

Líneas de investigación clínica en el tratamiento del cáncer de próstata

Carlos González Merino, Marta Viana Aragonés, José Miguel Rodellar Sanz, Víctor Albarrán Fernández, Teresa Alonso Gordo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Palabras clave:

Cáncer de próstata.
Tratamiento hormonal.
Tratamiento con radioligandos.
Inmunoterapia.
Tratamiento dirigido a dianas moleculares.

Resumen

El cáncer de próstata es la neoplasia sólida maligna más frecuente en el varón. Pese al gran avance de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, sigue suponiendo una importante causa de mortalidad. El foco de la investigación clínica actual se encuentra en el tratamiento antiandrogénico con nuevas generaciones de terapias hormonales, así como escenarios clínicos donde son activos; el posicionamiento del tratamiento con radioligandos, especialmente del 177Lu-PSMA-617; el papel de la inmunoterapia, especialmente derivado de la combinación de inhibidores del *checkpoint* inmune a otros agentes y de nuevas terapias encaminadas a potenciar la respuesta inmune adaptativa; y de la terapia dirigida a dianas moleculares, algunas ya consolidadas como los inhibidores de PARP y otras en fases de desarrollo más temprano, pero con un importante potencial terapéutico. Todo ello está permitiendo incrementar las opciones terapéuticas de estos pacientes, aunque todavía es necesario promocionar la investigación en biomarcadores de respuesta y nuevas dianas terapéuticas, así como en la optimización de la selección de la mejor secuencia de tratamiento.

Keywords:

Prostate cancer.
Hormonal therapy.
Radioligand therapy.
Immunotherapy.
Targeted therapy.

Abstract

Prostate cancer stands as the most prevalent malignant solid neoplasm affecting males. Despite substantial advancements in diagnostic and therapeutic techniques, it remains a significant contributor to mortality. Current clinical research is centred around four pillars. Firstly, the intensification of antiandrogen treatment and the development of new hormonal therapies. Secondly, there is a focus on the strategic use of radioligands, particularly 177Lu-PSMA-617. Immunotherapy is also a key area of investigation, particularly the conjunction of immune checkpoint inhibitors and other agents aimed at enhancing adaptive immune response. Additionally, targeted therapy plays a pivotal role, with some, such as PARP inhibitors, already well-established, and others in preclinical development demonstrating substantial therapeutic potential. These advancements are broadening the therapeutic landscape for patients, although there is a pressing need to identify response biomarkers and novel therapeutic targets, and to optimize the selection of the most effective treatment sequence.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

González Merino C, Viana Aragonés M, Rodellar Sanz JM, Albarrán Fernández V, Alonso Gordo T. Líneas de investigación clínica en el tratamiento del cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(6):310-325

DOI: 10.20960/revcancer.00051

Correspondencia:

Carlos González Merino. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. M-607, 9, 100. 28034 Madrid
e-mail: cglezmerino@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia sólida maligna más frecuente en el varón. Pese a los importantes avances en materia de diagnóstico y tratamiento que ha vivido la patología en las últimas dos décadas, continúa suponiendo una importante causa de mortalidad, habiendo causado unas 5889 muertes en España en 2022 (1). Con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes, se está llevando a cabo un gran esfuerzo de investigación en el tratamiento del CP, tanto desde fases preclínicas como en fases poscomercialización. Las principales líneas de investigación en este campo son la optimización del tratamiento hormonal, la terapia con radioligandos, la inmunoterapia y la terapia dirigida a dianas moleculares. Esta revisión pretende ofrecer una mirada hacia el futuro desde el momento presente, repasando las terapias actualmente en desarrollo que, potencialmente, supondrán un beneficio en supervivencia a los pacientes con CP.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El tratamiento hormonal, que consiste en la terapia de privación androgénica (TPA) e inhibidores de la vía de señalización del receptor de andrógeno (ISRA), junto a la quimioterapia (QT) basada en taxanos, constituyen los pilares del tratamiento del CP (2). Las principales líneas de investigación referentes al tratamiento hormonal se centran en el tratamiento perioperatorio del CP, el tratamiento de la recidiva bioquímica (RB) de alto riesgo del CP localizado/localmente avanzado, en el escenario hormono-sensible metastásico (CPHSm) y en el escenario resistente a la castración metastásico (CPRCm).

