

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Biología Molecular,

Biomedicina e Investigación Clínica



Valor pronóstico y predictivo de polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo y el mecanismo de acción del cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata avanzado

Tesis doctoral

Daniel Herrero Rivera



Directores de tesis:

Dr. Ignacio Durán Martínez

Dra. Carmen Garrigós Vacas

Tutor de tesis:

Dr. Francisco Javier Miñano Sánchez

“Sólo sé que no sé nada”

Sócrates (470-399 a. de C).

Agradecimientos

A Sofía, por su amor y su apoyo, que para mí siempre serán eternos.

A mis padres, por transmitirme cariño, educación y fe en las cosas buenas de la vida.

A mi hermana, por su alegría infinita con la que me levanta siempre que lo necesito.

A mis abuelas, por sus oraciones tan importantes y poderosas.

A mis tíos y primas, por ser la mejor familia que podría tener.

A Sergio y Carlos, por su amistad sincera e incondicional.

A mis directores, el Dr. Durán y la Dra. Garrigós, por su tiempo y dedicación. Sin ellos nada de esto habría sido posible. Gracias de corazón.

Al Dr. Miñano, por darme esta oportunidad.

A Cristina Rodríguez y a Lucía Inglada, por ser el punto de inflexión para sacar adelante la estadística de este trabajo.

A todos los pacientes y sus familiares, por confiar desinteresadamente en la ciencia para poder seguir avanzando.

A todos los colaboradores del estudio, todos y cada uno han sido imprescindibles.

A Dios por darme la vida.

Daniel Herrero Rivera

En Sevilla a 31 de Octubre de 2022

Abreviaturas

AA: acetato de abiraterona

ABCC4: ATP-cassette binding protein 4

ACTH: hormona adrenocorticotrópica

AEU: Asociación Europea de Urología

aLHRH: análogos de LHRH

AR: receptor de andrógenos

ARE: elemento de respuesta a andrógenos

AR-V7: androgen receptor splice variant 7

BAC: bloqueo androgénico completo

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

BRCA: breast cancer susceptibility protein

BRCA1: breast cancer type 1 susceptibility protein

BRCA2: breast cancer type 2 susceptibility protein

BT: braquiterapia

CMC: células madre cancerosas

CP: cáncer de próstata

CPHSm: cáncer de próstata metastásico hormonosensible

CPRC: cáncer de próstata resistente a castración

CPRCm: cáncer de próstata resistente a castración metastásico

CRH: corticotropina

CST3: cistatina 3

CTCs: células tumorales circulantes

ctDNA: DNA tumoral circulante

DHEA: dehidroepiandrosterona

DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona

EE: enfermedad estable

EEUU: Estados Unidos de América

FSH: hormona foliculoestimulante

GCO: Global Cancer Observatory

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

GWAS: Genome-wide association studies

HR: hazard ratio

HS: hormonosensibles

IARC: International Agency for Research on Cancer

INE: Instituto Nacional de Estadística

ISUP: International Society of Urological Pathology

LH: hormona luteinizante

MDR: multidrugs resistance

NCCN: National Cancer Comprehensive Network

NF: neutropenia febril

NGS: Next Generation Sequencing

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PAM: proteínas asociadas a los microtúbulos

PARP: poli (ADP-ribosa) polimerasa

PCR: reacción en cadena de polimerasa

PCWG3: Grupo de trabajo 3 de ensayos clínicos en cáncer de próstata.

PE: progresión de enfermedad

P-gp: glicoproteína de permeabilidad

PR: prostatectomía radical

PS: performance status

PSA: antígeno prostático específico

PSAD: densidad del PSA

PSA-DT: PSA doubling time

PSAV: velocidad del PSA

PTEN: gen homólogo de la fosfatasa y la tensina

QT: quimioterapia

R1: resección incompleta

RBQ: recaída bioquímica

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RP: respuesta parcial

RT: radioterapia

RTE: radioterapia externa

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

SLPr: supervivencia libre de progresión radiológica

SLM: supervivencia libre de metástasis

SNPs: polimorfismos de un solo nucleótido

SRC: proteína tirosina quinasa no receptora

TDA: terapia de deprivación androgénica

TUBB1: β I-tubulina

TUBB3: β III-tubulina

ÍNDICE

RESUMEN.....	16
INTRODUCCIÓN.....	18
1. Cáncer de próstata	19
1.1 Epidemiología	19
1.2 Factores pronósticos.....	21
1.3 Tratamiento del cáncer de próstata.....	31
2. Taxanos	46
2.1 Mecanismo de acción.....	46
2.2 Metabolismo.....	48
2.3 Toxicidades	51
2.4 Mecanismos de resistencia	54
2.5 Uso de taxanos en cáncer de próstata avanzado	57
2.6 Cabazitaxel	59
3. Farmacogenómica	62
3.1 Introducción.....	62
3.2 Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)	66
3.3 Farmacogenómica en cáncer de próstata	68
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	73
4. Hipótesis.....	74
5. Objetivos	74

MATERIAL Y MÉTODOS	76
6. Pacientes	77
7. Muestras biológicas	79
8. Selección de genes/ SNPs	79
9. Extracción de ADN y genotipado de SNPs	80
10. Recogida de parámetros clínicos	81
11. Diseño del estudio	84
11.1 Variables independientes	84
11.2 Variables dependientes	84
12. Análisis estadístico	89
RESULTADOS	91
13. Descripción de la serie del estudio	92
14. Polimorfismos asociados a variables clínicas relevantes en CPRCm	101
15. Polimorfismos asociados a la eficacia de cabazitaxel	103
16. Polimorfismos asociados a la toxicidad de cabazitaxel	108
DISCUSIÓN.....	112
CONCLUSIONES	127
BIBLIOGRAFÍA	130

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Incidencia de cáncer de próstata en los Estados Unidos (EE. UU.) durante el uso generalizado del antígeno prostático específico (PSA).....	20
Ilustración 2. Clasificación histológica de Gleason del cáncer de próstata que demuestra la pérdida progresiva de la morfología glandular al aumentar la puntuación.	25
Ilustración 3. Nivel de evidencia del valor pronóstico de la cuantificación de CTCs en sangre mediante biopsia líquida en neoplasias de diversa localización tumoral, destacando en cáncer de próstata mayor validación clínica en enfermedad avanzada.	30
Ilustración 4. El eje de señalización de andrógenos y sus inhibidores.	34
Ilustración 5. Tratamientos sistémicos disponibles a lo largo de la historia natural del cáncer de próstata.....	41
Ilustración 6. Mecanismo de acción de los taxanos en microtúbulos.....	47
Ilustración 7. Paclitaxel y docetaxel con los principales metabolitos y las enzimas involucradas.....	50
Ilustración 8. Estructura química de cabazitaxel.	59
Ilustración 9. Representación de la selección de pacientes en función su perfil molecular para una terapia personalizada más efectiva y menos tóxica.	63
Ilustración 10. Representación de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).	67
Ilustración 11. Diagrama de flujo de la selección de pacientes incluidos en el estudio.	78
Ilustración 12. Diferencias en la supervivencia global en aquellos pacientes portadores de genotipo homocigoto o heterocigoto para los polimorfismos rs151352 (TUBB1) y rs1341164 (CYP2C8), siendo mayor en los pacientes que albergan algún alelo mutado en el análisis multivariante, tal y como se muestra en la tabla 13.....	104
Ilustración 13. Tipos de respuesta a cabazitaxel en paciente incluidos en el estudio.....	105

Ilustración 14. Tasa de pacientes con progresión bioquímica en función del genotipo de los pacientes para rs1058932-CYP2C8.....	107
Ilustración 15. Asociación de polimorfismo ABCB1-rs17323624 con toxicidad severa.....	110
Ilustración 16. Asociación de polimorfismos ABCB1-rs2235040 y CYP2C8-rs11572093 con astenia secundaria a cabazitaxel.	111

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estratificación del cáncer de próstata localizado según el riesgo de fallo bioquímico tras tratamiento localizado según NCCN.	23
Tabla 2. Características morfológicas y riesgo de recaída bioquímica de los grados de los grupos pronósticos.	26
Tabla 3. Ensayos clínicos con adición de antiandrogénos de nueva generación a terapia de deprivación androgénica. Sombreados los estudios que incluyeron triple terapia.	39
Tabla 4. Toxicidad producida por docetaxel en pacientes no previamente tratados, y con cabazitaxel en primera línea y sucesivas líneas de tratamiento recogidos en los ensayos clínicos TAX 327, FIRSTANA, PROSELICA y TROPIC.....	54
Tabla 5. Ejemplos de tratamiento dirigido en función de las mutaciones somáticas detectadas en el tumor, así como alteraciones en línea germinal que afectan a la farmacocinética y farmacodinamia de fármacos.....	65
Tabla 6. 56 SNPs seleccionados para los principales genes relacionados con el metabolismo y/o mecanismo de acción de cabazitaxel (CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, TUBB1 y CYP2C8).	80
Tabla 7. Variables recogidas en cada paciente incluido en el estudio, relacionadas con características basales, clínico-terapéuticas, parámetros asociados a eficacia y toxicidad de cabazitaxel, así como variables de supervivencia.	83
Tabla 8. Características clínicas de los pacientes incluidos en el análisis farmacogenómico.....	94
Tabla 9. Descripción de la frecuencia de los 56 SNPs seleccionados para los principales genes relacionados con el metabolismo del cabazitaxel (CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, TUBB1 y CYP2C8).	99
Tabla 10. Mediana y cuartiles para la SLP y SG con sus correspondientes errores típicos y/o intervalos de confianza.....	100
Tabla 11. Análisis univariante y multivariante de los polimorfismos incluidos en el estudio con variables anatomoclínicas con mayor valor pronóstico en la historia natural del CPRCm.	101

Tabla 12. Análisis univariante y multivariante entre los polimorfismos analizados en la muestra con la supervivencia libre de progresión a cabazitaxel, en donde no se observó el impacto sobre la SLP de ninguno de ellos.....	103
Tabla 13. Análisis univariante y multivariante de los polimorfismos analizados en la muestra con la supervivencia global a cabazitaxel.	103
Tabla 14. Análisis univariante y multivariante de polimorfismos con resultados más significativos para tipo de respuesta bioquímica y radiológica a cabazitaxel.	106
Tabla 15. Análisis univariante y multivariante que evalúa el efecto de los polimorfismos en algunas de las toxicidades más habituales relacionadas con el cabazitaxel.	108

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Cabazitaxel es un derivado semisintético de un taxoide natural aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) después de progresión a docetaxel. A pesar de la eficacia comprobada de este fármaco, existe variabilidad tanto en parámetros de actividad tales como la respuesta objetiva, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), como en términos de tolerabilidad al mismo. Uno de los posibles mecanismos que podría explicar esta diversidad entre los distintos pacientes sería la presencia de cambios puntuales en la propia constitución genética del individuo a través de los denominados polimorfismos de un solo nucleótido (SNP; del inglés *Single nucleotide polymorphism*). El objetivo de este estudio fue determinar las frecuencias de determinados SNPs en una población de pacientes con CPRCm tratados con cabazitaxel y evaluar su potencial impacto en la actividad y toxicidad de este fármaco.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se recopilaron datos clínicos de 67 pacientes con CPRCm tratados con cabazitaxel entre marzo de 2011 y octubre de 2016. El ADN se aisló de muestras tumorales incluidas en parafina y fijadas con formalina. Se eligieron 56 SNPs en 5 genes relacionados con el metabolismo y/o mecanismo de acción de cabazitaxel (CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, TUBB1, CYP2C8). La presencia/ausencia de alelos mutados de los SNP seleccionados, se correlacionó con las características clínicas de CPRCm, la SLP, la SG y la toxicidad de cabazitaxel mediante la realización de análisis univariante y multivariante. Para el análisis multivariante, se utilizaron las pruebas estadísticas de regresión de Cox y regresión logística.

RESULTADOS

La mediana de edad de la muestra fue de 61 años (rango 44-82). El 56.7% (n=38) de los tumores analizados tenían un Gleason score ≥ 8 y el 94% de los pts había recibido docetaxel en primera línea. La tasa de respuesta radiológica a cabazitaxel fue del 12%, la SLP de 3.38 meses (IC del 95% 1.52-5.24) y la SG de 7.63 meses (IC del 95% 5.14-10.12). El análisis multivariante mostró una mejor SG en aquellos pacientes portadores de los polimorfismos rs151352 de TUBB1 (HR = 0.52, IC del 95 % 0.28-0.94, p = 0.031) y rs1341164 de CYP2C8 (HR = 0.53, IC del 95 % 0.30-0.95, p = 0.032), pudiendo deberse a mejoras en la unión de cabazitaxel a los microtúbulos y a una mejor biodisponibilidad. Inversamente, el SNP rs1058932 de CYP2C8, se asoció con mayor riesgo de progresión bioquímica a cabazitaxel (OR = 6.60, IC del 95 %: 1.07-40.57, p = 0.042).

En relación con la toxicidad, la presencia de alelos mutados en el polimorfismo rs17327624 del gen ABCB1, se correlacionó con una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos graves [grado 3 o superior] secundarios a cabazitaxel (OR = 8.56, IC del 95 % 1.89-38.73, p = 0.005). Adicionalmente, los SNPs rs11572093 de CYP2C8 y rs2235040 de ABCB1 se asociaron respectivamente con un mayor riesgo de desarrollar astenia (OR = 8.12, IC del 95 % 1.59-41.45, p = 0.012) o con la protección frente a este efecto secundario (OR=0.28, IC del 95 % 0.08-0.95, p = 0.042).

CONCLUSIONES

Las variantes genéticas por sustitución de un nucleótido simple en pacientes con CPRCm tratados con cabazitaxel podrían explicar, al menos en parte, la variabilidad interindividual en términos de eficacia y de toxicidad. No obstante, estos resultados han de interpretarse como generadores de hipótesis teniendo en cuenta el diseño y carácter exploratorio de este estudio. Análisis confirmatorios en cohortes con un mayor número de pacientes serían necesarios para la validación de estos hallazgos y su potencial incorporación a la clínica.

INTRODUCCIÓN

1. Cáncer de próstata

1.1 Epidemiología

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud pública de primera magnitud. Excluyendo a los tumores cutáneos no melanoma, el CP es el tumor maligno más prevalente y el segundo en incidencia en varones a nivel mundial (1). Se estima que en el año 2020 se diagnosticaron 1.414.259 nuevos casos de CP en todo el mundo (7.3% del total de casos), tan sólo por detrás del cáncer de mama (2.261.419), cáncer de pulmón (2.206.471) y cáncer colorrectal (1.931.490).

En cuanto a Europa, donde las políticas de cribado y el acceso a los sistemas de salud es distinto en relación a otras regiones del mundo, se ha descrito un aumento generalizado en la incidencia de este cáncer (2), que actualmente se posiciona como el tumor más frecuentes en varones con 335.514 nuevos casos en 2020.(3). La situación es similar en España donde se estima que durante el año 2022 se diagnosticaron 30.884 nuevos casos de CP, posicionando a este tumor como el más comúnmente diagnosticado en varones en nuestro país.

Sin embargo, a pesar de esta elevada incidencia, la mortalidad del CP es en proporción baja, estimándose que la supervivencia a los 5 años de esta enfermedad incluyendo todos los estadios es del 98%. Esto lo sitúa como el octavo cáncer a nivel mundial en número de fallecimientos con 375.304 decesos en el año 2020 (3.8% de los casos de mortalidad por cáncer). En ese mismo periodo en España fallecieron un total de 5.798 pacientes por CP lo que representa en torno a un 5% del total de muertes por cáncer en nuestro medio (4).

Las cifras de incidencia y mortalidad no son estáticas y de hecho han sufrido notables cambios en las últimas décadas por diferentes factores. Al principio de los años noventa se observó un aumento marcado de la incidencia de CP (5), en gran medida debido al aumento de la utilización del antígeno prostático específico (PSA)

como técnica de cribado con carácter poco selectivo. Sin embargo, según datos recogidos por la *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* americana, en los últimos 10 años estas cifras están volviendo a niveles previos al uso extendido del PSA (ilustración 1)(6). Esto está motivado fundamentalmente por el cambio en la política de prevención secundaria inspirado desde las principales sociedades científicas ante la situación de sobrediagnóstico y sobret ratamiento observada en los años previos. (7, 8)

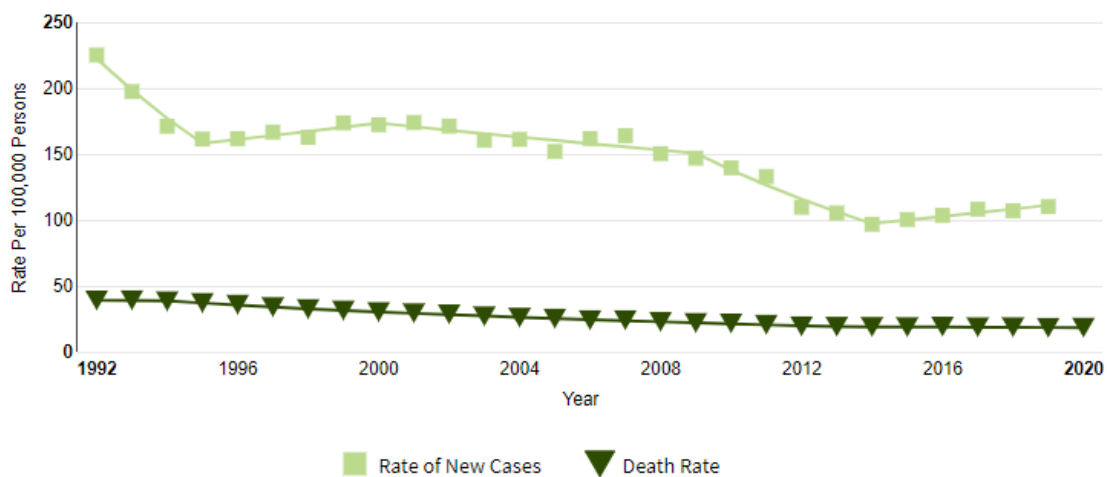


Ilustración 1. Incidencia de cáncer de próstata en los Estados Unidos (EE. UU.) durante el uso generalizado del antígeno prostático específico (PSA).

Las muertes provienen de la mortalidad de EE. UU., 1992 a 2020, para todas las razas y sexo masculino. Las tasas están ajustadas por edad. Adaptado de: Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>

Otro de los principales factores que condiciona la variación en la incidencia es el envejecimiento de la población, ya que la edad avanzada es un factor de riesgo para desarrollar CP (9). Otras variables de riesgo bien establecidas son la raza negra y la historia familiar (10, 11) multiplicándose el riesgo de desarrollar CP por dos si se tienen antecedentes familiares de primer grado y por cuatro si la edad de diagnóstico se produce antes de los 60 años.

El CP se encuentra entre los tumores sólidos con un componente hereditario más relevante (12). Dentro de las alteraciones en la línea germinal, las mutaciones en

genes cuyos productos intervienen en la reparación de la doble hebra del ADN, como son los de la familia BRCA (del inglés *Breast Cancer susceptibility protein*), y más concretamente las del subtipo 2 (BRCA2), son las alteraciones que predisponen a mayor riesgo de CP (Riesgo relativo = 2.5-8.6 en mayores ≥ 65 años)(13, 14). En los últimos años, también se están empezando a describir como factores de riesgo variaciones genéticas relativamente frecuentes como son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) gracias a estudios de secuenciación de genoma completo o GWAS (del inglés *Genome-wide association studies*), los cuales han identificado más de 100 SNPs sugestivos de predisponer al desarrollo de CP (15, 16), como por ejemplo los de un estudio sueco con 2893 hombres, donde el riesgo relativo de 5 SNPs en regiones cromosómicas 17q12 (rs4430796), 17q24.3 (rs1859962), y regiones 1,2 y 3 de 8q24 (rs16901979, rs6983267, rs1447295) para desarrollar cáncer de próstata individualmente era en torno a 1.22-1.53, pero si un sujeto presentaba 4 de los 5 principales SNPs de riesgo, este aumentaba la odds ratio (OR) a 4.47, y si además si se les asocia a estos SNPs la existencia de antecedentes familiares de primer grado, la OR se incrementaba a 9.46 (17).

Con menor evidencia científica y con resultados controvertidos, se han estudiado otros posibles factores de riesgo como la obesidad (18, 19), el consumo elevado de alcohol (20), la ingesta de dietas con excesiva presencia de determinados nutrientes como el calcio o los alimentos fritos (21, 22), y las infecciones de la glándula prostática (23) entre otros.

1.2 Factores pronósticos

El principal factor pronóstico en CP como en el resto de los cánceres es el estadio de la enfermedad. Aproximadamente un 73% de los pacientes con CP se diagnostican en estadios localizados, un 14% presentan extensión loco regional, un 7% se diagnostican con diseminación a distancia y en un 6% su extensión es

desconocida con datos de supervivencia a 5 años, recogidos por la SEER en pacientes diagnosticados entre 2012 a 2018, del 100%, 100%, 32.3% y 85.8% respectivamente (24). Estas cifras están en constante evolución y además vienen condicionadas por la región geográfica, las pautas de cribado, el acceso a servicios de salud, etc...

A partir del diagnóstico de una enfermedad localizada, existen diversos nomogramas basados en criterios clínicos, analíticos y anatomopatológicos que predicen el riesgo de recurrencia del cáncer de próstata tras un tratamiento local definitivo que incluye la cirugía radical o la radioterapia (25, 26).

Desde un punto de vista práctico de cara a su mejor manejo, el CP localizado se clasifica en distintos grupos de riesgo que predicen el riesgo de progresión bioquímica. Esta clasificación se realiza de acuerdo a parámetros tales como el estadio TNM (27), el nivel de PSA basal al diagnóstico, el grado histológico y el porcentaje de biopsias positivas. Una de las clasificaciones más empleadas en esta estratificación que resulta de la integración de varios modelos es la de la *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN)(28)(Tabla 1)

Grupo de riesgo	Características clínico-patológicas
Muy bajo riesgo	T1, y Grado de Gleason \leq 6 (Grupo 1), y PSA < 10ng/ml, y Presencia de tumor en < 3 cilindros en la biopsia con < 50% de afectación tumoral en cada cilindro y, Densidad de PSA < 0.15 ng/ml/g
Bajo riesgo	Si tiene los criterios siguientes y no pertenece a grupo de muy bajo riesgo: T1-T2a, y Grado de Gleason \leq 6 (Grupo 1), y PSA < 10 ng/ml

Riesgo intermedio favorable	<p>No factores de alto o muy alto riesgo.</p> <p>No más de 1 de los siguientes:</p> <p>T2b-T2c, ó</p> <p>Grado de Gleason 3+4=7 (Grupo 2), ó 4+3=7 (Grupo 3)</p> <p>PSA 10-20 ng/ml</p> <p>Y Grado de Gleason ≤ 6 (Grupo 1) o Gleason 3+4=7 (Grupo 2)</p> <p>Y porcentaje de cilindros afectados en la biopsia < 50%</p>
Riesgo intermedio desfavorable	<p>No factores de alto o muy alto riesgo.</p> <p>2 o 3 de los siguientes:</p> <p>T2b-T2c, ó</p> <p>Grado de Gleason 3+4=7 (Grupo 2), ó 4+3=7 (Grupo 3)</p> <p>PSA 10-20 ng/ml</p> <p>Y/o Grado de Gleason 4+3=7 (Grupo 3)</p> <p>Y porcentaje de cilindros afectados en la biopsia ≥ 50%</p>
Alto riesgo	<p>No factores de muy alto riesgo, y:</p> <p>T3a ó</p> <p>Grado de Gleason 8 (Grupo 4) o Gleason 4+5=9 (Grupo 5) ó</p> <p>PSA >20 ng/mL</p>
Muy alto riesgo	<p>Si presenta al menos 1 de los siguientes criterios:</p> <p>T3b-T4</p> <p>Patrón predominante Gleason 5 (5+4, 5+5)</p> <p>2 o 3 factores de alto riesgo</p> <p>Más de 4 cilindros en la biopsia afectados por Gleason 8-10 (Grupo 4,5)</p>

Tabla 1. Estratificación del cáncer de próstata localizado según el riesgo de fallo bioquímico tras tratamiento localizado según NCCN.

Adaptado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 1.2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate

El sistema **TNM** es el sistema de estadificación más importante, suponiendo uno de los principales parámetros pronósticos (29). Clásicamente, se ha fundamentado en factores anatómicos como el tamaño de la tumoración primaria (T), la afectación ganglionar (N) o metastásica (M). Sin embargo, en la última edición publicada de la octava edición (30), se han incorporado variables clínicas y patológicas adicionales, que posibilitan una predicción del pronóstico más precisa, permitiendo seleccionar mejor a los pacientes para el manejo terapéutico (31).

El **PSA** es una kalicreína sintetizada en el epitelio acinar y ductal de la glándula prostática, la cual se segrega al fluido seminal con la función de licuar el coágulo seminal. Una fracción de PSA es liberada al torrente sanguíneo, donde se une a proteínas plasmáticas. Se trata de un marcador órgano-específico pero no cáncer-específico, por lo que puede elevarse también en patologías benignas como la hiperplasia benigna de próstata o la prostatitis entre otras enfermedades. Dada su baja especificidad como test de cribado para cáncer de próstata, se ha puesto en duda su utilización rutinaria en la práctica clínica, debido al aumento del sobrediagnóstico de neoplasias indolentes o poco agresivas, así como el sobretratamiento mediante terapias no exentas de importantes efectos secundarios (32). Desde el punto de vista pronóstico, de manera habitual niveles más elevados de PSA están asociados a una enfermedad más extensa, y por tanto a un peor pronóstico, así como a una mayor recurrencia bioquímica (33, 34). Esto no siempre es así, cuando la histología es más desdiferenciada o con un mayor componente neuroendocrino.

El grado histológico de **Gleason**, es una clasificación publicada en 1966, basada en las características anatomopatológicas de los tumores de próstata, categorizando la agresividad en función del grado de diferenciación de la glándula prostática, existiendo 5 patrones de diferenciación, y estableciéndose el puntaje definitivo mediante la suma de los dos patrones predominantes en los cilindros obtenidos de la biopsia (35). Esta clasificación, fue adoptada por la OMS en 1993 para su uso de manera preferente, aunque más adelante presentó modificaciones, tras la Conferencia de la Internacional Society of Urologic Pathology (ISUP) en 2005, con

nuevos criterios morfológicos para incluir glándulas pobremente diferenciadas en patrón de Gleason 4, criterios más estrictos para distinguir patrón cribiforme grado 4 del grado 3, y recomendaciones para la clasificación de variantes raras.

Gleason Pattern

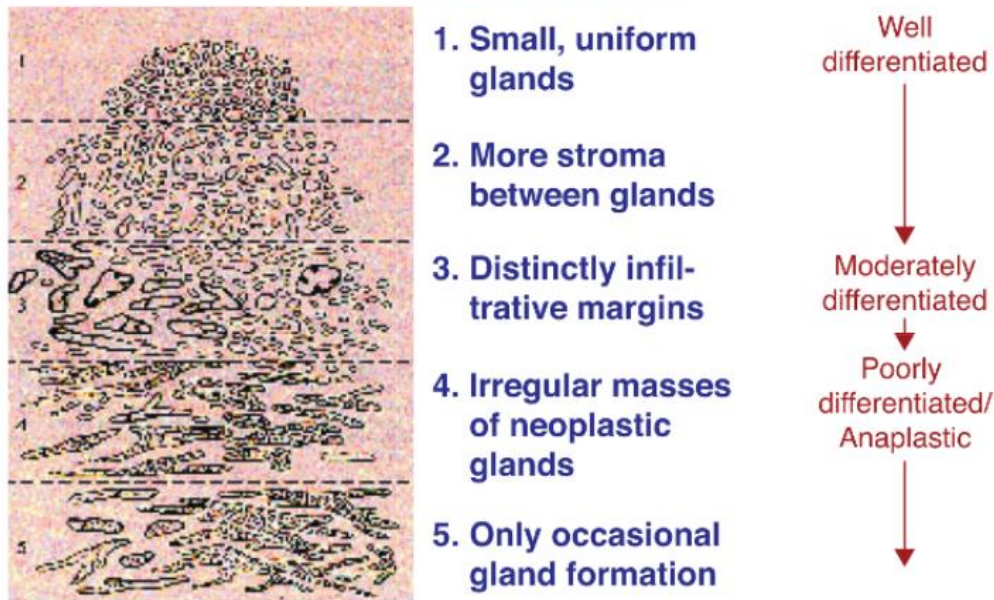


Ilustración 2. Clasificación histológica de Gleason del cáncer de próstata que demuestra la pérdida progresiva de la morfología glandular al aumentar la puntuación.

Adaptado de: Gleason DF, *Histologic grade, clinical stage, and patient age in prostate cancer*, NCI Monogr 1988:15 (36).

Sin embargo, con esta clasificación había temas controvertidos que quedaron sin solucionar, como por ejemplo la diferencia pronóstica en pacientes de un mismo grupo de Gleason 7 con gradación de los cilindros 3 más 4 frente a la puntuación 4 más 3. Para solucionar estos problemas, así como actualizar la gradación al nuevo manejo del cáncer de próstata, surgió una nueva forma de clasificar al cáncer de próstata, propuesta por Jonathan I. Epstein en 2013, basada en el riesgo de recidiva bioquímica (RBQ), estableciéndose 5 grupos pronósticos de menor a mayor agresividad (37)(ver tabla 2).

Grados	Puntaje de Gleason	Patrones de Gleason	RBQ a 5 años tras prostatectomía radical (PR)	Características
1	≤6	1,2 y 3	5%	Únicamente glándulas individuales y bien diferenciadas
2	3+4=7	3 y 4	17%	Predominio de glándulas bien formadas con un componente menor de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes
3	4+3=7	3 y 4	35%	Predominio de glándulas pobremente formadas, con un componente menor de glándulas bien formadas
4	8	4	37%	Únicamente glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes (patrón 4+4)
		3 y 5		Predominio de glándulas bien formadas con un componente menor no glandular (patrón 3+5)
		5 y 3		Predominio de componente no glandular, con un componente menor de glándulas bien formadas (patrón 5+3)
5	9-10	4 y 5	76%	Ausencia de componente glandular con o sin glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes

Tabla 2. Características morfológicas y riesgo de recaída bioquímica de los grados de los grupos pronósticos.

Adaptado de: Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; *Grading Committee. 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):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179 (38).

Aparte de los 4 principales factores pronósticos establecidos para la clasificación del riesgo del cáncer de próstata localizado (TNM, PSA, Gleason, porcentaje de biopsias positivas), existen otros factores pronósticos a considerar en la valoración global de este tipo de pacientes, si bien su valor es más controvertido.

Uno de ellos es la cinética del PSA, dentro de la cual podemos destacar:

Densidad del PSA (PSAD): se calcula dividiendo el nivel de PSA entre el volumen de la glándula prostática en ng/ml/cc. A mayores niveles de densidad, mayor riesgo de diagnosticar un carcinoma de próstata. El PSAD ha demostrado mayor utilidad a nivel pronóstico que a nivel diagnóstico, donde tiene mayor peso la ratio PSA libre/PSA total (39).

Velocidad del PSA (PSAV): consiste en la evaluación del PSA a lo largo del tiempo. Existe algún estudio que relaciona mayores niveles de velocidad de PSA con carcinomas de próstata más agresivos y por tanto de peor pronóstico (40).

PSA doubling time (PSA-DT): es el intervalo de duplicación del PSA a lo largo del tiempo. Puede calcularse recogiendo al menos 3 valores de PSA en diferentes momentos del tiempo. Existen distintas calculadoras disponibles para realizar esta medición (p.ej la plataforma que ofrece el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time)). A mayor velocidad de duplicación de PSA, mayor crecimiento asociado del tumor y por tanto peor pronóstico (41, 42). Tras tratamiento de RTE radical, las recurrencias con valores de PSA-DT >12 meses suelen ser más frecuentemente a nivel local, mientras que valores de PSA-DT <6 meses se asocian más habitualmente a diseminación a distancia.

Otros factores pronósticos importantes son la existencia de afectación de los márgenes de resección tras prostatectomía radical, y la existencia de extensión extraprostática.

En cuanto a la afectación de los **márgenes de resección**, existen diversos estudios que demuestran el mayor riesgo de RBQ en pacientes con márgenes afectados (43, 44), mientras que en el caso de su asociación con supervivencia libre de metástasis o mortalidad esta evidencia es controvertida (45). Incluso hay estudios que diferencian el impacto pronóstico, en función de la extensión del margen afecto (si <3 mm, la RBQ = 89.2 meses frente a ≥ 3 mm o múltiples márgenes RBQ = 57.2 meses)(46).

