a tiempo de supervivencia. Singh y cols. realizaron un estudio retrospectivo para observar la evolución de los pacientes con CaP tratados con RT con intención curativa. Observaron que el 20 % desarrollaron en algún momento enfermedad metastásica. Si dividían este último grupo en pacientes con 5 o menos metástasis con otro grupo con más de 5 metástasis, evidenciaron una SG del 73 % a

los 5 años en el primer grupo frente a una SG del 45 %. A los 10 años, la SG fue del 36 % y del 18 %, respectivamente (159).

De este modo, podemos pensar que el CaP oligometastásico y polimetastásico son 2 entidades con pronósticos diferentes que podrían también presentar tratamientos distintos. El escenario actual del tratamiento del CaP metastásico es el siguiente: los pacientes con TDA desarrollan, a la larga, una resistencia siendo este tratamiento de carácter paliativo; la TDA no está exenta de efectos secundarios y los pacientes con volúmenes bajos de metástasis tienen mejor pronóstico. El concepto de oligometástasis no sólo se emplea en el CaP sino también en metástasis de tumores primarios como el cáncer colorrectal o el cáncer de pulmón. En el primero, cuando el número de metástasis es limitado, está indicada la metastectomía que aumenta la SG y la SLPC. En estos casos, se ha estudiado la SBRT como alternativa a la cirugía demostrando una SG del 75 % y una SLPC del 35 %, evitando así la comorbilidad quirúrgica (135). Existe una ventaja del tratamiento dirigido a metástasis en el CaP comparado con otro tipo de tumores y es que tenemos un marcador ultra sensible para sospechar de forma precoz la enfermedad a distancia: el PSA. Esto nos permite, solicitar de forma más precoz, pruebas diagnósticas que pueden diagnosticar la enfermedad sistémica cuando se encuentre limitada a pocas metástasis.

Nos podemos remitir a la teoría “*seed and soil*” (semilla y tierra) que sugiere que la aparición de metástasis requiere dos situaciones: células circulantes (que pueden provenir tanto del tumor primario como de otro foco metastásico establecido previamente) y un órgano con un ambiente favorable para anidarse (160). Por lo tanto, parece lógico pensar que si tratamos un posible foco de células circulantes (en este caso, un nido secundario) podamos retrasar la aparición de otras metástasis, mejorar la supervivencia o incluso remitir la enfermedad.

En la reunión de la EMUC de 2020 (*European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers*), el Dr. Steven Joniau habla de la idea de tratar todos los focos tumorales en pacientes oligometastásicos que serían nichos que podrían favorecer la aparición de nuevas metástasis (161). Y esta teoría cobraría sentido con el concepto

de “tratamiento dirigido a la metástasis” ya sea con tratamiento quirúrgico o RT. Los primeros en publicar estudios sobre el tratamiento dirigido a las metástasis en pacientes con CaP metastásico, tratando previamente el tumor primario con intención curativa, fueron dos grupos diferentes en 2008: Rinnab y cols. (162) y Schilling y cols. (163). Trataron a 15 y a 10 pacientes, respectivamente, mediante una linfadenectomía sobre los ganglios sospechosos. No obstante, su objetivo principal era evaluar la eficacia del PET/TC colina para diagnosticar metástasis y no especificaron resultados de supervivencia ni de progresión clínica o bioquímica. En el año 2012 sale a la luz el estudio de Jilg y cols. en el que tratan a 47 pacientes con CaP con metástasis ganglionares, que ya habían recibido un tratamiento del tumor primario, con una linfadenectomía de rescate. Posteriormente, alrededor de la mitad de los pacientes recibieron RT sobre el área afectada. Con un seguimiento medio de 35,5 meses, describen una respuesta bioquímica completa en 24 pacientes, seguida de una SLPB del 71,8 %. Además, describen una mediana de SLPC de 27 meses (164). Otro estudio de 2015, esta vez de la mano de Suardi y cols. tratan de una forma parecida a 59 pacientes, reportando una SLPC a los 5 y 8 años del 52 % y del 38 %, respectivamente (165).

Durante el mismo periodo de tiempo empezaron a publicarse los primeros estudios con SBRT, en vez de cirugía, para el tratamiento dirigido a las metástasis. Jereczek-Fossa y cols. publicaron en 2009, su estudio donde trataron a 14 pacientes con metástasis ganglionares remarcando que la toxicidad era mínima (137). Las series de Casamassima y cols. y Muacevic y cols. fueron las siguientes en ser publicadas en 2011 y 2013 (166,167). El primero publica una serie de 25 pacientes con oligometástasis ganglionares analizando el control local y la SG a los 3 años. El segundo se basa en pacientes con oligometástasis óseas tratando a 40 pacientes y fijándose en el control local y la evolución de los niveles de PSA. Ambos concluyen que se trata de una técnica segura, con muy buen control local y evitando o posponiendo tratamientos sistémicos a los pacientes.

Por lo tanto, nos decantamos por tratar a nuestros pacientes con SBRT porque, dada la evidencia científica publicada hasta la fecha, pensamos que era posible ofrecer a estos pacientes, un tratamiento local con la intención de conseguir

una remisión de la enfermedad. Al disponer en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia la tecnología necesaria para realizar el tratamiento con SBRT, se decidió diseñar un ensayo clínico para valorar la utilidad de esta técnica en nuestros pacientes. Se empezó el estudio en abril de 2014. Al mismo tiempo que nosotros tratábamos pacientes, otros autores publicaban sus resultados corroborando los buenos resultados. En 2015, Ost y cols. publicaron el primer meta-análisis donde reúnen los principales estudios de terapia dirigida a las metástasis: 7 estudios con linfadenectomía y 8 estudios con RT (de los cuales sólo el 55 % de los pacientes cumplían con los criterios establecidos de SBRT definidos como 4-5 Gy por fracción). Aunque destacan que se tratan de estudios heterogéneos, con diferentes pautas de TDA y RT adyuvante, sí destacan que la terapia dirigida a las metástasis presenta un buen control local, con escasa toxicidad en el caso de la RT y un control de la enfermedad en alrededor el 50 % de los pacientes en los primeros 3 años, concluyendo que se trata de una técnica prometedora (168). Los principales estudios incluidos en el meta-análisis son los descritos previamente para el tratamiento quirúrgico (trabajos de Jilg y cols. y Suardi y cols.). Los principales estudios de la SBRT se comentarán en detalle en este mismo apartado.

A medida que avanzaba el estudio, nos dábamos cuenta de que existía un control local excelente, una disminución de los niveles de PSA y una remisión de enfermedad metastásica en gran porcentaje de pacientes. Por lo tanto, seguimos realizando dicho tratamiento y analizando todos los resultados a finales de 2020.

A la hora de diseñar el estudio, tuvimos que plantearnos diferentes cuestiones:

- ¿Incluíamos tanto a paciente con oligometástasis óseas como a pacientes con oligometastásis ganglionares o viscerales?
- ¿Cuál sería el número de metástasis máximo para considerar que se trata de una enfermedad oligometastásica y por lo tanto poder ser incluido en el estudio?
- ¿Incluíamos tanto a pacientes en oligorrecurrencia como oligometastásicos?
- ¿Qué pruebas diagnósticas deberíamos utilizar? Sabiendo que en ese momento las guías recomendaban la GGO y el TC como estudio de extensión.

- ¿Debíamos iniciar una TDA concomitante?
- ¿Debíamos proponer un segundo tratamiento con SBRT en caso de recidiva bioquímica y diagnóstico de enfermedad oligometastásica de nuevo? Y si se realiza, ¿tratamos también los casos de recidiva en una zona ya tratada con SBRT (recidiva local)?

En los siguientes apartados abordaremos las diferentes preguntas apoyándose y comparándolo con los estudios publicados hasta la fecha. Compararemos a la vez nuestros resultados con la literatura existente. Finalmente, se comentará cuál es la visión de futuro en este campo.

LOCALIZACIÓN Y NÚMERO MÁXIMO DE OLIGOMETÁSTASIS

Decidimos incluir, desde el inicio, a pacientes tanto con oligometástasis óseas como ganglionares ya que existían estudios que demostraban buen control local cuando incluían solo a pacientes con afectación ósea, como el estudio de Muacevic y cols. (167), además de existir otros estudios con resultados también excelentes con pacientes con afectación solo ganglionar, como el estudio de Casamassima y cols. (166). Asimismo, en 2013 empezaron a salir a la luz estudios que combinaban ambas localizaciones, como la serie publicada por Berkovic y cols. (169).

A priori, sabíamos que la inclusión de ambas localizaciones podría influir en los resultados, ya que existía evidencia de que el pronóstico era diferente. Pond y cols. demostraron en 2014 que la afectación metastásica visceral y la afectación conjunta ósea y ganglionar presentaban peor pronóstico que los pacientes que presentaban metástasis exclusivamente óseas o pacientes con metástasis exclusivamente ganglionares (114).

Otra cuestión que debíamos decidir es el número máximo permitido. Este concepto sigue generando actualmente gran debate. Sabemos que la supervivencia de los pacientes metastásicos difiere según el número de metástasis. Así pues, Okunieff y Singh describen una SG a los 5 años de 73 % frente al 45 % entre pacientes con menos de 5 metástasis y pacientes con un mayor número (159). Esta diferencia cambia del 36 % al 18 % a los 10 años. En la ASCO de 2016, tanto el trabajo presentado por Sweeney como el presentado por Vapiwala evidenciaron que la enfermedad oligometastásica era factor de buena respuesta al tratamiento y de mayor supervivencia comparado con los pacientes con alta carga tumoral. La diferencia es que el primero se refería a enfermedad oligometastásica cuando el paciente presentaba como máximo 3 metástasis y el segundo hablaba de 5 o menos metástasis (124). Autores como Wang y cols. seguían definiendo la enfermedad oligometastásica cuando el número no era superior a 5 (125). De hecho, en la APCCC de 2017 se debatió sobre el número máximo sin llegar a un acuerdo ya que el 66 %

de los votantes pensaban que debía ser 3 como máximo, mientras que el 20 % apostaba por 5 (126).

Dado que no existía un consenso claro, nos decantamos por incluir a pacientes que presentaban hasta 5 oligometástasis. De esta forma se podría realizar un estudio comparativo de los resultados entre pacientes que tenían entre 1-3 metástasis y pacientes con 4-5 metástasis. Se resume a continuación el número máximo y la localización de las oligometástasis de los diferentes estudios publicados (166,167,169-175).

Estudios	Número máx de oligoMTS	Localización
Casamassima 2011	-	Ganglionar
Berkovic 2013	3	Ganglionar + ósea
Ahmed 2013	3	Ganglionar + ósea + visceral
Muacevic 2013	2	Ósea
Decaestecker 2014	3	Ganglionar + ósea + visceral
Ingrasso 2016	3	Ganglionar
Jerezcek-Fossa 2017	5	Ganglionar
Siva 2018	3	Ganglionar + ósea + mixta
Kneebone 2018	3	Ganglionar + ósea + mixta
Serie actual (2020)	5	Ganglionar + ósea + visceral + mixta

Tabla 19: Resumen del número de oligometástasis y de su localización de los principales estudios. (máx = máximo, oligoMTS = oligometástasis)

Analizando los diferentes estudios, observamos que somos los únicos junto a Jerezcek-Fossa y cols. que incluimos a pacientes con hasta 5 oligometástasis mientras que la mayoría se limitan a 3 o menos (173). Además, la mayoría de trabajos incluyen a pacientes solo con metástasis ganglionares o metástasis óseas exclusivas. Solo los grupos de Siva, Keebone y este trabajo incluyen a pacientes que presentan tanto metástasis ganglionares como óseas de forma sincrónica (174,175).

De hecho, Casamassima y cols. diagnosticaron a pacientes con metástasis óseas exclusivas tras realizar un PET-TC colina a todos sus pacientes con recidiva bioquímica, pero éstos no recibieron tratamiento con SBRT, limitándose únicamente a la localización ganglionar (166). De esta forma, vemos que la mayoría de estudios se limitan a 3 metástasis o menos siendo la afectación ósea concomitante con la ganglionar rara. En este trabajo, el 12,4 % de nuestra muestra presenta 4 o 5 metástasis y el 9,4 % de la muestra presenta afectación conjunta ósea y ganglionar en los pacientes sometidos a la primera SBRT. Siva y cols. sí aceptaban la enfermedad mixta aunque su representación en la muestra fue muy escasa: 1 paciente de 33 (3 %) (174). En el caso de Kneebone y cols, los pacientes con enfermedad mixta representaban el 4 % de la muestra de los 57 paciente totales (175).

En nuestro estudio inferencial, observamos que el número de oligometástasis es un factor predictor de recidiva bioquímica tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Los pacientes que recidivaron tras el primer tratamiento con SBRT presentaban una media de 2,3 oligometastásis mientras que los pacientes libres de progresión bioquímica tenían una media de 1,8 con una OR ajustada de 2,25 con un IC al 95% entre 1,10-5,05. Observamos diferencias parecidas a la hora de comparar los grupos que presentaron progresión clínica con el grupo que no la presentaron (media de 2,4 oligometástasis en el primer grupo y media de 1,8 en el segundo) aunque sin obtener, en este caso, la significación estadística (OR 1,35 con un IC al 95 % entre 0,83 y 2,2).

Ni la localización ósea exclusiva, ni la ganglionar exclusiva, ni la mixta fueron predictores de recidiva bioquímica o progresión clínica en el análisis univariante. Tampoco lo fueron la presencia de metástasis óseas exclusivas en el esqueleto axial. En lo que respecta la localización ganglionar, observamos que el 61 % de los pacientes con metástasis ganglionares que permanecieron libres de enfermedad tenían una localización exclusivamente pélvica. En cambio, sólo el 37 % de los pacientes con metástasis ganglionares que presentaron recidiva bioquímica tenían una localización exclusivamente pélvica. Se tratan de diferencias notables, que estuvieron cerca de la significación estadística aunque no la alcanzaron ($p = 0,1$).

Si analizamos los estudios publicados, Jereczek-Fossa y cols. realizaron un análisis multivariante en el que comparan los grupos con y sin progresión clínica y los grupos con y sin respuesta bioquímica tras la SBRT. Dicho estudio reúne a 94 pacientes con 124 lesiones ganglionares permitiendo hasta un máximo de 5 lesiones. Respecto al número de lesiones, no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre presentar una metástasis ganglionar o presentar más de una, ni en progresión clínica ni en respuesta bioquímica. En cambio, el grupo que presentan respuesta bioquímica y el grupo que presenta mayor supervivencia libre de progresión presentan una mayor proporción de metástasis ganglionares de localización exclusivamente pélvicas con diferencias estadísticamente significativas (173). Los grupos de Berkovic y Decaestecker estudiaron, ambos, a pacientes tanto con metástasis óseas como ganglionares (169,171). Ninguno encontró diferencias en el número de oligometástasis o en la localización ni en la SLPC ni en la SL-TDA. Si bien es cierto, que ambos sólo diferenciaron, en la estadística, la localización ósea frente a la ganglionar, sin desglosar las metástasis ganglionares entre pélvicas y extra-pélvicas como hizo Jereczek-Fossa y cols. y nuestro grupo. Kneebone y cols. realizaron el estudio entre los grupos que presentaron recidiva bioquímica y los que no recidivaron sin encontrar diferencias ni en el número de oligometástasis ni en la localización ganglionar frente a la ósea exclusiva o mixta. Tampoco estratificaron las metástasis ganglionares (175). Muacevic y cols., Ingresso y cols., Ahmed y cols. y Siva y cols. no realizaron estudio univariante ni para el número de lesiones ni para su localización (167,170,172,174).

