

The CAPRA-S Score and Immune Dysfunction as a Guide to Outcome in Men Treated with Prostatectomy Radical as Mono-Therapy for Prostate Cancer

Nigel P Murray^{1,*}, Socrates Aedo¹, Cynthia Fuentealba², Eduardo Reyes^{3,4}, Aníbal Salazar²

¹Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Providencia, Santiago, Chile

²Departamento de Urología, Hospital de Carabineros de Chile, Ñuñoa, Santiago, Chile

³Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile

⁴Servicio de Urología, Hospital DIPRECA, Las Condes, Santiago, Chile

*Correspondence: nigelpetermurray@gmail.com (Nigel P Murray)

Published: 28 August 2022

Objective: Incorporate the immune function as determined by the absolute lymphocyte count (ALC) into the CAPRA-S risk stratification score to determine if predictive values could be improved.

Materials and Methods: The clinical pathological findings in the surgical specimen and total PSA were used to define the three CAPRA-S risk groups. One month after surgery and at each follow up total PSA and the ALC were determined, until biochemical failure (BF) or the end of the study period. A cut off value of $<1,000$ lymphocytes/mm³ was used to define lymphocytopenia (LCP). Each CAPRA-S group was sub-divided based on the presence or absence of LCP. Kaplan-Meier biochemical failure free survival (BFFS) curves and restricted mean biochemical failure free survival times were calculated for each group.

Results: 404 patients participated of whom 103 (25.5%) underwent BF. 270 men were CAPRA-S low risk (LR), 89 intermediate risk (IR) and 45 high risk (HR), of whom LCP was found in 22 (8%) of low risk, 24 (27%) of intermediate risk and 17 (38%) of high risk men. LCP was significantly associated with a higher PSA, higher Gleason and CAPRA-S scores and BF. HRs were 1.76 for IR, 2.49 for HR and 1.29 for LCP. Five-year BFFS for men without LCP, LR 93.5%, IR 61% and HR 36%, for those with LCP, LR 55%, IR 25% and HR 6%. All patients with LCP and IR or HR scores relapsed within 6 years. 10 year BFFS for men without LCP were 71% LR, 43% IR and 23% HR, LR with LCP 16%. Men with BF had increasing LCP approximately 18 months before BF.

Conclusions: The incorporation of the ALC taken one month after surgery with the CAPRA-S improves risk stratification; decreases in the ALC suggest that BF is occurring. These results need to be confirmed with larger studies.

Keywords: CAPRA-S; prostate cancer; absolute lymphocyte count; prognosis; biochemical failure

Resumen

Objetivo: Establecer el riesgo de recidiva bioquímica (RBQ) basado en la puntuación CAPRA-S (riesgo bajo (RB), riesgo intermedio (RI) y riesgo alto (RA) y recuento absoluto de linfocitos (RAL) ≤ 1000 por mm³ (definida como linfocitopenia LCP).

Material y Métodos: Entre 2005 y 2020, se realiza un estudio observacional prospectivo de sujetos con cáncer próstático tratado con cirugía. Se registran los hallazgos del espécimen quirúrgico y el PSA para definir la CAPRA-S. Un mes pos-cirugía y durante el seguimiento el PSA y RAL fueron determinados hasta la RBQ o final del estudio. Se construye un modelo de supervivencia flexible paramétrico (FP) para predecir la RBQ a 5 años utilizando la puntuación CAPRA-S y la LCP. Se evalúan mediante regresión local ponderada mediciones repetidas de los RAL y el tiempo a

RBQ o fin del estudio.

Resultados: De los 404 participantes observaron 103 (25,5%) RBQ. Puntajes de la CAPRA-S: 270 RB, 89 RI y 45 RA. La LCP estaba asociada con niveles elevados del PSA, puntuación Gleason, márgenes comprometidos, extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales y nodos linfáticos. El modelo FP incorporo en forma independiente y significativa (coeficiente con valor $P < 0,01$) la LCP (1,29), RA (2,49), RI (1,76) y RB (1); mostrando una C de Harrell de 0,81 con adecuada validez. la media restringida en años (MR) para ocurrencia de RBQ, como la supervivencia predicha (SP) a 5 años fueron: sin LCP RA (MR: 3,63; SP 42,1%) RI (MR 4,3; SP 63,1%) RB (MR 4,83; SP 91,7%) con LCP RA (MR 2,1; SP 4,34%) RI (MR 3,14; SP 18,9%) y RB (MR 4,42; SP 73,1%). Los sujetos con RBQ tuvieron LCP 18 meses previo a la RBQ.

Conclusiones: LCP más CAPRA-S predicen la RBQ

en sujetos tratado con cirugía Palabras: 290

Palabras Claves: CAPRA-S; cáncer prostático; recuento absoluto de linfocitos; pronóstico; recidiva bioquímica

Introducción

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común diagnosticado en hombres chilenos (1), siendo la prostatectomía radical la opción terapéutica más esperanzadora para el cáncer localizado (2). Sin embargo, aproximadamente un tercio de los sujetos desarrollan la recidiva bioquímica dentro de los 10 años, definida como dos o más valores consecutivos de Antígeno Prostático Específico (PSA) mayores de 0,2 ng/ml (3). Un 25 % de todas las recidivas bioquímicas ocurren entre cinco y diez años después del tratamiento primario (4). Una fracción de los sujetos que desarrollan la recidiva bioquímica progresará desarrollando metástasis con recurrencia clínica y muerte por cáncer. Identificar precozmente el alto riesgo de la recidiva bioquímica, es importante para focalizar la atención en sujetos en los que el uso temprano de bloqueo de andrógenos o radiación tiene un mayor beneficio (5, 6); así como también evitar en sujetos con bajo riesgo de la recidiva bioquímica, el empleo de terapias con eventuales efectos secundarios.

La puntuación CAPRA-S desarrollada por la Universidad de California en San Francisco, incorpora los hallazgos patológicos encontrados en el specimen quirúrgico (7) para predecir el riesgo de la recidiva bioquímica; cuestión que ha sido validada externamente en diferentes poblaciones (8).