La **extensión extra prostática**, detectada en aproximadamente un tercio de las prostatectomías radicales, también está relacionada con un mayor riesgo de recurrencia bioquímica, aumentando dicho riesgo de 2 a 4 veces respecto a los que no la presentan (47).

Por otro lado, se ha validado la combinación de factores clínicos y biológicos como el PSA, estado funcional, lactato deshidrogenasa, niveles de hemoglobina, fosfatasa alcalina, edad, albúmina, grado de Gleason, intensidad del dolor y características de las metástasis para estimar la supervivencia (48).

Con menor relevancia, pero con signos de influencia en el pronóstico del cáncer de próstata tenemos:

La invasión perineural y linfovascular, la cual parece estar asociada a un mayor riesgo de recurrencia bioquímica en algunos subgrupos de pacientes con cáncer de próstata (49, 50).

Determinados subtipos histológicos, como el caso de los tumores neuroendocrinos de próstata también confiere un peor pronóstico independientemente del grado de Gleason y el estadio tumoral (51).

Alteraciones genéticas y moleculares como son las relacionadas con el **receptor de andrógenos** (AR, del inglés *androgen receptor*) donde la alta expresión en células tumorales y la baja expresión en el microambiente tumoral ha permitido asociar las alteraciones genéticas de este receptor con estadios clínicos más agresivos así como con mayor riesgo de RBQ tras prostatectomía (log-rank $p = 0.009$)(52). Destacar la amplificación **AR-V7** (del inglés *androgen receptor splice variant 7*) que son variaciones en el RNA mensajero que provocan el truncamiento de la unión habitual de los antiandrógenos con el AR. Esta variación AR-V7, es capaz de detectarse en células tumorales circulantes (CTC) y está asociado a peor supervivencia por la resistencia que produce a la acción de tratamientos hormonales como la abiraterona o la enzalutamida (53-55) a diferencia de los taxanos en los cuales no disminuye la eficacia terapéutica (56). Alteraciones génicas en el gen homólogo de la fosfatasa y la tensina (**PTEN**) que regula la vía PI3K / Akt / mTOR, de gran importancia en procesos relacionados con la proliferación y el crecimiento celular, cuando se provoca la pérdida de su expresión, se ha descrito empeoramiento de la supervivencia global (SG) y menor duración de respuesta de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm)(57).

Actualmente se encuentran en estudio otras alteraciones de perfil proteómico/genómico que pudieran tener valor pronóstico, poniendo como ejemplo, la proteína tirosina quinasa no receptora (SRC) que tiene varios roles en la señalización celular, la cistatina 3 (CST3), el suero amiloide A (SAA), que puede asociarse a presencia de metástasis ósea, y la presencia de SNPs sobre los que se profundizará más adelante, siendo uno de los objetivos de esta tesis doctoral (58-62). De la misma manera, están apareciendo progresivamente, mayor número de paneles de secuenciación génica que podrían permitir una aproximación más holística del pronóstico desde el punto de vista molecular (63).

Por último, en el área de la **biopsia líquida**, también están empezando a aparecer evidencias que demuestran que la cuantificación de DNA tumoral circulante (ctDNA) con técnicas como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o *Next*

Generation Sequencing (NGS), así como CTCs detectadas en sangre mediante el dispositivo CellSearch® en pacientes con CPRCm, pueden tener un valor pronóstico y predictivo (64, 65). En varios estudios, la cuantificación de ≥ 5 CTCs detectadas en 7.5 ml de sangre se asocia con peor SG antes y después de aplicar un tratamiento sistémico (66, 67). De la misma manera, la detección de mayor número de mutaciones, mediante ctDNA, se asocia con mala respuesta a antiandrógenos de segunda generación y por tanto con peor supervivencia (68-70)

Circulating Tumor Cell count as prognostic marker

Numerous studies, most (if not all) with the CellSearch® system

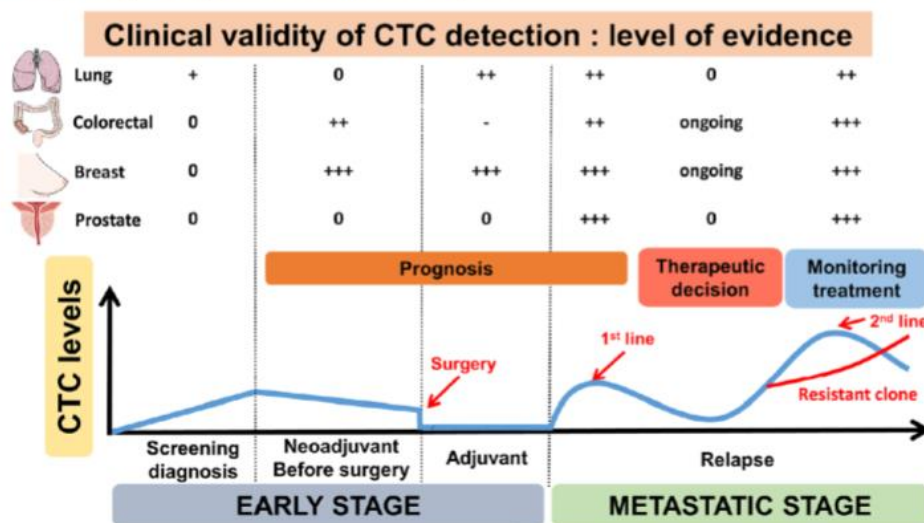


Ilustración 3. Nivel de evidencia del valor pronóstico de la cuantificación de CTCs en sangre mediante biopsia líquida en neoplasias de diversa localización tumoral, destacando en cáncer de próstata mayor validación clínica en enfermedad avanzada.

Adaptado de: Cabel, L., Proudhon, C., Gortais, H. et al. *Circulating tumor cells: clinical validity and utility*. Int J Clin Oncol 22, 421–430 (2017) (71).

1.3 Tratamiento del cáncer de próstata

1.3.1 Tratamiento de la enfermedad localizada

En función del riesgo estimado los pacientes recibirán un determinado tipo de tratamiento:

Los tumores considerados de **muy bajo riesgo**: puede considerarse vigilancia activa como primera elección, sobre todo si tienen esperanza de vida limitada y comorbilidades (72, 73). Esta opción se considerará siempre que no existan características histológicas de peor pronóstico (áreas asociadas de tipo cribriforme o intraductal)(74) y que coexista un perfil génico de bajo riesgo. Se puede ofrecer tratamiento localizado (prostatectomía radical, radioterapia externa [RTE] o braquiterapia [BT]) a aquellos con durante el seguimiento presenten un alto riesgo de progresión o bien por decisión propia del paciente.

Los tumores considerados de **bajo riesgo**: En este caso la recomendación terapéutica es diferente en función de la esperanza de vida del paciente. Si se estima una esperanza de vida de más de 10 años, se puede ofrecer un tratamiento local definitivo (prostatectomía, RTE o BT) aunque también puede considerarse la vigilancia activa. Deben tenerse en cuenta los beneficios y riesgos de cada procedimiento, así como las comorbilidades, el tipo de histología y perfil génico para que el paciente tome la decisión adecuada acerca del tipo de tratamiento que desea recibir. En aquellos pacientes con una esperanza de vida menor de 10 años, se puede optar por realizar un manejo conservador mediante observación únicamente (75), y en caso de progresión clínica sintomática de la enfermedad, se valorará añadir terapia de deprivación androgénica (TDA) con intención paliativa.

Los tumores considerados de **riesgo intermedio**: Los procedimientos terapéuticos de elección en este subgrupo de pacientes son la prostatectomía (76) o la RTE combinada con TDA (77). La vigilancia activa en determinados pacientes de riesgo

intermedio favorable podría considerarse, informando previamente que el riesgo de desarrollar metástasis es más elevado (78).

Por último, en aquellos pacientes con tumores localizados de **riesgo alto o muy alto** tradicionalmente se han considerado 2 posibilidades terapéuticas. Administrar un tratamiento neoadyuvante con TDA seguido de RTE concomitante y TDA adyuvante durante 2-3 años (79-81), o bien llevar a cabo una prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica (82) seguido de monitorización estrecha (77, 83). Otra posibilidad a considerar en aquellos pacientes con una esperanza de vida estimada de menos de 5-10 años es aplicar TDA únicamente (84). Recientemente, una actualización en una de las ramas del ensayo clínico fase III STAMPEDE, ha demostrado que añadir acetato de abiraterona [AA] y prednisona durante 2 años a la TDA junto con radioterapia mejora la supervivencia libre de metástasis a 6 años (82% vs 69%; HR 0.53, 95% CI 0.44-0.64, $p=2.9 \times 10^{-11}$) y la supervivencia global a 6 años (86% vs 77%; HR 0.60, 95% CI 0.48-0.73, $p=9.3 \times 10^{-7}$) comparado con TDA sola, en pacientes con CP localizado de alto riesgo [definido como pacientes que debutan con afectación ganglionar (cN+) o si no hay afectación ganglionar (cN0), que presenten al menos dos de los siguientes factores: (1) Estadío T3 o T4; (2) Gleason de 8-10 o PSA ≥ 40 ng/ml] o pacientes que recaen tras un tratamiento local con rasgos de alto riesgo a la recaída de acuerdo a un corto tiempo de doblaje de PSA o a valores de PSA > 20 ng/ml.(85). Por el contrario, la adición de la quimioterapia con taxanos a la TDA, no ha demostrado aumentar beneficio en supervivencia en esta situación clínica (86).

1.3.2 Tratamiento de la enfermedad diseminada

De todos los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados de manera radical, en torno a un 20-30% de los casos presentarán recurrencia de la enfermedad a distancia (76), principalmente a nivel óseo, a lo que habrá que sumar un 5-10% de casos que debutan al diagnóstico con enfermedad metastásica (87).

A la hora de plantear un tratamiento sistémico en los pacientes con enfermedad avanzada hay que distinguir entre aquellos pacientes denominados hormonosensibles (HS), entendiendo que son los que en el momento de iniciar la terapia sistémica tienen niveles de testosterona normales y pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), siendo estos aquellos en los que a pesar de niveles séricos en rango de castración de testosterona el tumor progresa.

1.3.2.1 Cáncer de próstata hormonosensible (CPHS)

El CPHS es la fase de la enfermedad en la que es posible modular la misma mediante maniobras hormonales al encontrarse el paciente aun con niveles de testosterona normales. Una de las principales terapias utilizadas en fase HS ha sido históricamente la **deprivación de andrógenos**. Desde el descubrimiento en 1941 por parte de Charles Huggins del papel crucial que juegan los andrógenos en el desarrollo y evolución de la glándula prostática (tanto fisiológica como tumoral) (88), la deprivación de andrógenos a través de distintas maniobras representa un pilar fundamental del tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico.

Algunas formas de deprivación androgénica disponibles son la **castración quirúrgica**, la cual actúa con rapidez consiguiendo una rápida depleción de los niveles de testosterona, pero teniendo la contrapartida de la irreversibilidad. Otra forma de deprivación es el **bloqueo hormonal androgénico** con antiandrógenos, inhibidores de la esteroidogénesis e incluso los estrógenos. Sin embargo, a partir de los años 70, surgió el desarrollo de lo que se conoce como **análogos de LHRH** (aLHRH) que representaron una modificación trascendental en la manipulación hormonal, los cuales regulan la secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) a nivel hipofisario y de manera paralela disminuyen la secreción testicular androgénica, suponiendo una de las principales estrategias de deprivación. El resultado de combinar agonistas de LHRH con antiandrógenos

como la flutamida o la bicalutamida, da lugar a lo que se ha denominado **bloqueo androgénico completo (BAC)**. Esta adición de los antiandrógenos, ha supuesto un modesto beneficio en SG (1-5% a los 5 años) respecto a administrar sólo aLHRH según queda demostrado en 2 importantes metanálisis realizados en el año 2000 (incluye 27 ensayos clínicos) (89) y en el 2002 (incluye 21 ensayos clínicos)(90). Sin embargo, este beneficio marginal es a costa de un aumento de los efectos adversos, con el consiguiente empeoramiento de la calidad de vida y un mayor coste farmacéutico por lo que no se recomienda de forma generalizada hoy en día.

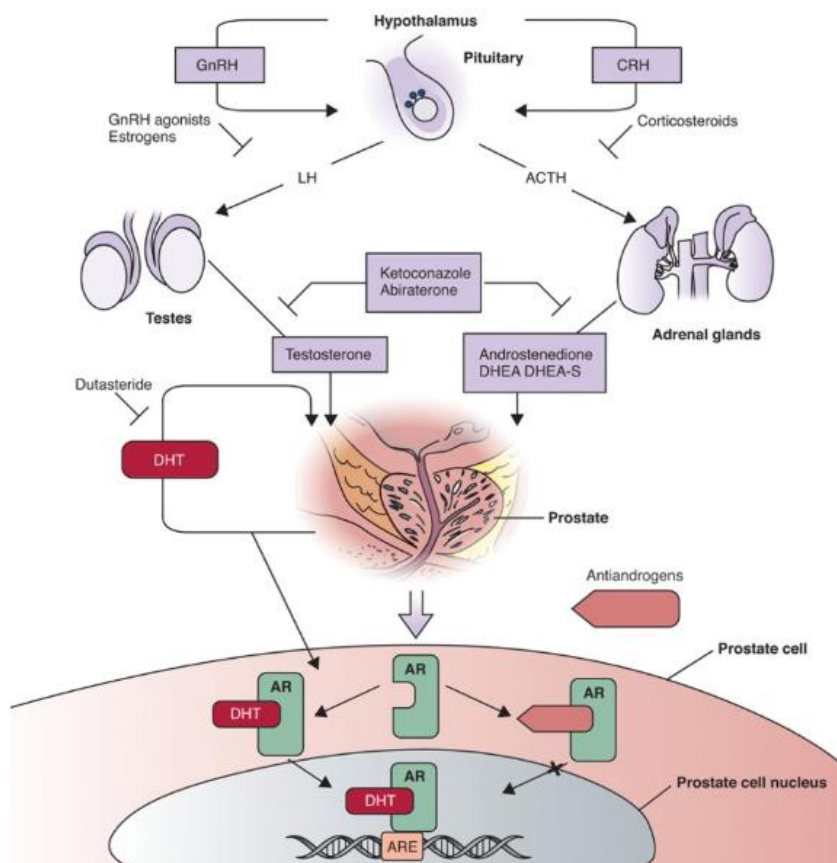


Ilustración 4. El eje de señalización de andrógenos y sus inhibidores.

La síntesis de andrógenos testiculares está regulada por el eje de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) - hormona luteinizante (LH), mientras que la síntesis de andrógenos suprarrenales está regulada por el eje de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) - hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Los agonistas de la GnRH y los corticosteroides inhiben la estimulación de los testículos y las glándulas suprarrenales, respectivamente, mientras que los antiandrógenos inhiben competitivamente la unión de los andrógenos a los receptores de andrógenos. DHEA, dehidroepiandrosterona; DHEA-S, sulfato de dehidroepiandrosterona; DHT, dihidrotestosterona; AR,

receptor de andrógenos; ARE, elemento de respuesta a andrógenos. Adaptado de: Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. Lancet Oncol 2009; 10:981-991(91).

Durante décadas el uso de aLHRH o el BAC resultó ser el tratamiento de elección en pacientes con CPHS. Sin embargo, a partir del año 2015 se han publicado varios estudios de gran importancia que han evaluado la adición de quimioterapia a la TDA en el manejo inicial de estos pacientes. Los estudios pivotaes más importantes en este apartado son el CHAARTED (92), GETUG-AFU-15 (93) y STAMPEDE (94). Según el metanálisis publicado en 2015 que incluía estos 3 ensayos clínicos, concluía que la administración de 6 ciclos de docetaxel 75 mg/m² cada 21 días junto con terapia de deprivación androgénica comparado con sólo deprivación androgénica, obtenía un beneficio absoluto en SG a 4 años del 9%, con una reducción de la mortalidad del 23% (HR 0.77, 95% CI 0.68-0.87; p<0.0001)(86). Este tratamiento estaría indicado en pacientes con CPHSm, con buen estado general con performance status (PS) 0-1 y alta carga tumoral (más de 4 focos de metástasis óseas siendo 1 de ellos fuera de eje axial pelvis-columna o presencia de metástasis viscerales) siendo más cuestionable el impacto en supervivencia global en aquellos pacientes con baja carga tumoral.

Otras opciones terapéuticas en este subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada hormonosensible, es combinar la TDA con antiandrógenos de segunda generación como el AA [1000 mg diarios con prednisona o prednisolona 5 mg diarios], enzalutamida [160 mg diarios] o apalutamida [240 mg diarios]. El uso de AA está más extendido a la luz de los resultados expuestos en los ensayos clínicos LATITUDE (95) y STAMPEDE. En el LATITUDE se incluían pacientes metastásicos de alto riesgo con al menos 2 de los 3 siguientes factores de riesgo: puntuación de Gleason≥8, al menos 3 metástasis óseas o enfermedad visceral medible, mientras que en el STAMPEDE los pacientes era metastásicos con ganglios positivos o enfermedad ganglionar locorregional de alto riesgo con al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: T3-T4, Gleason ≥8, PSA mayor a 40 ng/ml; o bien pacientes que

han presentado recaída tras un tratamiento local con factores de riesgo como: PSA > 4 ng/ml con PSA-DT < 6 meses, un nivel de PSA > 20 ng/ml, recaída nodal o metastásica, o < 12 meses de TDA total con un intervalo de > 12 meses sin tratamiento. En ambos estudios, se obtuvieron cifras de SG similares a los obtenidos en el CHAARTED, pero con algunas diferencias como su aplicabilidad en pacientes con PS 2, posibilidad de obtener beneficio incluso en casos de baja carga tumoral (HR 0.64) y mayor beneficio en calidad de vida que con quimioterapia (QT). Inicialmente el mayor coste de la administración continua de AA respecto a administrar 6 ciclos de QT se consideró un condicionante para la incorporación de este régimen, sin embargo la pérdida de patente de AA desde Septiembre de 2022 abre un nuevo escenario (96). Estudios adicionales han demostrado la actividad de otros antiandrógenos en este contexto como es el caso de Enzalutamida, que mostro beneficio en los ensayos clínicos fase III ARCHES (97) y ENZAMET (98), donde se incluían pacientes metastásicos hormonosensibles de novo o tras recaída a tratamiento local, sin diferenciar en alto o bajo volumen tumoral, permitiéndose en ambos la administración de TDA previo al inicio del tratamiento, estando permitida la administración de docetaxel previo sólo en el ARCHES, objetivándose mejoría de supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), como objetivo primario, en el ARCHES al administrar enzalutamida combinada con TDA frente a TDA únicamente (mediana no alcanzada frente a 19 meses, HR 0.39; IC 95%, 0.30-0.50; $p < .001$), y mayor SG a 3 años (78% vs 69%, HR 0.66; IC 95%, 0.53-0.81; $p < 0.0001$), así como mayor SG a 3 años en el ENZAMET, como objetivo primario, al comparar enzalutamida y TDA frente a BAC (80% vs 72%, HR 0.67; IC 95%, 0.52-0.86; $p = 0.002$) y mayor supervivencia libre de progresión (SLP) bioquímica y clínica. De la misma manera, se ha demostrado impacto en supervivencia para otro antiandrógeno de nueva generación como es apalutamida, en el ensayo clínico fase III TITAN (99), donde se incluyeron pacientes con CPHSm con posibilidad de haber recibido previamente TDA en fase metastásica no más de 6 meses, o en fase localizada no más de 3 años, obteniendo una mayor SLPr para la rama de

apalutamida y TDA comparado con deprivación androgénica sólo (mediana no alcanzada vs 22.1 meses, HR 0.48; IC 95% 0,39-0,60; P <0,001) y mayor SG (mediana no alcanzada vs 52.2 meses, HR 0,65; IC 95%, 0,53 a 0,79; P <0,0001).

Otra herramienta terapéutica evaluada en los pacientes con CPHS avanzado ha sido la radioterapia sobre la glándula prostática en base a datos que sugieren un efecto inmunomodulador favorable. Hasta tres estudios testaron esta hipótesis, siendo agrupados sus resultados en un metaanálisis publicado en 2019, que incluía pacientes de 3 ensayos clínicos prospectivos (STAMPEDE, HORRAD y PEACE-1) (100-102), en los cuales se evaluaba la eficacia de añadir radioterapia (RT) prostática al tratamiento sistémico de TDA, con o sin docetaxel, en pacientes con CPHSm. Los resultados de esta evaluación indican que, para el conjunto de la población de pacientes, no se objetivan beneficios en cuanto a SG (HR 0.92; $p = 0,195$), ni SLP (HR 0.94; $p = 0,238$), pero sí para SLP bioquímica (HR 0,74; IC 95% 0,67-0,82, $p = 0,94 \times 10^{-8}$). Sin embargo, cuando se analizaron los resultados en base a la carga tumoral, aquellos pacientes considerados de bajo volumen [menos de 5 metástasis óseas y no metastasis viscerales], sí obtienen beneficio al añadir la RT prostática frente a no añadirla con mayor SG a 3 años (77% vs 70%, HR 0.73, IC 95% 0.58-0.92, $p = 0.0071$) (103).

Una última aproximación terapéutica en este contexto clínico, ha sido la triple combinación de estrategias incluyendo TDA, quimioterapia y antiandrógenos de segunda generación. Dos ensayos clínicos fase III basados en esta estrategia han sido recientemente publicados. El primero de ellos es el ensayo clínico PEACE-1, en donde se evaluaba en uno de los brazos el beneficio de añadir AA a docetaxel y TDA (**triple terapia**) con o sin radioterapia prostática en pacientes con CPHS metastásico de alta y baja carga tumoral. Los resultados de este estudio, fueron positivos en la población global del estudio para el brazo experimental con mejoría de la SLPr de 4.5 años frente a 2 años sin abiraterona (HR 0.50, $p < 0.0001$), así como la SG con mediana no alcanzada frente a 4.4 años (HR 0.75, $p = 0.017$). Sin embargo al evaluar por subgrupos la SG en función de la carga tumoral, en pacientes con alta

carga tumoral sí se objetivaba beneficio para SG de 5.1 años frente a 3.5 años del brazo sin abiraterona (HR 0.72, $p= 0.019$), mientras que los datos en baja carga tumoral todavía son inmaduros (104). El segundo ensayo clínico es el ARASENS (105), en el que, a diferencia del anterior, se evaluaba la adición de darolutamida en vez de AA, y se consideró como objetivo primario tan sólo el beneficio en supervivencia global. Los resultados mostraron una mayor SG a para el subgrupo que incluía darolutamida, independientemente de la carga tumoral (mediana no alcanzada frente a 48.9 meses, HR 0.68, IC 95% 0.57-0.80, $p < 0,001$).

A continuación, se expone un resumen de los estudios principales previamente comentados en CPHS, con la adición de antiandrógenos de nueva generación (tabla 3).

	LATITUDE (N = 1199)	STAMPEDE (N = 1917)	PEACE-1 (N = 1173)	ARASENS (N = 1306)	TITAN (N = 1052)	ARCHES (N = 1150)	ENZAMET (N = 1125)	STAMPEDE M0 (N = 1974)
Agente/comparador	TDA + abiraterona + pred/placebo	TDA + abiraterona + pred / placebo	2 x 2: SoC/ abiraterona/RT/ambos, ± docetaxel	TDA + docetaxel + darolutamida/placebo	TDA + apalutamida / placebo	TDA + enzalutamida / placebo	TDA + enzalutamida/NSAA	SoC SoC + abiraterona + pred, ± enzalutamida
Objetivo primario: HR (IC)	SG: 0.66 (0.56–0.78) SLPr: 0.47 (0.39–0.55)	SG: 0.63 (0.52–0.76)	SLPr: 0.54 (0.46–0.64) SG: 0.82 (0.69–0.98)	SG: 0.68 (0.57–0.80)	SG: 0.65 (0.53–0.79) SLPr: 0.48 (0.39–0.60)	SLPr: 0.39 (0.30–0.50) (SG (2°): 0.66 (0.53–0.81))	SG: 0.67 (0.52–0.86)	SLM: 0.53 (0.44–0.64) SG: 0.60 (0.48–0.73)
Supervivencia ARI + TDA vs TDA	SG med: 53.3 vs 36.5 meses SLPr med: 33.0 vs 14.8 meses	SG 3 años 83% vs 76%	SLPr med 4.5 vs 2.2 años SG med: 5.7 vs 4.7 años	SG med: NA vs 48.9 meses	SG med: NA vs 52.2 meses SLPr med: NA vs 22.1 meses	SLPr med: NA vs 19.0 meses SG 3 años: 78% vs 69% SG 5 años: 71% vs 57%	SG 3 años 80% vs 72%	SLM 6 años: 82% vs 69% SG 6 años: 86% vs 77%
Resultados relevantes de "triplete"	No aplicable	No aplicable	SLPr med 4.5 vs 2.0 años SG med: NE vs 4.4 años	Aumento SG Mejoría de objetivos secundarios Similar toxicidad	Secuenciación rápida	Secuenciación rápida	No beneficio SG en análisis intermedio. Mejoría clínica SLP(2°)	Similar eficacia, más tóxico
TDA previa	Hasta 3 meses (median 1mo)	Hasta 3 meses	Hasta 3 meses	Hasta 12 semanas	Hasta 6 meses	Hasta 6 meses (70% ≤ 3 meses)	Hasta 3 meses	Hasta 3 meses
Antiandrogénico con TDA	62%	94%	No	Brazo experimental solo	Brazo experimental solo	Brazo experimental solo	Ambos brazos	Brazo experimental solo
Docetaxel	Exclusión	Exclusión	60% (concurrente)	100% (concurrente)	11% (antes de apa)	18% (antes de enza)	45% (concurrente)	Exclusión
M1 sincrónico	100%	49%	100%	86%	81%	67%	67%	0% (todos M0)
Metástasis visceral	Hígado 5%, pulmón 12%	~5%	11%	17%	Hígado 2%, pulmón 10%	48% (incl adenopatías)	11%	0% (todos M0)
Carga/volumen de enfermedad (alta baja)	100% "alto riesgo"	Desconocido* (48% M0)	57% 43%	NE	63% 37%	63% 37%	53% 47%	100% baja
PSA indetectable (≤0.2)	47.6% vs 7.5% at 6mo	No disponible	No disponible aún	No disponible	68.4% vs 28.7% (mejor respuesta)	68.1% vs 17.6% (mejor respuesta)	No disponible aún	No disponible

Tabla 3. Ensayos clínicos con adición de antiandrogénicos de nueva generación a terapia de deprivación androgénica. Sombreados los estudios que incluyeron triple terapia.

Abreviaturas: TDA, terapia de deprivación androgénica; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; IC, intervalo de confianza; SoC, tratamiento estándar; NA, no alcanzado; M1, metástasis; PSA, antígeno prostático específico; SLM, supervivencia libre de metástasis; NSAA, antiandrogénico no esteroideo.

Adaptado de: Davis ID. *Combination therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: is three a crowd?*. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221086827. Published 2022 Mar 29. doi:10.1177/17588359221086827(106)

1.3.2.2 Cáncer de próstata resistente a castración (CPRC)

A pesar de que la mayor parte de los pacientes con CP avanzado responden al tratamiento de deprivación androgénica, el beneficio a esta maniobra es limitado en el tiempo e indefectiblemente todos los pacientes terminan pasando a un estado denominado de resistencia a la castración (107). Según la Asociación Europea de Urología (EAU), se establecen los siguientes criterios para el diagnóstico del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)(108):

- Paciente con niveles de testosterona sérica en rango de castración (<50ng/dl o <1.7 nmol/l) y además uno de los siguientes criterios:
- Progresión bioquímica: 3 aumentos consecutivos del PSA, separados por una semana, resultando en 2 incrementos del 50% sobre el nadir, con PSA >2 ng/dl.
- Progresión radiológica: progresión ósea en gammagrafía ósea (2 lesiones o más) o progresión de las lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

Dentro de la fase de hormonorresistencia, debemos distinguir entre enfermedad no metastásica, y enfermedad metastásica.

El **CPRC no metastásico** [M0] es una situación clínica caracterizada por una elevación del PSA en ausencia de enfermedad a distancia a pesar de tratamiento con deprivación androgénica. En esta situación, han surgido nuevas indicaciones terapéuticas que han demostrado retrasar el momento de aparición de la enfermedad metastásica (supervivencia libre de metástasis) y aumentar la supervivencia global de los pacientes con CPRC M0 considerados de alto riesgo [tiempo de duplicación del PSA menor o igual a 10 meses]. Estas incluyen la enzalutamida, apalutamida y darolutamida, en base a los estudios PROSPER, SPARTAN y ARAMIS respectivamente, con tiempos de supervivencia libre de metástasis aproximadamente de 36-40 meses y datos de SG entre 67-74 meses, con toxicidad aceptable y con reducción de los eventos óseos (109-111).

En relación a la **enfermedad metastásica**, existen diferencias en cuanto a la localización de las mismas. Hasta el 80% de los pacientes con CPRCm presentan metástasis óseas, teniendo mejor pronóstico que aquellos pacientes que albergan metástasis hepáticas (112).

Las opciones de tratamiento en CPRCm contemplan nuevos fármacos hormonales, diversos quimioterápicos, radioisótopos, tratamientos biológicos y cuidados de soporte incluyendo radioterapia paliativa.

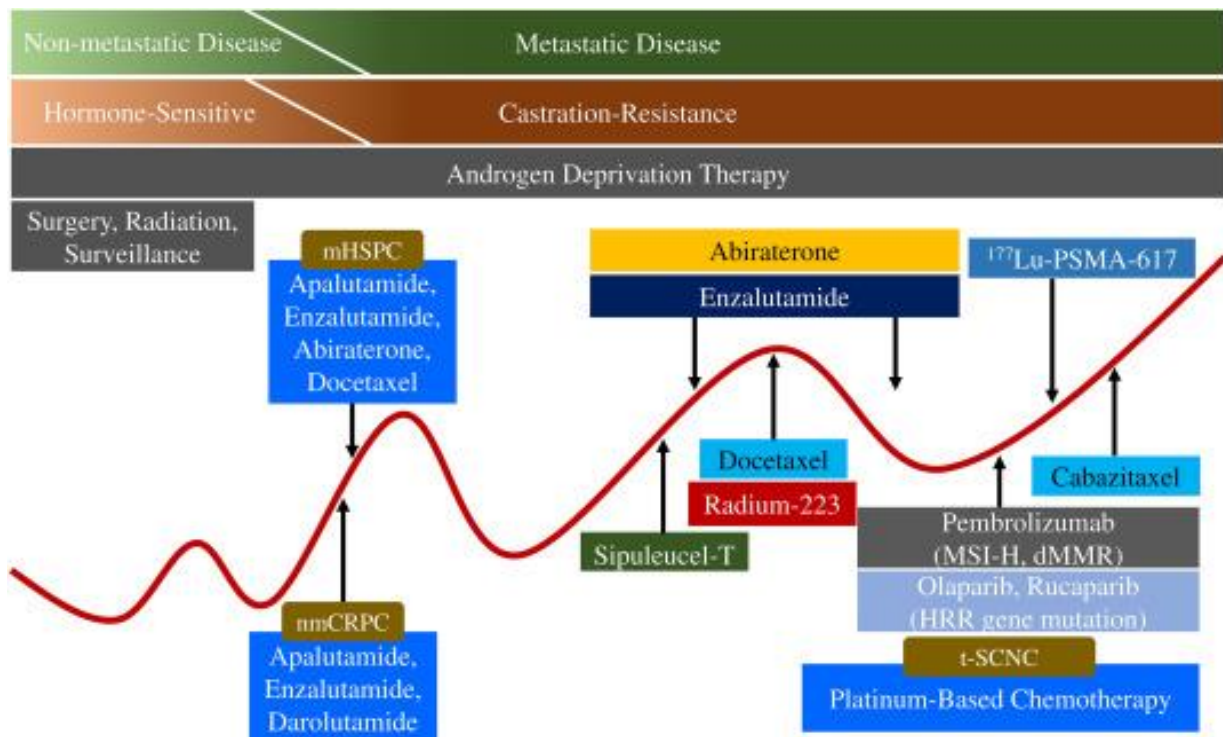


Ilustración 5. Tratamientos sistémicos disponibles a lo largo de la historia natural del cáncer de próstata.