Poniendo en común nuestros resultados con los resultados publicados, parece claro que no existen diferencias entre los pacientes que presentan metástasis exclusivamente óseas con los pacientes con metástasis exclusivamente ganglionares o con pacientes con metástasis mixtas. Por lo tanto, parece que todos los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con SBRT independientemente de la localización aunque sí que parece que existe un mayor beneficio en los pacientes con afectación ganglionar exclusivamente pélvica tal como demuestran Jereczek-Fossa y cols. (173) y nuestro grupo (aunque no alcancemos la significación si existe una aproximación y un número mayor de pacientes tratados podría ayudar a obtener

diferencias más amplias). En lo que respecta el número de lesiones, somos el único grupo que encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin recidiva bioquímica. Aunque si analizamos de forma detenida los diferentes estudios, observamos que solo el grupo de Jereczek-Fossa compara dichos grupos (173). El resto de grupos que analizan el número de oligometástasis como factor predictor lo hacen comparando los grupos según la SLPC o la SL-TDA. De todos modos, al analizar nuestros resultados, observamos que de los 22 pacientes que no presentaron recidiva bioquímica tras el primer tratamiento con SBRT, 2 de ellos tenían 4 o 5 oligometástasis (9 %) mientras que de los 42 pacientes que presentaron recidiva bioquímica, 6 tenían 4 o 5 oligometástasis (14 %) con un valor p de 0,55 comparando con los pacientes con 3 o menos oligometástasis. Parece, pues, que los pacientes con 4 o 5 lesiones pueden beneficiarse del tratamiento con SBRT de la misma manera que pacientes con 3 o menos lesiones.

En el caso de las metástasis viscerales, debíamos decidir al empezar el estudio si iban a ser tratadas. En el momento de iniciar el estudio, solo el grupo de Ahmed incluyó en su estudio a pacientes con metástasis viscerales (170). En este caso, se trataba de un solo paciente de los 21 totales, que presentaba una metástasis hepática. Obtuvieron un control local de dicha metástasis. Decidimos, por lo tanto, tratar de igual forma las metástasis viscerales en el caso de hallarse en algún paciente con enfermedad oligometastásica. Durante el primer tratamiento con SBRT, ningún paciente presentó enfermedad oligometastásica con alguna metástasis visceral. En cambio, uno de ellos sí progresó clínicamente con 2 nódulos pulmonares (lóbulo superior derecho y lóbulo inferior izquierdo) decidiendo en este caso tratarlo con SBRT y de forma concomitante con TDA. A los 8 meses de la retirada del tratamiento hormonal, el paciente presentó una progresión bioquímica con un PET/TC colina sin evidencia de enfermedad (control local de las metástasis viscerales). Posteriormente al inicio de nuestro estudio, Decaetecker y cols. publicaron su estudio con un paciente de los 50 totales que presentaba una metástasis hepática. Obtuvieron un control local del 100 % de todas las lesiones tratadas incluidas la metástasis visceral (171). Ningún otro estudio incluyó a pacientes con metástasis viscerales aunque no especifican si se trata de un criterio

de exclusión o por no presentar pacientes con dichas características. En nuestro caso, no se trataba de un criterio de exclusión y solo hallamos 2 oligometástasis viscerales (en el mismo paciente) de un total de 193 (1 %). Aunque, tanto nosotros como los grupos de Ahmed y Decaetecker presentamos una remisión de las metástasis viscerales, la evidencia es extremadamente escasa como para afirmar que la SBRT es completamente eficaz (170,171). Lo que si parece claro, es que el perfil de pacientes oligometastásicos con afectación visceral es rara, oscilando el 1 % de todos los pacientes oligometastásicos. Además, la experiencia nos hace pensar que son pacientes con pronóstico pobre y posiblemente con factores patológicos de peor pronóstico.

PET/TC COLINA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE OLIGOMETÁSTASIS

Las pruebas de imagen clásicas, ante un paciente con recidiva bioquímica tras un tratamiento radical con intención curativa, han sido el TC abdomino-pélvico y la GGO. Sin embargo, su eficacia es baja en pacientes asintomáticos. De hecho, la probabilidad de que una GGO sea positiva en pacientes con PSA inferior a 7 ng/ml es inferior al 5 % (176). Kane y cols. observaron que la media de PSA para obtener un TC positivo en pacientes con recidiva bioquímica tras PR fue de 27,4 ng/ml (177). Recordemos que la media de PSA previo a tratamiento con SBRT de nuestros pacientes fue de 3,2 ng/ml. Parece obvio, que si hubiéramos realizado el estudio con el TC y GGO como pruebas de extensión, muchas de las oligometástasis diagnosticadas hubieran pasado inadvertidas, condicionando así los resultados finales. Pero, ¿es realmente eficaz realizar el estudio de extensión con el PET/TC colina?

Von Eyben y cols. realizaron un meta-análisis con 609 pacientes donde demostraron que la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de metástasis ganglionares pélvicas era del 62 % y del 92 % respectivamente (60). Un segundo meta-análisis, esta vez valorando el PET/TC colina para búsqueda de cualquier lesión a distancia en pacientes con recurrencia bioquímica halló una sensibilidad y una especificidad de 86 % y 93 %, respectivamente (178). No obstante, la sensibilidad sigue dependiendo de los niveles y de la cinética de PSA. Castellucci y cols. realizaron un PET/TC colina a 605 pacientes con recidiva bioquímica tras PR, objetivando una positividad del 28,4 %, tasa que fue fuertemente relacionada con los niveles de PSA y de su cinética. El valor de PSA de 1,05 ng/ml fue el punto de corte que predecía una mayor positividad de la prueba diagnóstica obteniendo una tasa inferior al 20 % en los casos con PSA inferior al corte y una tasa superior al 70 % en los casos con PSA superiores a 5 ng/ml (179). De hecho, Ceci y cols. describen en su trabajo que el 46,7 % de los pacientes con recaída bioquímica tras tratamiento curativo presenta un cambio de estrategia terapéutica al realizar un PET/TC colina respecto a la práctica previa habitual (180).

En nuestro caso, disponíamos de la posibilidad de realizar PET/TC colina al inicio del estudio. Por lo tanto, decidimos estudiar a todos nuestros pacientes mediante esta técnica en lugar de los clásicos TC y GGO. A continuación resumimos las diferentes herramientas diagnósticas empleadas en los principales estudio sobre SBRT (166,167,169-175).

Casamassima 2011	25 p. con PET/TC colina (100 %)
Berkovic 2013	20 p. con GGO+ TC (83 %) y 4 p. con PET/TC colina
Ahmed 2013	7 p. con PET/TC colina (41 %), 6 p. con RMN, 1 p. con TC, 1p. con biopsia y 2 p. con RMN + PET/TC colina
Muacevic 2013	40 p. con PET/TC colina (100 %)
Decaestecker 2014	50 p. con PET/TC colina (100 %)
Ingrosso 2016	40 p. con PET/TC colina (100 %)
Jereczek-Fossa 2017	90 p. con PET/TC colina (96 %), 3 p. con RMN y 1 p. con TC
Siva 2018	33 p. GGO + TC y posteriormente PET/TC NaF (100 %)
Kneebone 2018	57 p. con PET/TC PSMA (100 %)
Serie actual (2020)	64 p. con PET/TC colina (100 %)

Tabla 20: Resumen de las pruebas de imagen para diagnosticar enfermedad a distancia de los principales estudios. (p. = pacientes)

Si nos fijamos en los estudios publicados, la tendencia inicial fue realizar el diagnóstico de enfermedad sistémica con las pruebas tradicionales. Si bien es cierto que Casamassima y cols. ya empezaron a utilizar el PET/TC colina en 2011 (166), Berkovic y cols. y Ahmed y cols. realizaron la mayor parte de sus diagnósticos con TC, GGO o RMN (169,170). Posteriormente, tras salir a la luz las publicaciones comentadas anteriormente que evidencian el aumento de sensibilidad con el PET/TC colina, la tendencia cambia. Siva y cols. van más allá y realizaron, a todos su pacientes, primero un TC + GGO y posteriormente un NaF PET/TC. En esta última, evidencian 14 metástasis que no se habían visto previamente con el TC y la GGO, demostrando así la tasa de falsos negativos que pueden ofrecer estas pruebas

diagnósticas (174). Muacevic y cols., Decaetecker y cols. e Ingrosso y cols. realizaron el diagnóstico de todos los pacientes con PET/TC colina, al igual que hicimos nosotros (167,171,172). Jereczek-Fossa y cols. diagnosticaron a 90 de sus 94 pacientes con la misma técnica (173). Por lo tanto, la mayoría de estudios, sobretudo los recientes, son homogéneos en lo que a la prueba diagnóstica se refiere. Sin embargo, Kneebone y cols. son los primeros en cambiar la forma de buscar enfermedad a distancia utilizando por primera vez el PET/TC PSMA para hallar a pacientes candidatos a SBRT (175).

Analizando la literatura publicada sobre el uso del PET/TC PSMA en pacientes con recurrencia bioquímica tras tratamiento primario con intención curativa, parece que la sensibilidad es mayor comparada con el PET/TC colina, sobretudo en pacientes con PSA inferiores a 1 ng/ml. Morigi y cols. demostraron una tasa de detección del 50 % para PET/TC PSMA frente a un 12,5 % para PET/TC colina cuando el PSA era inferior a 0,5 ng/ml (181). Del mismo modo, Afshar-Oromieh y cols. detectaron en su estudio 78 lesiones con PET/TC PSMA en 32 pacientes mientras que el PET/TC colina detectó 56 lesiones en 26 pacientes. Además, todas las lesiones detectadas con el PET/TC colina, también fueran detectadas con el PET/TC PSMA (182). Otros estudios compararon el PET/TC PSMA con las pruebas diagnósticas tradicionales: la GGO y el TC. El estudio australiano, dirigido por Hofman, aleatorizó a 339 pacientes con CaP de alto riesgo en 2 grupos: en un grupo se realizó un estudio de extensión con PET/TC PSMA y en el otro grupo con GGO y TC. Describen una precisión del PET/TC PSMA de un 27 % mayor que las pruebas convencionales con diferencias notables en la sensibilidad (38 % frente al 85 %) (183).

Pese a que se tratan de estudios retrospectivos, parece obvio que la búsqueda de enfermedad a distancia mediante PET/TC PSMA confiere ventajas en forma de aumento de sensibilidad. Este podría ser un sesgo que presenta nuestro estudio. ¿Cuántas metástasis no hemos podido detectar con el PET/TC colina que sí podríamos haber detectado con el PET/TC PSMA? ¿Existirían así pacientes con más de 5 oligometástasis que no hubieran participado en el estudio? ¿Podría ser que

gran parte de pacientes que presentan recidiva clínica no sean realmente una recidiva sino una metástasis que no se observó en el primer PET/TC colina? Son preguntas que de momento no podemos responder ya que solo existe un estudio que utiliza el PET/TC PSMA para el tratamiento de la enfermedad sistémica con SBRT. De todas formas, nuestros resultados no difieren en exceso respecto a los de Jereczek-Fossa y cols., que con un seguimiento medio de 18,5 meses presentan un 34 % de pacientes libres de enfermedad mientras que nosotros con un seguimiento medio de un poco más del doble obtenemos más de un tercio de los pacientes sin evidencia de progresión bioquímica (173). Si bien es cierto que la forma de diagnosticar a estos pacientes es un concepto que debemos tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados ya que podrían ser incluso mejores. En nuestro centro, no se dispuso de PET/TC PSMA hasta mediados de 2020, momento en el que el estudio estaba finalizando. Parece claro, que el diagnóstico debería realizarse con dicha prueba que es la que actualmente ofrece más sensibilidad. Debemos estar atentos, en un futuro, sobre los recientes estudios de la RMN de cuerpo entero que podría ofrecer aún más sensibilidad y en consecuencia, mejores resultados del tratamiento con SBRT. De hecho, Tombal y cols. reportan valores de sensibilidad y especificidad de entre el 98-100 % para metástasis óseas y una sensibilidad del 77-82 % y una especificidad del 96-98 % para el diagnóstico de adenopatías (184). Como conclusión, podemos decir que existe clara evidencia que apoya que debemos prescindir de las pruebas diagnósticas convencionales (GGO y TC) para el estudio de extensión de los pacientes con CaP para incluir el PET/TC, habiéndose demostrado un beneficio en el caso de utilizar el PSMA como trazador, tal como demuestra el trabajo australiano realizado por Hofman y cols (183). En nuestro caso, utilizamos el PET/TC colina, prueba diagnóstica que había ofrecido mayor sensibilidad y especificidad en el momento de la realización del estudio.

ADMINISTRACIÓN DE TDA CONCOMITANTE A LA SBRT

El tratamiento del CaP metastásico ha sido clásicamente la TDA. A partir de 2015, aparecieron estudios como CHAARTED y STAMPEDE que añadieron tratamiento quimioterápico a la TDA en estos pacientes para estudiar su beneficio. Posteriormente se iniciaron nuevos estudios con las superhormonas. Por lo tanto, en 2014 cuando empezamos el estudio, el único tratamiento para este tipo de pacientes era la TDA. Los trabajos publicados hasta la fecha presentaban manejos dispares en lo que el tratamiento con TDA se refiere. Resumimos en la tabla 21 las diferentes pautas de TDA de los principales estudios sobre tratamiento con SBRT en pacientes oligometastásicos (166,167,169-175).

Estudios	Administración de TDA
Casamassima 2011	Sin TDA (100%)
Berkovic 2013	24 p. TDA con 1 sola dosis mensual (100 %)
Ahmed 2013	15 p. con TDA (88 %)
Muacevic 2013	9 p. QT (22 %) y 5 p con TDA (13 %)
Decaestecker 2014	35 p. TDA con 1 sola dosis mensual (70 %), 15 p. sin TDA
Ingrosso 2016	19 p. TDA (48 %)
Jereczek-Fossa 2017	34 p. TDA (36 %)
Siva 2018	11 p. TDA (33 %)
Kneebone 2018	Sin TDA (100 %)
Serie actual (2020)	51 p. TDA (80 %)

Tabla 21: Resumen del tratamiento con TDA concomitante a la SBRT de los principales estudios. (p. =pacientes, QT = quimioterapia).

Fijémonos primero en los estudios que se publicaron previamente al inicio del nuestro. Berkovic y cols. tratan a 24 pacientes con SBRT de los cuales el 100 % tenía niveles previos de testosterona en rango de la normalidad. De forma concomitante, trataron a todos los pacientes con una sola dosis de agonista de LHRH

de 1 mes de duración (169). Ahmed y cols. trataron a 15 de los 17 pacientes con TDA sin especificar el tiempo. De estos, 11 pacientes eran ya CPRC. Dada la escasa muestra del estudio y la poca representación de pacientes sin TDA (solo 2 pacientes) no realizaron una comparación entre grupos con y sin TDA (170). Muacevic y cols. estudiaron un grupo aun más heterogéneo. Además de los 5 pacientes que fueron tratados con TDA (13 %), otros 9 fueron tratados con quimioterapia concomitante (22 %). Tampoco compararon los resultados estratificados por grupos (167). Por lo tanto, en 2014 cuando iniciamos el estudio, no existía evidencia que apoyara el tratamiento de SBRT con o sin TDA concomitante. Sin un criterio claro, dejamos la decisión a juicio del facultativo que siguió al paciente hasta entonces, estableciendo un mínimo de 6 meses en el caso de decidir tratar con TDA.