En cáncer de próstata, se ha planteado que la recidiva bioquímica se debería a la diseminación temprana de las células tumorales neoplásicas, primero a las estructuras neurovasculares y luego a la circulación (9). Aquellas células tumorales neoplásicas que sobreviven y se implantan en tejidos distantes, están fuera del campo quirúrgico y, por lo tanto, no se eliminan mediante prostatectomía radical y se denominan Enfermedad Residual Mínima (ERM). La ERM es el resultado neto de las propiedades biológicas de las células tumorales neoplásicas primarias para diseminarse, implantarse en tejidos distantes, sobrevivir y causar inmunosupresión versus el efecto de la respuesta inmune y el tratamiento para eliminarlas. El sistema inmune del huésped, tanto innato como adquirido, puede actuar en diferentes etapas del proceso metastásico, eliminando las células tumorales neoplásicas dentro del tumor primario, durante su diseminación y en los nichos metastásicos (10). Esta interacción entre las células tumorales neoplásicas y el sistema inmunitario es dinámica y puede cambiar con el tiempo. La inestabilidad clonal de las células neoplásicas, la selección de células neoplásicas resistentes o la reducción de la carga tumoral como resultado del tratamiento pueden modular la respuesta inmunitaria (11) y, como tal, la presencia o ausencia de ERM.

Se ha propuesto que la Linfocitopenia Periférica (LP) es una medida del equilibrio entre la respuesta inmune antitumoral y la inflamación promovida por el tumor (12). La LP muestra una variabilidad biológica baja (13) siendo propuesta como una medida de la función inmune de un sujeto.

La puntuación CAPRA-S no considera la función inmunológica del sujeto, por lo que se realiza el siguiente estudio con el propósito de valorar la predicción de falla bioquímica basado en la subclasificación de los tres subtipos de CAPRA-S y el recuento absoluto de linfocitos menor o igual a 1000 por mm^3 al mes de la prostatectomía radical como único tratamiento del cáncer de próstata.

Material y Métodos

Entre enero de 2005 y diciembre de 2020, en el Servicio de Urología Hospital de Carabineros en Santiago de Chile, se realiza un estudio observacional prospectivo invitando a sujetos con prostatectomía radical como único tratamiento de su cáncer de próstata.

En cada sujeto, previa firma consentimiento informado, se procedió a registrar fecha de prostatectomía radical, edad y la descripción clínica-patológica para determinar la puntuación CAPRA-S (7). La puntuación CAPRA-S incluye: el APE sérico total (ng/ml) al momento del diagnóstico; y el estudio anatómico patológico de la pieza quirúrgica obtenida desde la prostatectomía radical analizada por un patólogo específico del área genitourinaria que describe: clasificación Gleason de 2005, la presencia de extensión extracapsular (EEC), la presencia de márgenes quirúrgicos positivos (definidos como aquellos con células tumorales neoplásicas en contacto con la superficie entintada de la muestra), la invasión de las vesículas seminales e invasión de nodos linfáticos.

Además se consignó el recuento absoluto de linfocitos (en unidades de $1000/\text{mm}^3$) realizado al mes después de la prostatectomía radical así como también los recuentos absolutos de linfocitos realizados con posterioridad en hemogramas de seguimiento. Finalmente también se registra, el tiempo entre prostatectomía radical y la recidiva bioquímica como tiempo no censurado; y particularmente en casos de no observación de la recidiva bioquímica se registra el tiempo entre prostatectomía radical y última observación clínica como tiempo censurado.

a) Criterios de Exclusión

Estos incluyeron: 1) Tratamiento previo o consideración para tratamiento con bloqueo androgénico, 2) Consideración para radioterapia adyuvante, 3) Hombres con gammagrafía ósea positiva, 4) Rechazo y consiguiente no firma de consentimiento informado para participar estudio.

b) Seguimiento

Los sujetos fueron seguidos con niveles de PSA séricos y recuentos absolutos de linfocitos en serie, cada tres meses durante el primer año y cada seis meses los siguientes años. La recidiva bioquímica se definió como un APE sérico mayor de 0,2 ng/ml en dos ocasiones distintas. Cabe destacar que el primer recuento de linfocitos fue realizado el primer mes después de la prostatectomía radical.

c) Resultados Estudio

El resultado principal del estudio fue la Media Restringida de Tiempo de Supervivencia (MRTS) 3, 5 y 10 años, que se define como el tiempo medio en presentar recidiva bioquímica desde prostatectomía radical hasta un periodo de 3, 5 y 10 años de seguimiento. Un resultado secundario fue la Supervivencia Libre de Recidiva Bioquímica (SLRB) a 3, 5 y 10 años; que se define como la probabilidad (expresada en porcentaje) de no presentar la recidiva bioquímica desde prostatectomía radical hasta un periodo de 3, 5 y 10 años de seguimiento.

d) Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realiza con programa Stata (Stata/SE 17.0 for Windows, Copyright 1985-2021 Stata Corp LLC). Las variables se describieron según su distribución y escala de medida con sus respectivos estadígrafos de tendencia central y dispersión; incluyendo el uso de proporciones para variables nominales dicotómicas. El contraste de hipótesis de Shapiro-Wilk se utilizó para rechazo de la hipótesis nula con respecto a la distribución normal de variables.

Las variables: edad, niveles séricos de antígeno prostático específico, puntaje Gleason, márgenes quirúrgicos, extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales, invasión de nodos linfáticos, puntaje CAPRA-S y recidiva bioquímica son comparados por presencia de recuento absoluto de linfocitos menor o igual a 1000/mm³ al inicio del seguimiento. Los contrastes de hipótesis de Chi-cuadrado y test exacto de Fisher fueron utilizados para comparar frecuencias. El contraste de hipótesis T de Student fue usado para comparar medias; no obstante, en caso de que el contraste de hipótesis de Shapiro-Wilk muestre rechazo de la hipótesis nula de la normalidad, se utilizará el contraste de hipótesis de Mann-Whitney para determinar, si las muestras provienen de la misma distribución. La significancia estadística fue establecida con valores P a dos colas menores a 0,05.