La terapia de deprivación androgénica (TPA) es uno de los pilares terapéuticos en la fase hormonosensible de la enfermedad. Sin embargo, con el paso del tiempo la enfermedad adquiere hormonorresistencia, teniendo tan sólo hasta hace unos años el docetaxel como herramienta terapéutica. En los últimos años, han aparecido múltiples agentes hormonales, radioisótopos y tratamientos biológicos antes y después de la adquisición de la resistencia que han mejorado significativamente la supervivencia y la calidad de vida en CPRCm. Adaptado de: Yamada Y, Beltran H. The treatment landscape of metastatic prostate cancer. *Cancer Letters*. 2021;519:20-9 (113). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383521002950>

Por lo general, ante un paciente con CPRCm **asintomático o con escasos síntomas** relacionados con la enfermedad oncológica, se suele comenzar una terapia con antiandrógenos de nueva generación como AA + prednisona 5 mg o enzalutamida, aprobados tras la publicación de los ensayos pivotaes fase III COU-AA-302 (114) y PREVAIL (115), en pacientes que no habían recibido docetaxel previamente, donde se alcanzaron cifras de SG mediana en torno a los 35-36 meses (HR 0.80, p = 0,0027; y HR 0.83, p = 0.0008 respectivamente al compararlos frente a placebo). Sin

embargo, si en este supuesto, los pacientes presentan factores pronósticos de mal pronóstico que predicen enfermedad rápidamente progresiva (anemia, múltiples localizaciones metastásicas, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina y un PSA-DT <55 días), podría considerarse iniciar tratamiento con citotóxicos como docetaxel (116). En aquellos pacientes que presentan alteraciones en la vía de PI3K como es pérdida de PTEN en más del 50% de las células tumorales, la adición de un nuevo fármaco inhibidor de tirosina quinasa, denominado ipatasertib, al antiandrógeno abiraterona, mejora los resultados de SLPr comparado a no administrarlo (18.5 meses frente a 16.5 meses, HR: 0,77; IC del 95%: 0,61, 0,98; P = 0,0335), sin embargo, sin mejoría significativa en cuanto a la SG ni al tiempo hasta la progresión del dolor (117).

Por el contrario, cuando el paciente debuta con enfermedad **sintomática**, el tratamiento de elección en la mayoría de las ocasiones suele ser docetaxel a 75 mg/m² cada 21 días (116, 118), dejando a los tratamientos hormonales de nueva generación como una posible alternativa para aquellos pacientes que no sean candidatos a recibir docetaxel ya sea por comorbilidades, perfil de toxicidad del fármaco o preferencia del paciente. En esta fase de la enfermedad, ha surgido en el panorama terapéutico, una nueva alternativa de tratamiento basado en radionúclidos como es el radium-223 para aquellos pacientes con CPRCm sintomáticos que presentan únicamente metástasis óseas en número de 2 o más que no son candidatos a docetaxel en primera línea o bien tras progresión a este, tras la publicación del ensayo fase III ALSYMPCA con valores de SGM de 14.9 meses frente a 11.3 meses de placebo, con una reducción del 30% en la mortalidad (HR 0,70; IC 95%, 0,55-0,88; bilateral P = 0,002), sin aumentar el porcentaje de toxicidades severas (119).

Cuando los pacientes progresan al tratamiento con docetaxel ya sea en primera línea de tratamiento o en segunda línea tras administración previa de tratamiento hormonal, hasta el año 2019 no existían ensayos clínicos fase III que nos permitieran responder cuál era la mejor alternativa de tratamiento a seguir

posteriormente. Sin embargo, con la publicación de los resultados del ensayo CARD (120) se demuestra el mayor beneficio de administrar cabazitaxel frente a abiraterona o enzalutamida tras docetaxel y hormonoterapia de nueva generación, con mayor SLPr, mayor SG (13.6 meses vs 11 meses, HR 0,64; IC 95%, 0,46-0,89; $p=0.008$) y mayor tasa de respuesta bioquímica y radiológica, con perfil de toxicidad similar.

Recientemente, se han publicado resultados del ensayos clínico fase III VISION, los cuales han sido positivos para otro radionúclido como es el $^{177}\text{Lutecio-PSMA-617}$ en combinación con tratamiento estándar, el cual no podía contener quimioterapia ni radium-223, en pacientes que habían recibido al menos una línea de tratamiento hormonal de nueva generación y una o dos líneas de taxanos, y que tuvieran enfermedad detectable en tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) marcada con PSMA-11 con galio-68. Se demostró beneficio en los dos objetivos coprimarios para el brazo de combinación, resultando la SLPr en el brazo de Lutecio de 8.7 meses frente a 3.4 meses en brazo control (HR 0.40, IC 99.2% 0.29-0.57, $p < 0.001$) y la SGm de 15.3 meses frente a 11.3 meses (HR 0.60, IC 95% 0.52-0.74, $p < 0.001$), con beneficio en todos los objetivos secundarios como la tasa de respuestas objetiva, la tasa de control de la enfermedad o el tiempo hasta la aparición del primer evento óseo (121).

Debido a los resultados obtenidos en el ensayo clínico CARD, las hipótesis de estudio que presentamos en esta tesis doctoral tienen un interés científico muy significativo, ya que podría tener un impacto importante en la selección de pacientes que más se beneficiarían de recibir cabazitaxel, así como prevenir o ajustar la posología de cabazitaxel en aquellos pacientes con SNPs que ayudaran a predecir una toxicidad grave asociada al tratamiento con dicho citotóxico. Esta aplicabilidad de los SNPs en la práctica diaria, ya se recomienda para evaluar el metabolismo y prevenir toxicidades con otros citotóxicos, como ocurre en el caso de las fluoropirimidinas en el cáncer colorrectal, donde el estudio de los SNPs asociados a la funcionalidad de la principal enzima encargada del metabolismo de

estos fármacos, denominada dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), resulta crucial para prevenir toxicidades que en ocasiones pueden resultar letales para el paciente (122, 123).

Para finalizar, en los últimos años están apareciendo cada vez más fármacos dirigidos a alteraciones genéticas diana en cáncer de próstata, como es el caso de olaparib, un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) humanas, las cuales tienen un papel relevante en la reparación de las roturas monocatenarias del ADN. La existencia de mutaciones patogénicas en genes importantes para la recombinación homóloga como son BRCA 1 y 2, el gen ataxia telangiectasia mutado (ATM) así como en otros genes con un papel más indirecto (ej. BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) provoca que la reparación genética no pueda llevarse a cabo en las células tumorales.

El primer ensayo clínico fase III que demostró beneficio con olaparib fue el estudio PROfound, en aquellos pacientes con CPRCm que habían progresado a una primera línea con antiandrógenos de nueva generación (ej. abiraterona o enzalutamida), a los cuales se les permitía haber recibido taxanos previamente, comparado con tratamiento estándar a elección del médico. Los resultados mostraron una mayor SLPr estadísticamente significativa (cohorte A con variaciones en BRCA 1 y 2 y ATM: 7.4 meses frente a 3.6 meses, HR 0.34; IC 95%, 0.25-0.47 ; P <0.001; y cohorte A+B añadiendo resto de variaciones poligénicas importantes para recombinación homóloga: 5.8 meses frente a 3.5 meses, HR 0,49; IC 95%, 0.38-0.63; P<0.001), siendo el beneficio para SG menos evidente salvo en pacientes con mutaciones en BRCA, con cifras alrededor de los 19.1 meses frente a 14.7 meses del brazo control (HR 0.69; IC 95%, 0.50 to 0.97; $p = 0.02$)(124, 125).

Otros dos ensayos clínicos fase III que han demostrado beneficio en primera línea de tratamiento sistémico de CPRCm con inhibidores de PARP, son los estudios PROpel, que evaluaba la combinación de abiraterona y prednisona con o sin

olaparib, y el estudio MAGNITUDE, que evaluaba la combinación de abiraterona y prednisona con o sin niraparib (126, 127). En ambos estudios podían haber recibido previamente docetaxel en fase de CPHSm. En el caso del ensayo PROpel, se consiguió demostrar en un análisis preliminar el objetivo primario de mejoría de la SLPr independientemente de la presencia o no de alteraciones en genes asociados a la recombinación homóloga (27.6 meses frente a 16.4 meses, HR 0.61; IC 95%, 0.49-0.74; $p < 0.0001$), manteniendo el beneficio tanto en pacientes con dichas alteraciones genéticas (mediana no alcanzada frente a 13.9 meses, HR 0.50; IC 95%, 0.34-0.73) como sin ellas (24.1 meses frente a 19 meses, HR 0.76; IC 95%, 0.60-0.97). Sin embargo, en el ensayo clínico MAGNITUDE, este beneficio sólo pudo demostrarse para los pacientes con alteraciones genéticas en genes de recombinación homóloga (16.5 meses frente a 13.7 meses, HR 0.53; IC 95%, 0.56-0.96; $P = 0.0217$). En ninguno de los dos estudios empeoraba la calidad de vida con la adición del inhibidor de PARP, y los resultados para la supervivencia global todavía son inmaduros para establecer conclusiones. En 2023 se conocerán los resultados de otros estudios que testan el papel de otros inhibidores de PARP en combinación con antiandrógenos de última generación y que contribuirán a refinar el uso de este grupo de fármacos.

Por último, otro biomarcador que ha surgido en los últimos años con valor predictivo en pacientes con CPRCm, es la presencia de deleciones en el gen supresor de tumores PTEN, principal alteración de la vía PI3K-Akt-mTOR, y cuya existencia en línea germinal, puede favorecer síndromes hereditarios como son el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba o el síndrome de Proteus relacionado con PTEN. En el ensayo clínico fase III IPAtential 150, se evaluó el beneficio de añadir ipatasertib, inhibidor de Akt, a abiraterona y prednisona en primera línea de tratamiento de pacientes con CPRCm con o sin deleción en PTEN, pudiendo haber recibido taxanos en fase CPHS. Se obtuvieron resultados favorables para uno de los objetivos primarios de SLPr en aquellos con deleción de PTEN que incluían ipatasertib (18.5 meses frente a 16.5 meses, HR 0.77; IC 95%, 0.61-0.98;

P=0.034), siendo mayor el beneficio en aquellos con delección en PTEN $\geq 50\%$. Sin embargo, no pudieron obtenerse resultados estadísticamente significativos para el otro objetivo coprimario en población general con intención de tratar, donde también se incluían pacientes sin delecciones en PTEN. Los resultados descritos para la supervivencia global, al igual que con los inhibidores de PARP, todavía resultan inmaduros (128).

2. Taxanos

2.1 Mecanismo de acción

Los taxanos son un grupo de medicamentos antineoplásicos pertenecientes a la familia de agentes antimicrotúbulo.

Los microtúbulos son polímeros citoesqueléticos compuestos por 13 protofilamentos lineales de heterodímeros de α/β -tubulina polimerizados dispuestos en paralelo alrededor de un eje cilíndrico, los cuales son vitales y dinámicos y presentan un papel significativo en la división celular, la señalización, el transporte de vesículas, la forma y la polaridad, siendo por tanto una diana terapéutica importante para posibles agentes antineoplásicos (129). Esto se debe a la participación de los microtúbulos en la formación del huso mitótico, el cual permite entre otras funciones, la alineación de los cromosomas en la fase mitótica, para la separación equitativa de la información genética en las dos células hijas.

De esta manera, los agentes antimicrotúbulo son fármacos que se unen a la tubulina o a proteínas asociadas a esta que intervienen en la formación del microtúbulo, para alterar la dinámica del mismo (ilustración 6)(130). Se pueden clasificar en agentes estabilizadores o desestabilizadores, en función de los efectos que generan sobre la polimerización de la tubulina.

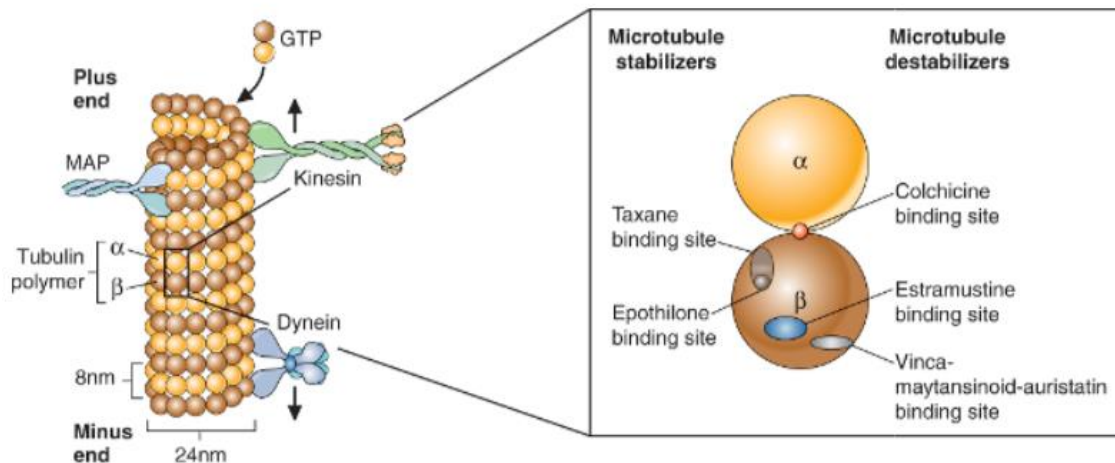


Ilustración 6. Mecanismo de acción de los taxanos en microtúbulos.

Los taxanos y las epotilonas tienen puntos de unión distintos dentro del mismo sitio en la superficie interna del túbulo. La estramustina tiene un sitio distinto en la β -tubulina, aunque también se une directamente a las proteínas asociadas a los microtúbulos (PAM). Adaptado de: Lieberman M, Bioquímica médica básica de Marks A. Mark: un enfoque clínico. 3ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Los taxanos pertenecen al subgrupo de estabilizadores de microtúbulo, los cuales, están producidos en la naturaleza por plantas del género *Taxus spp.* al cual pertenece el árbol denominado Tejo del Pacífico o *Taxus brevifolia*. De la corteza de este árbol, se aisló el paclitaxel, un compuesto de la familia de los taxanos, demostrándose en 1971 las primeras evidencias de actividad en líneas celulares cancerosas (131), obteniendo su primera aprobación en Estados Unidos en 1992 para el tratamiento del cáncer de ovario tras fracaso de al menos una línea de tratamiento. Posteriormente, se han descubierto otros compuestos naturales o de origen artificial pertenecientes al grupo de los taxanos, los cuales han recibido la aprobación de las agencias reguladoras, destacando entre otros el docetaxel, el cabazitaxel o el nab-paclitaxel.

Los microtúbulos han sido diana de investigación terapéutica para diversos agentes farmacológicos. Como se aprecia en la ilustración 6, el sitio de unión de los taxanos a los microtúbulos es diferente a los que pueden unirse las epotilonas, alcaloides de

la vinca, podofilotoxinas o la colchicina. Al estabilizar la dinámica de disociación de los microtúbulos, inducen a un paro mitótico en la transición de la fase G2/M provocando la muerte celular. Otro efecto a nivel celular por la estabilización de los microtúbulos es la detención del tráfico intracelular dependiente e independiente de ligando en el citosol, como ocurre en el CPRCm tratados con docetaxel, disminuyendo la expresión del gen regulador de andrógenos (132). Recientemente, se ha observado la acumulación a nivel nuclear del factor supresor nuclear del RA FOXO1, inhibiendo así la transcripción de AR-V7, el cual es una variante alternativa asociada con resistencia a abiraterona y enzalutamida. De esta manera, aquellos pacientes con CPRCm con detección de AR-V7 en CTCs no se asocia a resistencia primaria a taxanos, pudiendo tener un papel predictivo en estos pacientes (133).

Por otro lado, el efecto directo sobre los microtúbulos, va a influir en la aparición de la neurotoxicidad periférica, inhibiendo el transporte rápido axonal anterógrado y retrógrado.

2.2 Metabolismo

La mayoría de los taxanos son fármacos de administración intravenosa que suelen administrarse en infusiones cortas, con una distribución rápida, volúmenes de distribución amplios y una unión significativa a proteínas plasmáticas. Sin embargo, ya existen ensayos clínicos randomizados como el KX-ORAX-001 (134), donde se objetiva mayor beneficio terapéutico y menor toxicidad al administrar taxanos por vía oral, siempre y cuando estén acompañados de glicoproteína de permeabilidad (P-gp) en células intestinales, o inhibidores de primer paso hepático en CYP3A4 (135).

El metabolismo se produce principalmente a nivel hepático por la actuación del citocromo CYP450, siendo la isoforma CYP3A4 una de las más importantes y CYP2C8 también en el caso de paclitaxel (136, 137).

A continuación, se describe el metabolismo de los 2 principales taxanos clásicos. El metabolismo de paclitaxel da lugar al mayor metabolito en humanos que es el 6a-hydroxyPaclitaxel, metabolizado por CYP2C8 en la posición C6 del anillo del taxano, seguido del segundo metabolito 30 -p-hydroxypaclitaxel mediado por CYP3A4. El resultado del metabolismo de ambas enzimas da lugar al metabolito 6a,30 -p-dihidroxypaclitaxel (ilustración 7). En el caso del docetaxel, la cadena lateral de tertbutilpropionato, sufre oxidación de uno de los grupos metilo dando lugar al metabolito M2 mediado por CYP3A4. Posteriormente, por intercesión de la misma enzima, pueden obtenerse los diastereoisómeros (M1 y M3) y un metabolito de cetona (M4) (138). En la ilustración 7, se observa la representación de este metabolismo.

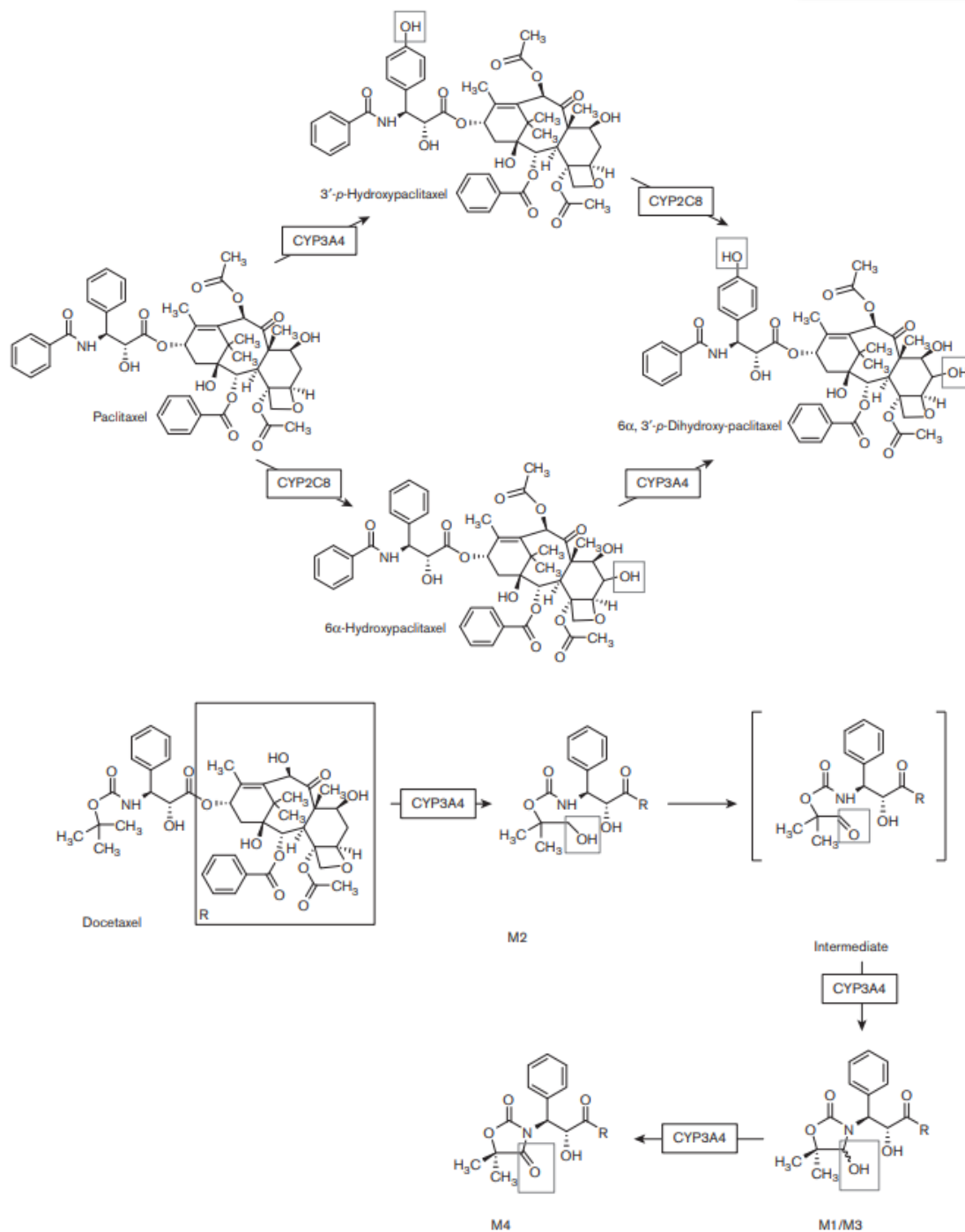


Ilustración 7. Paclitaxel y docetaxel con los principales metabolitos y las enzimas involucradas.

Los recuadros indican el resto de la molécula que se metaboliza. Adaptado de: Vincent de Weger, Jos Beijnen, and Jan Schellens, Cellular and clinical pharmacology of the taxanes Docetaxel and Paclitaxel – a review, *Anti-Cancer Drugs*, 2014 (139). URL: https://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/Abstract/2014/06000/Cellular_and_clinical_pharmacology_of_the_taxanes.3.aspx

En cuanto a la eliminación, en torno a un 70-80% se produce a través de la vía biliar mediante transportadores P-gp y MRP-2, siendo el aclaramiento a nivel renal del 5-10% únicamente.

Existe variabilidad interindividual en cuanto al metabolismo y la eliminación del paclitaxel (140, 141) y el docetaxel (142), la cual puede ser de origen multifactorial. Existen evidencias de variaciones en los genes que codifican las principales enzimas de metabolismo hepático (CYP3A4, CYP2C8, CYP3A5), o que intervienen en otros procesos farmacocinéticos de los taxanos como el transporte celular o el mecanismo de acción (ABCB1, TUBB1, etc.) que tienen un papel significativo en esta variabilidad. En relación a la farmacogenómica relacionada con el cabazitaxel y a las diferencias que esto puede provocar en la eficacia del mismo, profundizaremos más adelante, siendo el objeto de estudio de la tesis doctoral.

2.3 Toxicidades

Los taxanos, al igual que ocurre con otros agentes antineoplásicos, presentan una serie de efectos adversos que puede comprometer la viabilidad y la integridad del tratamiento oncológico programado para los pacientes, pudiendo provocar interrupciones, reducciones de dosis o incluso la suspensión del tratamiento si adquieren una intensidad grave que pueda comprometer la calidad de vida o incluso amenazar la vida de los pacientes.

Centrándonos en los pacientes con CPRC metastásicos, los principales taxanos utilizados son: el docetaxel, cabazitaxel y con menos evidencia, el paclitaxel.

Una de las toxicidades más frecuentes, común a todos ellos, es la mielotoxicidad. Uno de los principales ensayos clínicos donde se comparaban las toxicidades de docetaxel a 75 mg/m² con cabazitaxel a 25 mg/m² y a 20 mg/m² en pacientes no previamente tratados es el ensayo FIRSTANA (143). En este estudio, podemos

observar tasas de neutropenia \geq G3 (<1000 neutrófilos/ mm^3) de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0 con para docetaxel del 78.9%, del 70.6% para cabazitaxel a 25 mg/ m^2 y del 37.8% para cabazitaxel a 20 mg/ m^2 . Sin embargo, aunque la neutropenia es frecuente con ambos agentes, la neutropenia febril (NF) es el evento adverso hematológico más relevante, ya que es una complicación potencialmente mortal, siendo del 8.3%, 12% y 2.4% respectivamente. Por este motivo, se suele recomendar la administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF) a partir de 24 horas de finalizar la infusión de taxanos a pacientes con riesgo de complicaciones hematológicas, para evitar retrasos en el tratamiento oncológico asociados a esta toxicidad (144). Estos resultados, fueron parecidos en el estudio PROSELICA que comparaba la no inferioridad de cabazitaxel a 20 mg/ m^2 frente a 25 mg/ m^2 en paciente tratados previamente con docetaxel (145). Sí que se observan diferencias con los datos publicados en el ensayo pivotal TAX 327, donde la tasa de neutropenia \geq G3 con el esquema de docetaxel trisemanal se sitúa en el 32%, más de la mitad de lo descrito en FIRSTANA para el mismo subgrupo de CPRCm no previamente tratados con quimioterapia. Además, la mielotoxicidad tiende a disminuir cuando se utilizan esquemas de docetaxel a menor dosis con mayor periodicidad, tal y como se describe en el ensayo clínico fase III del PROSTY study group, que comparaba esquema de docetaxel a 50 mg/ m^2 quincenal frente a docetaxel 75 mg/ m^2 trisemanal en pacientes con CPRCm no previamente tratados, con padecimiento de neutropenia \geq G3 en un 36% de los casos frente al 53%, y neutropenia febril del 4% frente al 14% (146).

Otra toxicidad importante de los taxanos, es la neurotoxicidad, siendo mayor para el docetaxel (25.1%) que para cabazitaxel (11.7-12.3%), que se presenta en una distribución de guantes simétrica, primero transitoria y luego persistente (147). A diferencia del cisplatino, la pérdida de reflejos tendinosos profundos suele ocurrir con menos frecuencia, aunque pueden aparecer cambios autonómicos y motores.

Una toxicidad característica del docetaxel y en menor medida de cabazitaxel es la retención de líquidos en forma de edema, aumento de peso y recolección de líquido en el tercer espacio. Esto se debe a una mayor permeabilidad capilar a nivel periférico, que puede prevenirse con la administración de corticoides. A pesar de dicha complementación, en el estudio FIRSTANA existe un 20.7% de edemas periféricos para docetaxel y entre el 7.7-9.8% para cabazitaxel.

Entre el 20-40% de los pacientes van a presentar toxicidades relacionadas con el aparato digestivo en forma de náuseas, diarrea, constipación, así como astenia y fatiga siendo el porcentaje de casos severos \geq G3 por debajo del 5%.

A diferencia del docetaxel, con cabazitaxel se observa en los estudios FIRSTANA, PROSELICA y TROPIC (148) un mayor porcentaje de pacientes que padecen hematuria como efecto adverso (>15% de los casos).

Otros efectos secundarios asociados a los taxanos, en mayor medida con el docetaxel, son la alopecia, la toxicidad cutánea y ungueal, y las reacciones de hipersensibilidad que pueden aparecer en mayor proporción en los primeros ciclos de tratamiento a los pocos minutos de iniciar la infusión, aunque tras la aplicación de premedicación, el riesgo de este tipo de efecto secundario ha disminuido significativamente (149). En la tabla 4, se muestra un resumen de los principales efectos secundarios de cualquier grado, sin incluir al paclitaxel, ya que no tiene indicación en CPRCm y los estudios que existen donde demuestran actividad, lo hacen en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Efectos secundario	Docetaxel 75 mg/m ² (118, 143)	Cabazitaxel 25 mg/m ² (143, 145, 148)	Cabazitaxel 20 mg/m ² (143, 145)
Neutropenia (%)	89	85.7-94	65.2-66.6
Neutropenia febril (%)	3-8.3	8-12	2.1-2.4
Anemia (%)	99.5	97-99.7	99.5-99.8
Trombocitopenia (%)	32.6	42.4-47	35-35.3
Diarrea (%)	37	39.8-49.9	30.7-32.5
Náuseas (%)	22.7-42	32.2-34	25.2
Astenia (%)	24.3	20-23	22.8
Neurotoxicidad periférica (%)	25.1-30	10.6-14	6.6-11.7
Alopecia (%)	39-65	6.1-13	2.6-8.9
Hematuria (%)	3.6	17-25.1	14.1-20.3
Edemas periféricos (%)*	3.9-19	8.2-9	9.8
Rash cutáneo (%)	5.9	1.3	0.8

Tabla 4. Toxicidad producida por docetaxel en pacientes no previamente tratados, y con cabazitaxel en primera línea y sucesivas líneas de tratamiento recogidos en los ensayos clínicos TAX 327, FIRSTANA, PROSELICA y TROPIC.

Destacan toxicidades superiores con cabazitaxel a 25 mg/m² teniendo en cuenta que algunos de los ensayos clínicos reflejados en la tabla eran realizados en pacientes que habían recibido docetaxel previamente. *El porcentaje de edemas periféricos recogido en los ensayos está disminuido por el aporte concomitante de corticoides con la quimioterapia.

2.4 Mecanismos de resistencia

A pesar de la actividad demostrada por los taxanos en diversas neoplasias, con el paso del tiempo esta actividad se ve perjudicada por la aparición de mecanismos de resistencias que hacen necesario el cambio de tratamiento. A continuación, se comentan algunos de los principales mecanismos de resistencia:

1) Mutaciones en los microtúbulos: la existencia de mutaciones en la β I-tubulina (TUBB1) se ha asociado a la resistencia a paclitaxel, debido a alteraciones de los aminoácidos en determinados residuos de aminoácidos como en β 270 y β 364 (150). No está bien definido si estas y otras mutaciones provocan una mayor debilidad en el sitio de unión de paclitaxel o una reducción en la posterior estabilización excesiva de los microtúbulos. El aumento en la expresión de β III-tubulina (TUBB3), especialmente en CPRCm, también se ha asociado a resistencia a los taxanos (151), aunque a diferencia de las mutaciones en β I-tubulina, los cambios de aminoácidos clave alrededor del sitio de unión de paclitaxel son Ser241 y Ala277, en comparación con Cys241 y Ser277 en β I-tubulina (152). En el caso de cabazitaxel, al tener una estructura menos rígida que paclitaxel y docetaxel, con mayor debilidad en el sitio de unión a microtúbulos, la eficacia por este motivo no se ve tan reducida (153).

2) El desarrollo de células madre cancerosas (CMC): se ha descrito el desarrollo de CMC en diversos tumores entre los que se encuentra el cáncer de próstata (154). Se han identificado algunos biomarcadores asociados a estas CMC como CD133, CD44, ALDH y la integrina α 1 β 2, que pueden provocar que estas células tumorales no mueran al interrumpirse la fase G2/M, expresando resistencia a algunos taxanos (155). Por este motivo, se están desarrollando nuevos tratamientos que inhiben estos biomarcadores junto con el aumento de la expresión de proteínas proapoptóticas p53 y p21 en cáncer de próstata.

3) Mecanismos de expulsión activa del fármaco por la célula tumoral: es conocida la participación de la superfamilia de transportadores de eflujo de resistencia a múltiples fármacos (en inglés multidrugs resistance, MDR) en la resistencia a múltiples quimioterápicos. El aumento de la expresión de P-gp, la presencia de variantes genéticas de P-gp, así como la expresión de ABCC4 (ATP-cassette binding protein 4) que influye en estas proteínas transportadoras, se han relacionado con una mayor resistencia a docetaxel en el cáncer de próstata por su capacidad para expulsar el fármaco fuera de las células tumorales (156). Este y

otros mecanismos, no afectan en gran medida a cabazitaxel debido a que presentan una disminución significativa de la afinidad por la P-gp e incluso puede cruzar la barrera hematoencefálica que expresa fuertemente los transportadores de eflujo. Recientemente, se ha visto que algunos antiandrógenos como la bicalutamida o la enzalutamida son capaces de inhibir los transportadores de MDR, reduciendo la actividad de P-gp y ABCC4, pudiendo resensibilizar taxanos como docetaxel (157, 158). También se sabe que nuevas formulaciones de paclitaxel como nab-paclitaxel(159), escapan a la eliminación mediada por P-gp, siendo esto un objetivo de investigación para otros taxanos como docetaxel.

4) La reactivación de la vía del receptor de andrógenos (RA): los microtúbulos también intervienen en la translocación del AR, por lo que la hiperestabilización causada por los taxanos causa la inhibición de esta traslocación disminuyendo la estimulación de las células cancerígenas prostáticas (160). Sin embargo, cuando el AR adquiere resistencia a los antiandrógenos también lo hace de manera cruzada a algunos taxanos, favoreciéndose de nuevo la traslocación de AR al núcleo celular. Esto afecta en menor medida a cabazitaxel, que no tiene tanta afinidad con el AR (161).

5) Alteraciones en la vía de señalización PI3K / Akt: en los CPRC de peor pronóstico, hay un aumento de la Akt fosforilada, y esto a su vez promueve la transición a la fase M a través de la inactivación de WEE1 (un inhibidor de cdk1 conocido) que podría promover la sensibilidad al tratamiento con taxanos (162). Además, también se relaciona a Akt con la reactivación de la vía del AR.

2.5 Uso de taxanos en cáncer de próstata avanzado

Hasta el año 2004, no surgieron tratamientos sistémicos verdaderamente útiles en la mejora del pronóstico de pacientes con cáncer de próstata avanzado, utilizando hasta ese momento fármacos como los corticoides o mitoxantrona, que lograban mejoras temporales, pero prolongaban escasamente la supervivencia.