Al final del seguimiento, tratamos a 51 pacientes con TDA concomitante (80 %) en el primer tratamiento con SBRT. De estos 51 pacientes, la mayoría fueron tratados con TDA durante 12 meses (66 %), mientras que 10 pacientes (20 %) fueron tratado durante 6 meses. 3 pacientes fueron tratados durante 18 meses, otros 3 pacientes durante 24 meses y 1 paciente no llegó a retirarse la TDA al presentar criterios de CPRC durante el primer año de tratamiento. La media fue de 12,1 meses. De los 13 pacientes que no fueron sometidos a TDA concomitante, el 69 % presentaron un descenso de PSA superior al 50 % y el 15 % permanecieron con PSA entre -10 y 10 % del basal. Los 51 pacientes tratados con TDA tuvieron todos un descenso de PSA superior al 50 %, atribuido, en parte, al tratamiento hormonal. El seguimiento posterior con PSA durante al menos el primer año (en la mayoría de pacientes) puede verse afectado por el tratamiento hormonal. La ventaja de este estudio, es que presenta un seguimiento muy largo, con una media superior a 40 meses, que nos permite tener un buen seguimiento del PSA tras retirar el tratamiento hormonal. Al realizar el estudio univariante y multivariante comparando los dos grupos no observamos diferencias estadísticamente significativas ni en la progresión bioquímica, ni en la progresión clínica ni en la resistencia a la castración. La duración del tratamiento hormonal tampoco influyó en la progresión.

Si revisamos con detalle la literatura de 2014 hacia adelante, observamos que Decaetecker y cols. administraron a todos sus pacientes una inyección de análogo de

LHRH de 1 mes de duración hasta 2012, representando un 70 % de la muestra final. A partir de entonces, cambiaron la forma de actuar y ningún paciente recibió TDA (171). Kneebone y cols. no administraron a ninguno de sus pacientes tratamiento hormonal. Inghoso y cols. Presenta, en su estudio, casi la mitad de los pacientes con TDA concomitante sin especificar el tiempo de duración. De los 21 pacientes sin tratamiento hormonal, 16 pacientes permanecen sin TDA al final del seguimiento con una SL-TDA de 13,5 meses. Compararon la progresión bioquímica entre los 2 grupos (el grupo que recibió TDA y el grupo que no la recibió) sin encontrar diferencias en la SLPB (172). Por su parte, Jereczek-Fossa y cols. trataron a 34 de sus 94 pacientes con TDA de los cuales 13 presentaron una duración inferior a 13 meses y 21 pacientes tuvieron una duración superior a 12 meses (173). En este caso, también se realizó un estudio univariante en el que no se encontró diferencias entre pacientes con y sin TDA ni en la respuesta bioquímica ni en la SLPB. Siva y cols. trataron a 11 de sus 33 pacientes con TDA concomitante durante la SBRT siendo 6 de ellos CPRC. De todos los castrados, 5 fueron tratados durante 2-5 meses, 3 pacientes durante 9-12 meses y 3 pacientes durante al menos 2 años. En este caso, no se compararon los grupos (174).

En resumen, solo el equipo de Jereczek-Fossa y cols. (173), Inghoso y cols. (172) y nosotros buscamos diferencias entre los pacientes que recibieron TDA y los que no la recibieron. Todos coincidimos en que no existen diferencias ni en el hecho de recibirla ni en la duración del tratamiento. Realizando el mismo estudio, sin tener en cuenta a los 7 pacientes que recibieron TDA durante un periodo de más de 12 meses (hecho que nos podría hacer pensar que se tratan de pacientes de características diferentes), tampoco encontramos diferencias ni en la progresión bioquímica ($p = 0,45$) ni en la progresión clínica ($p = 0,06$) ni en la proporción de pacientes CPRC al final del seguimiento ($p = 0,26$). Más adelante, en el mismo apartado de discusión, analizaremos posibles diferencias entre resultados de supervivencia de los diferentes estudios para ver posteriormente si pueden atribuirse a la ausencia de tratamiento. Parece pues, que el tratamiento concomitante con TDA no aportaría ventajas. Al contrario, el hecho de no tratar a estos pacientes podría generar el beneficio de retrasar un tratamiento no exento de

efectos secundarios. De hecho, los estudios que decidieron no tratar a los pacientes con TDA tienen la mayoría como objetivo primario o secundario el cálculo de SL-TDA que se traduciría en el tiempo que el paciente ha podido retrasar el tratamiento hormonal. La otra ventaja de no administrar tratamiento hormonal es valorar la respuesta bioquímica realmente atribuida al tratamiento con SBRT y determinar con exactitud la SLPB sin tener que esperar el tiempo de recuperación de los niveles de testosterona tras el tratamiento hormonal tal como hacen Ingrosso y cols. (172) o Jereczek-Fossa y cols. (173). No obstante, no dejan de tratarse de estudios descriptivos. Para asegurar dicha conjetura, sería necesario realizar un ensayo clínico que tratara a pacientes con CaP oligometastático de forma homogénea donde la única diferencia entre grupos fuera la administración o la ausencia de tratamiento hormonal.

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS CON LA LITERATURA

Características de los pacientes previas al tratamiento con SBRT

	Edad	PSA Dx	TR	Vol. Prost.	Riesgo	GS	Tto 1º	PSA SBRT	Tiempo Dx-SBRT
Casamassi ma 2011	68	9,2	-	-	-	8,5	20 % PR 20 % RT 60 % PR +RT	5,7	36,7
Berkovic 2013	67 (SBRT)	36,5	-	-	4 % BR 29 % RI 67 % AR	7	17 % PR 67 % PR + RT 12 % RT 4 % RT + PR	6,6	40
Ahmed 2013	65 (SBRT)	-	-	-	-	7	88 % PR 12 % RT	5,7*	50,4
Muacevic 2013	66	-	-	-	-	-	-	5,4	-
Decaestec ker 2014	59 (Dx)	10,4	-	-	2 % BR 32 % RI 38 % AR 28 % MAR	-	12 % PR 72 % PR + RT 4 % RT	5,1	57,6
Ingrosso 2016	74 (SBRT)	-	-	-	13 % BR 15 % RI 72 % AR	7	25 % PR 28 % RT 42 % PR + RT 5 % BT	4,2	37,4
Jereczek-Fossa 2017	69,7 (SBRT)	9,8	-	-	-	7	41 % PR 36 % PR + RT 20 % RT 2 % BT	3,5	61
Siva 2018	70	-	-	-	-	7	9 % PR 45 % PR + RT 46 % RT	6,4	2,9
Kneebone 2018	64* (Dx)	9,6	-	-	-	7	37 % PR 53 % PR + RT 10 % RT	2,1*	67*
Serie actual (2020)	64 (Dx)	10	64 % pat.	29	7 % BR 35 % RI 31 % AR 11 % MAR 5 % N1 8 % M1	6	5 % PR 38 % PR + RT 50 % RT 7 % RT + SBRT	4	52

Tabla 22: Resumen de las características basales de los pacientes previo al tratamiento con SBRT de los principales estudios. (*Media en vez de mediana, pat = Patológico, BR = Bajo riesgo, RI= riesgo intermedio, AR = Alto riesgo, MAR = muy alto riesgo, LA = Localmente avanzado, Dx = Diagnóstico, vol = Volumen, prost = Prostático, tto = tratamiento.)

Si analizamos los principales artículos descriptivos sobre el tratamiento de la enfermedad oligometastásica de CaP con SBRT observamos que el rango de edad se mueve entre 59-74 años. Es cierto que algunos artículos toman como referencia la edad al diagnóstico de CaP y otros, la edad de los pacientes en el momento del tratamiento con SBRT. En nuestro caso, tomamos como referencia el diagnóstico y tenemos una mediana de edad de 64 años. El PSA al diagnóstico es un parámetro que no especifican todos los artículos. Es el caso de los equipos de Ahmed, Ingrosso y Siva (170,172,174). El resto de trabajos presentan niveles de PSA entre 9,6-36,5. En este trabajo presentamos una mediana de PSA al diagnóstico de 10 ng/ml, muy similar a la mayoría de estudios. En lo que respecta el volumen prostático y el tacto rectal, somos el único grupo que los describimos presentando una mediana de volumen prostático de 29 cc y un porcentaje de tactos rectales patológicos en el momento de la BP positiva del 64 %. La mayoría de estudios realiza una descripción del GS de los pacientes (excepto Decaetecker y cols. (171)) presentando todos una mediana de 7. En nuestro caso, la mediana de GS en la biopsia de próstata es de 6. No obstante, de los 27 pacientes tratados con PR, en los que disponemos de la verdadera anatomía patológica, obtenemos una mediana de 7. Si nos fijamos en el tratamiento primario, vemos que todos los estudios tratan a pacientes con oligorreurrencia siendo todos ellos muy heterogéneos. Así pues, la tasa de PR sin RT varía entre el 9-88 %, la tasa PR + RT varía entre el 28-72 % y la tasa de RT entre el 4-46 %. Pocos de ellos, tratan a pacientes que fueron tratados de inicio con BT con tasas entre el 2-5 %. Nosotros, en cambio, tratamos también a 5 pacientes oligometastásicos (de novo) que recibieron RT y posteriormente SBRT. En nuestra serie, la tasa de PR sin RT es ligeramente inferior (5 %) y la tasa de RT ligeramente superior (50 %). Todos los artículos describen los niveles de PSA en el momento del tratamiento con SBRT siendo éstos entre 2,12-6,6 ng/ml. Nuestra serie presenta una mediana de 4. Finalmente, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de CaP y el tratamiento con SBRT varía entre 2,9-67 meses. En nuestro caso, presentamos una mediana de 52 meses. En esta comparación destaca el trabajo del grupo de Muacevic que no describe ni el PSA al diagnóstico, ni el GS, ni el tratamiento

primario ni el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la SBRT (167). El resto de trabajos sí lo describen y observamos que se tratan de resultados heterogéneos en lo que respecta el tratamiento primario y el tiempo entre el diagnóstico y la SBRT. Los niveles de PSA en el momento del tratamiento de las oligometástasis, la edad y el GS son, en cambio, características bastante similares entre estudio. El PSA al diagnóstico del CaP es un valor que recogen poco más de la mitad de los estudios.

En resumen, comparando la características basales de nuestros pacientes con el resto de trabajos observamos que son comparables con la excepción que nuestra mediana de GS es inferior al resto y que nosotros tratamos a más pacientes con RT en vez de PR.

Todos los trabajos, excepto los de los grupos de Ahmed, Muacevic y Siva, realizaron estudios univariantes para buscar diferencias entre grupos según las características (167,170,174). Llama la atención los resultados dispares del resto. Jereczek-Fossa y cols. son los únicos que encontraron diferencias significativas en la respuesta bioquímica y en la SLPC entre pacientes con diferentes edades (173). Así pues, pacientes mayores de 75 años presentaban mejor respuesta bioquímica y mayor SLPC. En cambio, ningún otro grupo describe mejores o peores resultados según la edad de los pacientes. Nosotros tampoco encontramos diferencias. Acerca del GS, tanto el equipo de Berkovic como el de Ingrassio encontraron diferencias en sus análisis (169,172). El primero describe que el GS fue predictor de administrar TDA (aunque no fue predictor de mejor SLPC) y el segundo asegura que el GS se correlaciona en su muestra con la SLPB. El resto de grupos, no describen el GS como factor predictor. Sólo los estudios de Berkovic y cols., Decaestecker y cols., Ingrassio y cols. y este trabajo describen las características de los pacientes por grupos riesgo. En general, predominan los pacientes con grupos de alto o muy alto riesgo. En nuestro caso, el 31 % de los pacientes eran de alto riesgo y el 11 % de muy alto riesgo, según la clasificación de la NCCN. Se tratan de datos similares a los de Decaestecker y cols. Ingrassio y cols. presentan una serie con una gran proporción de pacientes de alto riesgo pero ningún paciente de riesgo superior. Berkovic y cols, sin embargo, difieren en la clasificación pronóstica y utilizan la clasificación d'Amico. Al analizar nuestros resultados por grupos de riesgo, no hallamos diferencias ni en la

recidiva bioquímica, ni en la recidiva clínica ni en la progresión a CPRC según los diferentes grupos. En cuanto al tratamiento primario, sólo Jereczek-Fossa y cols. describen una mejoría en la respuesta bioquímica en los pacientes que no fueron tratados con RT, resultado que no se plasmó en la SLPC (173). Kneebone y cols. observaron diferencias en cuanto al PSA en el momento de la SBRT obteniendo una mejor SLPB los pacientes que tenían niveles inferiores a 2 ng/ml comparado con los pacientes que presentaban valores superiores. Este resultado concuerda con la descripción de Jereczek-Fossa y cols. que observan una mejor respuesta bioquímica en pacientes con niveles de PSA más bajos en el momento de la SBRT (173). El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento es la única característica que ningún grupo describe ser predictor de resultados. En nuestro análisis univariante, sobre las características comentadas en este apartado, sólo hallamos diferencias en el PSA al diagnóstico y en el PSA en el momento de la SBRT. De esta manera, los pacientes libres de progresión al final del seguimiento presentaron una media de PSA al diagnóstico de 10,7 ng/ml y una media de PSA previo a la SBRT de 1,7 ng/ml mientras que los pacientes que recidivaron bioquímicamente presentaron niveles medios de PSA en la BP de 20,5 ng/ml y niveles medios de PSA de 4 ng/ml en el tratamiento de las oligometástasis ($p = 0,02$ y $p = 0,017$, respectivamente). El PSA al diagnóstico también difirió entre los grupos con y sin progresión clínica obteniendo una media de 12,3 ng/ml los que permanecieron libres y una media de 20,8 ng/ml los que progresaron ($p < 0,001$). El PSA previo a la SBRT no difirió de forma significativa entre estos grupos. En cambio, sí presentó diferencias entre el grupo que permaneció hormonosensible al final del seguimiento comparado con el grupo CPRC con una media de 2,9 ng/ml en el primero y una media de 4 en el segundo ($p = 0,03$). No obstante, ninguno de estos factores fueron predictores en el análisis multivariante pudiendo, por lo tanto, ser considerados factores de confusión. Sabemos también que el riesgo de muerte por CaP difiere en función del tiempo de duplicación de PSA calculándose un riesgo del 50 % a los 5 años tras la recaída en pacientes con tiempo de duplicación inferior a 12 meses y del 10 % en pacientes con tiempo de duplicación superior a 12 meses (185). Pensamos pues, que estratificando a los pacientes en un grupo con tiempo de duplicación de PSA, en el momento del diagnóstico de las oligometástasis, inferior a 6 meses y otro grupo con

un tiempo de duplicación superior a 6 meses, encontraríamos diferencias en cuanto a los resultados de supervivencia. No obstante, observamos que entre los 2 grupos no hubieron diferencias ni en la SLPB, ni en la SLPC ni en la proporción de CPRC. De hecho, el estudio de Kneebone y cols. presentan los mismos hallazgos al estratificar a los pacientes de la misma manera y estudiando la relación con la SLPB (175)

Por lo tanto, no existe clara evidencia de que ningún factor comentado en este apartado sea predictor de respuesta al tratamiento. El único que coincide como independiente entre todos los trabajos es el tiempo transcurrido entre diagnóstico y tratamiento. Todos los demás factores han sido descritos por algún trabajo como predictor de respuesta, con excepción del volumen prostático y del TR que sólo nosotros hemos evaluado pero no presentaron diferencias entre grupos de respuestas. No obstante, sólo el PSA previo a la SBRT y el GS coincide entre trabajos. En nuestro caso, sólo coincidimos con el resto de la literatura con el PSA previo a la SBRT, en el análisis univariante, al igual que Jereczek-Fossa y cols. (173) y Keebone y cols (175). Aunque en nuestro caso, parece tratarse de un factor de confusión.