Para establecer la validez del puntaje CAPRA-S para los sujetos en nuestro estudio, se realiza una validación parcial (7); donde el índice pronóstico (logaritmo neperiano del hazard ratio) publicado para el puntaje CAPRA-S es aplicado a la puntuación CAPRA-S de los datos observados en nuestro estudio. A partir de lo anterior, con modelos de regresión se estima la supervivencia predicha a 5 años, para nuestra cohorte basada en puntuación CAPRA-S publicada.

Posteriormente, dividiendo la muestra, según las categorías de riesgo de puntajes CAPRA-S (0 a 2, 3 a 5 y mayor a 5), se realiza una comparación entre la supervivencia observada (Supervivencia de Kaplan-Meier basada en puntuación CAPRA-S observada) y la supervivencia predicha para nuestra cohorte basada en puntuación CAPRA-S publicada, valorando así, la concordancia y por ende la adecuada calibración del puntaje CAPRA-S. Para este, modelo de validación parcial, el poder clasificatorio, se evalúa mediante la Índice de discriminación C de Harrell (14).

Se realiza un análisis de supervivencia no paramétrico de Kaplan-Meier a 5 años, estableciendo las curvas de supervivencia para la recidiva bioquímica, de toda la cohorte y según clasificación a) categorías de riesgo de puntajes CAPRA-S: 0 a 2 (bajo riesgo), 3 a 5 (riesgo intermedio) (3 a 5) y mayor a 5 (riesgo alto) y b) recuento absoluto de linfocitos menor o igual a 1000/mm³ al inicio del seguimiento. En cada curva de supervivencia de Kaplan-Meier, se determina la media restringida a 5 años del tiempo de supervivencia. Junto con lo anterior, utilizando el contraste de hipótesis no paramétrico Log-Rank 2) se comparan las supervivencias para la recidiva bioquímica, entre las categorías de riesgo de puntajes CAPRA-S. Asimismo, se realiza contraste de hipótesis no paramétrico Log-Rank para comparar recuento absoluto de linfocitos igual o menor a 1000 por mm³ y recuento absoluto de linfocitos mayor a 1000 por mm³.

A partir de las variables dummy: riesgo intermedio (puntaje CAPRA-S: 3 a 5), riesgo mayor (puntaje CAPRA-S mayor a 5) y presencia de recuento absoluto de linfocitos igual o menor a 1000 por mm³ al inicio del seguimiento; se selecciona un modelo de supervivencia Flexible Paramétrico (FP) (15) para predecir la recidiva bioquímica a 5 años de seguimiento de la cohorte estudiada. Los criterios para la selección del modelo FP incluyen: Logaritmo de Verosimilitud (LL), Criterio de Información de Akaike (CIA) y Criterio de Información Bayesiana (CIB). En el modelo FP seleccionado, se determina para cada predictor su coeficiente con su respectivo valor P a dos colas. Además, a partir, del modelo FP seleccionado, se realizan para tiempo 3, 5 y 10 años, predicciones de proporciones de supervivencia y de media restringida de tiempo de supervivencia para la ocurrencia de la recidiva bioquímica.

En la evaluación de la validez del modelo FP seleccionado, se determinarían su calibración y discriminación (15). La adecuada calibración de un modelo de supervivencia, está referida a la concordancia entre los resultados observados en la realidad y los resultados predichos por dicho modelo. En otras palabras, y para nuestro estudio, es la capacidad del modelo de producir estimaciones no sesgadas de la probabilidad de recidiva bioquímica. Esta situación, para el modelo FP seleccionado, se determina valorando gráficamente, la concordancia del predictor lineal (índice pronóstico) de falla bioquímica entre supervivencia predicha (supervivencia de modelo FP seleccionado) y la supervivencia observada (supervivencia de

Kaplan-Meier de los datos) (15).

La discriminación de un modelo de supervivencia pronóstico refleja la capacidad del modelo de distinguir el resultado entre los sujetos. De esta forma en el modelo FP seleccionado, utilizamos a) Índice de discriminación C de Harrell y b) El estadístico D de Royston y Sauebrei. La discriminación C de Harrell (14) es un puntaje en escala de 0 a 1, indicando valores cercanos a 0,5 una capacidad de clasificación del modelo equivalente a observar cara al lanzar una moneda no cargada (0,5); en cambio valores cercanos 1 indican una perfecta discriminación.

Los recuentos absolutos de linfocitos repetidos realizados en hemogramas de seguimiento antes de la ocurrencia evento y/o censura fueron modelados respecto al tiempo de su realización mediante una regresión ponderada con el propósito de valorar la asociación entre la respuesta longitudinal de las muestras repetidas de recuento absoluto de linfocitos y el tiempo ocurrencia evento y/o censura.

e) Consideraciones Éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Carabineros de Chile, Santiago-Chile y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los pacientes que participaron en el estudio firmaron un consentimiento por escrito aceptando participar en el estudio.

Resultados

Un total de 624 sujetos fueron diagnosticados con cáncer prostático durante el periodo de reclutamiento; descartando 220 ya que no cumplieron con criterios inclusión o no fueron tratados con cirugía. De esta forma nuestro estudio incluyó una cohorte de 404 sujetos.

La edad y los niveles séricos de antígeno prostático específico evidencian distribución asimétrica con valores P menores a 0,001 en el contraste de hipótesis de Shapiro-Wilk. Durante periodo de seguimiento se observaron 103 de 404 sujetos (25,50%) con recidiva bioquímica. La Table 1 muestra la distribución de acuerdo con puntuación CAPRA-S en los 404 sujetos incluidos en la cohorte estudiada. Las estadísticas descriptivas para todos los sujetos son mostradas en la Table 2.