En el año 2004, se publicaron los resultados de 2 ensayos clínicos fase III (TAX 327 (18) y SWOG 9916 (163) que demostraron el beneficio de administrar docetaxel, en CPRCm en pacientes no previamente tratados. Atendiendo a los resultados del ensayo TAX 327, se cumplió el objetivo primario en el brazo de docetaxel 75 mg/m² con prednisona 5 mg cada 12 horas cada 21 días con una SG mediana de 18.9 meses frente a 16.5 meses en el brazo de mitoxantrona y prednisona, siendo mayor el beneficio en pacientes oligosintomáticos. Además, también se objetiva un mayor descenso del PSA (45% vs 32%, p<0.001), un mayor alivio del dolor (35% vs 22%, p=0.01) y mejoría de la calidad de vida (22% vs 11%, p=0.005).

Más adelante, en el año 2010, hace su aparición el cabazitaxel en el manejo del CPRCm, con los resultados positivos obtenidos en el ensayo clínico fase III TROPIC (148) en pacientes que habían progresado durante o tras tratamiento con docetaxel. En este ensayo, se demostró el objetivo primario con una mayor SGm en el brazo de cabazitaxel 25 mg/m² y prednisona frente a mitoxantrona 12 mg/m² y prednisona (15.1 meses vs 12.7 meses, p<0.0001). También mejoraba la SLPm (2.8 meses vs 1.4 meses, p<0.0001) a expensas de una mayor toxicidad ≥G3 en forma de neutropenia y diarrea.

Entre los años 2013 y 2016, se publicaron tres ensayos clínicos fase III en pacientes con CPHSm, GETUG-15 (93), CHAARTED (92) y STAMPEDE (94), objetivándose en los tres beneficio en SLP para el brazo de docetaxel con aLHRH frente a aLHRH sólo, pero sólo se objetiva mejoría en SG en los dos últimos estudios (HR 0.61 y 0.78

respectivamente) estableciéndose esta combinación como estándar de tratamiento en primera línea de pacientes con CPHSm. Inicialmente, al estratificar los resultados por carga tumoral, sólo se objetivaba beneficio cuando los pacientes presentaban alta carga tumoral. Sin embargo, una revisión posterior en forma de metanálisis y un mayor seguimiento de los pacientes, ha demostrado que aquellos pacientes que tenían baja carga tumoral también se benefician de la administración de docetaxel en esta situación (164, 165).

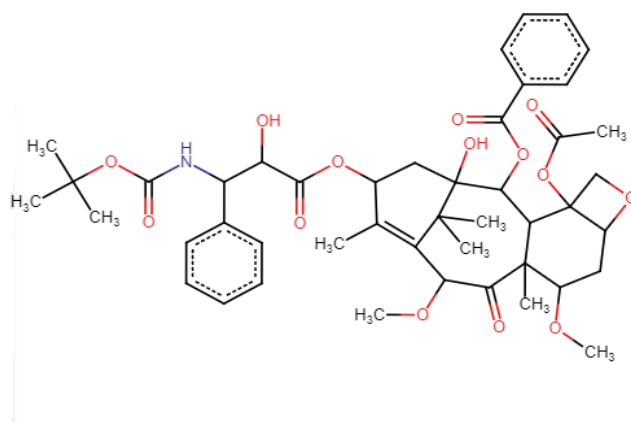
Posteriormente, en el año 2017 se publicaron 2 ensayos clínicos fase III importantes, el PROSELICA (145) y FIRSTANA (143). En el primero de ellos, se demostró la no inferioridad en la eficacia al administrar cabazitaxel a 20 mg/m² frente a 25 mg/m² en pacientes con CPRCm tratados previamente con docetaxel, destacando una menor toxicidad \geq G3 (39.7% vs 54.5%) permitiendo estandarizar esta dosis en la práctica clínica. En el estudio FIRSTANA se comparó cabazitaxel a 20 y 25 mg/m² frente a docetaxel en pacientes con CPRCm no previamente tratados, no cumpliendo el objetivo primario al no objetivarse diferencias en SG ni en SLP, aunque el brazo de cabazitaxel a 20 mg/m² presentó menor riesgo de toxicidad.

Ante la aparición de múltiples fármacos sistémicos de quimioterapia, hormonoterapia y tratamientos biológicos de nueva generación tanto en primera línea de tratamiento como en segunda línea y sucesivas, han dificultado la elección apropiada del mejor tratamiento para cada indicación. Sin embargo, en 2019 se ha publicado el ensayo clínico CARD (166), uno de los primeros ensayos de secuenciación en CPRCm que ha demostrado el mayor beneficio de administrar cabazitaxel frente a hormonoterapia de nueva generación (abiraterona o enzalutamida) en pacientes previamente tratados con docetaxel y un antiandrógeno de nueva generación, objetivándose mayor SLP radiológica (8 meses vs 3.7 meses), mayor SG (13.6 meses vs 11 meses, $p=0.008$) y mayor tasa de respuesta bioquímica y radiológica, con perfil de toxicidad similar, afianzando la indicación de cabazitaxel en tercera línea de tratamiento metastásico.

Finalmente, el paclitaxel se ha evaluado en menor medida que docetaxel o cabazitaxel en CPRC, destacando algunos estudios fase II en combinación con platino o alcaloides de la vinca donde se objetiva cierta actividad en este tipo de tumor aunque con menor grado de evidencia (167, 168).

2.6 Cabazitaxel

El cabazitaxel, también conocido inicialmente como XRP-6258, pertenece a la familia de los taxanos, siendo un derivado semisintético del taxoide natural 10-desacetilbaccatina III, el cual es un precursor del agente citotóxico docetaxel, al cual se le han añadido dos grupos metilo en las posiciones 8 y 10 (ilustración 8). Esto le confiere unas características especiales que lo diferencian de otros taxanos como el docetaxel: una menor afinidad para las proteínas asociadas al grupo MDR (ej. P-gp) y una mayor penetrancia a través de la barrera hematoencefálica (169).



Al igual que otros taxanos, cabazitaxel actúa estabilizando la subunidad β -tubulina, impidiendo así la despolimerización de los microtúbulos, deteniendo el ciclo celular en la fase G2/M e inhibiendo la proliferación de células tumorales.

A nivel farmacocinético, es muy similar a docetaxel, aunque se diferencia en un mayor volumen de distribución y una vida media (V_m) terminal más larga (V_m cabazitaxel 77.3 horas vs 11.2 horas para docetaxel). En cuanto al metabolismo, cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado por las enzimas del citocromo P450, siendo en un 80-90% por CYP3A4/5, y en menor medida por CYP2C8, siendo un elemento a tener en cuenta ante posibles interacciones farmacológicas, dando lugar a 7 metabolitos en plasma y hasta 20 metabolitos en orina. Tras 14 días de la administración de cabazitaxel, el 80% es excretado, siendo un 76% por vía fecal y un 3.7% por urinaria (170).

Cabazitaxel fue seleccionado para el desarrollo clínico, tras conocerse su actividad en líneas celulares de próstata, mamaria, melanoma, riñón, colon, páncreas, pulmón, gástrico y cabeza y cuello (171). Posteriormente, 2 ensayos clínicos fase I, evaluaron la seguridad y farmacocinética del fármaco a dosis entre 10 y 30 mg/m², considerando buena actividad con toxicidad tolerable hasta los 25 mg/m² siendo el principal efectos adverso la neutropenia (172, 173).

Posteriormente, se realizaron estudios fase II en cáncer de mama y en cáncer de próstata, hasta que finalmente aparecieron los resultados del ensayo fase III TROPIC en el año 2010 (148). Los resultados de este estudio fueron positivos para su objetivo primario en SG, y para sus objetivos secundarios en SLPm, respuesta bioquímica y control del dolor, ya comentados en apartado 2.5, disminuyendo el riesgo de mortalidad un 30% (HR 0.70, IC 95% 0.59-0.83, $p < 0.0001$) respecto a mitoxantrona en pacientes con CPRCm pretratados con docetaxel. Este estudio sirvió para su aprobación para esta indicación por la Food and Drug Administration americana (FDA) ese mismo año, y por la European Medicines Agency (EMA) en el año 2011.

En esta fase de la historia natural de la enfermedad, han surgido nuevos antiandrógenos, como abiraterona o enzalutamida, ya comentados, con resultados similares en supervivencia a cabazitaxel, indicando la elección de uno u otro tratamiento en función de las características de los pacientes: grado de sintomatología por la enfermedad, estado funcional, toxicidades residuales, comorbilidad o carga tumoral de la enfermedad entre otras.

Más adelante, en el año 2017, surgieron varios ensayos fase III, ya comentados en el apartado anterior. Uno de ellos es el PROSELICA (145) donde se confirmaba la similar eficacia de administrar cabazitaxel a 20 mg/m² frente a 25 mg/m² (HR 1.184, sin exceder límite superior de no inferioridad de 1.214) en pacientes con CPRCm tratados previamente con docetaxel, con menor toxicidad para la dosis de 20 mg/m², pudiendo considerar esta dosis como nuevo estándar de tratamiento. El segundo ensayo fue el FIRSTANA (143) donde se muestra la no superioridad en SG de cabazitaxel a 20 mg/m² y 25 mg/m² frente a docetaxel 75 mg/m² en pacientes con CPRCm no previamente tratados, relegando a cabazitaxel como alternativa a docetaxel en primera línea de tratamiento quimioterápico, sobre todo en aquellos pacientes con neuropatía sensorial residual debido al mejor perfil de toxicidad en este sentido.

Ante la diversidad de posibles tratamientos en CPRCm previamente tratados con docetaxel (cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida, radium-233), se llevó a cabo un ensayo clínico fase III para intentar conocer la mejor secuencia de tratamiento, denominado CARD (166), cuyos resultados ya fueron comentados en el apartado 2.5. Este estudio ha permitido consolidar a cabazitaxel como mejor alternativa de tratamiento en tercera línea en aquellos que han recibido previamente docetaxel y un antiandrógeno de nueva generación como abiraterona o enzalutamida.

Actualmente existen varios ensayos clínicos fase III en reclutamiento que evalúan el papel de cabazitaxel en cáncer de próstata como son entre otros el PEACE2 en neoadyuvancia junto con RT pélvica para pacientes con enfermedad localizada con

alto riesgo de recaída o el CABASTY en pacientes ≥ 65 años para evaluar las complicaciones neutropénicas severas comparando un esquema bisemanal frente al trisemanal.

3. Farmacogenómica

3.1 Introducción

Con el paso del tiempo, los avances en el conocimiento de la biología del cáncer han permitido que progresivamente vayamos pasando del tratamiento con quimioterapia de uso generalizado, la cual induce la muerte tanto de células tumorales como sanas, a una terapia cada vez más personalizada centrada en biomarcadores, ya sea por la detección de alteraciones en un gen u otras alteraciones moleculares (ilustración 9). Esto está permitiendo un aumento del control y la supervivencia en muchas de las enfermedades neoplásicas, como son el cáncer de mama, pulmón, melanoma, etc. (174, 175)

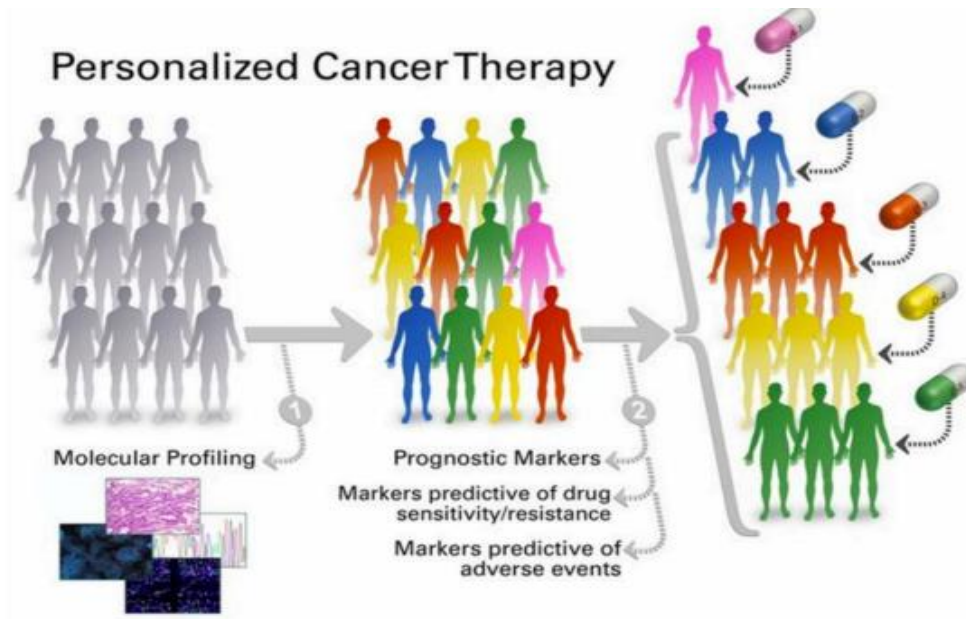


Ilustración 9. Representación de la selección de pacientes en función su perfil molecular para una terapia personalizada más efectiva y menos tóxica.

Adaptado de: MD Anderson Cancer Center, Personalized Cancer Therapy. URL: <https://pct.mdanderson.org/>

Históricamente, el término **farmacogenética** era utilizado para definir las diferencias en la eficacia y la toxicidad debido a la herencia de determinadas alteraciones genéticas. Hoy en día, este término incluye la asociación del genoma completo para describir variaciones que afectan a diversos mecanismos que pueden influir en la respuesta de los fármacos (176). 4 de los principales mecanismos son:

Efectos sobre la farmacocinética del fármaco. Esto tiene que ver con alteraciones que afectan a la absorción, distribución, metabolismo y / o eliminación del fármaco (177).

Efectos sobre la farmacodinamia, siendo un ejemplo la diferente respuesta que puede tener un fármaco al interactuar con un receptor con alteraciones de origen genético (53).

Efecto sobre las reacciones idiosincrásicas (p.e. mayor frecuencia de reacciones alérgicas en individuos con ciertos genotipos)

Efecto sobre la patogénesis de la enfermedad, lo cual puede hacer que la enfermedad responda más o menos a una terapia específica.

En el ámbito de la Oncología, continuamente se están aprobando fármacos que proporcionan aumento de la eficacia con un perfil de toxicidad similar o menor que las terapias estándar. Sin embargo, también se conoce que dentro los pacientes estudiados en los ensayos clínicos, hay pacientes que tienen mejor respuesta respecto a otros pudiéndose explicar esta variabilidad por alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que tienen su origen en **factores no genéticos** (el tamaño y la composición corporal, la edad, el sexo, interacción con otros fármacos o sustancias alternativas) o bien en **factores genéticos** (mutaciones somáticas o en línea germinal) como ya se ha comentado previamente (178).

Las **mutaciones somáticas** son variaciones genéticas encontradas dentro del ADN del tumor (no en el ADN de tejidos sanos normales), que tienen implicaciones en la respuesta y eficacia de algunos tratamientos. Por otro lado, las **mutaciones germinales**, son variaciones genéticas que se encuentran en todas las células de un individuo y, por tanto, son heredables a la descendencia. Estas mutaciones son un objetivo importante de estudio de la farmacogenómica, ya que en una patología como el cáncer donde se administran fármacos citotóxicos a una dosis cercana a la máxima tolerable y con una ventana terapéutica estrecha, pequeñas alteraciones de este tipo pueden proporcionar toxicidades y diferencias pronósticas muy significativas (Tabla 5). Actualmente, con la aparición de las nuevas técnicas de detección génica basadas en la secuenciación masiva como la Next Generation Sequencing (NGS) se pueden detectar múltiples mutaciones en línea somática y/o germinal en un corto espacio de tiempo, permitiendo una mayor accesibilidad en la práctica clínica diaria a los pacientes y profesionales para aplicar una medicina de precisión (179).

Ejemplos clínicos de terapia sistémica guiada según genotipo		
Ejemplos de mutaciones somáticas		
Diana farmacológica	Fármaco	Tumor maligno
EML4-ALK	Crizotinib	Cáncer de pulmón no células pequeñas
BCR-ABL	Imatinib, nilotinib, ponatinib	Leucemia mieloide crónica
BRAF	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	Melanoma
EGFR	Erlotinib, afatinib, osimertinib	Cáncer de pulmón no células pequeñas
HER2	Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, T-DM1	Cáncer de mama
Ejemplo de mutaciones en línea germinal		
Diana farmacológica	Fármaco	Efecto
Citocromo P450 (CYP)2C19	Voriconazol	Disminución de biodisponibilidad y de eficacia en pacientes con niveles enzimáticos elevados
CYP2D6	Tamoxifeno, codeína, ondansetrón	Disminución de metabolitos activos y de la eficacia en pacientes con niveles bajos enzimáticos
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	5-Fluorouracilo	Disminución de la eliminación y aumento del riesgo de mielosupresión, diarrea y mucositis en pacientes con bajos niveles enzimáticos.
Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Rasburicasa	Riesgo de hemólisis severa en pacientes con déficit de G6PD.

Tabla 5. Ejemplos de tratamiento dirigido en función de las mutaciones somáticas detectadas en el tumor, así como alteraciones en línea germinal que afectan a la farmacocinética y farmacodinamia de fármacos.

Adaptado de: De Vita et al., *Cancer: principles & practice of oncology*, 10th edition, page 183.

Dentro de los tipos de variaciones génicas en el ADN podemos encontrar deleciones, inserciones, repeticiones, mutaciones que provocan la expresión de proteínas inactivas, truncadas, inestables o disfuncionales. La variación más frecuentemente encontrada son los SNPs o polimorfismos de un solo nucleótido que explicaremos a continuación, siendo estas alteraciones las estudiadas en este proyecto de investigación.

3.2 Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Los polimorfismos genéticos son variaciones en un determinado *locus* del genoma de algunos individuos y adquieren cierta frecuencia en la población después de transmitirse a la descendencia durante generaciones (180). Para poder hablar con propiedad de polimorfismo, la frecuencia de las variaciones genéticas debe afectar al menos a un 1% de la población, a diferencia de lo que ocurre con las mutaciones puntuales menos frecuentes. Las variaciones pueden consistir en la sustitución de uno o varios nucleótidos por otros distintos (p.e. citosina por guanina o adenina por timina), aunque también pueden implicar tramos de la cadena de ADN mucho mayores.

Cuando las variaciones o mutaciones genéticas ocurren por sustitución de un solo nucleótido por otro, hablamos de **Polimorfismos de un solo nucleótido** (SNPs, del inglés *Single nucleotide polymorphisms*, ilustración 10). Los SNPs representan la forma más abundante y más estudiada de variación genética, y en función de donde se localicen en el genoma, pueden ser silentes o dar lugar a cambios fenotípicos que afecten a las características externas de un individuo (p.e. cambio en el color de los ojos) o bien provocar la manifestación de determinadas enfermedades (p.e. mutaciones en línea germinal del gen supresor de tumores APC puede dar lugar a la aparición de carcinoma de colon hereditario asociado al síndrome de poliposis adenomatosa familiar), siendo estas variantes denominadas como patogénicas.

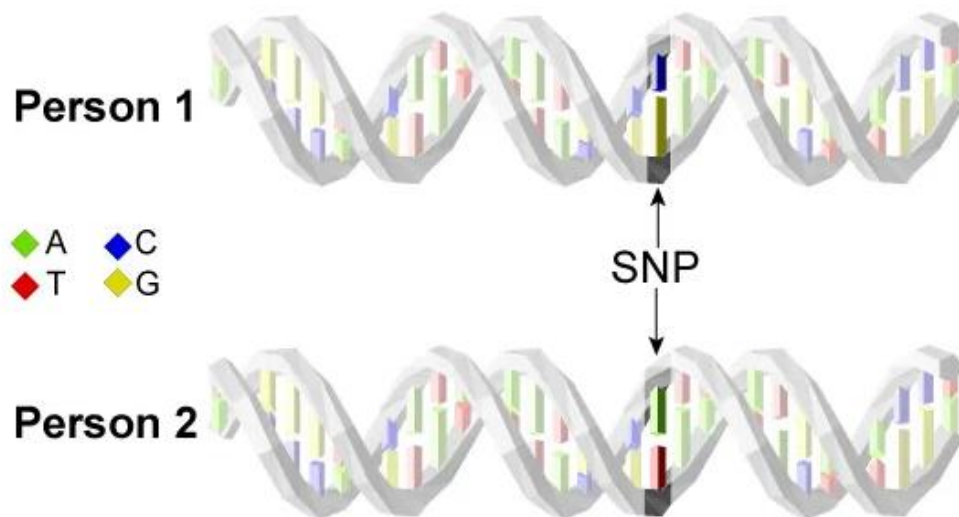


Ilustración 10. Representación de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).

Un mismo locus del ADN puede presentar pequeñas diferencias donde como ocurre entre estas dos personas: la persona 1 tiene un par C-G mientras que la persona 2 tiene un par A-T en el mismo sitio en el ADN. Este polimorfismo de 1 sólo nucleótido o SNP se indica con flechas y está sombreado en la región de ADN que se muestra arriba. Adaptado de: Gerhardt M. et al., *What's in Your Genes: Newly approved genetic testing for disease risks*, Harvard University, June 21, 2017. URL: <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2017/whats-genes-newly-approved-genetic-testing-disease-risks/>

La tasa de variación en los diversos genes puede variar, siendo mayor en regiones de mayor heterogeneidad, como puede ocurrir en los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC, del inglés *Major histocompatibility complex*) mientras que hay otras zonas genómicas donde las mutaciones pueden provocar cambios críticos, siendo en estos la tasa de variación menor (181).

A medida que la tecnología ha ido avanzando en la capacidad de detección de estos SNPs, así como la posibilidad de realizarlo a un coste cada vez más accesible, la investigación sobre ellos ha ido progresando rápidamente buscando, en el ámbito oncológico, un posible papel como biomarcador o bien para predecir la susceptibilidad de padecer una neoplasia hereditaria en la cual aplicar medidas de prevención para disminuir la mortalidad asociada a ésta, entre otras funciones. El estudio de estos SNPs se puede llevar a cabo gracias a **estudios de GWAS** (182, 183).

3.3 Farmacogenómica en cáncer de próstata

Tras revisar en apartados anteriores las posibilidades de tratamiento en CPRCm, actualmente hay escasez de biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes para que reciban en primer lugar un taxano o bien un antiandrógeno de nueva generación. A continuación, se exponen algunas de las posibles alteraciones farmacogenómicas a tener en cuenta si los pacientes reciben un tratamiento hormonal o citotóxico.

3.3.1 Farmacogenómica en la vía de señalización de andrógenos

Una de las primeras reacciones adaptativas del cáncer de próstata ante la presión en el microambiente producida por el tratamiento con el tratamiento de deprivación hormonal es el incremento de la actividad esteroideogénica, permitiendo la síntesis de testosterona intratumoral (184). Algunos de los genes que codifican enzimas implicadas en esta síntesis tienen aumentada su expresión, pudiendo multiplicarse por 17 para CYP17A y por 8 para 3- β HSD y AKR1C3 (185). También se han descrito variaciones en la expresión de los transportadores de aniones orgánicos portadores de solutos (SLCO, del inglés *solute carrier organic anion transporters*), las cuales permiten aumentar las concentraciones de testosterona intracelular en situación de agotamiento de andrógenos, favoreciendo el crecimiento tumoral (186).

Por otro lado, se han descrito reordenamientos en más de la mitad de los pacientes con CPRCm y mutaciones puntuales en el RA en aproximadamente el 10% de los casos, destacando los reordenamientos del gen relacionado con ETS (ERG,

del inglés *ETS-related genes*) presentes en el 40-60% de los CP (187), los cuales pueden activar la proliferación tumoral a través de quinasas como MAPK y PI3K.

Sin embargo, las 2 variaciones más importantes conocidas a día de hoy en el receptor de andrógenos son la **AR-V7** (también conocida como AR3) y la **ARv567** (también conocida como AR-V12) (188, 189). Existen estudios que han demostrado que la expresión de la variante AR-V7 en el receptor de andrógenos durante el tratamiento con antiandrógenos está asociada a progresión de la enfermedad (190), destacando el estudio prospectivo de Antonarakis et al., 2014 (191), en el cual la detección de AR-V7 en CTCs en pacientes en tratamiento con enzalutamida o abiraterona, presentaban menor SLP bioquímica, clínica y radiológica, así como menor supervivencia global. Además, se ha visto que la expresión de AR-V7 está más expresada en CPRC que en pacientes con CPHS ($p < 0.001$) (192).

Para finalizar, también se han descrito sobreexpresión y amplificaciones en el RA como medio de adaptación de las células tumorales para la supervivencia, así como sobreexpresión del receptor de glucocorticoides en pacientes con resistencia a enzalutamida (193), pudiendo estar involucrada la quinasa 1 regulada por glucocorticoides (SGK1, del inglés *serum and glucocorticoid-regulated kinase 1*)(194).

3.3.2 Farmacogenómica de los taxanos

Como ya se ha comentado anteriormente, existe cierta variabilidad en la respuesta, la eficacia y la toxicidad de los distintos pacientes con CPRCm que se someten a tratamiento con taxanos. Una de las causas de esta variabilidad son las variaciones genéticas como los SNPs, que pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia de estos citotóxicos, siendo también éste el motivo de estudio de la tesis doctoral (195, 196).

Los principales genes que pueden ver alterada su función relacionada con el transporte de taxanos por la existencia de polimorfismos son los genes ABCB1/MDR1 (que codifica proteínas pertenecientes a la superfamilia de transportadores de unión a ATP como P-gp), ABCG2, ABCC1 o ABCC2. En el caso del gen ABCB1/MDR1, se han estudiado fundamentalmente los haplotipos 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), y 3435C>T (rs1045642) en pacientes que recibían taxanos, aunque con resultados no concluyentes para paclitaxel (197). En el caso de docetaxel, los genotipos MDR1 3435TT (rs1045642) y 2677TT/GG (rs2032582) podrían estar asociados a mayor toxicidad en forma de neutropenia, neutropenia febril y toxicidad gastrointestinal (198-200). Sin embargo, el mayor transportador de flujo al interior del hepatocito descrito para taxanos es el formado por el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B3 también denominado OAT1B3 codificado por el gen SLCO1B3 (SLCO, del inglés *solute carrier organic anion transporter*) para el cual la mayoría de estudios han resultado negativos para la asociación de SNPs con alteraciones farmacocinéticas (195), aunque parece que la existencia del SNP rs11045585 en este gen puede predecir mayor riesgo de neutropenia y leucopenia (201), al igual que la variante (rs12762549) del gen ABCC2.

En cuanto a los genes relacionados con el metabolismo de taxanos, destacamos fundamentalmente los genes CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8 los cuales codifican enzimas de predominio hepático. En el caso de CYP3A4, no se han descrito muchos polimorfismos para el caso de paclitaxel a diferencia de CYP3A5 el cual sí parece ser muy polimórfico pudiendo tener un papel relevante la variabilidad interindividual (202). En el caso de docetaxel los SNPs rs2740574 (CYP3A4) y rs776746 (CYP3A5) parecen asociarse a un aumento de la eliminación. El CYP2C8 actúa principalmente en el metabolismo de paclitaxel, destacando disminución de la actividad enzimática en sujetos caucásicos con el polimorfismo rs10509681 (R139K y K399R) (203).

En cuanto a las diferencias pronósticas en la tasa de respuestas y la supervivencia de los pacientes que reciben docetaxel, se ha visto una mejor respuesta terapéutica para aquellos con los polimorfismos rs1056836 (CYP1B1), rs2231142 (ABCG2) y variantes de CHST3 (rs4148950, rs1871450, rs4148945). Los mejores resultados en supervivencia, parecen vincularse con los SNPs rs1056836 (CYP1B1), rs2231142 (ABCG2), rs1045642, rs2032582 (MDR1/ABCB1) (204).

Por lo general, los distintos isotipos que codifican la β -tubulina suelen tener pocos polimorfismos. Sin embargo, tal y como se describió en el apartado de resistencia a taxanos, la población con mutaciones en los genes TUBB1 o el aumento de la expresión de TUBB3 parece asociarse a un menor efecto de los taxanos por alteraciones en los aminoácidos que juegan un papel importante en la unión de estos a los microtúbulos (150, 151). El cambio de aminoácido T274M (TUBB1) parece estar relacionado con una menor mielotoxicidad y un menor efecto del paclitaxel sobre la polimerización de los microtúbulos (205). También se han descrito polimorfismos en la región promotora del gen TUBB2A y su relación con menor neurotoxicidad por paclitaxel (206).

3.3.2.1 Farmacogenómica de Cabazitaxel

Centrando nuestra atención en la variabilidad interindividual producida por la farmacogenética en pacientes que reciben cabazitaxel, existen menor número de trabajos publicados al respecto si comparamos con paclitaxel o docetaxel.

En un trabajo publicado por Duran et al., 2016, se han demostrado evidencias de que SNPs (rs1045642; rs1128503 y rs2032582) de ABCB1, que codifica proteínas relacionadas con el transporte transmembrana de taxanos, están asociados con el número de efectos adversos de grado severo durante el tratamiento con cabazitaxel en pacientes con carcinoma urotelial avanzado (207). De la misma manera, se

objetivó que el alelo CYP3A5*3 (rs776746 G) se asoció tanto con un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal ($p = 0.040$) como con una mayor supervivencia libre de progresión ($p = 0.0038$) (207).

También, se ha publicado recientemente el primer trabajo que evaluaba SNPs relacionados con el transporte y metabolismo de cabazitaxel en pacientes con CPRCm tratados con dicho citotóxico, en donde el haplotipo SLC01B1*15 (388A>G and 521T>C), del gen SLC01B1 relacionado con el transporte transmembrana, se relaciona con toxicidades como neutropenia y leucopenia de cualquier grado, destacando de la misma manera la asociación de la variante homocigota SLC01B1*1B con toxicidades más severas \geq grado 3 (208).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4. Hipótesis

La existencia de alteraciones genéticas basadas en polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo y el mecanismo de acción de cabazitaxel pueden provocar variabilidad en la eficacia y la toxicidad en pacientes con cáncer de próstata avanzado, confiriéndole a estos SNPs un valor predictivo que nos permitirá identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarán de este tratamiento.

5. Objetivos

La tesis doctoral expuesta en este documento tiene como objetivo principal evaluar el valor predictivo de polimorfismos de un solo nucleótido de genes que intervienen en el metabolismo y el mecanismo de acción de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Para ello, se establecieron los siguientes objetivos secundarios:

1. Describir la incidencia de diferentes SNPs en los principales genes relacionados con la farmacodinamia y farmacocinética del cabazitaxel y establecer comparación con las bases de datos de referencia (CYP3A4/5, CYP2C8, TUBB1 y ABCB1).
2. Evaluar si los SNPs relacionados con la farmacodinamia y farmacocinética del cabazitaxel, tienen alguna asociación estadística con factores anatomoclínicos con relevancia pronóstica en la historia natural del cáncer de próstata.
3. Evaluar si los SNPs relacionados con la farmacodinamia y farmacocinética del cabazitaxel, tienen valor predictivo en su asociación con:

- La respuesta bioquímica a cabazitaxel.
- La respuesta radiológica a cabazitaxel (por TAC y gammagrafía ósea).
- Supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia global.

4. Valorar la predisposición a padecer determinadas toxicidades relacionadas con la administración de cabazitaxel, en función de la farmacogenómica que presenten los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

6. Pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 67 pacientes varones diagnosticados de cáncer de próstata resistente a la castración en estadio metastásico entre el año 2011 y 2016. En la tabla 6 se muestran resumidas las características clínicas de los pacientes de la muestra.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, abierto y multicéntrico, en el que inicialmente se recogieron muestras de 89 pacientes de 9 hospitales nacionales: 21 del Hospital Clínico San Carlos (Madrid), 14 del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), 14 del Hospital Clínic (Barcelona), 12 del Hospital Barbastro (Huesca), 9 del MD Hospital Anderson Cancer Center (Madrid), 6 del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla), 6 del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), 5 del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) y 2 del Hospital Universitario HM Sanchinarro (Madrid).