Resultados descriptivos y de supervivencia

Los principales estudios que evalúan los resultados del tratamiento con SBRT en el paciente con CaP oligometástasico suelen tener objetivos en común: control local, SL-TDA, SLPB, SLPC y toxicidad. Resumimos en las tabla 23-26, los resultados de las características y los resultados de los diferentes trabajos.

Estudios	N	Seguimiento medio	Tipo estudio
Casamassima 2011	25	29	R
Berkovic 2013	24	24	R
Ahmed 2013	17	6	R
Muacevic 2013	40	14	P
Decaestecker 2014	50	24	R
Ingrosso 2016	40	24	R
Jerezek-Fossa 2017	94	18,5	P
Siva 2018	33	-	P
Kneebone 2018	57	16	P
Serie actual (2020)	64	41	R

Tabla 23: Características de los estudios principales sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP. (N = número de pacientes incluidos, R = retrospectivo, P = prospectivo)

Estudios	Toxicidad
Casamassima 2011	Ninguna mayor a G.1
Berkovic 2013	Aguda: 14 % G.2 Tardía: 9 % G.2
Ahmed 2013	Aguda: 12 % G.2
Muacevic 2013	5 p. con náuseas leves 1 p. con compresión medular 1 p. con fractura silente de costilla
Decaestecker 2014	14 % G.1 6 % G.2
Ingrosso 2016	Aguda: 3 % G.2 Tardía: 3 % G.3
Jerezek-Fossa 2017	Aguda: 7 % G.1 y 1 % G.2 Tardía: 2 % G.1 y 3 % G.2
Siva 2018	48 % G.1 15 % G.2 3 % G.3
Kneebone 2018	Aguda: 7 % G.1 y 2 % G.2 Tardía: 9 % G.1
Serie actual (2020)	Aguda: 11 % G.1 y 2 % G.2 Tardía: 5 % G.1

Tabla 24: Toxicidad descrita por los estudios principales sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP. (G = grado, p. = pacientes)

Estudios	Supervivencia	SL-TDA	SLPB	SLPC
Casamassima 2011	Media	-	-	-
	A los 12 meses	-	-	80 %
	A los 24 meses	-	-	50 %
Berkovic 2013	Media	38 meses	-	18 meses
	A los 12 meses	82 %	-	72 %
	A los 24 meses	54 %	-	42 %
Ahmed 2013	Media	-	-	-
	A los 12 meses	-	-	74 %
	A los 24 meses	-	-	40 %
Muacevic 2013	Media	-	-	-
	A los 12 meses	-	-	-
	A los 24 meses	-	-	-
Decaestecker 2014	Media	25 meses	-	19 meses
	A los 12 meses	82 %	-	64 %
	A los 24 meses	60 %	-	35 %
Ingrosso 2016	Media	13 meses	24 meses	-
	A los 12 meses	-	-	-
	A los 24 meses	40 %	44 %	-
Jereczek-Fossa 2017	Media	7 meses	-	8 meses
	A los 12 meses	-	-	-
	A los 24 meses	-	-	30 %
Siva 2018	Media	-	-	-
	A los 12 meses	-	-	58 %
	A los 24 meses	48 %	-	39 %
Kneebone 2018	Media	-	11 meses	-
	A los 12 meses	-	46 %	-
	A los 24 meses	-	16 %	-
Serie actual (2020)	Media	37 meses	28 meses	35 meses
	A los 12 meses	84 %	84 %	91 %
	A los 24 meses	77 %	61 %	68 %
	A los 36 meses	70 %	40 %	50 %

Tabla 25: Resumen de resultados de supervivencia de los estudios principales sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP.

Estudios	CL	Otras medidas de resultados
Casamassima 2011	100 %	-
Berkovic 2013	100 %	4 p. sin enfermedad 20 p. con recaída (11 oligoMTS)
Ahmed 2013	100 %	SCE del 100 % a los 6 y 12 meses
Muacevic 2013	95 %	Mediana de SG no alcanzada
Decaestecker 2014	100 %	18 p. sin enfermedad 32 p. con recaída (24 oligoMTS)
Ingrosso 2016	98 %	20 p. sin enfermedad 18 p. con recaída 2 p. fallecidos
Jereczek-Fossa 2017	90,3 %	32 p. sin enfermedad 60 p. con recaída 2 p. fallecidos
Siva 2018	94 %	11 p. sin enfermedad 22 p. con recaída
Kneebone 2018	100 %	70 % respuesta BQ (14 % completa)
Serie actual (2020)	93 %	SLRC media: 60 meses SLRC a los 12 meses: 98 % SLRC a los 36 meses: 69 % Mediana SG no alcanzada SG a los 12 y 24 meses del 100 %

Tabla 26: Resumen del control local y otros resultados de los estudios principales sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP. (CL = control local, p. = pacientes, oligoMTS = oligometastásicos, BQ = bioquímica)

De los 9 principales estudios observacionales publicados sobre el tratamiento de la SBRT en el CaP, vemos que 5 presentan un carácter retrospectivo mientras que 4 de ellos son prospectivos. Los pacientes implicados varían entre 17 (Ahmed y cols. (170)) y 94 (Jereczek-Fossa y cols. (173)) habiendo solo tres con un número mayor a 40 pacientes. El seguimiento medio oscila entre 6 meses (Ahmed y cols. (170)) y 24 meses (Berkovic y cols, Decaestecker y cols, e Ingrosso y cols. (169,171,172)). En este trabajo, presentamos un estudio retrospectivo con 64 pacientes y con un seguimiento medio de 41 meses. Por lo tanto, se trata del segundo estudio observacional con más pacientes y el estudio que presenta un mayor seguimiento casi doblando a los estudios con mayor seguimiento.

Fijémonos ahora en los resultados de los diferentes estudios. Todos en ellos tienen en común la objeción del control local tras el tratamiento con SBRT y la

toxicidad presentada. El primero es medido con pruebas diagnósticas realizada de forma periódica a todos los pacientes (Ahmed y cols. (170)) o, como en el caso de la mayoría, realizando la prueba diagnóstica sólo si existe un aumento del PSA de control (Ingrosso, Decaestecker, Jereczek-Fossa, Kneebone y Berkovic (169,171-173,175)). Nosotros decidimos emplear el mismo criterio que estos últimos trabajos y solo solicitar un nuevo PET/TC colina si existía progresión bioquímica. Los diferentes estudios observacionales describen tasas de control local excelentes que oscilan entre el 90 y el 100 %. En nuestro caso, del total de 193 oligometastasis tratadas solo tuvimos 14 recidivas locales, por lo que nuestro control local fue del 93 %, resultado acorde con el resto de la literatura.

La toxicidad es medida según sistemas definidos. Ahmed, Decaestecker, Kneebone y Siva utilizan el sistema estadounidense: la *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (170,171,174,175). En cambio, Ingrosso utiliza la clasificación europea: criterios RTOG/EORTC (172). Ambas clasifican las toxicidades según si son agudas o tardías además de los grados de severidad. Berkovic y Jereczek-Fossa clasifican también las toxicidades por momento de aparición y severidad pero no especifican qué sistema emplean (169,173). Muacevic en cambio, describe solo las diferentes toxicidades que presentan los pacientes de forma individual y por órganos sin clasificarlas por grados (167). En nuestro centro, se utiliza, por protocolo, la clasificación de la RTOG/EORTC. Describimos una escasa toxicidad, tras el tratamiento con SBRT. La mayoría de ellas, se tratan de pacientes que experimentaron toxicidad aguda genito-urinarias grado grado 1 (11 % de los pacientes), con fácil resolución. Solo un paciente presentó una toxicidad genito-urinario grado 2 y otro paciente una toxicidad gastro-intestinal grado 2, en forma de disfagia. Como complicaciones tardías, sólo el 4,7 % de nuestros pacientes las experimentó, siendo todas de grado 1. Se tratan de resultados comparables con el resto de la literatura. Impresiona que muy pocos pacientes presentan toxicidades mayores a grado 2. Solo los grupos de Ingrosso y Siva describen un 3 % de toxicidad grado 3 de forma tardía (172,174) y ningún grupo describe una toxicidad aguda mayor a grado 2.

Analizando los pacientes que se encuentran libres de enfermedad al final del seguimiento, observamos que la mayoría de estudios describen cifras de entre 17 % (Berkovic (169)) y 50 % (Ingrosso (172)). En nuestro caso, el 40 % estaban libres de progresión bioquímica de los cuales 3 persistían con tratamiento hormonal. De estos, el 58 % presentaban cifras de PSA inferiores a 0,2 ng/ml, al final del seguimiento (23 % del total de los pacientes).

Sobre los análisis de supervivencia, los diferentes artículos varían en su forma de estudiarla. La mayoría emplean la SL-TDA, la SLPB y la SPLC.

5 estudios describen la SL-TDA como uno de sus objetivos. El motivo es averiguar cuanto tiempo podrían retrasar un tratamiento no exento de efectos secundarios. La SL-TDA media varía entre 7 y 38 meses con una SL-TDA al año de 82 % en los trabajos de Ingrosso y Decaestecker (171,172) y una SL-TDA a los 2 años del 48 % en el trabajo de Siva (174). Las diferencias en los resultados pueden ser debidas a diferentes criterios de administración de TDA entre los diferentes estudios. Decaetecker y cols. administraban tratamiento hormonal cuando detectaban más de 3 metástasis durante el seguimiento independientemente de los niveles de PSA y de los síntomas de los pacientes (171). Berkovic añade, a este criterio, a pacientes que presenten niveles de PSA superiores a 50 ng/ml en ausencia de metástasis en las pruebas de imagen (169). Al contrario, Jereczek-Fossa y cols, el grupo que presenta una media de SL-TDA más baja, presenta unos criterios más laxos (173). En este caso, administran TDA a todos los pacientes que presenta niveles de PSA superiores al 10 % del valor previo al tratamiento con SBRT y mantengan una tendencia ascendente en un segundo valor, entre un mes y un mes y medio después. Así pues, vemos que existe efectivamente un retraso en la administración del tratamiento hormonal que puede beneficiar a los pacientes ahorrándoles posibles efectos secundarios. No obstante, no queda claro cual es el tiempo real de dicho retraso pues los valores entre estudios son difícilmente comparables dados los criterios heterogéneos entre ellos. Además, pese a que parece claro que podemos retrasar posibles efectos secundarios, estos valores no se traducen en beneficio en cuanto a supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global. Asimismo, estudios que traten a sus pacientes con TDA concomitante a la SBRT no podrá utilizar la SL-TDA como objetivo

como es el caso de casi la mitad de los pacientes del grupo de Jereczek-Fossa (173). En nuestro caso, la mayoría de los pacientes también fueron tratados de forma concomitante con TDA. Para los 13 pacientes que no recibieron tratamiento hormonal, decidimos utilizar un criterio similar que el grupo de Berkovic pero adaptando nuestro concepto de oligometástasis (169): administrar TDA cuando los niveles de PSA fueran superiores a 50 ng/ml o al diagnosticar más de 5 metástasis. Obtuvimos una media de SL-TDA de 36,7 meses donde el 84 % permaneció libre de TDA a los 12 meses. Se trata de una muestra muy pequeña que presenta un seguimiento inferior al resto del estudio ya que hubieron pacientes que recibieron TDA concomitante a un segundo tratamiento con SBRT. No obstante, los valores obtenidos están acordes a la literatura existente.

Todos los estudios realizaron un seguimiento posterior tras el tratamiento con SBRT con determinaciones periódicas de PSA. Alguno de ellos tenían como objetivo hallar una recidiva bioquímica para solicitar una prueba de imagen y así diagnosticar una recidiva local o una nueva metástasis. De esta forma, no se solicitaba de forma rutinaria la prueba de imagen para buscar enfermedad a distancia. Otros en cambio, se interesaban en la respuesta bioquímica del PSA tras el tratamiento y en la SLPB. Es el caso de los trabajos de Ingrosso y cols. y Kneebone y cols. (172,175). En el primero, describen una mediana de SLPB de 24 meses con una SLPB a los 2 años del 44 %. En el segundo, la mediana de SLPB es de 11 meses con una SLPB al año del 46 % y a los 2 años del 16 %. Se tratan de valores dispares con difícil interpretación debido a que no existen más artículos que describan la evolución bioquímica del PSA. Además, el concepto de recidiva bioquímica tras el tratamiento con SBRT no está definido de forma internacional. El grupo de Kneebone especifica en su estudio sus propios criterios de progresión bioquímica: aumento de 0,2 ng/ml por encima de los niveles de PSA previo a la SBRT. En cambio el grupo de Ingrosso no los define (172). En nuestro caso, calculamos también la SLPB pero se tratan de resultados que no son comparables con estos 2 estudios por dos motivos. Primero, porque, a diferencia de los grupos de Kneebone e Ingrosso, nosotros calculamos la SLPB incluyendo a los pacientes que recibieron TDA concomitante a la SBRT. Este hecho, nos proporciona un sesgo ya que ya la mayoría de los pacientes

están tratados con análogos de la LH-RH durante 12 meses. Durante estos meses, no se puede valorar la recidiva bioquímica si el CaP es hormonosensible. Nuestra mediana de SLPB es de 28 meses, similar a la media de Ingrosso (172). La posible influencia del tratamiento hormonal en la progresión bioquímica hizo que surgiera la idea de calcular también la SLRC, valor que no se ve afectado por la castración. El segundo motivo por el cual, nuestra SLPB no es comparable con los grupos de Ingrosso y Kneebone es por la propia definición de la progresión bioquímica. En nuestro caso, decidimos que existiría progresión bioquímica tras el tratamiento con SBRT cuando el valor de PSA fuera superior a 0,2 ng/ml al PSA nadir, sin compararlo con los valores previos a la SBRT tal como hace Kneebone. Se trata de una definición muy estricta y, como consecuencia, seguramente tendríamos una mediana de SLPB bastante menor si no hubiéramos tratado a la mayoría de pacientes con TDA concomitante. Una vez realizado el estudio, nos planteamos si la definición de progresión bioquímica propuesta al inicio del estudio fue demasiado estricta. Así pues, vimos que de los 42 pacientes que tuvieron una progresión bioquímica tras el primer tratamiento con SBRT, 32 pacientes tuvieron un PET-TC colina positivo para metástasis durante el seguimiento. No obstante, de estos 32 pacientes, no todos fueron diagnosticados en el primer PET-TC colina solicitado: 24 pacientes tuvieron un primer PET-TC positivo con una mediana de PSA de PSA nadir (post-SBRT) + 2,7 ng/ml y 8 pacientes tuvieron un primer PET-TC colina sin hallazgo de enfermedad metastásico con un mediana de PSA nadir + 0,9 ng/ml aunque con un PET-TC colina positivo para metástasis durante el seguimiento con una mediana de PSA de PSA nadir + 3,5 ng/ml. Los pacientes que, al final del seguimiento, presentaron una progresión bioquímica, sin hallazgo de enfermedad a distancia en el PET-TC colina, presentaron una mediana de PSA de PSA nadir + 0,7 ng/ml. Por lo tanto, a la hora de analizar los datos de forma retrospectiva, nos damos cuenta que nuestra definición de progresión bioquímica pudo ser muy estricta y que valores de PSA nadir + 2 ng/ml podrían haber evitado pruebas diagnósticas sin perjudicar al correcto control de los pacientes.