La Table 2 muestra la comparación sujetos según recuento absoluto de linfocitos. Los sujetos con recuento absoluto de linfocitos al inicio seguimiento menor o igual a $1000/\text{mm}^3$ muestran con significancia estadística mayores niveles séricos de antígeno prostático específico, puntaje Gleason, puntaje CAPRA-S respecto de aquellos sujetos con recuento absoluto de linfocitos al inicio seguimiento mayor a $1000/\text{mm}^3$. Asimismo, los sujetos con recuento absoluto de linfocitos al inicio seguimiento menor o igual a $1000/\text{mm}^3$ presentan mayores porcentajes de márgenes quirúrgicos, extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales, invasión de nodos linfáticos y recidiva bioquímica que su contraparte con recuento absoluto de linfoc-

Table 1. Distribución de acuerdo con puntuación CAPRA-S en 404 sujetos tratados únicamente con prostatectomía radical para cáncer de próstata en periodo seguimiento desde enero de 2005 a diciembre de 2020.

Característica	Puntaje	n (%) 404
Antígeno Prostático Específico (ng/ml)	0-6	238 (58,9%)
	6,1-10	108 (26,7%)
	10,1-20	50 (12,4%)
	mayor 20	8 (2%)
Puntuación Gleason	2 a 6	286 (70,8%)
	3 + 4	46 (11,4%)
	4 + 3	29 (7,2%)
	8 a 10	43 (10,6%)
Margen quirúrgico	Negativo	337 (83,4%)
	Positivo	67 (16,6%)
Extensión extracapsular	No	232 (57,4%)
	Si	172 (42,6%)
Invasión de vesículas seminales	No	393 (97,3%)
	Si	11 (2,7%)
Invasión de nodos linfáticos	No	400 (99,0%)
	Si	4 (1,0%)

itos mayores a $1000/\text{mm}^3$.

La Fig. 1, se muestra la validación parcial del puntaje CAPRA-S con una adecuada concordancia entre la supervivencia observada (supervivencia de Kaplan-Meier basada en puntuación CAPRA-S observada) y la supervivencia predicha para nuestra cohorte basada en puntuación CAPRA-S publicada. Además, para este modelo de regresión se evidencia un índice de discriminación C de Harrell de 0,81. Esto es similar a lo reportado en la literatura e implica que el puntaje CAPRA-S es apropiado para usar en sujetos chilenos.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a 5 años entre categorías de riesgo del puntaje CAPRA-S mm^3 muestran diferencias significativas en contraste de hipótesis Log-Rank (valor p menor a 0,0001). De la misma forma, la presencia de recuento de linfocitos al inicio seguimiento mayor a $1000/\text{mm}^3$ y menor o igual a $1000/\text{mm}^3$ también muestra diferencias significativas en contraste de hipótesis Log-Rank (valor p menor a 0,0001).

El modelo de supervivencia FP seleccionado evidenció tres grados de libertad para función "spline cúbica" de tasa basal de riesgo; y dos grados de libertad en función "spline cúbica" dependiente del tiempo que considera las siguientes variables: riesgo intermedio (puntaje CAPRA-S: 3 a 5), y riesgo mayor (puntaje CAPRA-S mayor a 5). Los coeficientes para predictores en dicho modelo mostraron valores P a dos colas inferiores a 0,001, y sus valores según respectiva variable, fueron: a) riesgo intermedio (CAPRA-S 3 a 5): 1,76, b) riesgo alto (CAPRA-S mayor a 5): 2,49 y c) recuento absoluto de Linfocitos menor o igual a $1000/\text{mm}^3$ al inicio del seguimiento: 1,29.

Table 2. Características clínicas según recuento absoluto de linfocitos, en 404 sujetos tratados únicamente con prostatectomía radical para cáncer de próstata en periodo seguimiento desde enero de 2005 a diciembre de 2020.

Características	sujetos n =404	Recuento absoluto de linfocitos al inicio seguimiento		Comparación grupos valor p a dos colas
		Menor o igual a 1000 linfocitos/mm ³ n=63	Mayor a 1000 linfocitos/mm ³ n=341	
Edad (años) Mediana; RIC	66; 12	67; 12	66; 12	0,5426 ^a
Antígeno prostático específico (ng/mL) Mediana; RIC	5,54; 3,34	7,01; 4,42	5,47; 2,97	0.0006 ^a
Puntaje Gleason Mediana; RIC	6; 2	7; 3	5; 1	< 0.0001 ^a
Márgenes quirúrgicos n (%)	67 (16,58)	21 (33,33)	46 (13,49)	<0.0001 ^b
Extensión extracapsular	172(42,57)	46(73,02)	126(36,95)	<0.0001 ^b
Invasión de vesículas seminales	11 (2,72)	6 (9,52)	5 (1,47)	0,003 ^c
Invasión de nodos linfáticos	4 (0,99)	4 (6,35)	0 (0)	0,001 ^c
Puntaje CAPRA-S	1; 3	4; 4	1; 3	< 0.0001 ^a
Sujetos con falla bioquímica n (%)	103 (25,50)	44 (69,84)	59 (17,30)	<0,001 ^b

RIC= rango intercuartílico; %= porcentaje; <= menor que; ^a Contraste de hipótesis de Mann-Whitney"; ^b Contraste de hipótesis de Chi-cuadrado; ^c test exacto de Fisher.

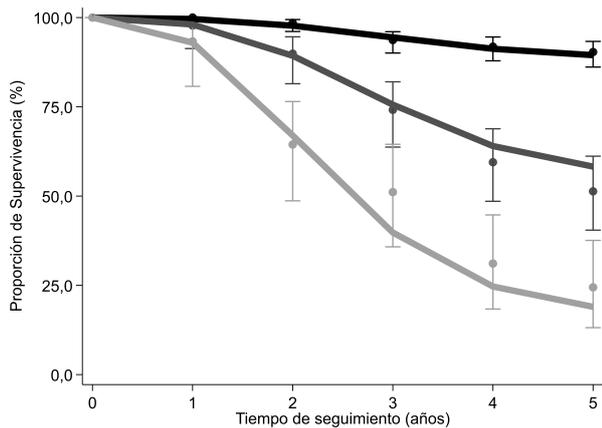


Fig. 1. Calibración parcial donde el índice pronóstico estimado a partir los hazard ratio publicados en trabajo original del puntaje CAPRA-S es utilizado como predictor en una regresión de Cox con los tiempos observados de falla bioquímica a 5 años, reestimando la línea de base de la función de riesgo acumulativo. Las líneas continuas, representan las probabilidades de supervivencia predichas por modelo regresión de Cox, y las líneas verticales con límite representan los límites confianza al 95% de la supervivencia observada de Kaplan-Meier en toda la cohorte. Se grafican tres grupos de pronóstico. a) Bajo Riesgo: CAPRA-S 0 a 2 puntos (líneas más oscuras), b) Riesgo Intermedio: CAPRA-S 3 a 5 puntos (líneas medio oscuras) y c) Riesgo Alto: CAPRA-S mayor a 5 puntos (líneas más pálidas)

En Fig. 2 se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a 5 años para todos los sujetos y según categorías riesgo puntaje CAPRA-S y presencia de recuento de linfocitos menor a 1000 linfocitos/mm³.