Tratamiento perioperatorio del cáncer de próstata no metastásico

El tratamiento hormonal del CP localizado depende principalmente de la estratificación del riesgo de los pacientes. Para los pacientes de riesgo intermedio, aquellos T2b y/o Gleason 7 y/o PSA 10-20 ng/ml, se contempla tanto la vigilancia activa como el tratamiento radical con RT + TPA 4-6 meses o la prostatectomía radical (PR), en función del escenario clínico. En cambio, en pacientes de alto riesgo, considerados como tal por ser \geq T3a, contar con un Gleason 8-10 o un PSA $>$ 20 ng/ml, o en los localmente avanzados, el tratamiento estándar (TE) es la radioterapia (RT) + TPA 2-3 años o la PR. Por el momento, no se dispone de datos sobre el tratamiento hormonal perioperatorio en caso de realizarse PR (3).

Pese al beneficio demostrado de la combinación de ISRA con TPA en el escenario metastásico, no se disponía de datos acerca de su utilidad en el tratamiento perioperatorio del CP no metastásico, especialmente en el subgrupo de pacientes de alto riesgo de recidiva local o a distancia, lo cual es especialmente relevante dada la escasez de opciones terapéuticas tras demostrarse la ausencia de beneficio en términos de supervivencia de la adición de docetaxel en este contexto (4). La publicación de los resultados de un metaanálisis de dos ensayos clínicos (EECC) de la plataforma STAMPEDE ha cambiado el paradigma del tratamiento perioperatorio de pacientes con CP de muy alto riesgo, considerados como tal por ser N+ o N- pero contar con al menos dos de los siguientes: T3-T4, Gleason 8-10 o PSA \geq 40 ng/ml. Dicho metaanálisis comparaba los resultados en términos de supervivencia libre de metástasis (SLM) de la asociación de acetato de abiraterona + prednisona (APP) con enzalutamida o sin ella al TE (RT + TPA perioperatoria durante 3 años) frente a TE aislado. El estudio fue positivo para su objetivo primario, con una tasa de SLM a los 6 años del 82 % vs. 69 % a favor del grupo de combinación. Además, el estudio fue positivo para todos sus objetivos secundarios, destacando la superioridad en términos de supervivencia global (SG) de la combinación, con una tasa de SG a los 6 años de 86 % frente al 77 % (5). Por este motivo, en el documento de actualización de las guías ESMO sobre tratamiento del cáncer de próstata, se recoge la indicación de la asociación de AAP durante 2 años al tratamiento en pauta prolongada con TPA perioperatoria en pacientes con CP de muy alto riesgo que vayan a recibir RT radical (6).

Actualmente se encuentran en marcha estudios que pretenden posicionar otros ISRA en el escenario perioperatorio; destacan el ensayo fase III ATLAS (NCT02531516), con apalutamida junto a TE en pacientes de alto riesgo que van a recibir RT, y el estudio PROTEUS, con apalutamida en pacientes que van a someterse a PR.

Recidiva bioquímica de alto riesgo tras tratamiento radical

En los primeros 10 años tras el tratamiento radical del CP, en torno al 20-50 % de los pacientes presentan RB, caracterizada por elevación del PSA sin lesiones evidenciables en los estudios radiológicos. Según los criterios de Phoenix, se define la RB post-RT como un aumento del PSA \geq 2 ng/ml por encima del *nadir* alcanzado, y RB post-PR como \geq 2 valores de PSA \geq 0,2 ng/ml (7). El tratamiento de la RB post-RT no está claramente establecido y existen numerosas opciones terapéuticas en este escenario, desde la vigilancia activa, el tratamiento radical o el tratamiento con TPA demorado, hasta la participación en EECC (3,7). Con respecto al tratamiento de la RB, post-PR, el TE se conside-

ra RT de rescate en el lecho quirúrgico con o sin extensión a ganglios linfáticos pélvicos junto a tratamiento con TPA intermitente durante 6-24 meses o bicalutamida durante 2 años, habiéndose demostrado beneficio en términos de SG únicamente para el tratamiento con bicalutamida (3,7). En relación con lo expuesto anteriormente, se han publicado los resultados iniciales del estudio RADICALS-HD (ISRCTN40814031), que demuestran superioridad en términos de SLM para el tratamiento de la RB post-PR con RT local + TPA durante 24 meses vs 6 meses, sin impacto en SG, aunque las guías ESMO no se han actualizado al respecto (8).