No obstante, hemos demostrado que el hecho de buscar niveles de PSA inferiores a 0,2 ng/ml es un objetivo real ya que, al final del seguimiento, el 23 % de

nuestros pacientes lo cumplían tras estar mínimo 6 meses libres de tratamiento hormonal. Este hecho, también lo demuestra el grupo de Kneebone, quienes describen una tasa de respuesta bioquímica completa (la definen como niveles de PSA, tras el tratamiento, inferior a 0,03 ng/ml) del 14 %. Una vez más, existe discrepancias en los criterios entre estudios. Jereczek-Fossa y cols. definen la respuesta bioquímica completa en la reducción de los niveles de PSA de un 50 % o más de los niveles previos a la SBRT (173). En este caso, la respuesta bioquímica completa es del 59 %, siendo un valor que no se puede comparar con los de Kneebone y cols. al no detallar cuantos de estos pacientes tenían niveles de PSA inferiores a 0,03 ng/ml. Siva y cols., en cambio, sí describen el número de pacientes que presentan valores de PSA indetectables tras la SBRT. En concreto, el 79 % de los pacientes presentan disminución del PSA de los cuales un 27 % presenta valores indetectables (un 21 % del total de pacientes) (174). En nuestro caso, de los 13 pacientes que fueron sometidos a un primer tratamiento con SBRT sin TDA, 5 pacientes tuvieron niveles de PSA inferiores a 0,1 ng/ml (38 %). Del mismo modo que el objetivo de hallar un PSA indetectable es posible en algunos pacientes, en otros en cambio, se evidencia una estabilidad del PSA o incluso un aumento. Es el caso del 21 % de los pacientes de Siva y cols. (174) y también del 21 % de los pacientes de Jereczek-Fossa (173). A la hora de predecir estos resultados tan heterogéneos, ya hemos comentado anteriormente que no existen factores claros. La edad, el tratamiento primario sin RT o el PSA previo a la SBRT podrían ser algunos de ellos. Pero parece más lógico pensar que la verdadera razón de presentar una estabilidad del PSA o un aumento del mismo, tendría más que ver con posibles lesiones metastásicas no vistas en las pruebas de imagen realizadas y que por lo tanto, no han sido tratadas.

Otra medida de supervivencia calculada en la mayoría de los estudio es la SLPC. Una vez más existen resultados dispares entre ellos. La mediana de SLPC varía entre 8,1-19 meses. La SLPC al año varía entre el 64-88 % mientras que la SLPC a los 2 años varía entre el 30-50 %. En este trabajo, presentamos una mediana de 35 meses, una SLPC al año, 2 años y 3 años del 90 %, 68 % y 45 %, respectivamente. Nuestros valores, están seguramente sesgados a la alza por el mismo motivo

comentado anteriormente: la administración de TDA concomitante. Al administrar este tratamiento hormonal, no se puede identificar pacientes con progresión bioquímica durante el mismo si estamos en una fase hormonosensible y por lo tanto, no se solicitaban pruebas de imagen que pudieran diagnosticar la progresión clínica. No obstante, al presentar un seguimiento largo, podemos calcular la SLPC a los 3 años, lo que muestra la eficacia del tratamiento, ya que el 45 % de nuestros pacientes se encuentran libres de enfermedad clínica en dicho momento.

Diferencias entre dosis de radiación

Estudios	Dosis de radiación
Casamassima 2011	3 fracciones de 10 Gy
Berkovic 2013	10 fracciones de 5 Gy
Ahmed 2013	Hueso: media de 20 Gy (8-14) en 1 fracción (1-3) Ganglios: 5 fracciones de 10 Gy Hígado: 3 fracciones de 20 Gy
Muacevic 2013	Media de 20 Gy en 1 fracción
Decaestecker 2014	2005-2012: 10 fracciones de 5 Gy Tras 2012: 3 fracciones de 10 Gy
Ingrasso 2016	49 % de los pacientes: 5 fracciones de 7 Gy 30 % de los pacientes: 5 fracciones de 8 Gy 13 % de los pacientes: 5 fracciones de 6 Gy
Jerezek-Fossa 2017	Media de 24 Gy (15-36) en 1 fracción
Siva 2018	20 Gy en 1 fracción
Kneebone 2018	Hueso: 1 fracción de 20 Gy o 2 fracciones de 12 Gy Ganglios: 5 fracciones de 10 Gy o 3 fracciones de 10 Gy
Serie actual (2020)	Hueso: 3 fracciones de 9 Gy Ganglios: 6 fracciones de 7,5 Gy

Tabla 27: Dosis de radiación administrada de los principales estudios sobre SBRT en pacientes oligometastásicos de CaP.

Si nos fijamos en los estudios observacionales publicados vemos que existe una gran heterogeneidad en cuanto a dosis de radiación. Se han utilizado diferentes esquemas de tratamientos, desde la administración de 1 sesión de 20 Gy para lesiones óseas y 3 sesiones de 16,6 Gy para adenopatías en el caso de Ahmed y cols. (170) hasta las 10 sesiones de 5 Gy propuestas por el grupo de Berkovic (169). De todos modos, observamos que la tendencia es utilizar cada vez más esquemas con mayor hipofraccionamiento, lo que podría suponer, a priori, mayor eficiencia. En nuestro caso, utilizamos un esquema intermedio con 3 fracciones de 9 Gy para las metástasis óseas y 6 fracciones de 7,5 Gy para las metástasis ganglionares.

Si comparamos las series que realizan un número mayor de fracciones con las series con mayor hipofragmentación observamos que el control local es similar. Así pues, el grupo de Berkovic y el grupo de Decaestecker son los que administran un número mayor de fracciones describiendo un control local del 100 % (10 fracciones para ambos excepto Decaestecker a partir de 2012) (169,171). Por su parte, Ahmed y cols, que llegan a tratar pacientes que sólo 1 sesión de 20 Gy también describen un control local del 100 % (170). Kneebone y cols, son otro grupo que describen tratamientos con solo una fracción de 20 Gy con el mismo control local. De este modo, parece que no existe diferencias en cuanto a control local de tratamientos entre 1-10 fracciones con dosis totales entre 20- 50 Gy. Nuestro esquema de tratamiento es similar al utilizado por el grupo de Ingrassio en el que describen un control local del 98 %, muy similar al nuestro y al resto de publicaciones (172).

Resultados de las segundas y terceras SBRT

De las diferentes publicaciones descriptivas existentes sobre SBRT en CaP metastásico, los grupos de Jereczek-Fossa, Decaestecker, Berkovic y Muacevic realizaron más de un tratamiento con SBRT tras una recaída radiológica tras el primer tratamiento (167,169,171,173).

Jereczek-Fossa y cols. incluyeron en su trabajo a 85 pacientes que presentan un primer tratamiento con SBRT y a 9 pacientes que están re-irradiados (173). De estos 9 pacientes, 5 fueron tratados con un segundo tratamiento con SBRT, 1 paciente fue tratado con un tercer tratamiento, y 2 pacientes recibieron SBRT sobre el lecho de la metástasis tratada anteriormente con SBRT (recidiva local). Describieron los resultados del total de los pacientes sin detallar el resultados de los segundos y terceros tratamientos, por lo que no nos aporta información de la eficacia.

Por su parte, el grupo de Decaestecker trató un total de 50 pacientes. De estos, 19 pacientes fueron sometidos a una segunda SBRT de los cuales 4 permanecieron libres de progresión al final del seguimiento (21 %). 4 pacientes

recibieron un tercer tratamiento con SBRT de los cuales 2 estaban libres de progresión al final del seguimiento (50 %). Uno de ellos fue sometido a un cuarto tratamiento quedando libre de progresión (171).

De los 24 pacientes incluidos en el estudio de Berkovic, 11 fueron sometidos a un segundo tratamiento con SBRT de los cuales 7 estaba libres de enfermedad (64 %). 3 pacientes que presentaron una recaída radiológica fueron sometidos a un tercer tratamiento con SBRT de los cuales 1 estaba libre de enfermedad al final del seguimiento (33 %) (169).

El grupo de Muacevic trató a 40 pacientes de los cuales 6 fueron sometidos a un segundo tratamiento con SBRT aunque, como en el caso del grupo de Jereczek-Fossa (173), no describieron sus resultados (167).

Por lo tanto, pocos estudios han descrito tratamientos con segundas y terceras SBRT. Los resultados existentes oscilan entre 21-64 % de éxito en cuanto a SLPC se refiere con seguimientos medios de 24 meses. En cuanto a terceras SBRT la tasa de éxito oscila entre el 33-50 %. En nuestro caso, tratamos a 18 pacientes con una segunda SBRT de los cuales 5 estaban libres de progresión clínica (28 %). No obstante, 2 de los 5 pacientes presentaban una progresión bioquímica con un PET/TC negativo. 7 pacientes fueron sometidos a una tercera SBRT con 3 pacientes libres de progresión clínica (43 %). No obstante, solo 1 paciente no presentó progresión bioquímica. Si comparamos nuestros resultados con la literatura, observamos que nuestra tasa de éxito en cuanto a progresión clínica coinciden pese a tener un seguimiento más largo. Parece pues, que los segundos y terceros tratamientos pueden ser eficaces en este tipo de pacientes. De todos modos, debemos analizar los datos con precaución ya que en realidad, la tasa de progresión bioquímica es del 83 % y del 85 % en la segunda y tercera SBRT, respectivamente, en nuestra serie. Se tratan de peores datos si los comparamos con el porcentaje de progresión bioquímica de la primera SBRT que es del 66 %. Parece pues, que los datos de las segundas y terceras SBRT son peores que en el caso de la primera SBRT aunque existen pacientes que se pueden beneficiar. Si bien es cierto, que los pacientes que progresaron tras el segundo o tercer tratamiento podrían haber

tenido un aumento de la SLPC, SLPB y SG. Para saberlo, se deberían realizar estudios que comparasen a pacientes que sólo fueran tratados una vez con SBRT frente a pacientes que recibieran varias sesiones tras la progresión radiológica.

PACIENTES OLIGOMETASTÁSICOS DE NOVO

Clásicamente, el CaP metastásico ha sido una entidad incurable cuyo único tratamiento era la TDA, siendo considerado un tratamiento paliativo y descartándose el tratamiento del tumor primario. No obstante, en los últimos años se han desarrollado trabajos en modelos animales que han cambiado la manera de pensar. Se ha visto que en ciertos tipos de neoplasias, el tumor primario no solo actúa desprendiendo células tumorales en el corriente sanguíneo sino que también puede secretar sustancias químicas que favorecían el crecimiento y el desarrollo de las metástasis (186). Según la teoría de "*Seed and soil*", comentada anteriormente, tratar el tumor primario sería también deshacerse de células circulantes que podrían favorecer la aparición de nuevas metástasis. Por lo tanto, este hecho conllevaría a la teoría que tratar el tumor primario podría retrasar la progresión metastásica una vez desarrollada, aumentando así la supervivencia. Además, en el caso de enfermedad oligometastásica y tratando dichas metástasis, podría cambiar el paradigma pasando de ser una enfermedad de carácter paliativa a curativa.

Múltiples estudios retrospectivos han concluido que una PR tiene ventajas en cuanto a resultado oncológico en pacientes oligometastásicos, tales como el estudio de Heidenreich y cols. En él, estudian a 23 pacientes con CaP con 3 o menos metástasis óseas con tratamiento previo con TDA y descenso del PSA por debajo de 0,1 ng/ml, tratados con PR. Este grupo es comparado con 38 pacientes de la mismas características pero como único tratamiento se les administra TDA. Aunque el estudio de supervivencia fue similar entre ambos grupos, el primero experimentó una SLPB de 12,1 meses mayor que el grupo control y una SCE significativamente mayor (95,1 % el grupo PR y 84,2 % el grupo control) (187). Aunque de lo estudios retrospectivos con mayor número de pacientes es el liderado por Löppenberq que estudia una base de datos de 15.501 pacientes con CaP metastásicos de los cuales casi el 10 % fueron tratados o bien con RT o bien con PR. Describen una SG del 69 % en el grupo tratamiento frente a un 54 % a los 3 años con una significación inferior a 0,001. En un análisis inferencial, destacan mejores resultados en pacientes con baja

carga metastásica (188). Debemos recordar, que en el caso de la PR, en este tipo de pacientes pueden existir mayores complicaciones locales tal como demuestran Gandaglia y cols. (189). El esfuerzo de los últimos años ha sido diseñar estudios prospectivos que pudieran evaluar la eficacia del tratamiento en el tumor primario. El que incluyó más pacientes es el STAMPEDE, en el cual crearon otro brazo (llamado H) formado por 1032 pacientes CPHSm de nuevo diagnóstico, que fueron tratados con RT de su tumor primario en forma de 55 Gy en 20 fracciones o 36 Gy en 6 fracciones. Este grupo se comparó con el brazo A formado por pacientes con tratamiento estándar: tratamiento sólo con TDA hasta 2015 y posibilidad de docetaxel añadido a partir de ese año. En el grupo control participaron 1029 pacientes. El grupo tratamiento también recibió, además de la RT, el tratamiento estándar. No consiguieron demostrar un beneficio en cuanto a SG (objetivo principal) con una SG a los 3 años del 62 % en el grupo control y del 65 % en el grupo RT. Sin embargo, estratificando a los pacientes en bajo y alto volumen metastásico, sí demostraron un aumento de la SG en el grupo tratado con menor volumen, obteniendo una SG del 81 % en el grupo RT y un 73% en el grupo TDA con una HR 0,68 (0,52-0,90). Los pacientes de bajo volumen metastásico representaban el 40 % del total. Resultados similares fueron obtenidos en lo que respecta la SLPC y la SCE, no pudiendo demostrar diferencias para el total de la muestra pero sí para el subgrupo con bajo volumen. LA SLPC en los pacientes con bajo volumen, a los 3 años fue del 58 % para el grupo control y del 63 % en el grupo RT con una HR del 0,78 (0,63-0,98). El análisis estratificado no halló diferencias entre el grupo tratado previamente con docetaxel y el grupo sin el tratamiento previo (158).

Otros estudios de características similares son el HORRAD y el PEACE-1A1 aunque con un número inferior de pacientes. El primero incluyó a 432 pacientes con PSA superior a 20 ng/ml con CPHS con metástasis óseas al diagnóstico. El 67 % de los pacientes presentaban más de 5 metástasis. Aleatorizaron a los pacientes en grupo tratamiento (RT prostática + TDA) y grupo control (solo TDA). El grupo tratamiento presentó una SG 2 meses superior al grupo control (45 meses vs 43 meses) siendo un resultados no significativo de forma estadística (HR 0,90 con IC al 95 % entre 0,80-1,14). En este caso, en el análisis estratificado también se observó una mejoría en la

SG en el caso de pacientes con menos de 5 metástasis aunque no se pudo demostrar la significación estadística presentando un HR de 0,68 (0,42-1,10) (190). El estudio PEACE inició su reclutamiento en 2013 y está formado por 4 brazos, de los cuales uno está formado por pacientes tratados con TDA ± docetaxel (n = 296), otro brazo formado por pacientes tratados con TDA ± docetaxel + RT prostática (n = 293), un tercer brazo con pacientes tratados con TDA ± docetaxel + abiraterona y un último brazo con pacientes tratados con TDA + abiraterona + RT prostática ± docetaxel. El estudio incluyó a pacientes con CPHSm de novo. El 57 % de los pacientes presentaban alto volumen tumoral. En la ASCO 2021 se presentaron resultados preliminares del brazo con abiraterona aunque tendremos que esperar a tener los resultados completos para obtener conclusiones. El STOPCAP es una revisión sistemática que incluye estos estudios. En él, se concluye que la RT prostática debería considerarse en pacientes con CPHSm de bajo volumen metastásico al evidenciar una mejoría del 7 % en la SG a los 3 años en este tipo de pacientes (191).