La Table 3, se muestran las predicciones del modelo FP seleccionado para proporción de supervivencia y tiempo de media restringida, según predictores para la recidiva bioquímica a 3 y 5 años. Asimismo, se muestran proporción de supervivencia y tiempo de media restringida para la recidiva bioquímica a 3, 5 y 10 años según curvas de supervivencia de Kaplan-Meier observadas.

Se observó concordancia al comparar las predicciones para índice pronóstico del modelo de supervivencia FP seleccionado respecto al de modelo de supervivencia de Kaplan-Meier. El índice de discriminación C de Harrell del modelo FP seleccionado fue de 0,81.

Durante el seguimiento, hubo cambios dinámicos en el recuento absoluto de linfocitos, los sujetos en que no se observó la recidiva bioquímica tenían recuentos de linfocitos estable y continua en el tiempo; mientras que los sujetos con recidiva bioquímica mostraron una reducción del recuento absoluto de linfocitos con el tiempo que comenzó aproximadamente 18 meses antes de que se detectara la recidiva bioquímica (Fig. 3).

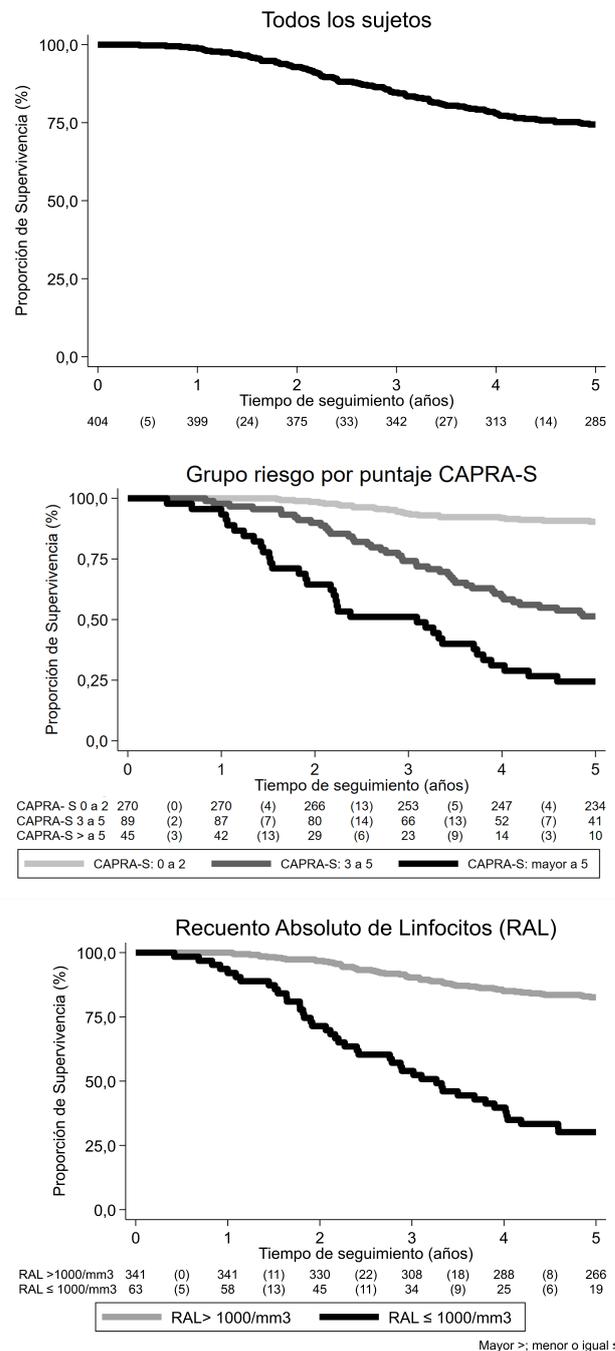


Fig. 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para toda la cohorte y según grupo riesgo puntaje CAPRA-S y presencia de recuento de linfocitos menor a 1000linfocitos/mm³ en 404 sujetos tratados únicamente con prostatectomía radical para cáncer de próstata en periodo seguimiento desde enero de 2005 a diciembre.

Table 3. Supervivencia y media restringida de tiempo de supervivencia observadas en curvas de Kaplan-Meier y predicha por modelo flexible paramétrico (FP), en 404 sujetos tratados únicamente con prostatectomía radical para cáncer de próstata en periodo seguimiento desde enero de 2005 a diciembre de 2020.