Como criterios de inclusión los pacientes debían cumplir los siguientes requisitos: diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de próstata avanzado, información clínica completa y tejido adecuado disponible (60% -75%). Tras la revisión de los mismos, fueron excluidos un total de 22 pacientes (ver ilustración 11).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA) con número de CEI 33150026 y realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

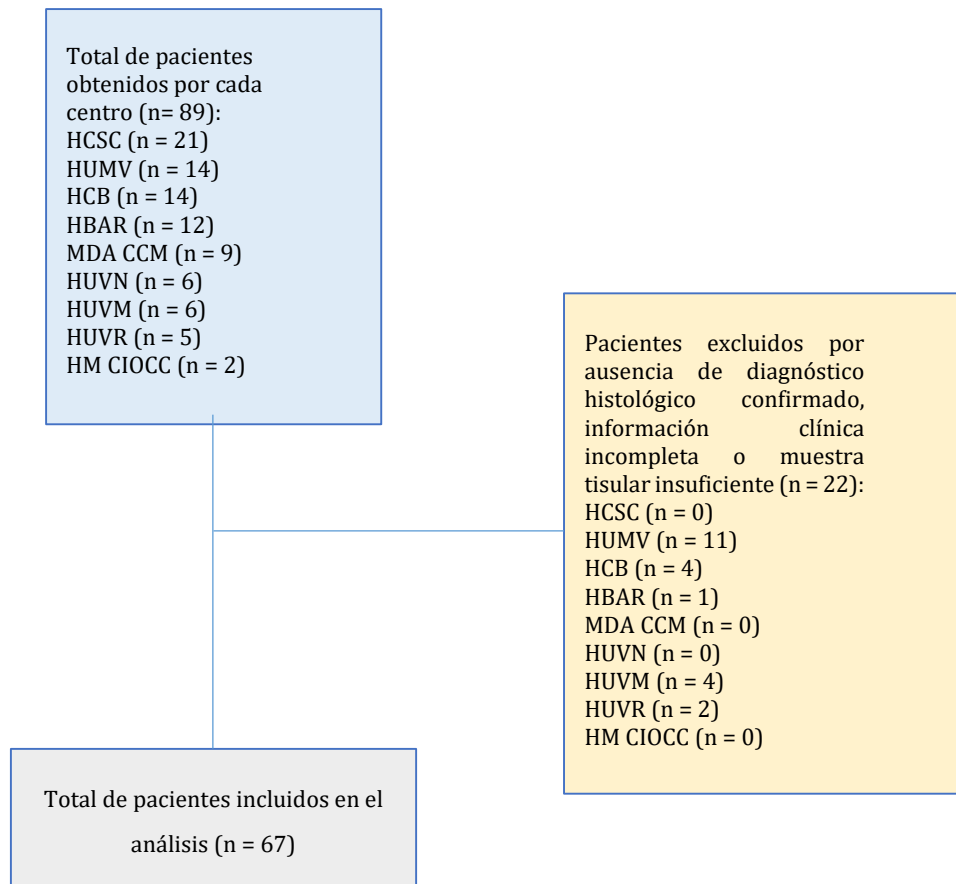


Ilustración 11. Diagrama de flujo de la selección de pacientes incluidos en el estudio.

Abreviaturas: HCSC, Hospital Clínico San Carlos; HUMV, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; HCB, Hospital Clínic Barcelona; HBAR, Hospital de Barbastro; MDA CCM, MD Anderson Cancer Center Madrid; HUVN, Hospital Universitario Virgen de las Nieves; HUVM, Hospital Universitario Virgen Macarena; HUVR, Hospital Universitario Virgen del Rocío; HM CIOCC, HM Centro Integral Oncológico Clara Campal.

7. Muestras biológicas

Las muestras tumorales de pacientes con CPRCm se recogieron antes de iniciar el tratamiento con cabazitaxel para facilitar el proceso de extracción y aislamiento del ADN. Estas fueron anonimizadas por los colaboradores del estudio de cada institución, de modo que sólo el centro correspondiente pudiera establecer la relación entre el código asignado en el estudio y los datos de filiación del paciente. Posteriormente, fueron enviadas al Departamento de Oncología Molecular del IBIS (Instituto de Biomedicina de Sevilla) para su genotipado una vez finalizado el reclutamiento y en el momento del cierre de la base de datos.

8. Selección de genes/ SNPs

Se seleccionaron 56 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los principales genes relacionados con la farmacodinámica y farmacocinética del cabazitaxel (CYP3A4 / 5, ABCB1, TUBB1 y CYP2C8) (Tabla 6). Estos SNPs se han elegido en función de su frecuencia más alta, determinada por el proyecto internacional ALFA (abreviatura del inglés *Allele Frequency Aggregator*), las publicaciones disponibles en la literatura al respecto (dSNP PubMed, Hardy-Weinberg, ensayo clínico SOGUG-2011-04)(207, 209) y la frecuencia mínima de alelos (MAF, del inglés *minor allele frequency*) en la población europea y española. Se utilizó el software Haploview v4.2 (Broad Institute, Cambridge, Massachusetts) para calcular las relaciones de desequilibrio entre los SNP y para analizar los bloques de haplotipos (210).

GENES	SNP							
CYP3A4	rs3735451	rs4646437	rs35599367	rs11773597	rs2242480	rs2740574	rs10267228	
CYP3A5	rs15524	rs4646450	rs776746	rs1419745	rs3823812	rs28371764	rs28365067	rs4646453
	rs28365094	rs4646447	rs4646449					
ABCB1	rs1202179	rs1202172	rs1202171	rs4148733	rs1202186	rs1202184	rs17327624	rs3789243
	rs9282564	rs2214102	rs6949448	rs2235067	rs2235040	rs2235046	rs2235013	rs2235035
	rs2235033	rs1128503	rs10276036	rs1922240	rs1202170	rs1045642		
TUBB1	rs6070696	rs151352						
CYP2C8	rs1058932	rs1934953	rs1934952	rs1934951	rs10509681	rs1341164	rs2275620	rs1934980
	rs1341163	rs1341162	rs11572080	rs11572093	rs3752988	rs1934956		

Tabla 6. 56 SNPs seleccionados para los principales genes relacionados con el metabolismo y/o mecanismo de acción de cabazitaxel (CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, TUBB1 y CYP2C8).

9. Extracción de ADN y genotipado de SNPs

Se obtuvieron muestras tumorales de pacientes con CPRCm. Las piezas tumorales se incluyeron en parafina y se cortaron muestras de 10 μ m. Se eliminó la parafina de cada muestra y se extrajo el ADN con el kit de ADN QiAGEN (Dusseldorf, Alemania) de acuerdo con el protocolo. La cuantificación de la concentración de ADN se hizo utilizando el espectrofotómetro NanoDrop (Thermo Scientific, DE, EE. UU.). También se planificó la extracción de ADN de muestras de sangre para evaluar el origen germinal de los SNPs, lo cual no fue posible debido a los pocos pacientes vivos en el momento de la recogida de datos.

Posteriormente, aplicamos el protocolo de preamplificación que describo brevemente a continuación (211). 4 ng / μ l de ADN se mezclaron con PreAmp Master Mix y PreAmp Pool (Life Technologies, Madrid, España) en pozos de 96 placas. Las placas se sellaron con una película adhesiva transparente MicroAmp, se centrifugaron 30 segundos y se colocaron en el sistema GeneAmp PCR System 9700

(Applied biosystems, Foster City, CA, EE.UU.), que está específicamente diseñado para la amplificación de ácidos nucleicos mediante el proceso de PCR. Las condiciones de PCR fueron: mantener 95 °C, 10 minutos; desnaturalizar 95 °C, 15 segundos y recocer / extender 60 °C, 4 minutos, 17 ciclos. Posteriormente, cada muestra se diluyó (1/20) con tampón TE (Tris-EDTA).

La placa podía usarse inmediatamente o mantenerse a -20°C hasta el día siguiente. Las muestras se transfirieron duplicadas en microArrays mediante un eje robótico. El resultado fue obtenido e interpretado por el software TaqMan Genotyper (Life Technologies), que nos permitió conocer la genotipación y consecuentemente el estudio de la presencia de SNPs.

10. Recogida de parámetros clínicos

La recogida de parámetros clínicos fue llevada a cabo por el investigador principal y sus colaboradores del equipo de investigación en cada uno de los centros participantes, siendo enviados finalmente al centro coordinador y receptor de todas las muestras localizado en el Departamento de Oncología Molecular del IBIS de Sevilla. A continuación, se detallan las variables clínicas y terapéuticas recopiladas por cada paciente.

Variables basales y demográficas de los pacientes

- Edad
- Raza
- ECOG previo al inicio de cabazitaxel.
- Grado de Gleason y Grado de grupos pronósticos
- Extensión de la enfermedad

	<ul style="list-style-type: none"> -Presencia o ausencia de metástasis hepáticas y óseas (si hubo metástasis, el número de ellas ($\leq 2 / > 2$)) -Enfermedad medible según criterios RECIST 1.1 (212) - Presencia o ausencia de dolor clínicamente significativo.
<p>Variables clínicas previas al inicio de tratamiento con cabazitaxel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamientos previos: hormonal, quimioterapia (indicando el número de líneas previas), radioterapia prostática, cirugía de próstata, tratamiento biológico (sipuleucel-T, ipilimumab, etc.) - Número de ciclos de docetaxel recibidos. - Momento en que la enfermedad progresa después del tratamiento con docetaxel (durante, < 3 meses de fin de docetaxel o tras ≥ 3 meses del mismo). - Tipo de progresión a docetaxel (bioquímica o radiológica). - Parámetros analíticos: niveles de PSA (ng/ml), tiempo de duplicación de PSA (< 55 días/≥ 55 días) (2), niveles de fosfatasa alcalina (U/L) y hemoglobina (g/dl).
<p>Variables relacionadas con el tratamiento de cabazitaxel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fecha de inicio del tratamiento con cabazitaxel (dd / mm / aa) - Dosis de cabazitaxel suministrada (mg/m²) - Fecha de finalización del tratamiento con cabazitaxel (dd/mm/aa) - Número de los ciclos de cabazitaxel

	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta radiológica al cabazitaxel (según criterios RECIST 1.1) - Respuesta bioquímica (según criterios de ensayo pivotal TROPIC). - Presencia o no de progresión bioquímica (en caso afirmativo, debe indicarse la fecha de inicio de la progresión bioquímica) - Progresión radiológica (según los criterios RECIST 1.1), indicando la fecha de progresión
<p style="text-align: center;">Toxicidad relacionada con la administración de cabazitaxel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia o ausencia de: <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad grave \geqG3 • Neutropenia febril, • Anemia, • Diarrea • Astenia - Uso de profilaxis primaria con G-CSF (factor estimulante de la colonia granulocítica).
<p style="text-align: center;">VARIABLES DE SUPERVIVENCIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia libre de progresión bioquímica y radiológica (en meses) - Supervivencia global (en meses)

Tabla 7. Variables recogidas en cada paciente incluido en el estudio, relacionadas con características basales, clínico-terapéuticas, parámetros asociados a eficacia y toxicidad de cabazitaxel, así como variables de supervivencia.

11. Diseño del estudio

11.1 Variables independientes

Se han considerado como variables independientes del estudio los polimorfismos de un solo nucleótido.

Existen diversos modelos de herencia para analizar los distintos genotipos de los polimorfismos, como son los modelos dominantes, recesivos, aditivos o codominantes. En nuestro caso, hemos utilizado el modelo de herencia **dominante** para evaluar el efecto de los SNPs en la supervivencia y la toxicidad de los pacientes con CPRCm tratados con cabazitaxel. Este modelo supone que la presencia de al menos un alelo mutado en el polimorfismo (ej. C para el SNP rs1341164 de CYP2C8) modifica el riesgo respecto a aquellos con 2 alelos no variantes del gen (180). Esto se consideró así, debido al escaso número de muestras obtenidas con los 2 alelos mutados para los diferentes polimorfismos.

11.2 Variables dependientes

11.2.1 Variables dependientes relacionadas con factores anatomoclínicos.

Se consideró interesante evaluar la susceptibilidad que podrían provocar la existencia de determinados SNPs con algunas variables anatomoclínicas importantes en el pronóstico del cáncer de próstata como son:

- **Escala de Gleason/Grado de grupos pronósticos (ISUP):** como ya se ha comentado anteriormente, el grado de Gleason, recomendado por la OMS desde el año 1993 para el diagnóstico anatomopatológico, así como el grado de grupos pronósticos propuesto por Epstein en 2013, el cual es una mejora en la clasificación de la agresividad de las neoplasias de próstata basada en el riesgo de recidiva bioquímica en pacientes intervenidos mediante prostatectomía radical, son factores pronósticos importantes que clasifican a los pacientes en diferentes categorías pronósticas (213, 214). En nuestro estudio, utilizamos el Gleason ≥ 8 o Grado ≥ 4 , como punto de corte para seleccionar a aquellos pacientes con peor pronóstico en consonancia con los subgrupos de alto riesgo de la NCCN y la ESMO.
- **PSA y PSA-DT previo al inicio de cabazitaxel:** el PSA es una glicoproteína liberada específicamente por la próstata que proporciona información indirecta de la extensión de la enfermedad y es útil para evaluar la respuesta de un tratamiento oncológico, salvo en determinados subtipos histológicos como el neuroendocrino. En nuestro estudio, se subdividió a la población poniendo como punto de corte niveles de PSA ≥ 100 ng/ml, ya que aunque no existen muchos estudios prospectivos que determinen cuál es nivel de PSA a partir del cual el pronóstico empeora significativamente en cáncer de próstata avanzado, sí que podemos encontrar algunos estudios retrospectivos que fijan este límite como a partir del cual empeora el pronóstico (215, 216).

El PSA-DT ya se comentó en el apartado de factores pronósticos, el cual se ha demostrado que es un factor independiente en varios estudios principalmente en enfermedad no metastásica. Sin embargo, existen algunos trabajos que evalúan el PSA-DT en fase metastásica (217, 218), objetivándose peor supervivencia cuanto menor es el valor de PSA-DT. Se ha considerado como punto de corte 55 días, en base al estudio de Armstrong

et al. donde utilizan dicho punto de corte, demostrando su significación para un análisis dicotómico basado en el modelo de Cox (219).

- **Dolor clínicamente significativo:** la intensidad del dolor fue evaluado en base al cuestionario de intensidad de dolor actual de McGill (PPI, del inglés *Present Pain Intensity*), en el cual valores de 2 o mayores son considerados como dolor clínicamente significativo (220).
- **Grado de extensión de la enfermedad neoplásica:** todos los pacientes de nuestro estudio se encontraban en fase avanzada de la enfermedad, subdividiendo los pacientes en metastásicos cuando no se conocía con certeza la localización de las metástasis, metastásicos a nivel óseo exclusivamente, y metastásicos con afectación visceral cuando tenían afectado algún órgano extraesquelético. También se consideró como variable dependiente la presencia o no de metástasis hepáticas, ya que suelen aparecer en las fases más tardías de la enfermedad avanzada (221) y podría tener relevancia pronóstica analizar su asociación con los polimorfismos.

11.2.2 Variables dependientes relacionadas con la eficacia

Para la evaluación de la eficacia de cabazitaxel en los pacientes estudiados con CPRC metastásico, se estudiaron las siguientes variables:

- **Supervivencia libre de progresión (SLP).** Se define SLP como el intervalo de tiempo que transcurre desde el inicio de administración de cabazitaxel hasta la progresión de la enfermedad ya sea por elevación del PSA, empeoramiento clínico con aumento del dolor, crecimiento o aparición de nuevas lesiones que supongan progresión radiológica por tomografía computarizada (TAC) o gammagrafía ósea (GGO) basado en criterios RECIST

1.1 y las recomendaciones del PCWG3 (del inglés *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*), o hasta el fallecimiento del paciente (212, 222). En el estudio no se subdividió la SLP en SLP bioquímica basada en ascenso de PSA, o SLP radiológica, debido a que en el ensayo pivotal TROPIC que dio la aprobación de cabazitaxel, tampoco lo realizaba.

- **Supervivencia global (SG).** Se define la SG como el intervalo de tiempo que transcurre desde que se inicia la administración de cabazitaxel hasta que fallece el paciente por cualquier causa oncológica o no oncológica, o hasta la última fecha de seguimiento del paciente.
- **Respuesta bioquímica a cabazitaxel.** Teniendo en cuenta los criterios de respuesta y progresión descritos en el ensayo pivotal TROPIC, definimos respuesta bioquímica cuando descienden los niveles de PSA un 50% respecto al valor basal, confirmado por una segunda determinación a las 3-4 semanas. Por el contrario, se considera progresión bioquímica cuando existe una elevación del PSA de al menos el 25% sobre el PSA basal con un valor absoluto ≥ 2 ng/ml después de 12 semanas de tratamiento en pacientes que no han respondido al tratamiento, mientras que en aquellos pacientes que han tenido descenso previo del PSA, deberá elevarse al menos un 50% el PSA sobre el nadir, siempre que se valide en 2 mediciones separadas de 3 semanas de tiempo.
- **Respuesta radiológica a cabazitaxel.** Se tuvieron en cuenta los criterios RECIST 1.1 para pruebas de imagen basadas en TAC, resonancia magnética o PET, publicados en 2009, donde se define la respuesta radiológica como una disminución del al menos el 30% en la suma de diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la medida en estudio basal, teniendo en cuenta que menos del 50% de los pacientes tienen enfermedad medible, siendo la enfermedad ganglionar las lesiones medibles más frecuentes.

11.2.3 Variables dependientes relacionadas con la toxicidad

Se notificaron por parte de los coordinadores del estudio de cada institución participante, los cuales remitieron los resultados al Departamento de Oncología Molecular del IBIS de Sevilla. Como se ha comentado anteriormente, los principales eventos adversos notificados fueron la presencia de neutropenia, neutropenia febril, anemia, diarrea y astenia, teniendo en cuenta los distintos grados de afectación basados en el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)(223):

- **Neutropenia:** definida como al menos 1 episodio de disminución en la cifra de neutrófilos en sangre. En nuestro estudio, se consideró subsidiaria de ser recogida a partir de grado 2 según la CTCAE, con unos valores de <1.5 células $\times 10^9/L$.
- **Neutropenia febril:** trastorno caracterizado por unos valores de <1.0 células $\times 10^9/L$ y al menos un pico de temperatura de > 38.3 grados Celsius o una temperatura sostenida de ≥ 38 grados Celsius durante más de una hora.
- **Anemia:** Trastorno caracterizado por una reducción en la cantidad de hemoglobina (Hb) en 100 ml de sangre. Se considera grado leve-moderado cuando presentan un grado 1-2 según la CTCAE (valores de Hb ≥ 8 g/dl), y grave o grado 3-4 según la CTCAE (valores de Hb <8 g/dl).
- **Diarrea:** trastorno caracterizado por un aumento en la frecuencia y/o deposiciones sueltas o acuosas. Se considera grado leve-moderado cuando presentan un grado 1-2 según la CTCAE (menos de 7 deposiciones al día), y grave o grado 3-4 según la CTCAE (≥ 7 deposiciones al día).
- **Astenia:** trastorno caracterizado por un estado de debilidad generalizada con una incapacidad pronunciada para reunir suficiente energía para realizar las actividades diarias. Se considera grado leve-moderado cuando

presentan un grado 1-2 según la CTCAE (no limita su autocuidado personal), y grave o grado 3 según la CTCAE (cuando sí está limitado su autocuidado personal).

12. Análisis estadístico

El objetivo principal en nuestra cohorte, fue evaluar si la presencia o ausencia de los SNP incluidos en el estudio, se asociaban con las características clínicas mencionadas anteriormente, así como investigar el valor predictivo de los mismos en pacientes con CPRCm y el efecto que provocan en la toxicidad secundaria a cabazitaxel. Como se quiso evaluar el impacto que tienen los polimorfismos utilizando un modelo dominante, se agruparon los pacientes en cada SNP en portadores de al menos un alelo mutado y homocigotos no mutados.

Para el análisis univariante, se utilizó el test de Chi-cuadrado para evaluar la relación existente entre las variables dependientes cualitativas (anatomoclínicas más relevantes, la respuesta bioquímica y radiológica y las toxicidades) y su asociación con cada uno de los SNPs incluidos en el estudio. Además, se calcularon las Odds ratio (OR) de cada genotipo respecto a su valor de referencia para cuantificar la magnitud de la asociación.

Posteriormente, se realizó un análisis multivariante con las variables que habían presentado al menos una $P < 0.1$, con el fin de descartar posibles factores de confusión, utilizando para ello la regresión logística para evaluar la asociación de SNPs con las variables clínicas y toxicidad. Se llevó a cabo el test estadístico de regresión de Cox, para contrastar la hipótesis nula de asociación de los SNPs con la SLP y la SG, y se estimó las Hazard ratio (HR) correspondientes, incluidos en intervalos de confianza al 95%.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo en el análisis univariante y multivariante. Teniendo en cuenta el diseño del estudio, con un gran número de SNPs a estudio y un tamaño muestral no muy elevado, tan sólo se esperaban obtener resultados con potenciales asociaciones generadoras de hipótesis. De esta manera, se decidió no realizar test de comparación múltiple mediante el método de Bonferroni, dejando esta posibilidad para un futuro estudio que permita validar nuestros hallazgos. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico para el software SPSS (SPSS 25.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

13. Descripción de la serie del estudio

A continuación, se describen las características principales de los pacientes incluidos en el estudio (tabla 8):

Características (N=67)	N.º pacientes (%)
Edad (mediana), años	
≤66 (48-66)	34 (50.7)
>66 (67-82)	31 (46.3)
No disponible	2 (3)
ECOG*	
0	11 (16.4)
1	36 (53.7)
2	3 (4.5)
≥3	2 (3)
No disponible	15 (22.4)
Grado	
I (Gleason 6)	7 (10.4)
II (Gleason 3+4)	5 (7.5)
III (Gleason 4+3)	11 (16.4)
IV (Gleason 4+4)	20 (29.9)
V (Gleason 9 o 10)	19 (28.4)
No disponible	5 (7.5)
Metástasis viscerales	
No	59 (77.6)
Sí	12 (17.9)
No disponible	7 (10.4)
Enfermedad medible**	
No	40 (59.7)
Sí	27 (40.3)

Dolor clínicamente significativo***	
No	17 (25.4)
Sí	41 (61.2)
No disponible	9 (13.4)
PSA previo a cabazitaxel (mediana), ng/ml	
≤79	29 (43.3)
>79	28 (41.8)
No disponible	10 (14.9)
Fosfatasa alcalina previo a cabazitaxel, U/L	
<150	19 (28.4)
≥150	40 (59.7)
No disponible	8 (11.9)
Hemoglobina previo a cabazitaxel, g/dl	
<14	61 (91)
≥14	3 (4.5)
No disponible	3 (4.5)
Docetaxel previo a cabazitaxel	
No	4 (6)
Sí	63 (94)
Ciclos de docetaxel administrados previo a cabazitaxel (N=64)	
0	2 (3)
≤6	30 (47)
>6	32 (50)
Momento de progresión a docetaxel	
Durante el tratamiento	20 (30)
<3 meses desde la última dosis	18 (27)
≥3 meses desde la última dosis	17 (25)
Desconocido	12 (18)
Dosis de cabazitaxel por ciclo, mg/m² (N=66)	

≤20	29 (44)
≥25	37 (56)
Nº de ciclos de cabazitaxel administrados	
<6	39 (58)
≥6	28 (42)

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes incluidos en el análisis farmacogenómico.

*ECOG previo al inicio de tratamiento con cabazitaxel. **Según criterios RECIST 1.1. *** Dolor basal evaluado mediante el PPI pain score de McGill, considerándose clínicamente significativo un valor ≥2 o moderado.

La edad mediana de la población fue de 66 años, presentando un estado funcional bueno o muy bueno con ECOG 0-1 en torno al 70% de los casos. Los pacientes con Gleason elevado ≥8 supusieron aproximadamente el 58%, y si sumamos aquellos con ≥7, el porcentaje se eleva al 82%. Aproximadamente un 18% de los pacientes presentaban metástasis viscerales, destacando en todos los casos la presencia de afectación hepática. La mediana de PSA previo al inicio de cabazitaxel se encontraba en 79 ng/ml, y una gran mayoría (94% de los casos) recibieron docetaxel previamente a cabazitaxel. Más de la mitad de los pacientes recibieron dosis mayores o iguales a 25 mg/m² de cabazitaxel, así como menos de 6 ciclos totales del mismo.

Se hizo una descripción de la frecuencia de los SNPs recogidos en nuestra muestra de 67 pacientes, y se comparó con las frecuencias de variación alélica descritas en población europea y española en bases de datos de referencia, utilizando como referencia europea los datos recogidos en ALFA Allele Frequency, desarrollada por el Centro Nacional para la Información Biotecnológica de los Estados Unidos (NCBI, del inglés *National Cancer for Biotechnology Information*) (224) el cual cuenta con más de 1200 estudios y más de 2 millones de personas incluidas en los mismos. La base de datos española de referencia utilizada fue el Proyecto Genoma Médico (MGP, del inglés *Medical Genome Project*) que contiene información agregada de

267 individuos sanos, representativos de la población española que se utilizaron como controles en el MGP (225).

En nuestro estudio, las frecuencias de los SNPs fueron ligeramente mayores respecto a la población global europea y española, probablemente favorecido por un tamaño muestral bajo (tabla 9). Cabe destacar la inversión del MAF en algunos SNPs de nuestra muestra respecto a la población europea como son rs2275620, rs1341163, rs3752988, rs1202179, rs1202172, rs1202184, rs6949448, rs2235046, rs2235013, rs2235033, rs1202170 y rs1045642. Sin embargo, en los SNPs rs2235013, rs2235033 y rs1045642, no existe dicha inversión del MAF si se comparan nuestros datos con datos de referencia para la población española.

De los 56 SNPs estudiados finalmente, 42 de las variantes eran intrónicas (del inglés *Intron variant*), 4 variantes con cambio de sentido (del inglés *Missense variant*), 3 variantes de transcripción anterior a un gen (del inglés *Upstream variant*), 2 variantes de transcripción no codificante (del inglés *Non coding transcript variant*), 2 variantes sinónimas (del inglés *Synonymous variant*), 1 variante aceptora de splicing (del inglés *Splice acceptor variant*), 1 variante en la zona 3' UTR (del inglés *3 Prime UTR variant*), 1 variante de transcripción posterior a un gen (del inglés *Downstream variant*).

Gen (cromosoma)	SNP	Tipo de variante	Alelo de referencia/alelo variante para población europea	Genotipado	Frecuencia en población Europea (%) en base de datos ALFA	Frecuencia en población Española (%) en base de datos MGP	Frecuencia de muestra de estudio (%)
CYP3A4 (7q22.1)	rs3735451	Variante Intrónica	T>C	T/T T/C o C/C	85% 11%	99% 1%	n=49 (73%) n=18 (27%)
	rs4646437	Variante Intrónica	G>A	G/G G/A o A/A Desconocido	89% 11%	Desconocido Desconocido	n=48 (72%) n=18 (27%) n=1 (1%)
	rs35599367	Variante Intrónica	G>A	G/G G/A o A/A Desconocido	95% 5%	Desconocido Desconocido	n=64 (96%) n=2 (3%) n=1 (1%)

	rs11773597	Variante de transcripción anterior a un gen	G>C	G/G G/C o C/C	93% 7%	Desconocido Desconocido	n=57 (85%) n=10 (15%)
	rs2242480	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T	91% 9%	86% 14%	n=53 (79%) n=14 (21%)
	rs2740574	Variante de transcripción anterior a un gen	C>T	C/C C/T o T/T	96% 4%	Desconocido Desconocido	n=60 (90%) n=7 (10%)
	rs10267228	Variante Intrónica	G>C	G/G G/C o C/C	99% <1%	99% 1%	n=66 (99%) n=1 (1%)
CYP3A5 (7q22.1)	rs15524	Variante de transcripción no codificante	A>G	A/A A/G o G/G Desconocido	92% 8%	91% 9%	n=57 (85%) n=9 (13%) n=1 (1%)
	rs4646450	Variante Intrónica	G>A	G/G G/A o A/A Desconocido	84% 16%	Desconocido Desconocido	n=43 (64%) n=23 (34%) n=1 (1%)
	rs776746	Variante Aceptora de splicing	C>T	C/C C/T o T/T Desconocido	93% 7%	Desconocido Desconocido	n=53 (79%) n=12 (18%) n=2 (3%)
	rs1419745	Variante Intrónica	T>C	T/T T/C o C/C	98% 2%	98% 2%	n=56 (84%) n=11 (16%)
	rs3823812	Variante de transcripción anterior a un gen	A>T	A/A A/T o T/T	99% 1%	Desconocido Desconocido	n=59 (88%) n=8 (12%)
	rs28371764	Variante de transcripción no codificante	G>A	G/G G/A o A/A	96% 4%	97% 3%	n=67 (100%) n=0 (0%)
	rs28365067	Variante Intrónica	G>A	G/G G/A o A/A	94% 6%	Desconocido Desconocido	n=62 (93%) n=5 (7%)
	rs4646453	Variante Intrónica	C>A	C/C C/A o A/A Desconocido	98% 2%	97% 3%	n=57 (85%) n=7 (10%) n=3 (5%)
	rs28365094	Variante Intrónica	T>C	T/T T/C o C/C	90% 10%	92% 8%	n=58 (87%) n=9 (13%)

	rs4646447	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T	98% 2%	Desconocido Desconocido	n=59 (88%) n=8 (12%)
	rs4646449	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T	98% 2%	Desconocido Desconocido	n=59 (88%) n=8 (12%)
CYP2C8 (10q23.33)	rs1058932	Variante en la zona 3'UTR	G>A	G/G G/A o A/A	81% 19%	78% 22%	n=43 (64%) n=24 (36%)
	rs1934953	Variante Intrónica	T>C	T/T T/C o C/C Desconocido	67% 33%	Desconocido Desconocido	n=36 (54%) n=30 (45%) n=1 (1%)
	rs1934952	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T Desconocido	67% 33%	Desconocido Desconocido	n=34 (51%) n=29 (43%) n=4 (6%)
	rs1934951	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T Desconocido	81% 19%	78% 22%	n=34 (62%) n=25 (37%) n=1 (1%)
	rs10509681	Variante con cambio de sentido	T>C	T/T T/C o C/C	88% 12%	85% 15%	n=47 (70%) n=20 (30%)
	rs1341164	Variante Intrónica	T>C	T/T T/C o C/C	72% 28%	Desconocido Desconocido	n=34 (51%) n=33 (49%)
	rs2275620	Variante Intrónica	A>T	T/T T/A o A/A Desconocido	58% 42%	69% 31%	n=29 (43%) n=37 (56%) n=1 (1%)
	rs1934980	Variante Intrónica	A>G	A/A A/G o G/G Desconocido	81% 19%	Desconocido Desconocido	n=46 (69%) n=19 (28%) n=2 (3%)
	rs1341163	Variante Intrónica	T>C	C/C C/T o T/T Desconocido	63% 37%	Desconocido Desconocido	n=24 (36%) n=34 (51%) n=9 (13%)
	rs1341162	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T	79% 21%	Desconocido Desconocido	n=40 (60%) n=27 (40%)
	rs11572080	Variante con cambio de sentido	C>T	C/C C/T o T/T Desconocido	90% 10%	85% 15%	n=46 (69%) n=19 (28%) n=2 (3%)
	rs11572093	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T Desconocido	72% 28%	99% <1%	n=46 (69%) n=20 (30%) n=1 (1%)

	rs3752988	Variante Intrónica	T>C	T/T T/C o C/C Desconocido	65% 35%	Desconocido Desconocido	n=27 (39%) n=39 (58%) n=2 (3%)
	rs1934956	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T	86% 14%	Desconocido Desconocido	n=47 (70%) n=20 (30%)
ABCB1 (7q21.12)	rs1202179	Variante Intrónica	C>T	T/T C/T o C/C Desconocido	66% 34%	Desconocido Desconocido	n=27 (40%) n=37 (55%) n=3 (5%)
	rs1202172	Variante Intrónica	C>A	A/A A/C o C/C Desconocido	66% 34%	Desconocido Desconocido	n=28 (42%) n=38 (57%) n=1 (1%)
	rs1202171	Variante Intrónica	T>A	A/A A/T o T/T Desconocido	66% 34%	Desconocido Desconocido	n=38 (57%) n=28 (42%) n=1 (1%)
	rs4148733	Variante Intrónica	A>G	A/A A/G o G/G Desconocido	85% 15%	Desconocido Desconocido	n=45 (67%) n=20 (30%) n=2 (3%)
	rs1202186	Variante Intrónica	C>T	T/T T/C o C/C Desconocido	66% 34%	Desconocido Desconocido	n=51 (76%) n=11 (16%) n=5 (8%)
	rs1202184	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T	51% 49%	Desconocido Desconocido	n=24 (36%) n=43 (64%)
	rs17327624	Variante Intrónica	G>T	G/G G/T o T/T Desconocido	80% 20%	Desconocido Desconocido	n=46 (69%) n=15 (22%) n=6 (9%)
	rs3789243	Variante Intrónica	A>G	A/A A/G o G/G	50% 50%	Desconocido Desconocido	n=20 (30%) n=47 (70%)
	rs9282564	Variante con cambio de sentido	T>C	T/T T/C o C/C	90% 10%	95% 5%	n=61 (91%) n=6 (9%)
	rs2214102	Variante sinónima	T>C	C/C C/T o T/T	92% 8%	68% 32%	n=58 (87%) n= 9 (13%)
	rs6949448	Variante Intrónica	T>C	C/C C/T o T/T Desconocido	57% 43%	Desconocido Desconocido	n=27 (40%) n= 38 (57%) n=2 (3%)
	rs2235067	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T Desconocido	87% 13%	98% 2%	n=43 (64%) n=22 (33%) n=2 (3%)

rs2235040	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T Desconocido	87% 13%	82% 18%	n=44 (66%) n=22 (33%) n=1 (1%)
rs2235046	Variante Intrónica	T>C	C/C C/T o T/T	55% 45%	61% 39%	n=28 (42%) n= 39 (58%)
rs2235013	Variante Intrónica	C>T	C/C C/T o T/T Desconocido	50% 50%	45% 55%	n=22 (33%) n= 42 (63%) n=3 (4%)
rs2235035	Variante Intrónica	G>A	G/G G/A o A/A Desconocido	67% 33%	67% 33%	n=37 (55%) n=27 (40%) n=3 (5%)
rs2235033	Variante Intrónica	A>G	A/A A/G o G/G Desconocido	50% 50%	45% 55%	n=23 (34%) n=41 (61%) n=3 (4%)
rs1128503	Variante sinónima	A>G	G/G A/G o A/A Desconocido	57% 43%	63% 37%	n=35 (52%) n=29 (43%) n=3 (5%)
rs10276036	Variante Intrónica	C>T	T/T T/C o C/C	57% 43%	58% 42%	n=38 (57%) n=29 (43%)
rs1922240	Variante Intrónica	T>C	T/T T/C o C/C Desconocido	67% 33%	68% 32%	n= 35 (52%) n=24 (36%) n=8 (12%)
rs1202170	Variante Intrónica	C>T	T/T T/C o C/C Desconocido	50% 50%	Desconocido Desconocido	n=22 (33%) n=33 (64%) n=2 (3%)
rs1045642	Variante con cambio de sentido	A>G	A/A A/G o G/G Desconocido	52% 48%	44% 56%	n=14 (21%) n=52 (78%) n=1 (1%)
rs6070696	Variante Intrónica	A>G	A/A A/G o G/G Desconocido	82% 18%	Desconocido Desconocido	n=46 (69%) n=17 (25%) n=4 (6%)
rs151352	Variante de transcripción posterior a un gen	A>G	G/G G/A o A/A Desconocido	65% 35%	Desconocido Desconocido	n=32 (48%) n=33 (49%) n=2 (3%)

Tabla 9. Descripción de la frecuencia de los 56 SNPs seleccionados para los principales genes relacionados con el metabolismo del cabazitaxel (CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, TUBB1 y CYP2C8).