Otro artículo interesante sobre el tratamiento de pacientes con CaP metastásico al diagnóstico es el GETUG-AFU. La revisión sistemática STOPCAP no lo recoge porque difiere del resto de estudios en que además de la RT prostática se añade SBRT a las oligometástasis. Estos pacientes serán comparados con pacientes de las mismas características que sólo reciban TDA ± docetaxel. La intención del estudio es reclutar a 350 pacientes con CaP metastásico de novo o tras progresión. Deberemos esperar hasta el año 2024 para tener los primeros resultados. Por lo tanto, hasta la fecha actual, no tenemos evidencia de si los pacientes oligometastásicos de novo se benefician de un tratamiento radical en forma de RT sobre la próstata y las oligometástasis, y no será hasta 2024 cuando empezaremos a aclarar estas dudas (192). Aunque, hasta entonces y a la espera de los resultados de estos tipo de estudios, nos podemos preguntar lo siguiente: ¿difieren tanto los pacientes con CaP oligometastásicos de los pacientes con oligorecurrencia?

Se cree actualmente que los pacientes con debut metastásico (oligometastásicos) tienen un pronóstico peor que los pacientes con oligorecurrencia. Francini y cols, describen una SG y una SLRC mayor en pacientes oligorecurrentes (193). No obstante, existe la teoría de que estas diferencias son

realmente un sesgo de diagnóstico ya que los pacientes oligorrecurrentes presentan un seguimiento más estrecho y serían diagnosticados en un periodo menos avanzado de la enfermedad oligometastásica (192). Si así fuera, sería posible que los pacientes oligometastásicos y oligorrecurrentes tuvieran características similares y pudieran beneficiarse del mismo tratamiento (tratamiento del tumor primario y tratamiento de las oligometástasis).

En nuestro estudio, decidimos incluir este tipo de pacientes y tratar su tumor primario con RT y las oligometástasis con SBRT. De este modo, podríamos comparar los resultados de estos pacientes con el resto y valorar su posible beneficio. Un total de 5 pacientes fueron tratados con RT + TDA + SBRT de inicio representando un 7,8 % de la muestra total. Al final del seguimiento, 2 de estos 5 pacientes presentaron una recidiva bioquímica de los cuales en uno se evidenció una progresión clínica en las pruebas de imagen. Sólo 1 paciente de estos 5 evolucionó a un CPRC al final del seguimiento. En el análisis inferencial no se pudieron demostrar peores resultados en cuanto a SLPB, SLPC ni SLRC en estos 5 pacientes comparados con el resto.

Ninguno de los trabajos descriptivos sobre la eficacia de la SBRT para el tratamiento de las metástasis en CaP ha incluido a pacientes con CaP metastásico al diagnóstico. Todos los pacientes de los estudios descriptivos fueron incluidos tras una oligorreurrencia siendo tratados de su tumor primario la mayoría mediante PR o RT. El estudio GETUG-AFU sería el primero que aportaría datos sobre la eficacia de RT + SBRT en estos pacientes. No obstante, nosotros decidimos incluirlos ya que al inicio del estudio existían múltiples publicaciones retrospectivas que demostraban un beneficio de la RT prostática en pacientes oligometastásicos y pensamos que además podrían beneficiarse de un tratamiento de sus metástasis. Así pues, vemos que, efectivamente los pacientes pueden beneficiarse ya que 3 pacientes se mantienen libres de recaída bioquímica al final del seguimiento y 4 siguen siendo hormosensibles. Disponer de una serie más larga con un seguimiento mayor nos permitiría obtener conclusiones más robustas al respecto. De todos modos, parece que la RT prostática + SBRT de las oligometástasis es un tratamiento factible que parece aportar beneficio en este tipo de pacientes y que dicho beneficio podría estar a la altura de pacientes oligorrecurrentes.

¿QUÉ APORTA NUESTRO ESTUDIO RESPECTO AL RESTO DE LA LITERATURA?

La principal ventaja de nuestro trabajo es que somos el equipo que presenta un mayor tiempo de seguimiento presentando una media de 41 meses. El siguiente estudio con mayor seguimiento es el de Casamassima siendo 1 año inferior al nuestro (166). Además, somos de los grupos con mayor número de pacientes incluidos sólo por detrás del grupo de Jereczek-Fossa (173) (94 vs 64 pacientes) siendo la mayoría de estudios de entre 20 y 40 pacientes. Esto permite evaluar la eficacia del tratamiento en estos pacientes a medio plazo con un número elevado de ellos.

Si resumimos las características de los diferentes estudios descritos, observamos que existe una gran heterogeneidad. La mayoría de estudios incluyen a pacientes con hasta 3 oligometástasis siendo el grupo de Jereczek-Fossa el único que incluye hasta 5 oligometástasis (173). La mayoría incluyen a pacientes con metástasis solo óseas o pacientes con metástasis solo ganglionares siendo los grupos de Siva y Kneebone los únicos que incluyen a pacientes tanto con metástasis óseas y ganglionares (174,175). Por lo tanto, nuestro estudio es el único que incluye a pacientes con hasta 5 oligometástasis y que además incluye a pacientes tanto con metástasis óseas como ganglionares. Este hecho permite comparar en un estudio inferencial si alguna de estas características confiere una peor respuesta al tratamiento. Así pues, somos el único grupo que describe que no existieron diferencias en cuanto a progresión bioquímica o clínica en pacientes con enfermedad ósea y ganglionar concomitante. Además, describimos que no existen tampoco diferencias en los pacientes con 4 o 5 metástasis. Todo esto podría animar a otros grupos a ser más laxos con los criterios de inclusión y exclusión para que hubieran más pacientes que pudieran beneficiarse de dicha técnica. Si bien es cierto, que somos el único estudio que sí que describe que los pacientes con progresión bioquímica tienen una media de metástasis superior de los que no progresaron (media de 2,3 frente a media de 1,8). Así pues abrimos la hipótesis de que, aunque pacientes con 4 o 5 oligometastasis pueden también beneficiarse de este

tratamiento, serían los que tienen un número más bajo los que tendrían mejores resultados en cuanto a progresión bioquímica.

La administración de TDA en el 80 % de los pacientes es una ventaja y una desventaja a la vez. En primer lugar, el hecho de administrar TDA con una media de 12 meses a 51 pacientes permite realizar un estudio inferencial tal como realizaron Ingrosso y Jereczek-Fossa (172,173). Los 3 grupos describimos que no existían diferencias en cuanto a objetivos establecidos entre los grupos que la recibieron y los que no la recibieron. Por lo tanto, nuestro estudio permite corroborar esta teoría. No obstante, como comentamos anteriormente, hasta que no se realice un ensayo clínico cuya única diferencia entre paciente sea la administración de TDA, no se podrá confirmar dicha teoría. La desventaja es la disminución de PSA atribuida al tratamiento con TDA que puede falsificar la SLPB y en consecuencia la SLPC (ya que solo se solicitaron pruebas de imagen en el caso de progresión bioquímica) .

Nuestro trabajo es el más completo a la hora de describir características previas a tratamiento con SBRT de los pacientes. Así pues, describimos el tamaño prostático y el TR en el momento de la biopsia describiendo que no existe relación con los resultados posteriores a la SBRT. Además analizamos tanto los valores de PSA en el momento del diagnóstico como el PSA en el momento de la SBRT objetivando que existía una relación entre el PSA en el tratamiento con SBRT con la progresión bioquímica en nuestro estudio univariante tal como ya describía Kneebone y Jereczek-Fossa (173,175), aunque demostramos en el análisis multivariante que podría tratarse realmente de un factor de confusión. Al igual que podrían ser factores de confusión los niveles de PSA en el momento de la SBRT como predictores de tiempo a la resistencia a la castración. Existen conclusiones dispares entre si el GS o la edad de los pacientes pueden también ser predictores de respuesta al tratamiento existiendo trabajos que lo afirman y otros que no encuentran relación. Nuestro trabajo sirve para sumar evidencia de que estos factores no alteran los resultados del tratamiento.

En cuanto a los resultados, nuestro trabajo permite obtener conclusiones más robustas al presentar un media de seguimiento casi 2 veces mayor que los

trabajos publicados con mayor seguimiento. Esto nos permite ser el único grupo que describe la SG de los pacientes. Así pues, describimos que la SG de estos pacientes es del 100 % a los 2 años y del 95 % a los 3 años. En cuanto a SLPB, también demostramos una duración en el tiempo pues el 39 % de nuestros pacientes se mantienen al final del seguimiento libres de progresión (23 % del total con un PSA inferior a 0,2 ng/ml) en los que sólo 3 de estos pacientes mantenían TDA al final del seguimiento. Una de las características de este trabajo es la precisión de la definición de progresión bioquímica marcada en el PSA nadir + 0,2 ng/ml. Además, demostramos que presentar niveles de PSA inferiores a 0,2 ng/ml es posible tras el tratamiento con SBRT (5 de los 13 pacientes que no recibieron TDA concomitante con la SBRT alcanzaron este valor) y puede prolongarse en el tiempo. El hecho de haber definido una progresión bioquímica de forma tan estricta también nos permite reflexionar sobre el verdadero valor que se debería de utilizar en este tipo de pacientes y que no está aclarado en la literatura. Así pues, describimos que la media de PSA de los pacientes que presentaron un PET/TC colina positivo para metástasis tras el primer tratamiento con SBRT fue de PSA nadir + 2,7 ng/ml. Por lo tanto, se evidencia en este trabajo que la definición de progresión bioquímica en pacientes tratados con SBRT podría haber sido de PSA nadir + 2 ng/ml y que de esta forma, muchos PET/TC colina podrían haberse evitado, sin afectar el control de los pacientes.

La SLPC hallada en nuestro trabajo corresponde con las descritas por el resto de los grupos (35 meses). No obstante, somos el único grupo que ha sido capaz de describirla la SLPC a los 3 años siendo ésta del 45 %, demostrando una vez más que se trata de un tratamiento eficaz a medio plazo. Además, somos el único equipo que utiliza la SLRC para medir los resultados del tratamiento. Este hecho, permite paliar el posible sesgo de la administración de TDA. La mediana de SLRC fue de 69 meses con una SLRC a los 12,24 y 36 meses fue del 98,4 %, 86,2 % y 69 %, respectivamente.

Evidentemente, nuestro trabajo también corrobora hechos que ya estaban estudiados como que la SBRT presenta un excelente control local con una toxicidad muy escasa pero con una escasa representación en la literatura pues existen pocos estudios sobre este tipo de tratamiento en pacientes con CaP oligometastásico.

Este trabajo también aporta un resumen detallado con carácter crítico de los diferentes estudios publicados sobre la SBRT en el CaP demostrando que se tratan de estudios que presentan buenos resultados pero que son difícilmente comparables por la gran heterogeneidad entre ellos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debemos también recordar que nuestro trabajo no está exento de limitaciones. No deja de tratarse de un trabajo descriptivo y retrospectivo que no permite comparar el tratamiento con SBRT con un grupo control. Por ese motivo, nos comparamos con el resto de estudios descriptivos publicados. De todos modos, la gran mayoría de evidencia publicada es de carácter descriptiva siendo más de la mitad retrospectivos. En la actualidad, sólo 2 estudios tienen resultados publicados siendo ensayos clínicos comparando la SBRT con un grupo control. Se comentarán en el siguiente subapartado.

Además, nuestros pacientes son diagnósticos con PET/TC colina. Los resultados podrían ser diferentes en el caso de que todos los pacientes hubieran sido diagnosticados con PET/TC PSMA como en el caso de Kneebone y cols. (175). De todos modos, dicha herramienta no la tuvimos disponible hasta 2020 (cuando finalizamos el estudio) y la mayoría de estudios descriptivos (excepto el de Kneebone (175)) también utilizaron dicha técnica. Es cierto, que cada vez más veremos trabajos que emplearán las nuevas pruebas complementarias que aportarán mayor sensibilidad y especificidad como se ha comentado anteriormente.

Otra posible limitación sería la laxitud de nuestros criterios de inclusión e exclusión. Si bien es cierto, que esto nos permite realizar un análisis inferencial para poder hallar factores predictores, no deja de tratarse de una serie heterogénea que puede distorsionar los resultados.

Para finalizar, ya hemos comentado en varias ocasiones el posible sesgo ocasionado por tratar al 80 % de nuestros pacientes con TDA. No obstante, se trata de un sesgo que se puede paliar al tener un seguimiento tan extenso y medir otras valores como la SLRC.

¿HACIA DÓNDE NOS DIRIGIMOS?

Este estudio demuestra que la SBRT presenta un excelente control local de la enfermedad oligometastásica con una escasa toxicidad. Además, existe un control bioquímico en un gran porcentaje de pacientes. No obstante, se trata de un estudio descriptivo que no permite conocer el beneficio real de la SBRT al no tener un grupo control para comparar. ¿Con qué tratamiento se podría comparar? Se podría crear un grupo control donde no se le administraría ningún tratamiento o un grupo control con pacientes que sólo fueran sometidos a TDA.

Existen actualmente 2 estudios comparativos: STOMP y ORIOLE. El primero fue publicado en 2018 siendo un estudio prospectivo, multicéntrico, en fase II. Aleatorizaron a 62 pacientes con CaP, previamente tratados con intención curativa (PR o RT) y que presentaban 3 o menos metástasis extracerebrales diagnosticadas mediante PET/TC colina, en 2 grupos diferentes. El primer grupo se le realizó una vigilancia mientras que el segundo grupo se le practicó una terapia dirigida a la metástasis en forma de cirugía o SBRT (30 Gy en 3 fracciones). El objetivo primario fue evaluar la SL-TDA, administrándose TDA en el caso de progresión sintomática, progresión con más de 3 metástasis o progresión local de la metástasis tratada. El objetivo secundario fue valorar la progresión del PSA. Con un seguimiento medio de 3 años y 25 pacientes tratados mediante SBRT y 6 intervenciones quirúrgicas (5 linfadenectomías y 1 metastasectomía pulmonar), sus resultados fueron los siguientes: una SL-TDA media de 13 meses para el grupo vigilancia frente a una SL-TDA de 21 meses para el grupo tratamiento con una HR de 0,60. Además el 74 % de los pacientes tratados tuvieron un descenso de PSA mientras que solo el 42 % de los pacientes del grupo vigilancia presentaron dicho descenso. El tiempo medio de progresión de PSA fue de 6 meses para el primer grupo y de 10 meses para el segundo. Se trata del primero estudio publicado que compara los pacientes con SBRT con un grupo control, demostrando una ventaja en cuanto al aumento de la SL-TDA y en el retraso de la progresión bioquímica en los pacientes tratados (194).

En 2020 se publica un estudio de características similares, esta vez de la mano de Ryan y cols. Se trata del estudio ORIOLE en el que presentan los resultados de fase II. En este caso, estudian a 54 pacientes aleatorizados también en 2 grupos: grupo tratado con SBRT (36 pacientes) y grupo control sin tratamiento (16 pacientes). Este grupo también optó por limitar el número de metástasis en 3. En cambio, el diagnóstico de las oligometástasis se realizó primero con TC + RM + GO y posteriormente con PET-TC PSMA para evidenciar la concordancia de ésta última con las pruebas diagnósticas tradicionales. Los autores describen varios objetivos principales: proporción de pacientes que progresaron de forma bioquímica a los 6 meses, progresión radiológica y sintomática, SL-TDA y proporción de muertes en cada grupo. Como objetivos secundarios destaca el control local y la SLPC. Con un seguimiento medio de 18,8 meses obtuvieron los siguientes resultados: en el grupo SBRT progresaron el 11 % de los pacientes a los 6 meses mientras que en el grupo observación progresaron el 50 %. En el grupo SBRT no se alcanzó la mediana SLPC mientras que en el grupo observación fue de 5,8 meses con una HR de 0,30. Una vez más, se demuestra las ventajas que ofrece la SBRT en cuanto a control bioquímico (195).