Predictor		Tiempo											
		3 años				5 años				10 años			
		Observada Modelo KM		Predicha Modelo FP		Observada Modelo KM		Predicha Modelo FP		Observada Modelo KM		Predicha Modelo FP	
		PS %	MR años	PS %	MR años	PS %	MR años	PS %	MR años	PS %	MR años	PS %	MR años
Recuento absoluto de linfocitos mayor a 1000 linfocitos/mm ³	CAPRA-S 0 a 2 n=248	95,16	2,97	95,11	2,97	93,52	4,88	91,73	4,83	71,05	9,03	88,31	9,32
	CAPRA-S 3 a 5 n= 65	84,62	2,91	82,38	2,84	61,11	4,32	63,14	4,29	42,56	6,86	26,31	6,45
	CAPRA-S > 5 n=28	60,71	2,50	64,44	2,58	35,71	3,36	42,09	3,63	23,15	4,63	12,84	4,88
Recuento absoluto de linfocitos menor o igual a 1000 linfocitos/mm ³	CAPRA-S 0 a 2 n=22	77,27	2,87	83,37	2,88	54,55	4,08	73,13	4,42	15,91	5,72	63,71	7,82
	CAPRA-S 3 a 5 n=24	45,83	2,38	49,52	2,50	25,00	3,08	18,87	3,14	NO ^a	3,38	0,79	3,45
	CAPRA-S > 5 n=17	35,29	1,98	20,32	1,89	5,88	2,33	4,34	2,10	NO ^b	2,42	0,06	2,15

PS= Proporción de supervivencia en porcentaje, MR= Media Restringida en años; FP= modelo flexible paramétrico a tiempo 5 años, seleccionado con tres grados de libertad para función “spline cúbica” de tasa basal de riesgo; y dos grados de libertad en función “spline cúbica” dependiente del tiempo que considera las siguientes variables: riesgo intermedio (puntaje CAPRA-S: 3 a 5), y riesgo mayor (puntaje CAPRA-S mayor a 5); NO= no observado; ^a=último tiempo observado fue 6,25 años; ^b=último tiempo observado fue 6,61 años.

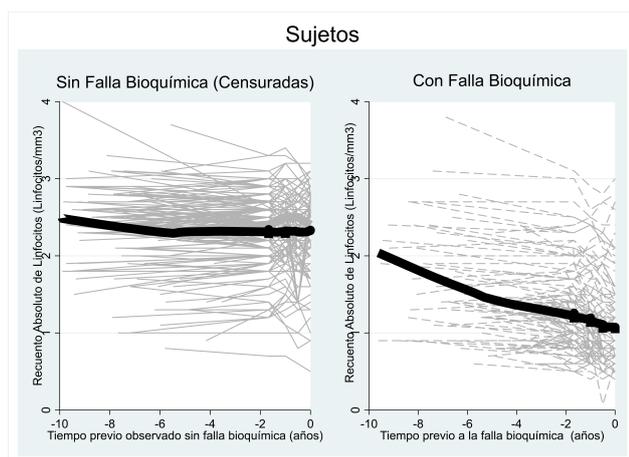


Fig. 3. Regresión ponderada localmente (línea negra) de muestras repetidas de recuentos absolutos de linfocitos a través del tiempo para sujetos sin aparición de falla bioquímica (observaciones censuradas) y con aparición de falla bioquímica, en 404 hombres tratados por prostatectomía radical para cáncer de próstata.

Discussion

La puntuación CAPRA-S ha sido validada externamente (8) y proporciona información importante sobre el riesgo de recidiva bioquímica. Utilizando los datos observados en nuestra población sobre el modelo publicado de la puntuación CAPRA-S (Hazard ratio publicados); podemos inferir que ellos presentan una adecuada validación externa con buena discriminación (C de Harrell de 0,81); lo que hace que dicha escala pueda ser empleada en la muestra estudiada.

La puntuación CAPRA-S se basa en factores pronósticos conocidos encontrados en la pieza quirúrgica y el PSA sérico prequirúrgico. Sin embargo, no todas las células neoplásicas tumorales son iguales, existe una heterogeneidad en la expresión fenotípica de estas células tumorales en un mismo sujeto. La enfermedad residual mínima es el resultado neto de estas características fenotípicas y la capacidad del sistema inmunitario para eliminarlas. Se ha informado previamente, que existen tres subtipos de enfermedad residual mínima, pacientes negativos, aquellos con solo micrometastasis en médula ósea con riesgo de recaída posterior y aquellos con células prostáticas circulantes detectadas en sangre y que tienen un alto riesgo de recaída temprana. La puntuación CAPRA-S no fue significativamente diferente entre los hombres con enfermedad residual mínima negativa y aquellos con solo micrometástasis y, por lo tanto, resulta con menor capacidad de identificar a los sujetos con riesgo de fracaso tardío. Del mismo modo, en los pacientes de alto riesgo con células prostáticas circulantes de alto riesgo, la puntuación CAPRA-S clasificó a más de un tercio de los pacientes como de bajo riesgo (16).

Estas evidencias nos llevan a proponer nuevos modelos que sumados a la puntuación CAPRA-S reduzca la incertidumbre en torno a la predicción de falla bioquímica.

Este estudio proporciona información adicional; utilizamos un valor de corte de un recuento absoluto de linfocitos de 1000 linfocitos/mm³ en sangre venosa, ya que se considera una linfocitopenia moderada. Un mes después de la cirugía, los hombres con puntajes CAPRA-S más altos, puntajes de Gleason más altos, valores de PSA sérico más altos y enfermedad más extensa tenían una frecuencia significativamente mayor de linfocitopenia, o en otras palabras, una enfermedad más agresiva o extensa se asoció con disfunción inmunológica según lo medido por el recuento absoluto de linfocitos. Así los sujetos con recuento de menor o igual a 1000/mm³ versus sujetos con recuento absoluto de linfocitos mayor a 1000/mm³ tuvieron porcentajes de supervivencia de Kaplan-Meier para la recidiva bioquímica de 30,16% versus 82,63% (Fig. 2). Asumiendo la categoría de CAPRA-S bajo riesgo (0 a 2 puntos) como categoría de riesgo basal, las categorías CAPRA-S de riesgo intermedio (puntaje 3 a 5) y de riesgo alto (puntaje mayor a 5) muestran coeficientes en modelo respectivamente de 1,76 y 2,49 indicando el incremento del riesgo de la recidiva bioquímica, al pasar de una a otra. Por otra parte, la linfocitopenia al mes de inicio seguimiento (recuento absoluto de linfocitos menor o igual a 1000) muestra ser un factor independiente de las categorías CAPRA-S con coeficiente de 1,29.