Pese al beneficio ampliamente demostrado en el escenario metastásico, actualmente no existe indicación para el tratamiento con ISRA de 2.ª generación en este contexto, por lo que una línea de investigación de gran relevancia en los últimos años consistía en posicionar dicho tratamiento en el escenario de la RB, especialmente en pacientes de alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica. Aunque la definición no está claramente establecida, se considera RB de "alto riesgo" aquellos casos que cuentan con un tiempo de duplicación de PSA < 10-12 meses, Gleason ≥ 8 o un intervalo de RB < 18 meses (9). En este sentido, se ha llevado a cabo el estudio EMBARCK, un ensayo fase III que aleatorizaba 1:1 a pacientes con RB de alto riesgo, definido como tal por tener un tiempo de duplicación de PSA < 9 meses, a recibir enzalutamida + TPA, TPA en monoterapia o enzalutamida en monoterapia. El estudio ha resultado positivo para su objetivo primario de SLM, con tasas de 87,3 %, 71,4 % y 80 % a los 5 años, respectivamente, obteniéndose diferencias significativas para la combinación y para enzalutamida aislada en su comparación con TPA (HR 0,42 %, $p < 0,001$; y HR 0,63 %, $p = 0,005$, respectivamente), sin diferencias sustanciales en cuanto a su perfil de seguridad (10). En base a este estudio, la *US Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizado el tratamiento con enzalutamida asociado o no a TPA en este contexto, sin haberse concedido por el momento esta aprobación por las agencias reguladoras europea y española.

Cáncer de próstata hormono-sensible metastásico

Basándose en los resultados favorables en términos de SG de los estudios CHAARTED para la combinación de TPA con docetaxel en pacientes con enfermedad de alto volumen, y de los estudios LATITUDE, TITAN y ENZAMET/ARCHES para su combinación con AAP, apalutamida y enzalutamida, respectivamente (2), las guías ESMO recomendaron el tratamiento combinado de TPA con ISRA o docetaxel en la primera línea del CPHSm, relegando el tratamiento con TPA en monoterapia para pacientes *unfit* para dichos fármacos (3).

En base al beneficio de docetaxel y los ISRA en el escenario del CPHSm, con el objetivo de posponer lo máximo posible el inicio de la fase de resistencia a la castración, se han evaluado nuevas hipótesis sobre el papel de la combinación de docetaxel + ISRA + TPA (tratamiento conocido como "tripleto") en dos EECC aleatorizados fase III. El estudio ARASENS investigó la combinación de darolutamida + docetaxel + TPA en comparación con docetaxel + TPA en la primera línea del tratamiento del CPHSm, tanto sincrónico (86 %) como metacrónico (14 %), y demostró aumento de SG con una reducción del riesgo de muerte del 32,5 % con diferencias estadísticamente significativas para todos sus objetivos secundarios a favor del tripleto y con un perfil de seguridad similar al del doblete (11). En un análisis *post-hoc* de dicho estudio, se estratificó a la población en función del volumen de la enfermedad según los criterios CHAARTED y se demostró un beneficio en SG en el subgrupo de alto volumen, pero sin demostrarse dicho beneficio en el subgrupo de bajo volumen, en probable relación al pequeño tamaño muestral. Algo similar ocurrió en la estratificación en función de la presencia de un CPHSm sincrónico o metacrónico, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en términos de SG únicamente en el primer grupo (12). Por su lado, el estudio PEA-CE-1 planteó el tripleto con AAP + docetaxel + TPA en 710 pacientes con CPHSm *de novo* no pretratados, demostrándose un incremento en SG del 25 % a favor del tripleto en su comparación con docetaxel + TPA, especialmente en pacientes con enfermedad de alto volumen, con un incremento de SG de 1,6 años; sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de bajo volumen (13). A la vista de estos resultados, en el documento de actualización de las guías ESMO, se recomienda el tratamiento de entrada con tripletes de AAP/darolutamida + docetaxel + TPA a pacientes con CPHSm *de novo* y con enfermedad de alto volumen (6). La tabla I recoge los principales ensayos clínicos que han configurado el tratamiento actual de primera línea del CPHSm.