Ambos estudios demuestran que se puede retrasar la progresión bioquímica y la progresión radiológica en pacientes oligometastásicos tratados con SBRT. No obstante, se tratan todavía de estudios en fase II que no establecen si el tratamiento con SBRT ofrece ventajas respecto a la SCE o en la SG.

Estos estudios tampoco permiten comparar los resultados de los pacientes tratados con SBRT con pacientes cuyo único tratamiento fuera la TDA. En este caso, no podríamos utilizar la progresión bioquímica como medida de resultado pero sí se podría realizar pruebas de imagen periódicas para valorar la progresión radiológica. Podríamos también valorar la SLRC, la SCE y la SG si el seguimiento fuese suficientemente largo. De todos modos, existen en la actualidad otras alternativas que han demostrado ser más eficaces que la TDA en pacientes oligometastásicos. Estamos hablando de la enzalutamida y la apalutamida en pacientes hormonosensibles. En el caso de la apalutamida, el estudio TITAN demuestran un aumento de la supervivencia en el grupo apalutamida + TDA con un HR de 0,67. Esta

muestra incluye un 38% de pacientes con bajo volumen de enfermedad, sin encontrar diferencias claras entre los grupos con bajo y alto volumen. Este trabajo también demuestra ventajas en la progresión radiológica y en la SG del grupo tratado con apalutamida + TDA respecto al grupo control. En este caso la HR fue de 0,48. Las preguntas que nos surgen son las siguientes:

- ¿Estas ventajas son mayores o menores que las ofrecidas por la SBRT?
- ¿La combinación SBRT + apalutamida/enzalutamida podría ofrecer una mayor supervivencia libre de progresión radiológica y mayor SG?

Los estudios actualmente publicados no sirven para contestar a estas preguntas. Para empezar el estudio STOMP y ORIOLE incluyen a pacientes con características diferentes respecto a los estudios TITAN y ENZAMET. En los primeros, se les trató el tumor primario a todos los pacientes. En cambio, en TITAN sólo el 16,4 % recibieron PR o RT del tumor primario y el 72 % de los pacientes de ENZAMET fueron metastásicos al diagnóstico. Además, en TITAN y ENZAMET se permitían tratamientos sistémicos previos tales como la quimioterapia al contrario que los estudios comparativos de la SBRT. De esta forma, el 10 % de los pacientes de TITAN y un 16 % de los pacientes de ENZAMET recibieron docetaxel previo. Asimismo, menos de la mitad de los pacientes de TITAN y ENZAMET cumplían criterios de bajo volumen de enfermedad, definiéndose de forma diferente entre ambos tipos de estudios. Por lo tanto, aunque TITAN y ORIOLE tengan como objetivo principal la supervivencia libre de progresión radiológica es imposible comparar sus resultados. Las respuestas a las preguntas anteriores solo podrán ser contestadas cuando se realicen estudios con diferentes brazos de tratamiento que incluyan un brazo solo con tratamiento con SBRT, otro brazo con tratamiento con superhormona e incluso un tercer brazo con ambos tratamientos de forma combinada.

Otro aspecto que debemos aclarar en los próximos años es el tratamiento de los pacientes oligometastásicos al diagnóstico. Ya hemos comentado que la evidencia actual, de la mano de los estudios STAMPEDE y HORRAD y del meta-análisis STOPCAP, demuestran un beneficio de la RT próstata. Esta evidencia debe

confirmarse con el estudio PEACE-1. No obstante, en nuestro estudio, añadimos la RT prostática al tratamiento dirigido a las metástasis demostrando una eficacia similar respecto a los pacientes oligorecurrentes que ya fueron tratados anteriormente de su tumor primario. Como dijimos anteriormente, nuestra evidencia es muy escasa por incluir solo a 5 pacientes de estas características. Revisando la literatura, no existen estudios que comparen directamente. El estudio francés GETUG-AFU nos podrá aportar información al respecto a partir de 2024 ya que incluye tanto a pacientes oligometastásicos (tratados con RT prostático) como oligorrecurrente que serán tratados con SBRT y comparados con un grupo control. Pero debemos pensar más allá y pensar si existe un hueco para la PR en estos pacientes. En nuestro estudio, ningún paciente oligometastásico al diagnóstico fue tratado con PR. No obstante, existen múltiples trabajos retrospectivos que indican que podría existir un beneficio en estos pacientes. De hecho, los estudios STAMPEDE y HORRAD abren esta hipótesis: si el tratamiento local con RT es efectivo debido a la erradicación del tumor local, la cirugía debería tener un efecto similar. En el futuro, tendremos una respuesta a esta pregunta ya que existen actualmente 8 ensayos clínicos que comparan la PR en pacientes metastásicos frente a TDA o tratamiento sistémico estándar. Uno de ellos, es el estudio liderado por Sooriakumaran, iniciado en 2017, que compara la PR con la TDA en pacientes con 1-3 oligometástasis menores a 75 años y con un ECOG 0-1. Esperan reclutar a 50 pacientes quedando sus resultados aun pendiente de publicación (196).

Por lo tanto, y para concluir sobre el futuro del tratamiento con SBRT, nos queda aun trabajo por hacer para poder demostrar si existe un beneficio del tratamiento sistémico concomitante ya sea con TDA o sobretodo con las nuevas superhormonas. Debemos conseguir evidencia científica, en forma de ensayos clínicos aleatorizados, que demuestre si los pacientes oligometastásicos también se benefician de la SBRT si tratamos a estos pacientes su tumor local ya sea con RT o PR (en el caso de tumores resecables). Debemos evaluar si las nuevas pruebas diagnósticas pueden cambiar la eficacia del tratamiento con SBRT ya publicada al tener una mayor precisión del diagnóstico de las metástasis. Además, necesitamos

más estudios con un número mayor de pacientes que pueden valorar si existen factores predictores de eficacia del tratamiento con SBRT.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El tratamiento de las oligometástasis con SBRT en pacientes con CaP consigue la remisión completa de la enfermedad en una proporción de los pacientes tratados, tal como se demuestra en este trabajo. Se trata, por lo tanto, de un tratamiento que nos permite hacer pensar que el CaP oligometastásico ha pasado de ser una enfermedad incurable a tener, como objetivo, la remisión completa de la enfermedad.
2. Se confirma la seguridad de la SBRT al observar una baja incidencia de toxicidad aguda y crónica.
3. El control local con el tratamiento con la SBRT es excelente, presentando tasas superiores al 90%.
4. A pesar de que los segundos y terceros tratamientos con SBRT presentan peores resultados en cuanto a SLPB y SLPC, existen pacientes que pueden beneficiarse y alcanzar la remisión de la enfermedad.
5. No parecen existir factores predictores de respuesta al tratamiento con SBRT, excepto el número de oligometastásis, que podría predecir la progresión bioquímica.
6. Pacientes con 4 y 5 oligometastásis se pueden beneficiar del tratamiento Al igual que, pacientes oligometastásico de novo y pacientes con metástasis mixtas.

7. En nuestra serie, el tratamiento con TDA no parece aportar ninguna ventaja a estos pacientes. La SBRT sin TDA concomitante puede retrasar un tratamiento con múltiples efectos secundarios en pacientes con posterior progresión de la enfermedad.

8. Empleando el valor de PSA nadir + 2 ng/ml como definición de progresión bioquímica tras el tratamiento con SBRT podemos obtener un buen control de los pacientes evitando la realización de numerosos PET/TC negativos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

(1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021 May;71(3):209-249.

(2) Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015 Oct 01;;137(7):1749-1757.

(3) Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008 Feb;15(1):3866-3871.

(4) Cancer today. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed May 6, 2020.

(5) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(1).

(6) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2020;70(1):7-30.

(7) Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology* 2011 Jul;78(1):110-115.

(8) Hamilton RJ, Aronson WJ, Presti JC, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, et al. Race, biochemical disease recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer* 2007 Nov 15;;110(10):2202-2209.

- (9) Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003 Apr 15;;97(8):1894-1903.
- (10) Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-148.
- (11) 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. *New England Journal of Medicine* 2016 August 4;;375(5):443-453.
- (12) Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014 Sep;66(3):489-499.
- (13) Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2008 May 06;;98(9):1574-1581.
- (14) Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J* 2015 -12-21;14.
- (15) Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66(5):587-589.
- (16) Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:39-46.
- (17) Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015 Aug;94(33):e1260.

- (18) Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012 Aug;72(4):269-276.
- (19) Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014 Dec;23(12):2936-2942.
- (20) Warren GW, Kasza KA, Reid ME, Cummings KM, Marshall JR. Smoking at diagnosis and survival in cancer patients. *Int J Cancer* 2013 Jan 15;;132(2):401-410.
- (21) Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a Risk Factor for Prostate Cancer: A Meta-Analysis of 24 Prospective Cohort Studies. *American Journal of Public Health* 2010 Apr 1;;100(4):693-701.
- (22) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *New England Journal of Medicine* 2013 August 15;;369(7):603-610.
- (23) Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 Apr 01;;362(13):1192-1202.
- (24) Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol* 2018 11;74(5):585-594.
- (25) Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 2015 Jan;193(1):80-86.
- (26) Lian W, Luo F, Song X, Lu Y, Zhao S. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit* 2015 -7-01;21:1895-1903.

(27) Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol* 2016 12;70(6):974-982.

(28) Jacobs EJ, Anderson RL, Stevens VL, Newton CC, Gansler T, Gapstur SM. Vasectomy and Prostate Cancer Incidence and Mortality in a Large US Cohort. *J Clin Oncol* 2016 11 10;34(32):3880-3885.

(29) Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med* 2005 May 09;165(9):1005-1010.

(30) Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EE, et al. A Large Cohort Study of Aspirin and Other Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Prostate Cancer Incidence. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute* 2005 Jul 6;97(13):975-980.

(31) Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Statin Drugs and Risk of Advanced Prostate Cancer. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute* 2006 Dec 20;98(24):1819-1825.

(32) Je M. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988 /08/01;12(8):619-633.

(33) Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int* 2004 Nov;94(7):1071-1076.

(34) Secin FP, Bianco FJ. ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL: FASCIAS Y ESFÍNTERES URINARIOS. *Archivos españoles de urología* 2010;63(4):255-266.

(35) McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 1981;2(1):35-49.

(36) McAninch, E. A. T. a. J. W. Smith's General Urology. : McGraw-Hill; 2008.

(37) Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does $3 + 4 = 4 + 3$? J Clin Oncol 2009 Jul 20;27(21):3459-3464.

(38) Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int 2013 May;111(5):753-760.

(39) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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 Feb;40(2):244-252.

(40) Brierley JD, et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition | Wiley. Available at: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>. Accessed May 13, 2020.

(41) COOPERBERG MR, PASTA DJ, ELKIN EP, LITWIN MS, LATINI DM, Du CHANE J, et al. THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO CANCER OF THE PROSTATE RISK ASSESSMENT SCORE: A STRAIGHTFORWARD AND RELIABLE PREOPERATIVE PREDICTOR OF DISEASE RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY. The Journal of urology 2005;173(6):1938-1942.

(42) NCCN. Practice guidelines in oncology prostate cancer . 2019.

(43) 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 10;42(4):365-374.

(44) Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology 2007 Dec;70(6):1117-1120.

(45) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 05;151(5):1283-1290.

(46) Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008 Apr;179(4):1587-1592.

(47) Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014 Dec 20;32(36):4066-4072.

(48) Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* 2016 11;70(5):740-748.

(49) Jansen FH, van Schaik, Ron H. N, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA in Combination with Total PSA and Free PSA Improves Diagnostic Accuracy in Prostate Cancer Detection. *European urology* 2010;57(6):921-927.

(50) Lamy P, Allory Y, Gauchez A, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2018 12;4(6):790-803.

(51) Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019 01;20(1):100-109.

(52) Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. *Radiologia* 2010 /11/01;52(6):513-524.

(53) Yj C, Jk K, N K, Kw K, Ek C, Ks C. Functional MR Imaging of Prostate Cancer. 2007; Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17234999/>. Accessed May 19, 2020.

(54) Fh D, Df O, D N, Ew S, Ch B, Mj R, et al. Prostate MRI, With or Without MRI-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer. 2019; Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/>. Accessed May 19, 2020.

(55) F B, E N, C M, Al C, R S, F M, et al. Influence of Imaging and Histological Factors on Prostate Cancer Detection and Localisation on Multiparametric MRI: A Prospective Study. 2013; Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494/>. Accessed May 19, 2020.

(56) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association 2015 Jan 27;;313(4):390-397.

(57) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001 Dec;58(6):843-848.

(58) Hövels AM, Heesakkers RaM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008 Apr;63(4):387-395.

(59) von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun 2014 Mar;35(3):221-230.

(60) Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, Deroose CM, Oyen R, Isebaert S, et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. Urol Oncol 2015 Mar;33(3):109.e23-31.

(61) Cozar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urológicas Españolas* 2013;37(1):12-19.

(62) EAU guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

(63) Espinosa CG, Mesa NR. Correlación en el cáncer de próstata entre metástasis óseas, antígeno prostático específico y puntaje Gleason. *Revista de Ciencias Médicas de la Habana* 2018;25(2):81-89.

(64) Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):551-558.

(65) Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-2127.

(66) Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004 Feb 15;91(3):528-539.

(67) Lengana T, Lawal IO, Boshomane TG, Popoola GO, Mokoala KMG, Moshokoa E, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Replacing Bone Scan in the Initial Staging of Skeletal Metastasis in Prostate Cancer: A Fait Accompli? *Clin Genitourin Cancer* 2018 10;16(5):392-401.

(68) Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2018 Apr;36(4):519-527.

(69) Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2018 01;59(1):82-88.

(70) Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015 Oct 20;;33(30):3379-3385.

(71) Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. *Curr Urol Rep* 2010 May;11(3):165-171.

(72) Holtz JN, Tay KJ, Polascik TJ, Gupta RT. Integration of multiparametric MRI into active surveillance of prostate cancer. *Future Oncol* 2016 Nov;12(21):2513-2529.

(73) Krakowsky Y, Loblaw A, Klotz L. Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. *J Urol* 2010 Jul;184(1):131-135.

(74) Sooriakumaran P, Pini G, Nyberg T, Derogar M, Carlsson S, Stranne J, et al. Erectile Function and Oncologic Outcomes Following Open Retropubic and Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from the LAParoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *Eur Urol* 2018 04;73(4):618-627.

(75) Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018 08;19(8):1051-1060.

(76) Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):1-15.

(77) Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *New England Journal of Medicine* 2018 December 13,;379(24):2319-2329.

(78) Juan Escudero JU, Ramos de Campos M, Ordoño Domínguez F, Fabuel Deltoro M, Navalón Verdejo P, Zaragoza Orts J. Radical prostatectomy complications: evolution and conservative management of urinary incontinence. *Actas urológicas españolas* 2006 Nov;30(10):991-997.

(79) Sveistrup J, af Rosenschöld PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol* 2014 Feb 04,;9:44.

(80) Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Aug 01,;74(5):1405-1418.

(81) Lagrange J-, de Crevoisier R. [Image guided radiation therapy (IGRT)]. *Bull Cancer* 2010 -07;97(7):857-865.

(82) Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec;57(3):315-321.

(83) [(125)I versus (103)Pd brachytherapy for low risk prostate cancer: a systematic review]. Available at: </es/documents/2858d6b2cd2b67bf880a37130cf204abfbdf4877>. Accessed May 28, 2020.

(84) Bjerklund Johansen TE. Crioterapia prostática como tratamiento primario en pacientes con cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas* 2007 06/;31(6):651-659.