Se consideran alelos variantes aquellos que presentan una menor frecuencia en la población europea. Aquellos pacientes con genotipo desconocido, se debían a resultados indeterminados, discrepancias o ausencia de amplificación.

La SLP mediana para la población del estudio fue de 3.38 meses (IC 95% 1.52-5.24) mientras que la SG mediana fue 7.63 meses (IC 95% 5.14-10.12).

	Mediana			Percentil 25%	Percentil 75%
	Estimación	Error típico	IC 95% (inf/sup)	Estimación	Estimación
SLP (meses)	3.38	0.95	1.52-5.24	1.99	6.66
SG (meses)	7.63	1.27	5.14-10.12	4.00	13.87

Tabla 10. Mediana y cuartiles para la SLP y SG con sus correspondientes errores típicos y/o intervalos de confianza.

Al evaluar la respuesta bioquímica, tan solo en 3 (5%, n=60) pacientes se obtuvo respuesta. En cuanto a la respuesta radiológica evaluada por tomografía computarizada y gammagrafía ósea, 5 (12%, n=41) pacientes presentaron respuesta parcial, 17 (41%, n=41) pacientes tuvieron enfermedad estable y 19 (47%, n=41) pacientes tuvieron progresión de la enfermedad como mejor respuesta a cabazitaxel, aunque hubo hasta 26 pacientes en los que no se pudo evaluar la respuesta radiológica al tratamiento.

En cuanto a las toxicidades ocurridas con la administración de cabazitaxel, 36 (53,7%) pacientes desarrollaron anemia, 41 (61,2%) astenia, 11 (16,4%) diarrea y 7 (10,4%) neutropenia febril. Se desarrolló toxicidad grave G3-4 en 17 (25,4 %) pacientes.

14. Polimorfismos asociados a variables clínicas relevantes en CPRCm

En la tabla 11 podemos observar los resultados del análisis univariante y multivariante de los SNPs con nivel de significancia $p < 0.1$ para las variables anatomoclínicas de mayor importancia pronóstica.

VARIABLES ANATOMO-CLÍNICAS	SNP	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
		HR	IC 95%	P-valor	HR	IC 95%	P-valor
Gleason ≥ 8	CYP3A4_rs11773597 (G>C)	6.35	1.16-35.81	0.044	14.23	1.07-189.45	0.044
Grado ≥ 4	CYP3A4_rs11773597 (G>C)	4.00	0.90-17.87	0.073	14.23	1.07-189.45	0.044
Enfermedad ósea	ABCB1_rs2235033 (A>G)	0.28	0.08-1.00	0.082	0.15	0.01-1.59	0.115
Existencia de metástasis hepáticas	ABCB1_rs17327624 (G>T)	7.00	1.77-27.71	0.006	17.86	1.02-314.13	0.049
	CYP3A4_rs35599367 (G>A)	NA	NA-NA	0.032	NA	NA-NA	NA
Dolor significativo*	CYP3A5_rs1419745 (T>C)	0.17	0.04-0.72	0.018	0.31	0.05-2.10	0.229
	ABCB1_rs1045642 (A>G)	5.83	1.35-25.17	0.020	11.76	1.76-78.76	0.011
	ABCB1_rs2235013 (C>T)	4.44	1.22-16.22	0.026	4.62	0.92-23.10	0.062
	ABCB1_rs6949448 (T>C)	0.18	0.04-0.89	0.029	0.25	0.04-1.49	0.127
	ABCB1_rs2235033 (A>G)	3.73	1.04-13.44	0.052	5.96	0.98-36.07	0.052
	ABCB1_rs2235067 (C>T)	5.43	1.07-27.44	0.054	8.28	0.90-76.55	0.063
	ABCB1_rs1128503 (A>G)	0.22	0.05-0.92	0.058	0.25	0.05-1.29	0.097
	ABCB1_rs2235035 (G>A)	4.00	0.97-16.48	0.065	3.67	0.72-18.78	0.119
ABCB1_rs2235046 (T>C)	0.25	0.06-1.02	0.066	0.32	0.06-1.59	0.162	

Tabla 11. Análisis univariante y multivariante de los polimorfismos incluidos en el estudio con variables anatomoclínicas con mayor valor pronóstico en la historia natural del CPRCm.

Abreviaturas: NA, no disponible (del inglés, not available); SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.

*Dolor significativo hace referencia aquellos con valor ≥ 2 en escala PPI (Present Pain Intensity Index)

Los resultados obtenidos en el análisis univariante, nos muestran asociación entre portadores del polimorfismo rs11773597 de CYP3A4 con una mayor presencia de histologías con Gleason ≥ 8 (OR 6.35 IC 95% 1.16-35.81, $p = 0.044$), así como la existencia del polimorfismo rs17327624 de ABCB1, con mayor probabilidad de tener enfermedad metastásica hepática (OR 7.00 IC 95% 1.77-27.71, $p = 0.006$). Por

otro lado, dos SNPs de ABCB1 como son rs1045642 y rs2235013 se asociaban con mayor riesgo de desarrollo de dolor clínicamente significativo (OR 5.83 IC 95% 1.35-25.87, $p = 0.020$; OR 4.44 IC 95% 1.22-16.22, $p = 0.026$ respectivamente), mientras que un SNP de CYP3A4 (rs1419745) y otro de ABCB1 (rs6949448) parecían provocar el efecto contrario (OR 0.17 IC 95% 0.04-0.72, $p = 0.018$; OR 0.18 IC 95% 0.04-0.89, $p = 0.029$ respectivamente).

En el análisis multivariante, se mostró mayor desdiferenciación histológica en aquellos pacientes con el polimorfismo rs11773597 de CYP3A4 (OR 14.23 IC 95% 1.07-189.45, $p = 0.044$), mayor presencia de metástasis hepáticas con el SNP rs17327624 de ABCB1 (OR 17.86 IC 95% 1.02 - 314.13, $p = 0.049$) y mayor dolor significativo con rs1045642 de ABCB1 (OR 11.76 IC 95% 1.76-78.76, $p = 0.011$).

15. Polimorfismos asociados a la eficacia de cabazitaxel

En las tablas 12, 13 y 14 se muestran los resultados del análisis univariante y multivariante de los SNP con nivel de significancia $p < 0.1$ para las variables de eficacia de cabazitaxel.

	SNP	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
		HR	IC 95%	P-valor	HR	IC 95%	P-valor
SLP	CYP2C8_rs3752988 (T>C)	1.61	1.10-2.39	0.016	2.26	0.93-5.52	0.074
	CYP3A5_rs4646453 (C>A)	2.51	1.10-5.73	0.030	1.27	0.29-5.61	0.754
	CYP2C8_rs1058932 (G>A)	1.46	1.01-2.11	0.045	1.29	0.58-2.89	0.529
	CYP3A5_rs1419745 (T>C)	2.06	1.01-4.21	0.047	1.05	0.30-3.65	0.939
	CYP3A5_rs776746 (C>T)	1.57	0.95-2.60	0.075	1.81	0.65-5.06	0.255
	CYP2C8_rs1934980 (A>G)	1.54	0.92-2.57	0.097	1.16	0.49-2.73	0.740

Tabla 12. Análisis univariante y multivariante entre los polimorfismos analizados en la muestra con la supervivencia libre de progresión a cabazitaxel, en donde no se observó el impacto sobre la SLP de ninguno de ellos.

Abreviaturas: SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido.

Dos polimorfismos del gen CYP2C8, rs3752988 (T>C) y rs1058932 (G>A), y dos SNPs de CYP3A5, rs4646453 (C>A) y rs1419745 (T>C), se asociaron con una peor SLP en análisis univariante, perdiendo significancia estadística en análisis multivariante (tabla 12).

	SNP	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
		HR	IC 95%	P-valor	HR	IC 95%	P-valor
SG	TUBB1_rs151352 (A>G)	0.71	0.48-1.04	0.079	0.52	0.28-0.94	0.031
	CYP2C8_rs1341164 (T>C)	0.70	0.46-1.07	0.097	0.53	0.30-0.95	0.032
	CYP3A4_rs2740574 (C>T)	1.97	0.88-4.42	0.100	1.87	0.70-4.96	0.211

Tabla 13. Análisis univariante y multivariante de los polimorfismos analizados en la muestra con la supervivencia global a cabazitaxel.

Abreviaturas: SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido.

En relación a la SG, se observó que los portadores de los polimorfismos rs151352 (A>G) de TUBB1 y rs1341164 (T>C) de CYP2C8 presentaban mejor mediana de SG en el análisis multivariante (SG mediana 12 meses vs 7.23 meses; HR 0.52, IC 95% 0.28-0.94, $p = 0.031$; SG mediana 10.50 meses vs 5.57 meses; HR 0.53, IC 95% 0.30-0.95, $p = 0.032$ respectivamente; tabla 13 e ilustración 12).

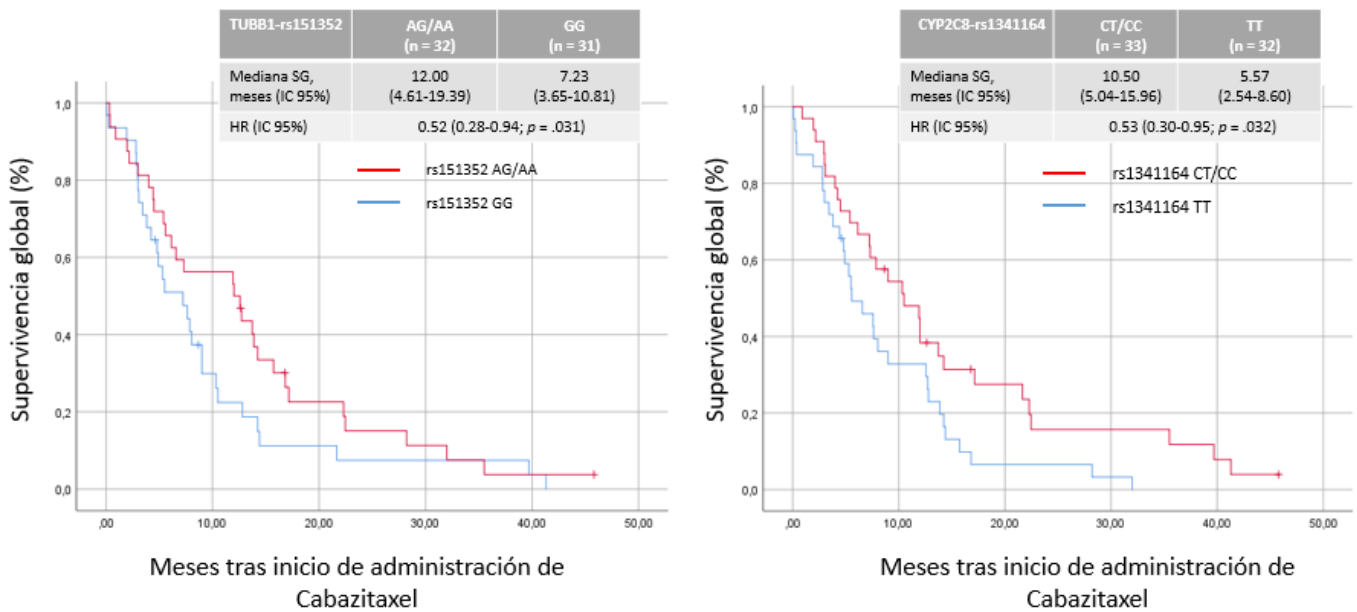


Ilustración 12. Diferencias en la supervivencia global en aquellos pacientes portadores de genotipo homocigoto o heterocigoto para los polimorfismos rs151352 (TUBB1) y rs1341164 (CYP2C8), siendo mayor en los pacientes que albergan algún alelo mutado en el análisis multivariante, tal y como se muestra en la tabla 13.

Otros parámetros de eficacia evaluados fueron el tipo de respuesta bioquímica y radiológica a cabazitaxel, tal y como se muestran en la ilustración 13 y tabla 14.

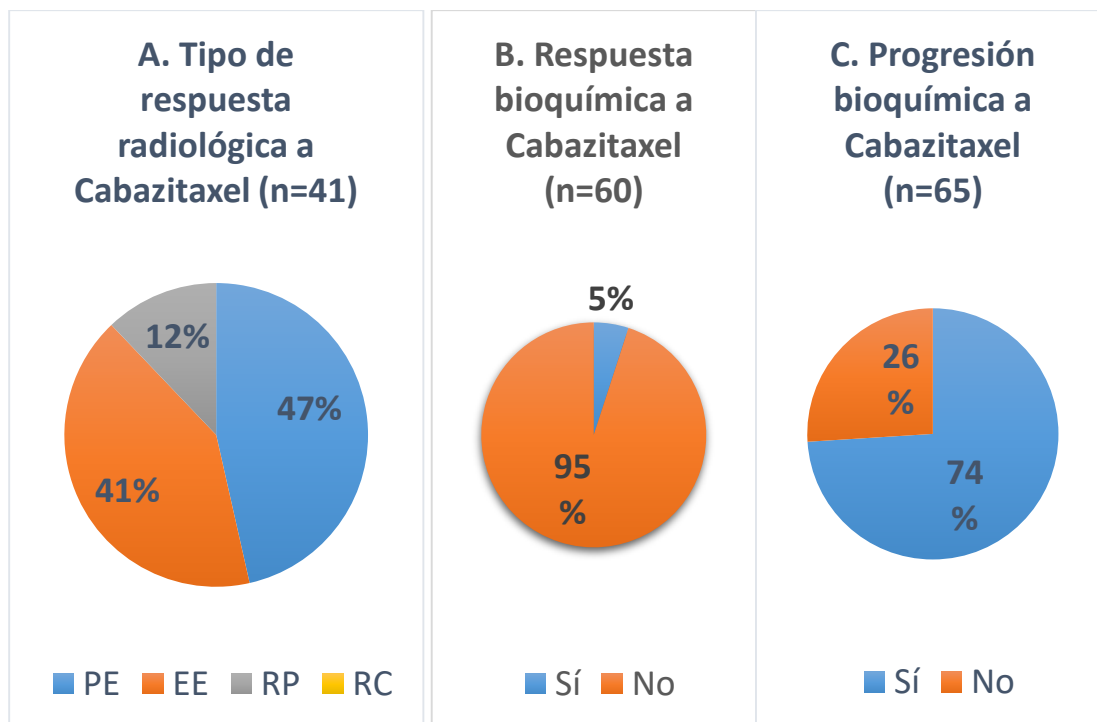


Ilustración 13. Tipos de respuesta a cabazitaxel en paciente incluidos en el estudio.

Abreviaturas: RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; EE, estabilidad de enfermedad; PE, progresión de enfermedad.

En la imagen A, se puede observar el porcentaje de cada tipo de respuesta radiológica obtenidos con cabazitaxel en nuestra muestra, basado en criterios RECIST 1.1, destacando un 12% de respuestas parciales. En la imagen B, se visualiza el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta bioquímica con descenso de PSA $\geq 50\%$ tras el inicio de cabazitaxel. En la imagen C, se objetivaron hasta un 74% de pacientes con progresión bioquímica al tratamiento con cabazitaxel.

Tipo de respuesta	SNP	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
		OR	IC 95%	P-valor	OR	IC 95%	P-valor
Respuesta bioquímica a Cabazitaxel	CYP2C8_rs1934953 (T>C)	0.39	0.28-0.54	0.071	NA	NA-NA	NA
Respuesta radiológica a Cabazitaxel	ABCB1_rs1202186 (C>T)	5.77	0.63-52.61	0.053	4.73	0.94-23.75	0.059
	ABCB1_rs1202171 (T>A)	4.09	0.45-37.16	0.067	3.89	0.80-18.85	0.092
	ABCB1_rs1202172 (C>A)	4.09	0.45-37.16	0.067	2.90	0.65-13.00	0.163
Progresión bioquímica a Cabazitaxel	CYP2C8_rs1058932 (G>A)	5.36	1.10-26.09	0.036	6.60	1.07-40.57	0.042
	ABCB1_rs17327624 (G>T)	0.25	0.07-0.90	0.040	0.41	0.10-1.71	0.219

Tabla 14. Análisis univariante y multivariante de polimorfismos con resultados más significativos para tipo de respuesta bioquímica y radiológica a cabazitaxel.

Abreviaturas: NA, no disponible (del inglés, not available); SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; HR, razón de riesgo; IC, intervalo de confianza; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido.

En el análisis univariante, tan sólo dos polimorfismos se asociaron con progresión bioquímica, sin encontrar otras asociaciones para respuesta bioquímica o respuesta radiológica. El primero de ellos, el rs1058932 (G>A) de CYP2C8, se correlacionó con mayor riesgo de progresión bioquímica, mientras que el rs17327624 (G>T) de ABCB1, parecía provocar el efecto contrario. Sin embargo, en el multivariante, sólo se observaba una mayor tasa de progresión bioquímica en aquellos pacientes portadores del SNP rs1058932 de CYP2C8 (92% frente a 63%; OR 6.60, IC 95% 1.07-40.57, $p = 0.042$) (ilustración 14).

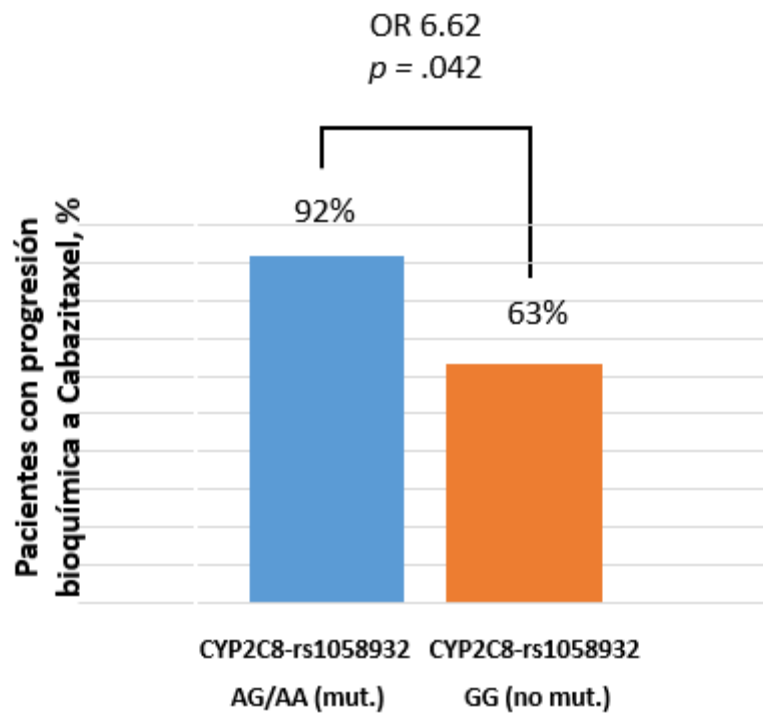


Ilustración 14. Tasa de pacientes con progresión bioquímica en función del genotipo de los pacientes para rs1058932-CYP2C8.

16. Polimorfismos asociados a la toxicidad de cabazitaxel

En cuanto al impacto que pueden provocar la existencia de determinados polimorfismos asociados a la farmacodinamia y farmacocinética de cabazitaxel, en la toxicidad asociada a este, se describen en la tabla 15 los resultados más significativos en el análisis estadístico.

TOXICIDAD	SNP	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
		OR	IC 95%	P-valor	OR	IC 95%	P-valor
Toxicidad general \geq G3	ABCB1_rs17327624 (G>T)	3.61	2.02-28.77	0.003	8.56	1.89-38.73	0.005
	ABCB1_rs1202171 (T>A)	2.66	1.05-6.74	0.040	0.35	0.10-1.23	0.101
	ABCB1_rs1202186 (C>T)	2.29	0.92-5.67	0.073	0.37	0.10-1.40	0.145
Neutropenia febril	ABCB1_rs6949448 (T>C)	0.16	0.04-0.64	0.009	NA	NA-NA	NA
	ABCB1_rs2235046 (T>C)	0.19	0.05-0.70	0.013	4.20	0.44-40.28	0.213
	ABCB1_rs10276036 (C>T)	0.31	0.10-0.94	0.039	4.33	0.45-41.86	0.206
	ABCB1_rs1202184 (C>T)	3.46	1.04-11.54	0.043	3.63	0.38-34.72	0.263
Astenia	ABCB1_rs2235040 (C>T)	0.30	0.13-0.70	0.005	0.28	0.08-0.95	0.042
	CYP2C8_rs11572093 (C>T)	5.34	1.50-19.08	0.009	8.12	1.59-41.45	0.012
	CYP2C8_rs2275620 (A>T)	2.75	1.27-5.96	0.010	0.54	0.16-1.86	0.332
	ABCB1_rs2235067 (C>T)	0.36	0.15-0.86	0.022	0.31	0.09-1.04	0.058
	CYP2C8_rs1341164 (T>C)	2.32	0.89-6.06	0.085	2.51	0.73-8.66	0.144
Anemia	CYP3A5_rs776746 (C>T)	5.94	0.73-48.26	0.095	7.23	0.79-66.41	0.081
	CYP2C8_rs11572080 (C>T)	3.95	0.88-17.76	0.073	5.21	0.93-29.30	0.061
Diarrea*	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 15. Análisis univariante y multivariante que evalúa el efecto de los polimorfismos en algunas de las toxicidades más habituales relacionadas con el cabazitaxel.

Abreviaturas: NA, no disponible (del inglés, not available); IC: intervalo de confianza; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; G3: grado 3.

* No se objetivaron SNPs asociados a una mayor diarrea de manera estadísticamente significativa en el análisis univariante.

En el análisis univariante, las variaciones alélicas en dos polimorfismos de ABCB1 como son rs17327624 y rs1202171, se asociaron con un mayor riesgo de toxicidad severa \geq G3 (OR 3.61, IC 95% 2.02-28.77, $p = 0.003$; OR 2.66, IC 95% 1.05-6.74, $p =$

0.040 respectivamente). Por el contrario, cuando se analizaron los efectos de los SNPs en el desarrollo de neutropenia febril, se detectaron hasta tres polimorfismos de ABCB1 que podrían proteger frente a este efecto secundario como son rs6949448 (OR 0.16, IC 95% 0.04-0.64, $p = 0.009$), rs2235046 (OR 0.19, IC 95% 0.05-0.70, $p = 0.013$), y rs10276036 (OR 0.31, IC 95% 0.10-0.94, $p = 0.039$), y uno que podría aumentar el riesgo de padecer NF (OR 3.46, IC 95% 1.04-11.54, $p = 0.043$). En cuanto a la astenia, dos SNPs de ABCB1, rs2235040 y rs2235067, se asociaban a menor cansancio en los pacientes tratados (OR 0.30, IC 95% 0.13-0.70, $p = 0.005$ y OR 0.36, IC 95% 0.15-0.86, $p = 0.022$ respectivamente), mientras que otros dos polimorfismos de CYP2C8, rs11572093 y rs2275620, parecían correlacionarse con mayor astenia (OR 5.34, IC 95% 1.50-19.08, $p = 0.009$ y OR 2.75, IC 95% 1.27-5.96, $p = 0.010$ respectivamente). Ninguna otra asociación se objetivó para anemia o diarrea en el análisis estadístico.

Al llevar a cabo el análisis multivariante, destaca mayor riesgo de padecer astenia con el SNP rs11572093 de CYP2C8 (OR 8.12, IC 95% 1.59-41.45, $p = 0.012$; ilustración 15), y toxicidad grave con rs17327624 del gen ABCB1 (OR 8.56, IC 95% 1.89-38.73, $p = 0.005$; ilustración 15), que tiene un papel importante en el transporte de taxanos a través de la membrana celular. Por el contrario, el SNP rs2235040 de ABCB1 muestra un efecto protector frente a la astenia (OR 0.28, IC 95% 0.08-0.95, $p = 0.042$; ilustración 16).

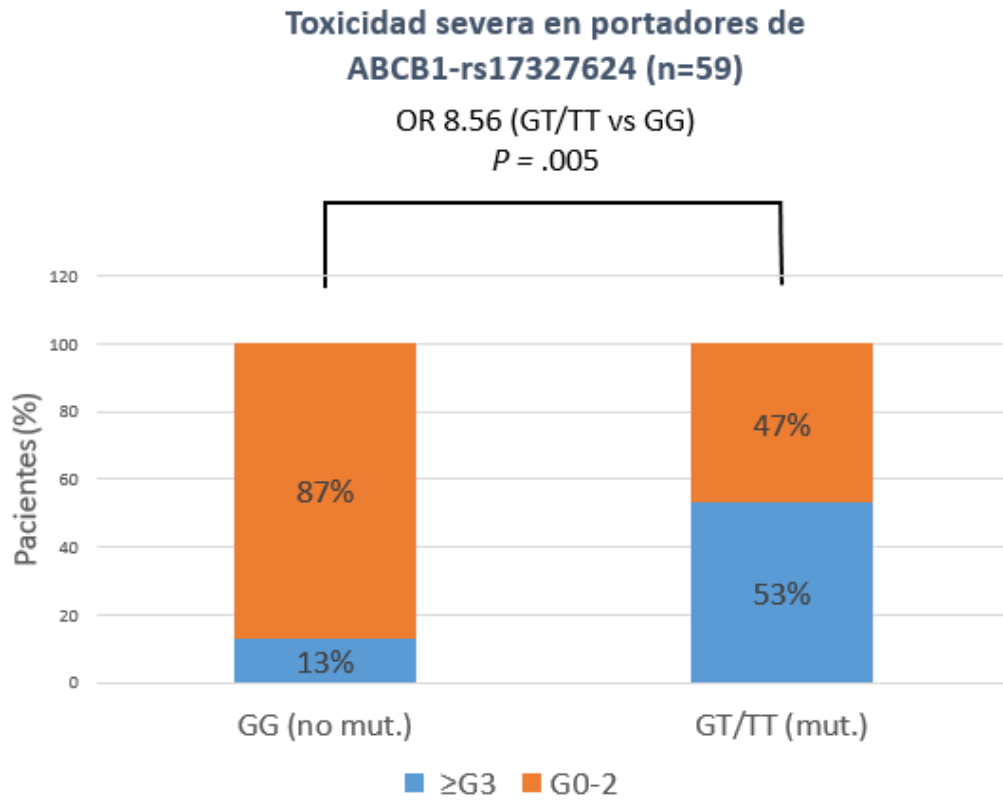
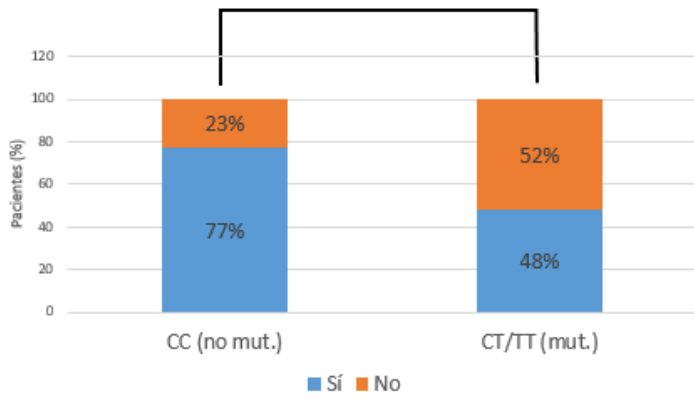


Ilustración 15. Asociación de polimorfismo ABCB1-rs17323624 con toxicidad severa.

En la imagen, se puede observar cómo aquellos pacientes que presentan el alelo mutado en su genotipo, el riesgo de toxicidad severa $\geq G3$ aumenta, siendo el riesgo más elevado en polimorfismos homocigotos que en heterocigotos. El valor de la p corresponde al análisis multivariante.

**A. Astenia en portadores de ABCB1-
rs2235040 (n=60)**

OR 0.28 (CT/TT vs CC)
 $p = .042$



**B. Astenia en portadores de CYP2C8-
rs11572093 (n=60)**

OR 8.12 (CT/TT vs CC)
 $p = .012$

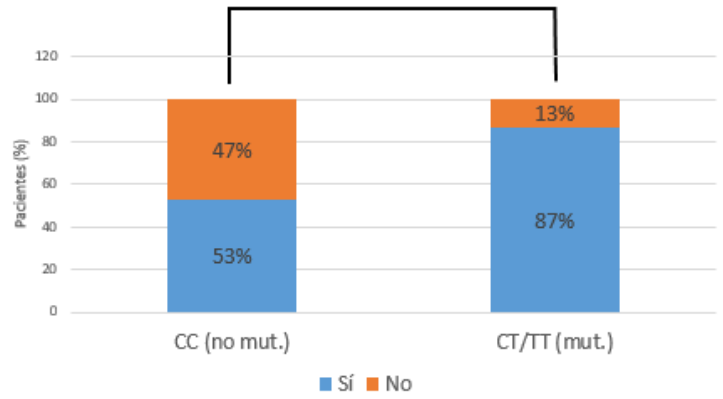


Ilustración 16. Asociación de polimorfismos ABCB1-rs2235040 y CYP2C8-rs11572093 con astenia secundaria a cabazitaxel.

En la imagen A, se puede observar el efecto protector para padecer astenia del polimorfismo rs2235040, siendo mayor dicho efecto en aquellos pacientes con genotipo homocigoto o heterocigoto mutado. Por otro lado, en la imagen B, ocurre todo lo contrario para el polimorfismo rs11572093, siendo el riesgo de astenia mayor en aquellos portadores del alelo mutado. El valor de la p corresponde al análisis multivariante.

DISCUSIÓN

El panorama del tratamiento del cáncer de próstata avanzado ha evolucionado significativamente en la última década. Se han incorporado nuevas moléculas moduladoras del receptor de andrógenos y se han introducido dobles y tripletes de tratamiento combinando distintas estrategias terapéuticas novedosas entre sí o estas con tratamientos citotóxicos, con notable éxito. Esto ha conformado un escenario terapéutico, en el que actualmente existen múltiples opciones de tratamiento para el manejo de estos pacientes, haciendo muy necesario identificar biomarcadores predictivos de respuesta que nos ayuden a “personalizar” el tratamiento.