Sin embargo, con resultados cerca de la significación estadística, queda por determinar el beneficio de los tripletes en subgrupos de pacientes con CPHSm con presentación metacrónica y/o con alta carga tumoral que no cumplan los criterios de alto volumen CHAARTED. De acuerdo con esto, algunos autores aconsejan individualizar el tratamiento y recomiendan valorar el tratamiento con tripletes en pacientes con CPHSm jóvenes con buen estado general y *fit* para docetaxel, y en pacientes de especial alto riesgo (histologías aberrantes, tumores con baja producción de PSA o tumores con mutaciones en TP53 o en genes implicados en el ciclo celular) (14).

Tabla I. Principales ensayos clínicos fase III sobre terapia hormonal en el CPHSm

Ensayo clínico	CHAARTED	LATITUDE	TITAN	ARCHES	ENZAMET	ARASENS	PEACE-1
Tratamiento	Docetaxel + TDA	AAP + TDA	Apalutamida + TDA	Apalutamida + TDA	Enzalutamida + TDA	Darolutamida + docetaxel + TDA ± RT	AAP + docetaxel + TDA
Control	TDA	TDA	TDA	Placebo + TDA	TDA	Docetaxel + TDA ± RT	Docetaxel + TDA
Seguimiento (meses)	53,7	51,8	44	44,6	68	34,7	45,6
n alto volumen (%)	513 (65)	955 (80)	660 (62)	727 (62)	602 (52)	1005 (77)	456 (65)
n bajo volumen (%)	277 (35)	243 (20)	392 (38)	423 (38)	523 (48)	300 (23)	254 (35)
SG en rama experimental de alto volumen (mediana en meses)	51,2	49,7	NA	45,9	55 %*	NA	61
SG en rama control de alto volumen (mediana en meses)	34,4	33,3	38,7	NA	51 %*	42,4	42
HR	0,63	0,62	0,70	0,66	0,79	0,69	0,72
SG en rama experimental de bajo volumen (mediana en meses)	63,5	NA	NA	NA	73 %*	NA	NA
SG en rama control de bajo volumen (mediana en meses)	NA	NA	NA	NA	57 %*	NA	NA
HR (IC 95 %)	1,04 (0,70-1,55)	0,72 (0,47-1,10)	0,53 (0,35-0,79)	0,66 (0,43-1,03)	0,54 (0,39-0,74)	0,83 (0,50-1,38)	0,68 (0,41-1,13)

TDA: terapia de privación androgénica; AAP: acetato de abiraterona + prednisona; RT: radioterapia; NA: no alcanzado.
*Estos valores corresponden a la tasa de supervivencia global a los 5 años.

Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico

Pese a la respuesta inicial de la TPA en el CPHSm, la gran mayoría de los pacientes acabarán desarrollando resistencia a dicho bloqueo hormonal y progresión tumoral tras una mediana de 20 meses (15), considerándose en ese punto como CPRCm. Pese a entenderse como “resistente a la castración” al progresar bajo bloqueo hormonal, Robinson y cols., en un estudio en el que llevaron a cabo se-

cuenciación del transcriptoma y el exoma de 150 pacientes con CPRCm, demostraron que un 71,3 % de los casos contaban con mutaciones en la vía de señalización del receptor de andrógeno (RA), siendo estas las mutaciones oncogénicas más frecuentemente halladas, lo que sugiere que el CPRCm se mantiene dependiente de dicha señalización (16). EN la actualidad, existen dos ISRA aprobados para el tratamiento de primera línea del CPRCm: AAP, de acuerdo con el beneficio en términos de SLP y SG demostrada en los ensayos fase III COU-AA-301 y COU-AA-302,

y enzalutamida, en base al beneficio confirmado en los estudios fase III AFFIRM y PREVAIL (2). Estos ISRA están especialmente indicados en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos no pretratados con QT (3).

Sin embargo, pese a las buenas respuestas iniciales a la terapia hormonal de primera y segunda generación, con rápidos descensos iniciales de PSA, las células tumorales son capaces desarrollar mecanismos de evasión que les permiten mantener su desarrollo incluso en ese contexto (15). Los principales mecanismos de resistencia a los tratamientos antiandrogénicos se muestran en la figura 1.