(85) Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 05 30,;5:CD005010.

(86) Chaussy CG, Thüroff S. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. *J Endourol* 2017 Apr;31(S1):S30-S37.

(87) Durán-Rivera A, Montoliu García A, Juan Escudero J, Garrido Abad P, Fernández Arjona M, López Alcina E. High-intensity focused ultrasound therapy for the treatment of prostate cancer: Medium-term experience. *Actas urológicas españolas (English ed.)* 2018 Sep;42(7):450-456.

(88) Pfeiffer D, Berger J, Gross AJ. Single application of high-intensity focused ultrasound as a first-line therapy for clinically localized prostate cancer: 5-year outcomes. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1702-1707.

(89) Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Res* 1941 -04-01 00:00:00;1(4):293-297.

(90) Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug 20,;24(24):3984-3990.

(91) Klotz L, Miller K, Crawford ED, Shore N, Tombal B, Karup C, et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014 Dec;66(6):1101-1108.

(92) Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing

hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane library 2014 Jun 30,;2014(6):CD009266.

(93) Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. The Lancet (British edition) 2000 Apr 29,;355(9214):1491-1498.

(94) NIRAULA S, LE LW, TANNOCK IF. Treatment of Prostate Cancer With Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials. Journal of clinical oncology 2013 Jun 1,;31(16):2029-2036.

(95) Sweeney CJ, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015 Aug 20,;373(8):737-746.

(96) 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 Mar 19,;387(10024):1163-1177.

(97) 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 Feb;14(2):149-158.

(98) Schweizer MT, Gulati R, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery RB, Yu EY, et al. Docetaxel-related toxicity in metastatic hormone-sensitive and metastatic castration-resistant prostate cancer. Med Oncol 2016 Jul;33(7):77.

(99) Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2017 July 27,;377(4):352-360.

(100) 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 Engl J Med* 2017 07 27;;377(4):338-351.

(101) Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019 July 11;;381(2):121-131.

(102) 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. *J Clin Oncol* 2019 11 10;;37(32):2974-2986.

(103) Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes, Andrea J., Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019 July 4;;381(1):13-24.

(104) Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009 May 08;;324(5928):787-790.

(105) Sartor AO, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, et al. Radium-223 chloride impact on skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: a phase III randomized trial (ALSYMPCA). *Journal of clinical oncology* 2012 Feb 10;;30(5_suppl):9.

(106) Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of medical radiation sciences* 2017 Mar;64(1):52-60.

(107) Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. ¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic

castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *The Journal of nuclear medicine* (1978) 2016 Jul;57(7):1006-1013.

(108) Privé BM, Janssen MJR, Oort IMv, Muselaers CHJ, Jonker MA, Groot Md, et al. Lutetium-177-PSMA-I&T as metastases directed therapy in oligometastatic hormone sensitive prostate cancer, a randomized controlled trial. *BMC cancer* 2020;20(1):884.

(109) Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005 May 01;23(13):2918-2925.

(110) Smith MR, Cook R, Lee K, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011 May 15;117(10):2077-2085.

(111) Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007 Nov 01;13(21):6396-6403.

(112) Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, George DJ, Eisenberger M, Halabi S. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* 2010 Feb;46(3):517-525.

(113) Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, Eisenberger MA, Tannock IF, Armstrong AJ. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014 Jan;65(1):3-6.

(114) 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 Jun 28;378(26):2465-2474.

(115) 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 Apr 12,;378(15):1408-1418.

(116) Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019 03 28,;380(13):1235-1246.

(117) Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015 Feb;16(2):152-160.

(118) 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 Jul 31,;371(5):424-433.

(119) 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. *New England Journal of Medicine* 2004 October 7,;351(15):1502-1512.

(120) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2010 Jul 29,;363(5):411-422.

(121) Handy CE, Antonarakis ES. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. *Future oncology (London, England)* 2018 Apr 1,;14(10):907-917.

(122) James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015 Jun;67(6):1028-1038.

- (123) Ost P, Decaestecker K, Lambert B, Fonteyne V, Delrue L, Lumen N, et al. Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. *The Prostate* 2014;74(3):297-305.
- (124) Bernard B, Gershman B, Karnes RJ, Sweeney CJ, Vapiwala N. Approach to Oligometastatic Prostate Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:119-129.
- (125) Wang H, Zaorsky NG, Meng M, Zeng X, Deng L, Song Y, et al. Stereotactic radiation therapy for oligometastases or oligorecurrence within mediastinal lymph nodes. *Oncotarget* 2016 Apr 05;7(14):18135-18145.
- (126) Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018 02;73(2):178-211.
- (127) Jang WS, Kim MS, Jeong WS, Chang KD, Cho KS, Ham WS, et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU international* 2018 Feb;121(2):225-231.
- (128) Nagata Y, Kimura T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for Stage I lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2018 /05/01;48(5):405-409.
- (129) Blomgren H, Lax I, Göranson H, Kræpelien T, Nilsson B, Näslund I, et al. Radiosurgery for Tumors in the Body: Clinical Experience Using a New Method. *Journal of Radiosurgery* 1998 Mar;1(1):63-74.
- (130) Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer* 1998 Mar 15;82(6):1062-1070.
- (131) Miyazaki T, Yamazaki T, Nakamura D, Sato S, Yamasaki N, Tsuchiya T, et al. Surgery or stereotactic body radiotherapy for elderly stage I lung cancer? A propensity score matching analysis. *Surg Today* 2017 Dec;47(12):1476-1483.

(132) Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer* 2014 Nov;50(17):2932-2938.

(133) Eba J, Nakamura K, Mizusawa J, Suzuki K, Nagata Y, Koike T, et al. Stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for operable clinical stage IA lung adenocarcinoma: comparison of survival outcomes in two clinical trials with propensity score analysis (JCOG1313-A). *Jpn J Clin Oncol* 2016 Aug;46(8):748-753.

(134) Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, Bazzi L, Novelli PM, Devlin P, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 01 01,;100(1):122-130.

(135) Joo JH, Park J, Kim JC, Yu CS, Lim S, Park IJ, et al. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017 11 15,;99(4):876-883.

(136) Tabata K, Niibe Y, Satoh T, Tsumura H, Ikeda M, Minamida S, et al. Radiotherapy for oligometastases and oligo-recurrence of bone in prostate cancer. *Pulm Med* 2012;2012:541656.

(137) Jereczek-Fossa BA, Fariselli L, Beltramo G, Catalano G, Serafini F, Garibaldi C, et al. Linac-based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2009 October 1,;93(1):14-17.

(138) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1995;31(5):1341-1346.

(139) Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1999 /02/01;43(3):475-479.

(140) Maduro JH, Pras E, Willemse PHB, de Vries, E. G. E. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2003 Dec;29(6):471-488.

(141) Pérez Escutia MA, Samper Ots P, Cabeza Rodríguez MA. Prevención y tratamiento de la toxicidad digestiva. *Oncología (Barcelona)* 2005 02/;28(2):47-57.

(142) Arlaríais Guzmán S, Bonillo García MÁ, Broseta Rico E. Disfunción miccional post-braquiterapia en el cáncer prostático. *Archivos Españoles de Urología (Ed. impresa)* 2009 Dec 1,;62(10):826-837.

(143) Viani GA, da Silva, Lucas Bernardes Godoy, da Silva BB, Crempe YB, Martins VS, Ferrari RJR, et al. Acute toxicity profile in prostate cancer with conventional and hypofractionated treatment. *Radiat Oncol* 2013 Apr 21,;8:94.

(144) Peeters STH, Heemsbergen WD, van Putten, Wim L. J., Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Mar 15,;61(4):1019-1034.

(145) Samper Ots PM, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología (Barcelona)* 2005 Feb 1,;28(2):35-41.

(146) Afonso-João D, Pacheco-Figueiredo L, Antunes-Lopes T, Morgado LA, Azevedo V, Vendeira L, et al. La incidencia acumulada y los factores predictivos de la cistitis radica en pacientes con cancer de prostata localizado. *Actas Urologicas Espanolas* 2018;42(4):256-261.

(147) Martínez-Rodríguez R, Areal Calama J, Buisan Rueda O, González Satue C, Sánchez Macías J, Arzoz Fabregas M, et al. Guía práctica para el manejo y tratamiento ante la cistitis radical. *Actas Urológicas Españolas* 2010 Aug;34(7).

(148) Veerasarn V, Khorprasert C, Lorvidhaya V, Sangruchi S, Tantivatana T, Narkwong L, et al. Reduced recurrence of late hemorrhagic radiation cystitis by WF10 therapy in cervical cancer patients: a multicenter, randomized, two-arm, open-label trial. *Radiother Oncol* 2004 Nov;73(2):179-185.

(149) Cardinal J, Slade A, McFarland M, Keihani S, Hotaling JN, Myers JB. Scoping Review and Meta-analysis of Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Curr Urol Rep* 2018 Apr 13;19(6):38.

(150) Murillo MT, Valentin V, Valentin M. Síntomas asociados al tratamiento con radioterapia. *Psicooncología* 2004 Jan 1;11:151.

(151) Incrocci L, Slagter C, Slob AK, Hop WCJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Oct 01;66(2):439-444.

(152) Sawayanagi S, Yamashita H, Ogita M, Kiritoshi T, Nakamoto T, Abe O, et al. Volumetric and dosimetric comparison of organs at risk between the prone and supine positions in postoperative radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2018 Apr 17;13(1):70.

(153) Prada PJ, Fernández J, Martínez AA, de la Rúa A, González JM, Fernández JM, et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Sep 01;69(1):95-102.

(154) Villavicencio RT, Rex DK, Rahmani E. Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hematochezia related to radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc* 2002 Jan;55(1):70-74.

(155) Cox BW, MD, Spratt DE, MD, Lovelock M, PhD, Bilsky MH, MD, Lis E, MD, Ryu S, MD, et al. International Spine Radiosurgery Consortium Consensus Guidelines for Target Volume Definition in Spinal Stereotactic Radiosurgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012;83(5):e597-e605.

(156) Furuya Y, Akakura K, Akimoto S, Inomiya H, Ito H. Pattern of progression and survival in hormonally treated metastatic prostate cancer. *International journal of urology* 1999 May;6(5):240-244.

(157) Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two Positive Nodes Represent a Significant Cut-off Value for Cancer Specific Survival in Patients with Node Positive Prostate Cancer. A New Proposal Based on a Two-Institution Experience on 703 Consecutive N+ Patients Treated with Radical Prostatectomy, Extended Pelvic Lymph Node Dissection and Adjuvant Therapy. *European urology* 2008;55(2):261-270.

(158) Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet (British edition)* 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.

(159) Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;58(1):3-10.

(160) Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clin Exper Med* 2006 Dec;6(4):145-149.

(161) Zachary Klaassen, MD, MSc – Assistant Professor of Urology, Georgia Cancer Center, Augusta University/Medical College of Georgia Twitter: @zklaassen_md at

the 12th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers (EMUC) (#EMUC20), November 13th - 14th, 2020 .

(162) Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, et al. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urologia internationalis* 2008;81(2):191-197.

(163) Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, et al. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU international* 2008 Aug;102(4):446-451.

(164) Jilg CA, Rischke HC, Reske SN, Henne K, Grosu A-, Weber W, et al. Salvage Lymph Node Dissection with Adjuvant Radiotherapy for Nodal Recurrence of Prostate Cancer. *The Journal of urology* 2012;188(6):2190-2197.

(165) Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with a Minimum Follow-up of 5 Years. *European urology* 2014;67(2):299-309.

(166) Casamassima F, Masi L, Menichelli C, Bonucci I, Casamassima E, Lazzeri M, et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011 Jan-Feb;97(1):49-55.

(167) Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2013 May 1;31(4):455-460.

(168) Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed Therapy of Regional and Distant Recurrences After Curative

Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European urology* 2014;67(5):852-863.

(169) Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013 Mar;11(1):27-32.

(170) Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Frontiers in oncology* 2012;2:215.

(171) Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiation oncology (London, England)* 2014 Jun 12;;9(1):135.

(172) Ingrosso G, Trippa F, Maranzano E, Carosi A, Ponti E, Arcidiacono F, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience. *World J Urol* 2017 Jan;35(1):45-49.

(173) Jereczek-Fossa, Barbara Alicja, MD PhD Prof, Fanetti G, MD, Fodor C, MSc, Ciardo D, MSc, Santoro L, MSc, Francia CM, MD, et al. Salvage Stereotactic body Radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate Cancer: Single institution series of 94 consecutive patients/124 lymph nodes. *Clinical genitourinary cancer* 2017;15(4):e623-e632.

(174) Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *European urology* 2018 Oct;74(4):455-462.

(175) Kneebone A, Hruby G, Ainsworth H, Byrne K, Brown C, Guo L, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Detected via Prostate-

specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography. *European urology oncology* 2018 Dec;1(6):531-537.

(176) Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010 -02;22(1):46-55.

(177) Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003 -03;61(3):607-611.

(178) Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013 -05;38(5):305-314.

(179) Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med* 2014 -09;55(9):1424-1429.

(180) Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, Graziani T, Bluemel C, Schiavina R, et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014 -12;41(12):2222-2231.

(181) 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 -08;56(8):1185-1190.

(182) Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014 -01;41(1):11-20.

(183) Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet (British edition)* 2020 Apr 11;;395(10231):1208-1216.

(184) Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *The Prostate* 2005 Oct 1;;65(2):178-187.

(185) D'AMICO AV, MOUL J, CARROLL PR, SUN L, LUBECK D, CHEN M. PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME AS A SURROGATE END POINT FOR PROSTATE CANCER SPECIFIC MORTALITY FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY OR RADIATION THERAPY. *The Journal of urology* 2004;172(5):S42-S47.

(186) McAllister SS, Gifford AM, Greiner AL, Kelleher SP, Saelzler MP, Ince TA, et al. Systemic Endocrine Instigation of Indolent Tumor Growth Requires Osteopontin. *Cell* 2008;133(6):994-1005.

(187) Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study. *The Journal of urology* 2015;193(3):832-838.

(188) Löppenber B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, Meyer CP, et al. The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. *European urology* 2016;72(1):14-19.

(189) Mouracade P. Re: Giorgio Gandaglia, Nicola Fossati, Armando Stabile, et al. Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *Eur Urol* 2017;72:289–92: Do the Data Violate Kaplan-Meier Assumptions? *European urology* 2017 Aug;72(2):e29-e30.

(190) Shinde A, Li R, Amini A, Glaser S. Re: Liselotte M.S. Boevé, Maarten C.C.M. Hulshof, André N. Vis, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2019;75:410–8: Future Steps for Definitive Therapy in Metastatic Prostate Cancer: Lessons from the HORRAD Trial. *European urology* 2019 Mar;75(3):e69-e70.

(191) Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* 2019 Jul;76(1):115-124.

(192) Blanchard P, Foulon S, Louvel G, Habibian M, Fizazi K. Role de la radiotherapie ablative des metastases chez les patients atteints de cancer de la prostate oligometastatique hormonosensible : un essai du Groupe d'etude des tumeurs urogenitales et de l'Association francaise d'urologie/A randomized controlled trial of metastases-directed treatment in patients with metastatic prostate cancer using stereotactic body irradiation: A GETUG--AFU trial. *Cancer radiothérapie* 2017 Oct 1;;21(6):491.

(193) Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *The Prostate* 2018 Sep 1;;78(12):889-895.

(194) Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *Journal of clinical oncology* 2018 Feb 10;;36(5):446-453.

(195) Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate

Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology 2020 Mar 26;;6(5):650-659.

(196) Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: a randomized controlled feasibility trial. BJU international 2017 Nov;120(5B):E8-E20.