En este sentido, ya disponemos de algunos biomarcadores validados con implicaciones terapéuticas en contextos como el CPRCm donde alteraciones en los genes asociados a los mecanismos de recombinación homóloga (BRCA1, BRCA2) tienen valor predictivo para seleccionar pacientes a tratar con distintos inhibidores de PARP (28, 77, 124, 226).

Adicionalmente, la inestabilidad de microsatélites o la alta carga mutacional está aceptada en algunas regiones del mundo como un biomarcador para plantear tratamiento con inhibidores de los puntos de control con independencia del tipo tumoral y/o la histología, incluyendo a pacientes con cáncer de próstata avanzado (28, 227, 228).

Otros biomarcadores pendientes de validación prospectiva son las deleciones en el gen supresor PTEN que condicionarían el tratamiento con inhibidores de Akt (128, 229).

Así mismo, algunos grupos han incorporado la expresión de la proteína truncada del receptor de andrógenos AR-V7 como un factor predictor de respuesta que pudiera condicionar la resistencia a antiandrógenos frente a taxanos en base a algunos estudios que sugerían una capacidad segregadora (54, 133). Sin embargo, esos resultados no pudieron ser replicados por otros grupos en la comunidad urológica (230-232) comprometiendo su generalización en la práctica clínica.

Por lo tanto, nos encontramos con un escenario carente de biomarcadores validados que nos permitan identificar pacientes con mayor probabilidad de respuesta o beneficio a un tratamiento específico. Esto es aún más relevante en el caso concreto de los taxanos, que se han incorporado tanto en el contexto hormonosensible (ensayos clínicos PEACE-1 y ARASENS) (104, 105), como en el CPRCm (ensayo clínico CARD)(166) mostrando actividad notable. Resulta, por tanto, de crucial interés poder identificar pacientes con CP avanzado que pudieran potencialmente beneficiarse de recibir taxanos frente a otras alternativas. Así mismo, resulta igualmente relevante el poder predecir efectos adversos en una población generalmente de edad avanzada y habitualmente con comorbilidades. Esto adquiere mayor relevancia en el escenario actual donde se contempla la adición de docetaxel a nuevos tratamientos hormonales en determinados grupos de pacientes.

El presente estudio trata de identificar la posible asociación de ciertas variantes genéticas individuales (SNPs) en genes relacionados con el metabolismo (farmacocinética), el procesamiento (bombas celulares) o la diana terapéutica (microtúbulos celulares) del taxano cabazitaxel con su actividad y tolerancia en una cohorte de pacientes con CPRCm.

Atendiendo a las características de nuestra cohorte de estudio, existen similitudes, aunque también ciertas diferencias con otras cohortes descritas en la literatura. Uno de los primeros aspectos a destacar es la edad de los pacientes incluidos, con una mediana de 66 años, muy parecida a la recogida por la SEER americana en el periodo 2015-2019, la cual era de 67 años (24). Sin embargo, en nuestra muestra todos los pacientes eran de raza caucásica, mientras que en la población americana existe una mayor variedad de razas (hispanica, raza afroamericana, nativos de Alaska, asiáticos, etc.), en donde se ha visto que los pacientes de raza afroamericana suelen desarrollar este tipo de neoplasia a edades más precoces.

En cuanto a factores pronósticos, hay que destacar algunas diferencias respecto a los ensayos clínicos de referencia TROPIC o PROSELICA, así como algunas similitudes con otros estudios de vida real o de programas de uso expandido de cabazitaxel en pacientes con CPRCm llevados a cabo en países europeos como Países Bajos (233), Francia (234), España (235) o Italia (236).

Una de las más relevantes, es el estado funcional, del cual no disponemos de información en nuestra muestra en un 22.4% de los casos, siendo el porcentaje de pacientes con ECOG 0-1 del 70.1%, cifra menor de la reportada en TROPIC (148) o PROSELICA (145) donde el ECOG 0-1 rondaba el 90-93% de los casos. Sin embargo, cuando revisamos las características de los estudios de vida real de los países europeos nombrados anteriormente, encontramos valores más similares a los descritos en nuestra población con una proporción de pacientes con ECOG 0-1 en Países Bajos del 77.5% (233), o del 25.2% en Francia (234), siendo el porcentaje de información no disponible en este último país del 59.1%.

Otro factor pronóstico importante, es el grado de Gleason, objetivando en nuestro estudio un porcentaje muy similar de pacientes con Gleason mayor o igual a 7 (82.2%) respecto al ensayo clínico PROSELICA (78-80%).

Si nos fijamos en la afectación metastásica, y concretamente en una de las localizaciones que se asocia con peor pronóstico como es la diseminación hepática, vemos que nuestra población es similar a lo descrito en estudios semejantes, destacando cerca de un 18% de casos con metástasis hepáticas frente a un 25% de casos en estudio TROPIC, un 15.7% en estudio PROSELICA, un 16.3% en estudio CARD (166) o entre un 13-20% en los estudios de vida real previamente comentados.

A nivel terapéutico, la mayoría de nuestros pacientes habían recibido docetaxel previamente a la administración de cabazitaxel (94% casos), al igual que en el resto de estudios descritos en la literatura. Sin embargo, al revisar el momento de progresión a docetaxel, si sumamos los pacientes que progresaron durante dicho

tratamiento a los que lo hicieron en menos de 3 meses tras su finalización (57% de los casos), el porcentaje resulta menor respecto al ensayo pivotal TROPIC (72% de los casos) pero parecido a los estudios de vida real en Países bajos (53% de los casos) e Italia (49% de los casos) (233, 236).

Respecto a la descripción de la supervivencia y toxicidad acontecida en los pacientes de nuestro estudio, existe una similitud de la mediana de SLP de nuestros pacientes de 3,38 meses (IC 95% 1,52-5,24), con la descrita en el ensayo pivotal fase III TROPIC que evaluó cabazitaxel tras progresión a docetaxel en pacientes con CPRcm, en el que tuvieron una mediana de SLP de 2,8 meses (IC 95 % 2.4-3.0). Sin embargo, los resultados de la mediana de SG en nuestro estudio (7.63 meses, IC 95% 5.14-10.12) son más pobres que los descritos en los ensayos TROPIC (15.1 meses, IC 95% 14.1-16.3) o PROSELICA (C20 mg/m² 13.5 meses, IC 95% 12.19-14.88; C25 mg/m², 14.5 meses, IC 95% 13.47-15.28). Estas discrepancias no son inusuales y múltiples estudios han puesto de manifiesto un sesgo de selección en los pacientes que son tratados dentro de un ensayo clínico que favorece los resultados en términos de eficacia y seguridad (233, 234, 237). En nuestra serie, como hechos diferenciales, el porcentaje de pacientes que completaron 10 ciclos de tratamiento fue solo de un 10% frente al 28% registrado en los estudios TROPIC y PROSELICA. Adicionalmente, la mediana de ciclos de cabazitaxel recibidos en nuestra cohorte fue algo menor que la de los estudios previamente referidos (5 frente a 6 y 7 respectivamente). Sin embargo, otros factores que podrían afectar la SG, como la presencia de metástasis viscerales o el desarrollo de toxicidades severas, no son muy diferentes en nuestra serie en comparación con los porcentajes descritos en los ensayos clínicos de referencia.

Como ya se comentó en la introducción, existen pocas investigaciones que hayan centrado sus esfuerzos en analizar la farmacogenómica del cabazitaxel. El motivo de seleccionar polimorfismos de genes relacionados con la farmacocinética y farmacodinamia de este citotóxico, se debe a que los genes que participan en esta actividad, son puntos críticos en los que podemos encontrar una gran variabilidad

individual que explique los diferentes resultados en eficacia y toxicidad para este fármaco. Cabazitaxel es un derivado semisintético del taxoide natural 10-desacetilbacatina III, el cual es un sustrato que requiere de proteínas transmembrana para ser metabolizado y ejercer su mecanismo de acción, siendo los genes ABCB1 y SLC01 los principales exponentes para codificar proteínas transportadoras. Además, sabemos que el metabolismo es principalmente hepático, llevándose a cabo en un 80-90% por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5, y en mucha menor medida por CYP2C8. Finalmente, para que cabazitaxel pueda unirse a la tubulina β con el objetivo de impedir la despolimerización de los microtúbulos y la proliferación celular, depende en gran medida de las proteínas codificadas por genes de la familia TUBB. Resultados favorables en la capacidad predictiva de respuesta y de la toxicidad de polimorfismos de estos genes en estudios previos, como los publicados en el ensayo fase II SOGUG-2011-04 (238), llevado a cabo por el grupo español de tumores genitourinarios (SOGUG) en cooperación con el centro nacional de investigaciones oncológicas (CNIO), así como otras referencias de grupos colaborativos de Países Bajos (239), nos orientaron a la hora de seleccionar los 56 polimorfismos de nucleótido simple elegidos para el análisis de este trabajo de investigación. No se incluyeron polimorfismos del gen transportador SLC0, los cuales tuvieron cierto impacto en la toxicidad en otro estudio holandés publicado en 2020 (208), ya que no disponíamos de resultados significativos de SNPs de este gen previamente a la planificación de nuestro proyecto.

Desde el punto de vista descriptivo, cabe destacar que del total de 56 SNPs analizados, la gran mayoría presentaban un MAF acorde con lo descrito en bases de datos de referencia para población europea como “ALFA Project” o “1000 genomes”, aunque con porcentajes ligeramente superiores de alelos variantes en la población de nuestra muestra. Esto podría explicarse, por el menor tamaño muestral de nuestro estudio, donde el reclutamiento de un pequeño subgrupo de pacientes de una región localizada continental podría no ser del todo representativo respecto a los datos obtenidos para grandes poblaciones continentales como es la población

europea en su conjunto. Otra característica llamativa, es que en la población de referencia española de 267 individuos del MGP, también se objetivan, en muchos de los SNPs, MAF ligeramente superiores a los de referencia en miles de pacientes de todo el continente europeo (225). Esta concordancia entre los datos de referencia españoles de la base de datos MGP y nuestros datos descritos, nos hace pensar en las particularidades genéticas existentes en nuestra población, siendo un ejemplo de ello, la inversión del MAF en nuestra cohorte y en la cohorte de referencia española en cuatro de los SNPs de ABCB1 (rs2235013, rs2235035, rs1202170 y rs1045642) respecto a los genotipos de referencia de la población europea.

Nuestro análisis pone de manifiesto como diferentes SNPs en genes relacionados con la farmacocinética y farmacodinámica de cabazitaxel, parecen estar potencialmente asociados con parámetros de eficacia tales como la SG, la SLP y las tasas de respuesta, así como con parámetros de seguridad como son la presencia y gravedad de algunos eventos adversos relacionados con cabazitaxel. Esta potencial asociación tendría una plausibilidad biológica. Sin embargo, dadas las características de la investigación realizada, con elevado número de polimorfismos incluidos y una cohorte de pequeño tamaño, tan sólo podíamos aspirar a obtener conclusiones generadoras de hipótesis, siendo necesarios nuevos estudios en este subgrupo poblacional con tamaño muestral mayor que validaran estos hallazgos, ajustando los resultados mediante métodos de comparación múltiple como Bonferroni, para así obtener conclusiones con mayor evidencia.

En cuanto al efecto de la presencia de polimorfismos de nucleótido simple en las características de la neoplasia prostática de los pacientes con CPRCm, pocos estudios han logrado encontrar asociaciones sólidas de los SNPs con el grado de agresividad tumoral o letalidad, requiriéndose habitualmente múltiples estudios multicéntricos y metanálisis para obtener conclusiones validadas. En un estudio realizado en 2010 en Estados Unidos con más de 400.000 polimorfismos, no se obtuvo ninguna asociación estadísticamente significativa en relación con el grado

de Gleason, uno de los principales factores de alta agresividad tumoral (61). En otro estudio realizado con casi 1000 pacientes, se analizaron más de 60000 SNPs en dos grupos poblacionales diferentes, encontrándose asociación estadísticamente significativa para cáncer de próstata agresivo tan sólo para el polimorfismo rs1571801 del gen DAB2IP (62), el cual codifica una proteína de Ras GTPasa que es un potente regulador negativo de la transducción de señales y se encuentra correlacionado con el aumento de la expresión del represor transcripcional EZH2 (240), un componente del complejo polycomb 2/3, el cual es uno de los marcadores más robustos de CP agresivo (241). En nuestro estudio, se genera la hipótesis de que el SNP rs11773597 de CYP3A4 pudiera predisponer a desarrollar neoplasias con grado de Gleason ≥ 8 en el análisis multivariante, no habiendo referencias previas en la literatura para este SNP como posible predictor de CP de alto riesgo. Hay que tener en cuenta que los genes analizados por nuestra parte, están relacionados con el metabolismo de fármacos como son los taxanos, pudiendo no tener implicaciones a nivel de agresividad en la proliferación tumoral. Al revisar el efecto de este polimorfismo en otros tumores, éste fue incluido en el análisis de un estudio realizado en 421 pacientes del MD Anderson Cancer Center con carcinoma urotelial de vejiga no músculo invasivo tratados con Bacillus Calmette-Guérin (BCG), sugiriendo un mayor riesgo de progresión de la enfermedad en portadores homocigotos (HR 2.18, IC 95% 1.21-3.93, p no ajustada = 0.01), pero sin resultados estadísticamente significativos al ajustar resultados por comparación múltiple (242). Hay que tener en cuenta que los genes analizados por nuestra parte, están relacionados con el metabolismo de fármacos como son los taxanos, pudiendo no tener racional biológico la asociación de los SNPs con la agresividad neoplásica.

Centrándonos en la potencial capacidad predictiva de los SNPs en pacientes con CPRCm que reciben tratamiento con cabazitaxel, es llamativo en nuestro análisis, la ausencia de polimorfismos asociados con SLP en el análisis multivariante, mientras que sí podemos identificar 2 SNPs con significación estadística para SG, como son rs151352 (A>G) de TUBB1 y rs1341164 (T>C) de CYP2C8 (HR 0.52, $p = 0.031$; HR

0.53, $p = 0.032$ respectivamente). Esto puede deberse, a que en nuestro estudio la tasa de respuesta radiológica a cabazitaxel es baja, no pudiendo determinarse diferencias significativas para SLP por este motivo. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que se observa respuesta, los pacientes mantienen un mejor estado funcional para recibir tratamientos posteriores, y la individualidad genética pudiera ser un factor diferencial en la supervivencia global en fases más avanzadas de la historia natural de la enfermedad.

Revisando la literatura, existen pocos estudios que demuestren capacidad predictiva de polimorfismos en este subgrupo de pacientes. Uno de los estudios que sí manifiesta resultados significativos en el análisis multivariante tras corrección mediante el método de Bonferroni, es el publicado por Pastina et al. en 2010 en pacientes con CPRC avanzado tratados con docetaxel, en el cual el genotipo GG de rs1056836 de CYP1B1 se asocia a peor respuesta a docetaxel frente a los genotipos CG/CC (26.1% vs 62.2%, $p=0.014$), así como a peor SG (15.8 meses vs 28.3 meses, $p<0.001$) (243). Hay que tener en cuenta que la enzima CYP1B1 no es una de las principales enzimas encargadas del metabolismo directo de cabazitaxel ni docetaxel, y tan sólo existen algunas evidencias de la disminución de la sensibilidad a docetaxel con la sobreexpresión de esta enzima en células de ovario de Hámster (244).

Otro estudio interesante que analiza polimorfismos del gen ABCB1 (rs1128503, rs2032582, rs1045642), relacionado con el metabolismo de taxanos, con resultados significativos para supervivencia, es el llevado a cabo por Sissung et al. en 2008, en el cual se objetiva una mejor SG en el análisis multivariante en aquellos pacientes con CPRC avanzado tratados con docetaxel combinado con talidomida con el genotipo GG del polimorfismo rs2032582 respecto a otros diplotipos del mismo polimorfismo y del polimorfismo rs1128503 (HR = 10.87, IC 95 % = 2.07 – 57.06; $p = 0.0048$) (245). En nuestro estudio, el cual incluía el rs1128503 y rs1045642, pero no el rs2032582, no pudo validarse que ningún genotipo de ABCB1 tuviera algún impacto en la supervivencia de los pacientes con CPRC

tratados con cabazitaxel. En cualquier caso, son estudios con pocos pacientes, y tratados con taxanos diferentes.

Uno de los polimorfismos con potenciales efectos en la respuesta a cabazitaxel en CPRCm en nuestra investigación es CYP2C8*4 (rs1058932), el cual se asoció potencialmente a mayor riesgo de progresión bioquímica en el análisis multivariante (OR 6.60, IC 95% 1.07-40.57, $p = 0.042$). No existen referencias previas en la literatura acerca del impacto de este polimorfismo en la eficacia de fármacos oncológicos, aunque sí hay un estudio que incluyó esta variante para evaluar si existía asociación con la farmacocinética de paclitaxel, y su posible influencia en el desarrollo de neurotoxicidad, sin encontrar resultados positivos (246).

Hasta donde sabemos, el presente estudio que ha motivado esta tesis doctoral, es el que tiene el mayor número de SNPs relacionados con la farmacocinética y farmacodinámica de cabazitaxel en pacientes con CPRCm analizados hasta el momento. Otros grupos analizaron el valor de series más limitadas de SNPs en este contexto. Uno de los principales estudios publicados hasta la fecha para este subgrupo de pacientes es el de Belderbos et al. (208), donde se analizaron prospectivamente 7 SNPs de genes relacionados con el metabolismo de cabazitaxel en una cohorte de pacientes con CPRCm. Comparando los polimorfismos incluidos en este estudio, con nuestros 56, solo 3 SNPs coinciden en el análisis (rs35599367, rs776746, rs1045642). Ninguna de estas 3 variaciones se asoció de manera estadísticamente significativa con la supervivencia o la toxicidad relacionada con cabazitaxel en este estudio, al igual que en el nuestro. Sí obtienen asociación estadística para variaciones en el gen SLC01B1, que codifica una proteína transportadora de aniones orgánicos a nivel hepático (OATP1B1) que participa en la afluencia celular activa de muchos compuestos endógenos y xenobióticos. Destacan el haplotipo SLC01B1*15 (388A>G and 521T>C) con menor índice de leucopenia (OR 0.37 IC 95% 0.16-0.90, $p = 0.020$) y neutropenia (OR 0.38, IC 95% 0.16-0.90, $p = 0.028$), tras ajustar resultados en función del estado funcional, así

como la variación alélica SLC01B1*1B (genotipo GG de rs2306283) con mayor riesgo de toxicidad mayor o igual a G3 (OR 2.57, IC 95% 1.034-6.383, $p = 0.042$). Sin embargo, concluyen tener muchas dudas acerca de la veracidad de estos resultados, ya que, en base a artículos publicados anteriormente, la influencia de estas variaciones en la farmacogenómica de cabazitaxel, se deberían asociar a un efecto contrario en la toxicidad esperable por el fármaco (247, 248).

Al igual que con la eficacia, no existen demasiadas evidencias científicas contrastadas que demuestren la relación de los polimorfismos con la toxicidad secundaria provocada por cabazitaxel. Anteriormente, en el apartado de resultados, comunicamos que la toxicidad de G3-4 es potencialmente más grave en aquellos pacientes con polimorfismos en el gen ABCB1/MDR1, el cual participa en la codificación de proteínas relacionadas con la superfamilia de transportadores de unión a ATP como la P-gp. En un análisis farmacogenómico realizado en el ensayo clínico fase II SOGUG 2011-04, con 45 pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial y tratados con cabazitaxel, se observó una mayor toxicidad severa G3-4 en aquellos con los SNPs rs1128503, rs1045642 y 2032582 de ABCB1 (238). En nuestro análisis no se validó el resultado, pero sí se generó la hipótesis de una mayor toxicidad en portadores del SNP rs17327624 de ABCB1 (OR 8.56, IC 95% 1.89-38.73, $p = 0.005$). En la literatura, se ha relacionado este polimorfismo con el filtrado glomerular (249), pudiendo tener sentido la premisa generada en nuestra investigación, ya que, si la eliminación renal del fármaco se encuentra alterada, podría provocar una mayor toxicidad por acúmulo de metabolitos. Esta hipótesis debería seguir siendo estudiada en estudios futuros.

Además, parece que los portadores de alelos variantes en el polimorfismo rs776746 de CYP3A5 podrían tener un menor riesgo de toxicidad gastrointestinal ($p = 0.018$), así como una mayor SLP ($p = 0.0032$) en el ensayo realizado por el SOGUG. No pudimos observar concordancia con nuestros resultados, aunque hay que tener en cuenta que la población de estudio, estaba compuesta por pacientes con neoplasia urotelial tratados con cabazitaxel, y los resultados se ajustaron en el análisis

multivariante mediante la covariable duración del tratamiento y los grupos pronósticos de Bellmunt, sin aplicar otros métodos de corrección múltiple como el de Bonferroni debido al carácter exploratorio del estudio.

En la revisión publicada por Varnai et al. en 2019 (204), aunque los pacientes incluidos padecían CP tratado con otro taxano como docetaxel en monoterapia o en combinación, sí que recoge el efecto sobre la toxicidad de algunos polimorfismos que participan en el metabolismo de cabazitaxel incluidos en nuestro estudio de investigación, como son rs2740574 de CYP3A4 o rs776746 de CYP3A5, los cuales parecen asociarse a una mayor eliminación del docetaxel, y por tanto podrían proteger frente a determinadas toxicidades por menor acumulación del fármaco (198). Estos resultados concuerdan con la menor toxicidad gastrointestinal acontecida en el ensayo fase II de SOGUG comentado anteriormente para el SNP rs776746 de CYP3A5, que no pudo validarse en nuestro análisis.

Por otro lado, la revisión de Varnai et al., también hace referencia a la mayor predisposición del genotipo TT del polimorfismo rs1045642 de ABCB1/MDR1 para padecer neutropenia febril, en consonancia con los resultados obtenidos en otro estudio llevado a cabo en pacientes con CPRC avanzado tratados con docetaxel combinado con talidomida (n=50), en donde este mismo genotipo se asociaba a una mayor tendencia a neutropenia G3, aunque esto no pudo confirmarse en el subgrupo de pacientes tratados con docetaxel en monoterapia (n=23)(245). Otra evidencia de la posible relación del SNP rs1045642 con la toxicidad, es la que se obtuvo en el estudio de SOGUG citado anteriormente, en donde esta alteración se asoció con un mayor riesgo de toxicidad severa G3-4. En nuestro análisis, no pudimos confirmar esta asociación para este polimorfismo, al igual que en el estudio publicado por Belderbos et al. en CPRCm tratados con cabazitaxel (208), aunque a diferencia de todos los estudios anteriores, en el nuestro no se consideró la timina como alelo variante, sino la guanina, ya que era el ácido nucleico seleccionado en las bases de datos de referencia internacionales.

Adicionalmente, me gustaría mencionar de este polimorfismo rs1045642, la potencial asociación de los portadores de algún alelo variante (AG o GG) con la manifestación, por parte de los pacientes con CPRC de nuestra cohorte, de un dolor clínicamente significativo mayor (OR 11.76, IC 95% 1.76-78.7, $p = 0.011$). Este resultado nos hace pensar que posiblemente estaban infratratados para este síntoma, ya que se ha visto en la literatura que los pacientes oncológicos que presentan genotipos variantes homocigotos, responden mejor al efecto del tratamiento con opioides, aunque a diferencia de nuestro análisis, el alelo menor fue citosina en la mayoría de investigaciones (250-252). Se hace necesario la realización de más estudios con un mayor número de pacientes para validar el efecto real de este polimorfismo en pacientes tratados con cabazitaxel.

Por último, en el apartado de SNPs asociados a toxicidad provocada por cabazitaxel, nuestros resultados generan la hipótesis del efecto protector de rs2235040 para padecer menos astenia en el análisis multivariante (OR 0.28; $p = 0.042$), mientras que los portadores de variaciones en el SNP rs11572093, podrían presentar el efecto contrario (OR 8.12; $p = 0.012$). El polimorfismo rs2235040 se ha estudiado principalmente en el contexto de fármacos antidepresivos, en donde los portadores del alelo variante alanina en el SNP rs2235040, se asocian con menor concentración sérica de paroxetina, sin haber obtenido un impacto significativo en la respuesta y toxicidad de estos medicamentos (253, 254). En el caso del SNP 11572093, no se ha publicado que influya en la actividad de ninguna droga hasta el momento (255).

El presente estudio tiene algunas limitaciones. El elevado número de SNPs analizados si bien por una parte aumenta el conocimiento preliminar sobre el posible rol de los mismos, por otra limita la posibilidad de encontrar conclusiones consistentes estadísticamente significativas. Esto unido al tamaño muestral pequeño, hace muy complicado poder obtener conclusiones validadas en nuestro trabajo, las cuales precisarían de niveles de significación en métodos de comparación múltiple como Bonferroni de $p < 0.00089$. El pequeño tamaño muestral, es una limitación común a muchos estudios en este ámbito, lo que llama

la atención sobre la necesidad de una colaboración entre distintos grupos y el registro de datos de pacientes en grandes bases de datos de acceso público para poder afrontar y superar las limitaciones comentadas anteriormente.

Uno de los retos que nos planteamos de cara años próximos, es el de coordinar un estudio de similares características al planteado en esta investigación, incluyendo pacientes de forma prospectiva procedentes de múltiples regiones de nuestro país, no sólo con cáncer de próstata resistente a la castración, sino también en fase de hormonosensibilidad que reciban tratamiento con taxanos, debido al auge de nuevos tratamientos estándar que incluyen estos fármacos, tras la publicación reciente de los resultados de los ensayos clínicos fase III PEACE-1 y ARASENS que incluyen a los taxanos en combinación con aLHRH y antiandrógenos de nueva generación como abiraterona o darolutamida en CPHSm (102, 105), o la mayor tendencia a incluir al docetaxel en el tratamiento neoadyuvante en cáncer de próstata localizado de alto riesgo (77, 165). Esto podría dar lugar a la aparición de nuevos biomarcadores, que permitieran seleccionar mejor qué pacientes se beneficiarían de los taxanos, en analogía a lo que ya se aplica en otros tumores como el cáncer colorrectal, donde se recomienda el estudio de polimorfismos de un solo nucleótido asociados al gen de DPYD previo al inicio del tratamiento con fluoropirimidinas, para evitar toxicidades severas asociadas al metabolismo de estos citotóxicos (123).

Como ya se adelantó en el apartado de metodología, la gran mayoría de los pacientes con CPRcm incluidos ya habían fallecido en el momento de la recogida de datos clínicos. Esto dificultó la obtención de ADN a partir de muestras de sangre para evaluar el origen somático o germinal de los polimorfismos. Una medida que ayudaría a aumentar la información farmacodinámica y farmacocinética en mayor número de pacientes, podría ser la implementación en ensayos clínicos y en el ámbito investigacional, de secuenciación genómica mediante paneles multigen que incluyeran genes asociados al metabolismo y biodisponibilidad de taxanos como el

docetaxel o cabazitaxel, permitiendo así obtener mucha mayor información generadora de hipótesis en esta área de trabajo.

Por último, señalar que tan sólo se recogieron datos de cuatro efectos secundarios importantes de cabazitaxel, no incluyendo en el análisis efectos adversos que podrían ser significativos desde el punto de vista clínico como la leucopenia y neutropenia fuera del contexto de la neutropenia febril, las náuseas y/o vómitos, o la neuropatía periférica. Esta limitación, se ha debido en parte, a la falta de información recogida por los clínicos en la práctica diaria, siendo muy necesario tenerlo en cuenta en futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte multicéntrica, las frecuencias determinadas de SNPs relacionados con la farmacodinamia y farmacocinética del cabazitaxel han sido ligeramente superiores a las descritas en bases de referencia para población española (MGP) y europea (ALFA project, 1000 genomes).
2. Determinados SNPs de genes asociados al metabolismo de cabazitaxel, han mostrado una potencial correlación con variables pronósticas establecidas en CPRC avanzado destacando el polimorfismo rs11773597 (G>C) en CYP3A4 con neoplasias de grado histológico más alto, una mayor frecuencia de metástasis hepáticas en portadores del SNP rs17327624 (G>T) en ABCB1 y dolor clínicamente significativo con el SNP rs1045642 en ABCB1 (A>G).
3. En cuanto a la eficacia, se han identificado dos SNPs asociados con una mayor SG en pacientes portadores: rs151352 (A>G) en TUBB1 y rs1341164 (T>C) en CYP2C8 (HR 0.52, IC 95% 0.28-0.94, p = 0.031; HR 0.53, IC 95% 0.30-0.95, p = 0.032 respectivamente). Además, la presencia del SNP rs1058932 (G>A) en CYP2C8, se ha asociado a un mayor riesgo de progresión bioquímica a cabazitaxel. Por el contrario, no se ha podido confirmar la asociación de ningún SNP con la SLP o la respuesta objetiva a cabazitaxel.
4. Ciertos SNPs en nuestra serie, se han correlacionado con el desarrollo de toxicidad a cabazitaxel, resaltando el SNP rs17327624 (G>T) del gen ABCB1, con una mayor predisposición a padecer toxicidad severa (Grados 3-4) secundaria a cabazitaxel y el SNP rs11572093 en CYP2C8, con una mayor probabilidad de padecer astenia. Sin embargo, aquellos pacientes con

expresión del alelo T del SNP rs2235040 en ABCB1, tuvieron una menor tendencia a padecer astenia secundaria a este fármaco.

5. Estos hallazgos aportan información de interés en la búsqueda de nuevos biomarcadores, que ayuden a desarrollar una medicina de precisión en una población de pacientes compleja por sus características epidemiológicas y comorbilidades. Sin embargo, su interpretación debe ser cautelosa por las limitaciones metodológicas inherentes a este análisis, siendo los resultados de carácter exploratorio, pendientes de futuras validaciones en cohortes mayores.

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;71(3):209-49.
2. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health*. 2018;12(6):1807-23.
3. European Commission, EU Policy on Cancer, 2020, https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer_en. Joint Research Centre, ECIS – European Cancer Information System, 2020, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>. 2020.
4. Sociedad Española Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021, 2021, <https://seom.org>.
5. López-Abente G, Mispireta S, Pollán M. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC Cancer*. 2014;14(1):874.
6. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.
7. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, Committee obotEG. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl_5):v69-v77.
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. 2017;71(4):618-29.
9. De Vita V Hellman S RS. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott -Raven publishers 10th edition, 2015.932.
10. Mordukhovich I, Reiter PL, Backes DM, Family L, McCullough LE, O'Brien KM, et al. A review of African American-white differences in risk factors for cancer: prostate cancer. *Cancer Causes & Control*. 2011;22(3):341-57.
11. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(10).
12. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016;315(1):68-76.
13. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline *BRCA* Mutations Denote a Clinicopathologic Subset of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(7):2115-21.
14. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *The Prostate*. 2019;79(8):880-95.

15. Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, Kraft P, Wacholder S, Orr N, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nature Genetics*. 2008;40(3):310-5.
16. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Olama AAA, Guy M, Jugurnauth SK, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nature Genetics*. 2008;40(3):316-21.
17. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, et al. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(9):910-9.
18. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. *European Urology*. 2013;63(5):800-9.
19. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes & Control*. 2006;17(8):989-1003.
20. Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM. Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk. *Cancer*. 2009;115(16):3661-9.
21. Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2015;66(5):587-9.
22. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective Studies of Dairy Product and Calcium Intakes and Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(23):1768-77.
23. Perletti G, Monti, E., Magri, V., Cai, T., Cleves, A., Trinchieri, A., & Montanari, E. The association between prostatitis and prostate cancer. Systematic review and meta-analysis. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia*. 2017;89(4):259-65.
24. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Prostate cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (Accessed on May 17, 2022).
25. Milonas D, Venclovas Z, Muilwijk T, Jievaltas M, Joniau S. External validation of Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram and prediction of optimal candidate for lymph node dissection in clinically localized prostate cancer. *Cent European J Urol*. 2020;73(1):19-25.
26. Thurtle D, Jenkins V, Freeman A, Pearson M, Recchia G, Tamer P, et al. Clinical Impact of the Predict Prostate Risk Communication Tool in Men Newly Diagnosed with Nonmetastatic Prostate Cancer: A Multicentre Randomised Controlled Trial. *European Urology*. 2021;80(5):661-9.
27. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):245-53.
28. National Cancer Comprehensive Network (NCCN), NCCN clinical practice guidelines in oncology, Prostate Cancer, version 4.2022, May 10, 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>, (Accessed on May 16, 2022).