Modificaciones estructurales del RA

En este grupo se incluyen las amplificaciones, las mutaciones y las variantes del *splicing* del RA.

Con respecto a las amplificaciones, están presentes en el 30 % de los pacientes con CPRCm y prácticamente son inexistentes en pacientes con CPHS. La sobreexpresión del RA en pacientes con CPRCm aumenta la sensibilidad de las células tumorales a un entorno pobre en andrógenos, lo que permite su desarrollo incluso bajo esa circunstancia (15).

Las mutaciones puntuales, especialmente en el dominio de unión a ligando, están presentes en el 15-20 % de los casos. Algunas de ellas, como la AR F876L, confieren resistencia específica a enzalutamida, mientras que la mutación doble F877L y T878A transforma la enzalutamida en un agonista del RA (15).

Por último, las variantes de *splicing* del RA (RA-VS) son formas fragmentadas del RA que carecen de dominio de unión al ligando, pero mantienen el dominio de unión a ADN, lo cual confiere resistencia a los IRSA de 2ª generación y permite su activación constitutiva. Se han descrito 22 variantes de *splicing* del RA; la mejor caracterizada es la AR-V7 (15).

Complejos coreguladores

Existen en torno a 150 moléculas coreguladoras que participan en la transcripción del RA. La potenciación de coactivadores o la represión de coinhibidores pueden facilitar la resistencia a antiandrogénicos (15).

Regulación postranscripcional

Existen diversos mecanismos postranscripcionales que pueden potenciar la vía de señalización del RA; los princi-