Otra cuestión no menos importante es que las categorías de riesgo de la puntuación CAPRA-S (bajo, intermedio y alto) puestas en contexto de la linfocitopenia al mes de inicio seguimiento muestra resultados en tiempos de ocurrencia de la recidiva bioquímica (media restringida de tiempo supervivencia) como así porcentajes de supervivencia libre de la recidiva bioquímica clínicamente relevantes tanto en modelo predicho (modelo flexible paramétrico) como en la realidad lo observado (supervivencia de Kaplan-Meier) (Table 3). Así por ejemplo a diez años, de seguimiento, los hombres con CAPRA-S de alto riesgo y sin linfocitopenia mostraban un tiempo medio de recidiva bioquímica de 4,88 años con porcentaje de supervivencia libre de enfermedad de 12,84% en cambio sujetos con igual categoría de CAPRA-S de alto riesgo pero con linfocitopenia al inicio de tratamiento el tiempo medio de recidiva bioquímica era de 2,15 años con porcentaje de supervivencia libre de falla bioquímica menor al 1%.

El estudio también muestra que, con el tiempo, la función inmunitaria cambia en sujetos con la recidiva bioquímica. Sujetos con recidivas bioquímicas mostraron una disminución del recuento absoluto de linfocitos aproximadamente 18 meses antes de la recidiva bioquímica, lo que sugiere que el aumento de la disfunción inmunológica está asociado con una recidiva bioquímica inminente y que estos hombres deben requerir seguimientos más frecuentes. Los resultados también implican que la función inmunológica, incluso si se determina utilizando biomarcadores sim-

ples como el recuento absoluto de linfocitos, podría ayudar en la toma de decisiones clínicas, especialmente durante el seguimiento. La combinación de puntuación CAPRA-S y linfocitopenia mejora la estratificación de riesgo de los pacientes tratados con prostatectomía radical como monoterapia, es una prueba de bajo coste y disponible en todo tipo de hospitales.

El estudio tiene limitaciones, dado que un estudio de un solo centro y los resultados deben ser validados por otros centros. Además tampoco observamos las subpoblaciones linfocitarias. No obstante, la incorporación de la función inmune, utilizando biomarcadores simples como el recuento de linfocitos, puede brindar al urólogo tratante una alerta frente a la posibilidad de recidiva bioquímica. En el hemograma hay varios parámetros que permiten evidenciar el estado inmunológico de un sujeto como son: recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, recuentos de plaquetas, así como sus combinaciones como: la razón de neutrófilos/ linfocitos (RNL), la razón de plaquetas/linfocitos (RPL) y el índice inflamatorio inmunológico sistémico (SII) que es una combinación de los tres parámetros mencionados definiéndose como: neutrófilos por recuento de plaquetas/recuento de linfocitos. El uso del RNL en el cáncer de próstata localizado ha dado resultados contradictorios como factor pronóstico, ni existe consenso sobre un valor de corte o si el RNL debe basarse en los resultados obtenidos antes o después de la cirugía (17, 18). Mientras que el SII definido como el recuento de neutrófilos por recuento de plaquetas/recuento de linfocitos se asoció con un mayor riesgo de recidiva bioquímica, pero no mejoró la precisión y el valor clínico más allá de los modelos predictivos y pronósticos actuales (19). Todas estas medidas de la función inmune tienen un denominador común, la linfocitopenia.

Se ha propuesto que la linfocitopenia periférica es una medida del equilibrio entre la respuesta inmune antitumoral y la inflamación promovida por tumor (12). La linfocitopenia periférica muestra una variabilidad biológica relativamente baja (13) constituyéndose en una medida simple de la función inmune.

Tanto el recuento de neutrófilos como el de plaquetas están sujetos a una mayor variación biológica producto de la edad, tiempo de muestreo e inflamación de otra causa. De esta manera dichos marcadores son mayores en sujetos de mayor edad y, como tal, el recuento de linfocitos puede ser un mejor marcador de los cambios en la función inmunitaria para estos sujetos (13).

Los informes de la asociación entre la función inmunitaria y el cáncer de próstata han sido limitados porque utilizan diferentes valores de corte, valores previos a la prostatectomía o posteriores a la prostatectomía, lo que dificulta las comparaciones. Usamos el recuento absoluto de linfocitos medido un mes después de la prostatectomía radical como valor de referencia, en consideración a que se ha informado que la extirpación del tumor primario mejora la

función inmunológica. De hecho se reporta que la mediana del recuento de linfocitos aumenta después de la prostatectomía, lo que sugiere una mejora en la función inmunitaria como resultado de la extirpación del tumor y, por lo tanto, implica que los valores iniciales tomados después de la cirugía pueden ser un reflejo más preciso del estado inmunitario. Junto con lo anterior se ha observado que la extirpación del tumor primario en el cáncer de próstata aumenta las células T citotóxicas, que muestran actividad contra las células del cáncer de próstata durante las primeras cuatro semanas después de la cirugía y luego disminuye en el cáncer de próstata de alto riesgo (20). Las células T reguladoras (Tregs), que causan la tolerancia inmunológica de las células cancerosas, disminuyen después de la cirugía, las disminuciones duran hasta ocho semanas y luego aumentan (21).

Lo que sugiere este estudio es que una función inmunitaria estable se asocia con un mejor resultado, y que antes del fracaso del tratamiento hay una disminución de la función inmunitaria; estos cambios dinámicos se han informado en pacientes con otros tipos de cáncer (22). Los resultados implican que la función inmunológica tiene un papel importante en el mantenimiento de la micrometástasis latente, que con el tiempo, debido a los cambios clonales en la micrometástasis y/o la disminución de la función inmunológica debido al envejecimiento, cambia la dinámica de la interacción micrometástasis-huésped (23). El resultado neto es que finaliza el período de latencia y se produce un crecimiento y diseminación de focos micro metastásicos, en otras palabras, una enfermedad biológicamente más agresiva (24). Esto implica que se pierde la regulación de la micrometástasis por parte del sistema inmunitario del huésped, lo que permite la reactivación de las células tumorales y la progresión de la enfermedad (24). Este delicado equilibrio entre los factores inmunológicos en el microambiente y la característica fenotípica de las células tumorales es dinámico y determinará el resultado del paciente (25). Las características cambian con el tiempo, las células tumorales son heterogéneas, tienen características fenotípicas muy plásticas y pueden cambiar de un estado latente/quiescente a uno de reactivación y proliferación, que se observa clínicamente como una recaída muchos años después del tratamiento curativo de un tumor primario (26).