29. Varma M, Cochlin D, Delahunt B, Kynaston H, Rees J, Rous B, et al. TNM clinical staging of prostate cancer: issues and solutions. *BJU Int.* 2019;123(3):382-4.
30. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *European Urology.* 2018;73(4):560-9.
31. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
32. Chou R, Crosswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine.* 2011;155(11):762-71.
33. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology.* 2012;80(5):1075-9.
34. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* 2013;64(6):895-902.
35. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports.* 1966;50(3):125-8.
36. Gleason DF. Histologic grade, clinical stage, and patient age in prostate cancer. *NCI monographs : a publication of the National Cancer Institute.* 1988(7):15-8.
37. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013;111(5):753-60.
38. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2016;40(2):244-52.
39. Devita H, and Rosenberg's. *Cancer : principles & practice of oncology*, 10th edition. Lippincott -Raven publishers. 2015:940.
40. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of Life-Threatening Prostate Cancer With Prostate-Specific Antigen Velocity During a Window of Curability. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2006;98(21):1521-7.
41. Zharinov GM, Bogomolov OA, Neklasova NN, Anisimov VN. Pretreatment prostate specific antigen doubling time as prognostic factor in prostate cancer patients. *Oncoscience.* 2017;4(1-2):7-13.
42. Markowski MC, Chen Y, Feng Z, Cullen J, Trock BJ, Suzman D, et al. PSA Doubling Time and Absolute PSA Predict Metastasis-free Survival in Men With Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2019;17(6):470-5.e1.

43. Mauermann J, Fradet V, Lacombe L, Dujardin T, Tiguert R, Tetu B, et al. The Impact of Solitary and Multiple Positive Surgical Margins on Hard Clinical End Points in 1712 Adjuvant Treatment Naive pT2-4 NO Radical Prostatectomy Patients. *European Urology*. 2013;64(1):19-25.
44. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. The Impact of Positive Surgical Margins on Mortality Following Radical Prostatectomy During the Prostate Specific Antigen Era. *Journal of Urology*. 2010;183(3):1003-9.
45. Bellangino M, Verrill C, Leslie T, Bell RW, Hamdy FC, Lamb AD. Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy. *Current Urology Reports*. 2017;18(12):99.
46. Koskas Y, Lannes F, Branger N, Giusiano S, Guibert N, Pignot G, et al. Extent of positive surgical margins following radical prostatectomy: impact on biochemical recurrence with long-term follow-up. *BMC Urol*. 2019;19(1):37-.
47. Ball MW, Partin AW, Epstein JI. Extent of Extraprostatic Extension Independently Influences Biochemical Recurrence-free Survival: Evidence for Further pT3 Subclassification. *Urology*. 2015;85(1):161-4.
48. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, et al. Nomogram for Overall Survival of Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer After Castration. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(19):3972-82.
49. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies. *Cancer*. 2007;109(1):13-24.
50. Huang Y, Huang H, Pan X-W, Xu D-F, Cui X-G, Chen J, et al. The prognostic value of lymphovascular invasion in radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016;18(5):780-5.
51. Rahul A, Tian Z, Eric JS, Andrew JA. Neuroendocrine Prostate Cancer: Subtypes, Biology, and Clinical Outcomes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(5):719-26.
52. Henshall SM, Quinn DI, Lee CS, Head DR, Golovsky D, Brenner PC, et al. Altered Expression of Androgen Receptor in the Malignant Epithelium and Adjacent Stroma Is Associated with Early Relapse in Prostate Cancer. *Cancer Research*. 2001;61(2):423.
53. Zhang T, Karsh LI, Nissenblatt MJ, Canfield SE. Androgen Receptor Splice Variant, AR-V7, as a Biomarker of Resistance to Androgen Axis-Targeted Therapies in Advanced Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2020;18(1):1-10.
54. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubner B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028-38.
55. Sperger JM, Emamekhoo H, McKay RR, Stahlfeld CN, Singh A, Chen XE, et al. Prospective Evaluation of Clinical Outcomes Using a Multiplex Liquid Biopsy Targeting Diverse Resistance Mechanisms in Metastatic Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(26):2926-37.

56. Onstenk W, Sieuwerts AM, Kraan J, Van M, Nieuweboer AJM, Mathijssen RHJ, et al. Efficacy of Cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Is Independent of the Presence of AR-V7 in Circulating Tumor Cells. *European Urology*. 2015;68(6):939-45.
57. Ferraldeschi R, Nava Rodrigues D, Riisnaes R, Miranda S, Figueiredo I, Rescigno P, et al. PTEN Protein Loss and Clinical Outcome from Castration-resistant Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate. *European Urology*. 2015;67(4):795-802.
58. Vlaeminck-Guillem V, Gillet G, Rimokh R. Src: Marker or Actor in Prostate Cancer Aggressiveness. *Frontiers in Oncology*. 2014;4.
59. Wegiel B, Jiborn T, Abrahamson M, Helczynski L, Otterbein L, Persson JL, et al. Cystatin C is downregulated in prostate cancer and modulates invasion of prostate cancer cells via MAPK/Erk and androgen receptor pathways. *PloS one*. 2009;4(11):e7953-e.
60. Menschikowski M, Hagelgans A, Fuessel S, Mareninova OA, Asatryan L, Wirth MP, et al. Serum amyloid A, phospholipase A2-IIA and C-reactive protein as inflammatory biomarkers for prostate diseases. *Inflammation Research*. 2013;62(12):1063-72.
61. Penney KL, Pyne S, Schumacher FR, Sinnott JA, Mucci LA, Kraft PL, et al. Genome-wide association study of prostate cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(11):2869-76.
62. Duggan D, Zheng SL, Knowlton M, Benitez D, Dimitrov L, Wiklund F, et al. Two Genome-wide Association Studies of Aggressive Prostate Cancer Implicate Putative Prostate Tumor Suppressor Gene DAB2IP. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(24):1836-44.
63. Guo J, Johnson H, Zhang X, Feng X, Zhang H, Simoulis A, et al. A 23-Gene Classifier urine test for prostate cancer prognosis. *Clin Transl Med*. 2021;11(3):e340-e.
64. Vandekerkhove G, Chi KN, Wyatt AW. Clinical utility of emerging liquid biomarkers in advanced prostate cancer. *Cancer Genetics*. 2018;228:151-8.
65. Schwarzenbach H, Alix-Panabières C, Müller I, Letang N, Vendrell J-P, Rebillard X, et al. Cell-free Tumor DNA in Blood Plasma As a Marker for Circulating Tumor Cells in Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(3):1032-8.
66. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, et al. Circulating Tumor Cells Predict Survival Benefit from Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(19):6302-9.
67. Scher HI, Heller G, Molina A, Attard G, Danila DC, Jia X, et al. Circulating Tumor Cell Biomarker Panel As an Individual-Level Surrogate for Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(12):1348-55.
68. Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, et al. Circulating Tumor DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Cancer Discovery*. 2018;8(4):444.
69. Jayaram A, Wingate A, Wetterskog D, Wheeler G, Sternberg CN, Jones R, et al. Plasma tumor gene conversions after one cycle abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer: a biomarker analysis of a multicenter international trial. *Annals of Oncology*. 2021;32(6):726-35.

70. Conteduca V, Wetterskog D, Sharabiani MTA, Grande E, Fernandez-Perez MP, Jayaram A, et al. Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. *Annals of Oncology*. 2017;28(7):1508-16.
71. Cabel L, Proudhon C, Gortais H, Loirat D, Coussy F, Pierga J-Y, et al. Circulating tumor cells: clinical validity and utility. *International Journal of Clinical Oncology*. 2017;22(3):421-30.
72. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(32):3251-8.
73. Sanda Martin G, Cadeddu Jeffrey A, Kirkby E, Chen Ronald C, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options. *Journal of Urology*. 2018;199(4):990-7.
74. Kato M, Tsuzuki T, Kimura K, Hirakawa A, Kinoshita F, Sassa N, et al. The presence of intraductal carcinoma of the prostate in needle biopsy is a significant prognostic factor for prostate cancer patients with distant metastasis at initial presentation. *Modern Pathology*. 2016;29(2):166-73.
75. Johansson J-E, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami H-O. Fifteen-Year Survival in Prostate Cancer: A Prospective, Population-Based Study in Sweden. *JAMA*. 1997;277(6):467-71.
76. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(10):932-42.
77. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1119-34.
78. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1415-24.
79. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason M. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).
80. Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, Warde P, Cowan R, Bezjak A, et al. Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTG PR3/MRC PR07 Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2151-7.
81. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III Trial of Long-Term Adjuvant Androgen Deprivation After Neoadjuvant Hormonal Cytoreduction and Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3972-8.

82. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical Prostatectomy or Radiotherapy in High-Risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2014;12(4):215-24.
83. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *The Lancet*. 2020;396(10260):1422-31.
84. (NCCN) NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology. (Accessed on November 19, 2019).
85. Attard G., Brown L.C., Clarke N. et al. LBA4_PR - Abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) with or without enzalutamide (ENZ) added to androgen deprivation therapy (ADT) compared to ADT alone for men with high-risk non-metastatic (M0) prostate cancer (PCa): Combined analysis from two comparisons in the STAMPEDE platform protocol; *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741.
86. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):243-56.
87. Weiner AB, Nettey OS, Morgans AK. Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): an Evolving Treatment Paradigm. *Current Treatment Options in Oncology*. 2019;20(9):69.
88. 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. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1972;22(4):232-40.
89. Group PCTC. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2000;355(9214):1491-8.
90. Samson D, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen P, Bennett C, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95:361-76.
91. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):981-91.
92. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737-46.
93. 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):149-58.
94. 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. *The Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.

95. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):352-60.

96. Sathianathen NJ, Alarid-Escudero F, Kuntz KM, Lawrentschuk N, Bolton DM, Murphy DG, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Systemic Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *European Urology Oncology*. 2019;2(6):649-55.

97. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(32):2974-86.

98. 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;381(2):121-31.

99. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJPdS, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(20):2294-303.

100. 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*. 2018;392(10162):2353-66.

101. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, 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. *European Urology*. 2019;75(3):410-8.

102. Fizazi K CGJ, Foulon S. et al.; LBA5_PR - A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1; *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741.

103. 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;76(1):115-24.

104. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2x2 factorial design. *The Lancet*. 2022;399(10336):1695-707.

105. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022.

106. Davis ID. Combination therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: is three a crowd? *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221086827-.
107. Romanel A, Tandefelt DG, Conteduca V, Jayaram A, Casiraghi N, Wetterskog D, et al. Plasma α -AR and abiraterone-resistant prostate cancer. *Science Translational Medicine*. 2015;7(312):312re10-re10.
108. N. Mottet (Chair) RCNvdB, et al. Prostate Cancer EAU guideline. 2019.
109. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2465-74.
110. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(15):1408-18.
111. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(13):1235-46.
112. Shou J, Zhang Q, Wang S, Zhang D. The prognosis of different distant metastases pattern in prostate cancer: A population based retrospective study. *The Prostate*. 2018;78(7):491-7.
113. Yamada Y, Beltran H. The treatment landscape of metastatic prostate cancer. *Cancer Letters*. 2021;519:20-9.
114. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):152-60.
115. Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *European Urology*. 2020;78(3):347-57.
116. Cassinello J, Arranz JÁ, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clinical and Translational Oncology*. 2018;20(1):57-68.
117. de Bono JS, Sternberg CN, et al. LBA4 - IPATential150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC); *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325.
118. 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;351(15):1502-12.

119. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):213-23.
120. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019.
121. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(12):1091-103.
122. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1459-67.
123. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(10):1291-305.
124. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2091-102.
125. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(24):2345-57.
126. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Loredó E, Procopio G, et al. PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6_suppl):11-.
127. Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6_suppl):12-.
128. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, Sandhu S, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10295):131-42.
129. Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(3):194-204.
130. Nogales E. Structural Insights into Microtubule Function. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. 2001;30(1):397-420.
131. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*. 1971;93(9):2325-7.

132. Fitzpatrick JM, de Wit R. Taxane Mechanisms of Action: Potential Implications for Treatment Sequencing in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology*. 2014;65(6):1198-204.
133. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncology*. 2015;1(5):582-91.
134. al. UFACDe. Oral vs Intravenous Paclitaxel for Patients With Metastatic Breast Cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2019*. December 13, 2019.
135. Hendriks JJMA, Lagas JS, Rosing H, Schellens JHM, Beijnen JH, Schinkel AH. P-glycoprotein and cytochrome P450 3A act together in restricting the oral bioavailability of paclitaxel. *International Journal of Cancer*. 2013;132(10):2439-47.
136. Rahman A, Korzekwa KR, Grogan J, Gonzalez FJ, Harris JW. Selective Biotransformation of Taxol to 6 α -Hydroxytaxol by Human Cytochrome P450 2C8. *Cancer Research*. 1994;54(21):5543-6.
137. Cresteil T, Monsarrat B, Dubois J, Sonnier M, Alvinerie P, Gueritte F. Regioselective Metabolism of Taxoids by Human CYP3A4 and 2C8: Structure-Activity Relationship. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002;30(4):438-45.
138. Royer I, Monsarrat B, Sonnier M, Wright M, Cresteil T. Metabolism of Docetaxel by Human Cytochromes P450: Interactions with Paclitaxel and Other Antineoplastic Drugs. *Cancer Research*. 1996;56(1):58-65.
139. de Weger VA, Beijnen JH, Schellens JHM. Cellular and clinical pharmacology of the taxanes docetaxel and paclitaxel – a review. *Anti-Cancer Drugs*. 2014;25(5):488-94.
140. Bergmann TK, Brasch-Andersen C, Gréen H, Mirza M, Pedersen RS, Nielsen F, et al. Impact of CYP2C8*3 on paclitaxel clearance: a population pharmacokinetic and pharmacogenomic study in 93 patients with ovarian cancer. *The Pharmacogenomics Journal*. 2011;11(2):113-20.
141. Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, Karlsson MO, Garsa A, Mross K, et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 Polymorphisms with the Pharmacokinetics of Paclitaxel. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(22):8097-104.
142. Baker SD, Verweij J, Cusatis GA, van Schaik RH, Marsh S, Orwick SJ, et al. Pharmacogenetic pathway analysis of docetaxel elimination. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(2):155-63.
143. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial—FIRSTANA. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3189-97.
144. Schutz FA, Buzaid AC, Sartor O. Taxanes in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Efficacy and management of toxicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014;91(3):248-56.
145. Eisenberger M, Hardy-Bessard A-C, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently

Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer—PROSELICA. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3198-206.

146. Kellokumpu-Lehtinen P-L, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):117-24.

147. Kudlowitz D, Muggia F. Defining Risks of Taxane Neuropathy: Insights from Randomized Clinical Trials. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(17):4570-7.

148. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.

149. Devita H aRs. *Cancer : principles & practice of oncology*, 10th edition. Lippincott -Raven publishers. . 2015:232.

150. Giannakakou P. Paclitaxel-resistant Human Ovarian Cancer Cells Have Mutant β Tubulins That Exhibit Impaired Paclitaxel-driven Polymerization. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. 1997;Vol. 272, No. 27,(Issue of July 4):pp. 17118–25.

151. Lee KM, Cao D, Itami A, Pour PM, Hruban RH, Maitra A, et al. Class III β -tubulin, a marker of resistance to paclitaxel, is overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma and intraepithelial neoplasia. *Histopathology*. 2007;51(4):539-46.

152. Magnani M, Ortuso F, Soro S, Alcaro S, Tramontano A, Botta M. The β I/ β III-tubulin isoforms and their complexes with antimetabolic agents. *The FEBS Journal*. 2006;273(14):3301-10.

153. Bumbaca B, Li W. Taxane resistance in castration-resistant prostate cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018;8(4):518-29.

154. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective Identification of Tumorigenic Prostate Cancer Stem Cells. *Cancer Research*. 2005;65(23):10946-51.

155. Mittal K, Donthamsetty S, Kaur R, Yang C, Gupta MV, Reid MD, et al. Multinucleated polyploidy drives resistance to Docetaxel chemotherapy in prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 2017;116(9):1186-94.

156. Oprea-Lager DE. ABCC4 Decreases Docetaxel and Not Cabazitaxel Efficacy in Prostate Cancer Cells In Vitro. *Anticancer research*. 2013;vol. 33 no. 2:pp. 387-91.

157. Zhu Y, Liu C, Armstrong C, Lou W, Sandher A, Gao AC. Antiandrogens Inhibit ABCB1 Efflux and ATPase Activity and Reverse Docetaxel Resistance in Advanced Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(18):4133-42.

158. Li Y-F, Ji H-H, Zhang Z-L, Zhang T-T, Gan W, Zhang S-F. Targeting MRP4 expression by anti-androgen treatment reverses MRP4-mediated docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(2):1748-56.

159. Chetan N, Sharad J, Ankit S, Vaibhav K, Noor A, Ravindra Dhar D, et al. Paclitaxel Formulations: Challenges and Novel Delivery Options. *Current Drug Delivery*. 2014;11(6):666-86.
160. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, Levy BP, Escuin D, Zhou XK, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer research*. 2011;71(18):6019-29.
161. van Soest RJ, de Morrée ES, Kweldam CF, de Ridder CMA, Wiemer EAC, Mathijssen RHJ, et al. Targeting the Androgen Receptor Confers In Vivo Cross-resistance Between Enzalutamide and Docetaxel, But Not Cabazitaxel, in Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology*. 2015;67(6):981-5.
162. Yang SX, Costantino JP, Kim C, Mamounas EP, Nguyen D, Jeong J-H, et al. Akt phosphorylation at Ser473 predicts benefit of paclitaxel chemotherapy in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):2974-81.
163. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1513-20.
164. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;69(4):563-73.
165. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):243-56.
166. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2506-18.
167. Sewak S, Kosmider S, Ganju V, Woollett A, Yeow EG, Le B, et al. Phase II study of paclitaxel and vinorelbine (Pacl-Vin) in hormone-refractory metastatic prostate cancer: double tubulin targeting. *Internal Medicine Journal*. 2010;40(3):201-8.
168. Kentepozidis N, Soultati A, Giassas S, Vardakis N, Kalykaki A, Kotsakis A, et al. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in patients with castration-resistant prostate cancer: a Hellenic oncology research group multicenter phase II study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2012;70(1):161-8.
169. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, DeBono JS, Goetz AD, Ochoa L, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(2):723-30.
170. Tsao C-K, Cutting E, Martin J, Oh WK. The role of cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2014;6(3):97-104.

171. Vrignaud P, Sémiond D, Lejeune P, Bouchard H, Calvet L, Combeau C, et al. Preclinical Antitumor Activity of Cabazitaxel, a Semisynthetic Taxane Active in Taxane-Resistant Tumors. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(11):2973-83.
172. Mita AC, Figlin R, Mita MM. Cabazitaxel: More Than a New Taxane for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer? *Clinical Cancer Research*. 2012;18(24):6574-9.
173. Diéras V, Lortholary A, Laurence V, Delva R, Girre V, Livartowski A, et al. Cabazitaxel in patients with advanced solid tumours: Results of a Phase I and pharmacokinetic study. *European Journal of Cancer*. 2013;49(1):25-34.
174. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell*. 2017;168(4):584-99.
175. Senft D, Leiserson MDM, Ruppin E, Ronai ZeA. Precision Oncology: The Road Ahead. *Trends Mol Med*. 2017;23(10):874-98.
176. Ma Q, Lu AYH. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine. *Pharmacological Reviews*. 2011;63(2):437-59.
177. Steimer W, Potter JM. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clinica Chimica Acta*. 2002;315(1):137-55.
178. Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(6):447-58.
179. Levy SE, Myers RM. Advancements in Next-Generation Sequencing. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2016;17(1):95-115.
180. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*. 2005;19:333-41.
181. Durbin RM, Altshuler D, Durbin RM, Abecasis GR, Bentley DR, Chakravarti A, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467(7319):1061-73.
182. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6(2):95-108.
183. Gibbs JR, Singleton A. Application of genome-wide single nucleotide polymorphism typing: simple association and beyond. *PLoS Genet*. 2006;2(10):e150-e.
184. Dillard PR, Lin M-F, Khan SA. Androgen-independent prostate cancer cells acquire the complete steroidogenic potential of synthesizing testosterone from cholesterol. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2008;295(1):115-20.
185. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Research*. 2008;68(11):4447-54.
186. Wright JL, Kwon EM, Ostrander EA, Montgomery RB, Lin DW, Vessella R, et al. Expression of *SLCO* Transport Genes in Castration-Resistant Prostate Cancer and Impact of Genetic Variation in *SLCO1B3* and *SLCO2B1* on Prostate Cancer Outcomes. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2011;20(4):619-27.

187. Attard G, de Bono JS, Clark J, Cooper CS. Studies of *TMPRSS2-ERG* Gene Fusions in Diagnostic Trans-Rectal Prostate Biopsies. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(4):1340-.
188. Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, et al. A Novel Androgen Receptor Splice Variant Is Up-regulated during Prostate Cancer Progression and Promotes Androgen Depletion-Resistant Growth. *Cancer Research*. 2009;69(6):2305-13.
189. Sun S, Sprenger CCT, Vessella RL, Haugk K, Soriano K, Mostaghel EA, et al. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(8):2715-30.
190. Zhang H, Zhan Y, Liu X, Qi Y, Zhang G, Sartor O, et al. Splicing variants of androgen receptor in prostate cancer. *Am J Clin Exp Urol*. 2013;1(1):18-24.
191. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):1028-38.
192. Qu Y, Dai B, Ye D, Kong Y, Chang K, Jia Z, et al. Constitutively Active AR-V7 Plays an Essential Role in the Development and Progression of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Scientific Reports*. 2015;5(1):7654.
193. Arora Vivek K, Schenkein E, Murali R, Subudhi Sumit K, Wongvipat J, Balbas Minna D, et al. Glucocorticoid Receptor Confers Resistance to Antiandrogens by Bypassing Androgen Receptor Blockade. *Cell*. 2013;155(6):1309-22.
194. Isikbay M, Otto K, Kregel S, Kach J, Cai Y, Vander Griend DJ, et al. Glucocorticoid Receptor Activity Contributes to Resistance to Androgen-Targeted Therapy in Prostate Cancer. *Hormones and Cancer*. 2014;5(2):72-89.
195. Jabir RS, Naidu R, Annuar MABA, Ho GF, Munisamy M, Stanslas J. Pharmacogenetics of taxanes: impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacogenomics*. 2012;13(16):1979-88.
196. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Annual Review of Medicine*. 2006;57(1):119-37.
197. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *The Pharmacogenomics Journal*. 2007;7(3):154-79.
198. Tran A, Jullien V, Alexandre J, Rey E, Rabillon F, Girre V, et al. Pharmacokinetics and toxicity of docetaxel: Role of CYP3A, MDR1, and GST polymorphisms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006;79(6):570-80.
199. Köck K, Grube M, Jedlitschky G, Oevermann L, Siegmund W, Ritter CA, et al. Expression of Adenosine Triphosphate-Binding Cassette (ABC) Drug Transporters in Peripheral Blood Cells. *Clinical Pharmacokinetics*. 2007;46(6):449-70.
200. Sissung TM, Baum CE, Deeken J, Price DK, Aragon-Ching J, Steinberg SM, et al. *ABCB1* Genetic Variation Influences the Toxicity and Clinical Outcome of Patients with Androgen-Independent Prostate Cancer Treated with Docetaxel. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(14):4543-9.

201. Kiyotani K, Mushiroda T, Kubo M, Zembutsu H, Sugiyama Y, Nakamura Y. Association of genetic polymorphisms in SLCO1B3 and ABCC2 with docetaxel-induced leukopenia. *Cancer Science*. 2008;99(5):967-72.
202. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genetics*. 2001;27(4):383-91.
203. Rodríguez-Antona C. Pharmacogenomics of paclitaxel. *Pharmacogenomics*. 2010;11(5):621-3.
204. Varnai R, Koskinen LM, Mäntylä LE, Szabo I, FitzGerald LM, Sipeky C. Pharmacogenomic Biomarkers in Docetaxel Treatment of Prostate Cancer: From Discovery to Implementation. *Genes (Basel)*. 2019;10(8):599.
205. Leandro-García LJ, Leskelä S, Inglada-Pérez L, Landa I, de Cubas AA, Maliszewska A, et al. Hematologic β -Tubulin VI Isoform Exhibits Genetic Variability That Influences Paclitaxel Toxicity. *Cancer Research*. 2012;72(18):4744.
206. Leandro-García LJ, Leskelä S, Jara C, Gréen H, Avall-Lundqvist E, Wheeler HE, et al. Regulatory polymorphisms in β -tubulin IIa are associated with paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4441-8.
207. Duran I, Hagen C, Arranz JÁ, Apellaniz-Ruiz M, Pérez-Valderrama B, Sala N, et al. SNPs associated with activity and toxicity of cabazitaxel in patients with advanced urothelial cell carcinoma. *Pharmacogenomics*. 2016;17(5):463-71.
208. Belderbos BPS, de With M, Singh RK, Agema BC, El Bouazzaoui S, Oomen-de Hoop E, et al. The influence of single-nucleotide polymorphisms on overall survival and toxicity in cabazitaxel-treated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2020;85(3):547-53.
209. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *American journal of human genetics*. 2005;76(5):887-93.
210. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2004;21(2):263-5.
211. Garrigós C, Espinosa M, Salinas A, Osman I, Medina R, Taron M, et al. Single nucleotide polymorphisms as prognostic and predictive biomarkers in renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(63):106551-64.
212. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-47.
213. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology*. 2016;69(3):428-35.
214. Farre X. Nueva clasificación del cáncer de próstata basada en grados de grupos pronósticos. *Revista Cubana de Urología; Volumen 6, Número 1 (2017)*. 2017.

215. Halabi S, Lin C-Y, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):671-7.
216. Yamada Y, Sakamoto S, Amiya Y, Sasaki M, Shima T, Komiya A, et al. Treatment strategy for metastatic prostate cancer with extremely high PSA level: reconsidering the value of vintage therapy. *Asian J Androl*. 2018;20(5):432-7.
217. Oudard S, Banu E, Scotte F, Banu A, Medioni J, Beuzeboc P, et al. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Annals of Oncology*. 2007;18(11):1828-33.
218. Semeniuk RC, Venner PM, North S. Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2006;68(3):565-9.
219. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: A TAX327 Study Analysis. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(21):6396.
220. Melzack R, Raja Srinivasa N. The McGill Pain Questionnaire: From Description to Measurement. *Anesthesiology*. 2005;103(1):199-202.
221. Pouessel D, Gallet B, Bibeau F, Avancès C, Iborra F, Sénesse P, et al. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. *BJU International*. 2007;99(4):807-11.
222. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-18.
223. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
224. L. Phan YJ, H. Zhang, W. Qiang, E. Shekhtman, D. Shao, D. Revoe, R. Villamarin, E. Ivanchenko, M. Kimura, Z. Y. Wang, L. Hao, N. Sharopova, M. Bihan, A. Sturcke, M. Lee, N. Popova, W. Wu, C. Bastiani, M. Ward, J. B. Holmes, V. Lyoshin, K. Kaur, E. Moyer, M. Feolo, and B. L. Kattman. "ALFA: Allele Frequency Aggregator." National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 10 Mar. 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/.
225. Dopazo J, Amadoz A, Bleda M, Garcia-Alonso L, Alemán A, García-García F, et al. 267 Spanish Exomes Reveal Population-Specific Differences in Disease-Related Genetic Variation. *Mol Biol Evol*. 2016;33(5):1205-18.
226. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3763-72.
227. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite

Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.

228. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *The Lancet Oncology.* 2020;21(10):1353-65.

229. Fizazi K, George DJ, Santis MD, Clarke N, Fay AP, Uemura H, et al. A phase III trial of capivasertib and abiraterone versus placebo and abiraterone in patients with de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer characterized by PTEN deficiency (CAPItello-281). *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(6_suppl):TPS178-TPS.

230. Bernemann C, Steinestel J, Humberg V, Bögemann M, Schrader AJ, Lennerz JK. Performance comparison of two androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) detection methods. *BJU International.* 2018;122(2):219-26.

231. Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedeke M, Steinestel K, Boegemann M, Schrader AJ, et al. Expression of AR-V7 in Circulating Tumour Cells Does Not Preclude Response to Next Generation Androgen Deprivation Therapy in Patients with Castration Resistant Prostate Cancer. *European Urology.* 2017;71(1):1-3.

232. Taplin M-E, Antonarakis ES, Ferrante KJ, Horgan K, Blumenstein BA, Saad F, et al. Clinical factors associated with AR-V7 detection in ARMOR3-SV, a randomized trial of galeterone (Gal) vs enzalutamide (Enz) in men with AR-V7+ metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):5005-.

233. Wissing MD, van Oort IM, Gerritsen WR, van den Eertwegh AJM, Coenen JLLM, Bergman AM, et al. Cabazitaxel in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Compassionate Use Program in The Netherlands. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2013;11(3):238-50.e1.

234. Rouyer M, Oudard S, Joly F, Fizazi K, Tubach F, Jove J, et al. Overall and progression-free survival with cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer in routine clinical practice: the FUJI cohort. *British Journal of Cancer.* 2019;121(12):1001-8.

235. Castellano D, Antón Aparicio LM, Sánchez Hernández A, et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(9): 1165-1173.

236. Bracarda S, Gernone A, Gasparro D, Marchetti P, Ronzoni M, Bortolus R, et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncology.* 2014;10(6):975-83.

237. Kim H-S, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci.* 2018;33(34):e213-e.

238. Durán I, Hagen C, Arranz JA, et al. Pharmacogenetic study of cabazitaxel in advanced or metastatic transitional cell carcinoma (TCC): The SOGUG 2011-04 trial. P-869. *ESMO 2014, Madrid, September 2014.*

239. Nieuweboer AJM, de Graan A-JM, Hamberg P, Bins S, van Soest RJ, van Alphen RJ, et al. Effects of Budesonide on Cabazitaxel Pharmacokinetics and Cabazitaxel-

Induced Diarrhea: A Randomized, Open-Label Multicenter Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 2017;23(7):1679-83.

240. Chen H, Tu S-w, Hsieh J-T. Down-regulation of Human DAB2IP Gene Expression Mediated by Polycomb Ezh2 Complex and Histone Deacetylase in Prostate Cancer *. *Journal of Biological Chemistry.* 2005;280(23):22437-44.

241. Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, Kumar-Sinha C, Sanda MG, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature.* 2002;419(6907):624-9.

242. Wei H, Kamat A, Chen M, Ke H-L, Chang DW, Yin J, et al. Association of polymorphisms in oxidative stress genes with clinical outcomes for bladder cancer treated with *Bacillus Calmette-Guérin*. *PloS one.* 2012;7(6):e38533-e.

243. Pastina I, Giovannetti E, Chioni A, Sissung TM, Crea F, Orlandini C, et al. Cytochrome 450 1B1 (CYP1B1) polymorphisms associated with response to docetaxel in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) patients. *BMC cancer.* 2010;10:511-.

244. McFadyen MCE, McLeod HL, Jackson FC, Melvin WT, Doehmer J, Murray GI. Cytochrome P450 CYP1B1 protein expression:: A novel mechanism of anticancer drug resistance11Abbreviations: CYP, cytochrome P450; ANF, alpha-naphthoflavone; MTT, 3-[4,5-dimethylthiazol-2yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide; and 5-FU, 5-fluorouracil. *Biochemical Pharmacology.* 2001;62(2):207-12.

245. Sissung TM, Baum CE, Deeken J, Price DK, Aragon-Ching J, Steinberg SM, et al. ABCB1 genetic variation influences the toxicity and clinical outcome of patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2008;14(14):4543-9.

246. de Graan A-JM, Elens L, Sprowl JA, Sparreboom A, Friberg LE, van der Holt B, et al. CYP3A4*22 genotype and systemic exposure affect paclitaxel-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res.* 2013;19(12):3316-24.

247. Oshiro C, Mangravite L, Klein T, Altman R. PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(3):211-6.

248. Ieiri I, Higuchi S, Sugiyama Y. Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2009;5(7):703-29.

249. Bochud M, Eap CB, Maillard M, Johnson T, Vollenweider P, Bovet P, et al. Association of ABCB1 genetic variants with renal function in Africans and in Caucasians. *BMC Med Genomics.* 2008;1:21-.

250. Yang GS, Barnes NM, Lyon DE, Dorsey SG. Genetic Variants Associated with Cancer Pain and Response to Opioid Analgesics: Implications for Precision Pain Management. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(3):291-9.

251. Světlík S, Hronová K, Bakhouché H, Matoušková O, Slanař O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:864319-.

252. Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 Gene Polymorphisms With Morphine Pain Relief. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008;83(4):559-66.
253. Breitenstein B, Brückl TM, Ising M, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2015;168(4):274-83.
254. Simoons M, Mulder H, Appeldoorn JTY, Risselada AJ, Schene AH, van Schaik RHN, et al. Modification of the association between paroxetine serum concentration and SERT-occupancy by ABCB1 (P-glycoprotein) polymorphisms in major depressive disorder. *Psychiatric Genetics*. 2020;30(1):19-29.
255. Aquilante CL, Niemi M, Gong L, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(12):721-8.