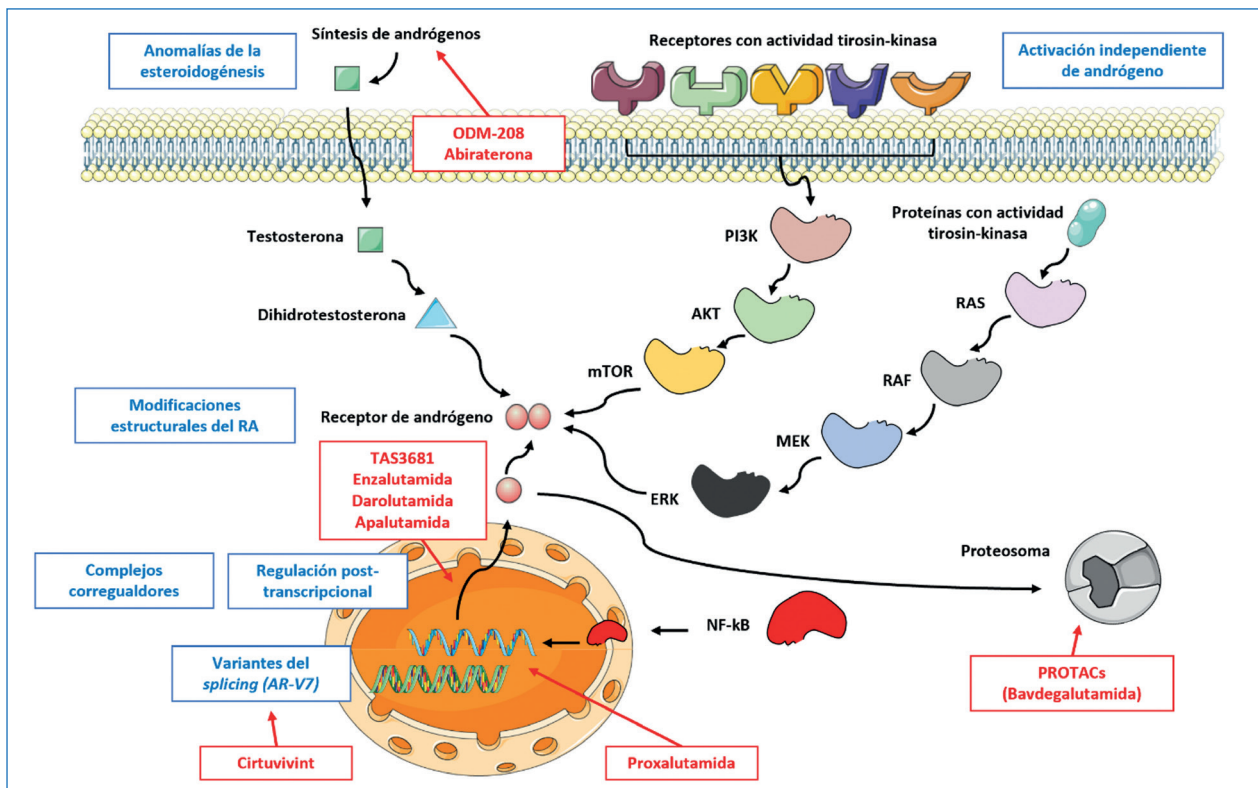


Fig. 1. Mecanismos de resistencia a andrógenos y dianas de ISRA de segunda generación y nuevas terapias hormonales.

pales son la acetilación, metilación, fosforilación, SUMOilación y la ubiquitinación. Un ejemplo es la acetilación mediada por la *arrest-defect-1 protein* (ARD1), que estimula la translocación nuclear del RA y la expresión de diversos genes relacionados con tumorigénesis (15).

Anomalías de la esteroidogénesis

Se ha demostrado en modelos de CPRC la existencia de altos niveles intratumorales de andrógenos pese al uso de TPA, lo cual apoya la capacidad de las células tumorales prostáticas de producir andrógenos; de hecho, se ha demostrado la sobreexpresión de enzimas responsables de la androgénesis tanto en las células tumorales del primario prostático como en sus depósitos secundarios (15).

Activación independiente de andrógeno

Pese a su especial dependencia en la vía de señalización del receptor de andrógeno, el crecimiento de las células tumorales prostáticas también depende de otras vías.

Casi todos los CPRCm muestran pérdida de *PTEN*, un gen supresor de tumores que inhibe la vía PI3K/AKT/mTOR. Esta vía, dependiente de activación por receptores con actividad tirosina-cinasa, se muestra sobreactivada en dichos pacientes y favorece la inducción de la fase de resistencia a la castración (15).

Otra vía de crecimiento celular independiente de andrógeno es la vía de las MAPK, activada por proteínas con actividad tirosina-cinasa como las cinasas Src, aunque la utilidad de inhibidores dirigidos a dichas proteínas no ha demostrado beneficio en EECC (15).

Por otro lado, el factor de transcripción NF-κB también se ha visto asociado con desarrollo tumoral independiente de andrógeno, y, de hecho, la inhibición de la vía de NF-κB podría tener un papel en la resensibilización al tratamiento con ISRA (15).

En base a estos mecanismos de resistencia, múltiples terapias novedosas encaminadas a sortearlos se encuentran en desarrollo (Fig. 1).

TAS3681

TAS3681 es un antagonista del RA de 3.^a generación con actividad antiandrogénica incluso en pacientes con mutaciones del RA y AR-V7+, con eficacia demostrada en modelos de CPRCm RA-VS+ resistentes a enzalutamida (17).

Actualmente está en marcha un EECC fase I que investiga la eficacia y tolerabilidad de dicho fármaco en pacientes con CPRCm (NCT02566772).

ODM-208 (MK5684)

ODM-208 es un inhibidor de CYP11A1 capaz de inhibir la síntesis de todas las hormonas esteroideas y sus precursores y, por tanto, de impedir la activación de la vía de señalización del andrógeno. Tras demostrar en fases precoces su eficacia en el bloqueo hormonal y su actividad antitumoral, con 4 respuestas parciales entre los 17 pacientes expuestos (15), actualmente se encuentra en marcha la fase II de escalada de dosis del estudio CYPIDES (NCT03436485) y el estudio fase III OMAHA 1.

Proxalutamida (GT0918)

Proxalutamida es un IRSA que inhibe la transcripción génica mediada por el RA tanto en su forma silvestre como en su forma mutada. En un ensayo fase I/II (NCT02826772), proxalutamida mostró actividad antitumoral y respuestas bioquímicas con un buen perfil de seguridad, por lo que es un agente prometedor en el escenario de las terapias novedosas del CPRCm (18).