Así, la incorporación del recuento absoluto de linfocitos con la puntuación CAPRA-S mejora la clasificación de riesgo de fracaso bioquímico, y durante el seguimiento el uso de recuento absoluto de linfocitos seriados y APE sérico total puede ser útil para detectar precozmente un fracaso de tratamiento.

Conclusiones

La puntuación CAPRA-S es un método validado externamente para estratificar el riesgo de recidiva bioquímica después de la prostatectomía radical; el estudio mostró

que el recuento absoluto de linfocitos mejora su poder de discriminación y predicción; identificando así sujetos con riesgo de recidiva bioquímica un mes después de la prostatectomía radical por cáncer de próstata. Además, durante el seguimiento, los cambios en el recuento de linfocitos se asocian con la recidiva bioquímica lo que justificaría su uso clínico. Estos resultados necesitan ser confirmados.

Acknowledgment

Los autores desean dedicar este artículo a la Sra. Ana María Palazuelos, quien durante muchos años ayudó en la redacción de los manuscritos y falleció recientemente.

Conflict of Interest

Los autores no reportan conflictos de interés.

References

- [1] Minsal: Cancer statistics 2000-2012.
- [2] Hu XH, Cammann H, Meyer HA, Jung K, Lu HB, Leva N et al. Risk prediction models for biochemical recurrence after radical prostatectomy using PSA and Gleason score. *Asian J Androl* 2014.
- [3] Moul JW. PSA only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1632-1642.
- [4] Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000; 164: 101-105.*
- [5] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-479.
- [6] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastasis and improves survival: long term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956-962.
- [7] Cooperberg MR, Hilton JE, Carroll PR. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer* 2011; 117: 5039-5046.**
- [8] Punnen S, Freedland SJ, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ et al. Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict recurrence and mortality after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014; 65: 1171-1177.
- [9] Moreno JG, Croce CM, Fischer R, Monne M, Vihko P, Mulholland G et al. Detection of hematogenous micrometastasis in patients with prostate cancer. *Cancer* 1992; 52: 6110-6112.
- [10] Santos MF, Mannam VKR, Craft BS, Punecky LV, Sheehan NT, Lewis RE et al. Comparative analysis of innate immune system function in metastatic breast, colorectal and prostate cancer patients with circulating tumor cells. *Exp Mol Pathol* 2014; 96: 367-374.
- [11] Yasui K, Shida D, Nakamura Y, Ahiko Y, Tsukamoto S, Kanemitsu Y. Postoperative, but not preoperative, inflammatory based prognostic markers are prognostic factors in stage III colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2021; 124: 933-941.*
- [12] Kozak MM, von Eyben R, Pai JS, Anderson EM, Welton ML, Shelton AA et al. The prognostic significance of pretreatment hematologic parameters in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 405-412.
- [13] Coskun A, Carobene A, Kilercik M, Serteser M, Sandberg S, Aarsand AK et al. (European Biological Variation Study Group of the EFLM Working Group on Biological Variation). Within subject and between subject biological variation estimates of 21 hematological parameters in 30 healthy subjects. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1309-1318.
- [14] Harrell FE, Jr. *Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer-Verlag; 2001.
- [15] Lambert PC, Royston P. Further Development of Flexible Parametric Models for Survival Analysis. *The Stata Journal*. 2009;9(2):265-90.
- [16] Murray NP, Aedo S, Fuentealaba C, Reyes E, Salazar A, Guzman E, et al. The CAPRA-S score versus subtypes of minimal residual disease to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *Ecancer* 2020; 14: 1063.**
- [17] Bravi CA, Rosiello G, Fallara G, Vertosick E, Tin A, Sjoberg D et al. Predictive value of pre-operative neutrophil to lymphocyte ratio in localized prostate cancer: results from a surgical series at a high volumen institution. *Minerva Urol Nefrol* 2020.*
- [18] Lu Y, Huang HH, Lau WKO. Evaluation of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator in a Singapore cohort of patients with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy. *World J Urol* 2020; 38: 103-109.*
- [19] Rajwa P, Schuettfort VM, D'Andrea D, Quhal F, Mori K, Katayama S et al. Impact of systemic immune inflammation index on oncologic outcomes in patients treated with radical prostatectomy for clinically non-metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2021; S1078-1439(21)00208-8.
- [20] Si T, Guo Z, Hao X. Immunologic response to primary cryoablation of high risk prostate cancer. *Cryobiology* 2008; 57: 66-71.
- [21] Brusa D, Carletto S, Cucchiarete G, Gontero P, Greco A, Simone M et al. Prostatectomy restores the maturation competence of blood dendritic cell precursors and reverses the abnormal expression of regulatory T lymphocytes. *Prostate* 2011; 71: 344-352.
- [22] Watanabe J, Saito M, Horimoto Y, Nakamoto S. A maintained absolute lymphocyte count predicts the overall survival benefit from eribulin therapy, including eribulin re-administration, in HER-2 negative advanced breast cancer: a single institutional experience. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 181: 211-2020.
- [23] De Angulo A, Faris R, Cavazos D, Jolly C, Daniel B, DeGraffenried L. Age related alterations in T-lymphocytes modulate key pathways in prostate tumorigenesis. *Prostate* 2013; 73: 855-864.
- [24] van der Toom EE, Verdone JE, Pienta KJ. Disseminated tumor cells and dormancy in prostate cancer. *Curr Opin Biotechnol* 2016; 40: 9-15.
- [25] Shiao SL, Chu GC, Chung LWK. Regulation of prostate cancer progression by the tumor microenvironment. *Cancer Lett* 2016; 380: 340-348.
- [26] Morrissey C, Vessella RL, Lange PH, Lam HM. The biology and clinical implications of prostate cancer dormancy and metastasis. *J Molec Med* 2016; 94: 259-265.