Cirtuvivint (SM08502)

Cirtuvivint es un inhibidor ATP-competitivo de las cinasas CLK/DYRK, implicadas en la eficiencia y especificidad del *splicing* alternativo vía fosforilación de los factores de *splicing*, que a su vez influyen en la selección de las zonas de *splicing* a través de pre-mRNA. En modelos preclínicos, cirtuvivint demostró capacidad para producir modificaciones de los eventos de *splicing* alternativo, sobre todo en aquellos relacionados con promoción de la supervivencia celular en células tumorales, incluyendo el desarrollo de AR-V7 en pacientes con CPRCm, lo que trajo una inhibición del crecimiento tumoral en ≥ 50 % de los modelos tumorales utilizados (19). En la actualidad se encuentra en marcha un estudio fase I que evalúa la seguridad y la eficacia antitumoral de cirtuvivint en combinación con QT o terapia hormonal en pacientes con CPRCm y otras estirpes tumorales (NCT05084859).

Masofaniten (EPI-7386)

Masofaniten es una molécula capaz de inhibir al RA uniéndose a su dominio N-terminal de unión al ADN, consiguiendo mantenerse eficaz contra RA-VS y RA mutantes. En modelos preclínicos en combinación con enzalutamida

da, EPI-7386 demostró actividad antitumoral y una potenciación del bloqueo androgénico (15), por lo que en la actualidad se encuentra en marcha un ensayo fase I/II para evaluar la actividad antitumoral de la combinación de masofaniten + enzalutamida frente a enzalutamida en monoterapia en pacientes con CPRCm (NCT05075577).

Proteolysis-Targeting Chimeras (PROTAC)

Los PROTAC son moléculas que conforman estructuras triméricas junto a su ligando y a una E3 ubiquitina ligasa, favoreciendo la ubiquitinación del ligando y llevando a su proteólisis (15). AR-110, también llamado bavdegalutamida, es un PROTAC cuyo ligando es el RA, tanto en su forma silvestre como mutante. Resultados preliminares del ensayo fase II ARDENT (NCT0388861), en el que se incluyen pacientes con CPRCm pretratados con IRSA ± QT, se presentaron en ASCO GU 2022 y demostraron actividad antitumoral con mayores respuestas bioquímicas y radiológicas en pacientes con las mutaciones AR T878 y H875 (20).

Terapia androgénica bipolar (TAB)

Niveles supraterapéuticos de testosterona han demostrado ser capaces de inhibir el crecimiento celular en células de CPRCm. La intención de la TAB es suprimir la capacidad de las células tumorales de adaptarse a niveles bajos de andrógenos al alternar ciclos de altos niveles de testosterona con ciclos de niveles suprimidos de esta (15). En el estudio TRANSFORMER, que incluía a pacientes con CPRCm pretratados con AAP, se comparaban los resultados en términos de SLP de TAB y enzalutamida, sin demostrarse superioridad del primero, pero sí mejorando la magnitud y la duración de la respuesta a enzalutamida en pretratados con AAP, lo que sugiere un efecto sensibilizante de TAB a la secuenciación de ISRA (21).

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON RADIOLIGANDOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

La terapia con radionúclidos se basa en la utilización de moléculas emisoras de energía dirigidas específicamente a las células tumorales y al microentorno circundante. Algunos ejemplos son el lutecio-177 (Lu-177), que emite radiación beta, y el actinio-225 (Ac-225) o el radio-223, que emiten radiación alfa (22). Dichos radionúclidos se ligan a antígenos específicos que se sobreexpresan en células tumorales; el más relevante es el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA): PSMA 617 y PSMA-I&T.

Actualmente existen varios EECC en marcha que están explorando el papel de la terapia con radioligandos en el CP. Asimismo, se encuentran en investigación diferentes radioisótopos, como el torio-227 o el terbio-161, si bien el Lu-177 y el Ac-225 siguen siendo los más relevantes (22).

El ensayo VISION permitió la aprobación por parte de la FDA y la *European Medicines Agency* (EMA) del 177Lu-PSMA-617 para el tratamiento de pacientes con CPRCm PSMA-positivo que hubieran progresado a TE con ISRA y QT basada en taxanos. Fue un estudio fase III que aleatorizó a 831 pacientes en una proporción 2:1 a recibir TE (excluyendo QT, inmunoterapia o radio-223) con o sin la asociación de 177Lu-PSMA-617. Los objetivos coprimarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) y la SG (23). El estudio fue positivo para sus objetivos primarios, con un beneficio significativo en SLPr y SG en la rama de combinación. Sus principales limitaciones fueron que el brazo de control no permitía tratamiento con QT y la elevada tasa de abandono en dicho grupo (2).

Pese a dichos resultados, todavía quedan varias cuestiones por resolver, como la dosis y el calendario de las infusiones de 177Lu-PSMA-617, el papel de los biomarcadores predictivos de respuesta y el perfil de seguridad a largo plazo. Asimismo, se desconoce el papel del 177Lu-PSMA-617 en líneas más tempranas o en los escenarios de CPHSm o no metastásico. En este sentido, se encuentran en desarrollo estudios encaminados a posicionar mejor a la terapia con radionúclidos en el panorama del tratamiento del cáncer de próstata.

En el escenario resistente a la castración, destacan dos estudios en desarrollo. El ensayo TheraP es un estudio fase II en el que se asignaba aleatoriamente a 200 pacientes con CPRCm y tratamiento previo con docetaxel a recibir 177Lu-PSMA-617 o cabazitaxel. La tasa de respuesta bioquímica, definida por una reducción de PSA de más del 50 % con respecto a su valor basal, fue mayor en el grupo de 177Lu-PSMA-617. Asimismo, la SLPr favoreció al grupo 177Lu-PSMA-617, sin obtenerse diferencias en términos de SG, si bien hubo posibles factores de confusión que dificultaban su interpretación, como la alta tasa de *cross-over* o la retirada post-aleatorización de la cohorte de cabazitaxel, entre otros (24). En segundo lugar, el ensayo PSMAfore (NCT04689828) es un estudio fase III en el que se aleatorizaban 450 pacientes con CPRCm y al menos una lesión PSMA-positiva, sin tratamiento previo con taxanos y tras fracaso del tratamiento con ISRA, a recibir 177Lu-PSMA-617 o tratamiento secuencial con un segundo ISRA, en función del recibido previamente. Este estudio alcanzó su objetivo primario de SLPr, sin conseguirse diferencias significativas en términos de SG (25).

Con la intención de posicionar al ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en el escenario del CPHSm, se encuentra en desarrollo el estudio PSMAddition (NCT04720157), un ensayo fase III que aleatoriza a 1126 pacientes con CPHSm en una proporción 1:1 a recibir ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 junto a ISRA y TPA o el TE aislado, con el objetivo primario de SLPr.

Por otro lado, existen incluso estudios en marcha sobre el papel de estos radionúclidos en el escenario localizado o localmente avanzado del cáncer de próstata. El estudio fase I/II LuTectomy (NCT04430192) incluye a 20 pacientes y explora el papel del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 como tratamiento perioperatorio en el escenario localizado y localmente avanzado de alto riesgo. Su objetivo es evaluar la dosimetría, la seguridad y el posible beneficio de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 antes de la PR y la disección de los ganglios linfáticos pélvicos.

En último lugar, existen líneas de investigación activas centradas en el potencial efecto sinérgico del ¹⁷⁷Lu-PSMA-61 en su combinación con otras terapias eficaces en CP. Su papel en la potenciación de la inmunogenicidad y la capacidad radiosensibilizadora de los iPARP en su combinación con ¹⁷⁷Lu-PSMA-61 se exploran en los próximos apartados.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

La inmunoterapia, basada en la estimulación suprafisiológica de la respuesta antitumoral inmune, ha surgido en la última década como una opción de tratamiento para muchas neoplasias malignas avanzadas, en particular gracias al desarrollo de inhibidores de *checkpoint* inmune (ICI). Sin embargo, los beneficios de la inmunoterapia son limitados en el CP por ser un tumor inmunológicamente "frío", caracterizado por la exclusión de células T, una baja carga de neoantígenos y un microambiente relativamente inmunosupresor, rico en células supresoras derivadas de mieloides (CSDM), que cuentan con una potente actividad inmunosupresora y un papel potencial en la resistencia endocrina del cáncer de próstata mediante la secreción de IL-23, entre otras interleucinas (26).

Por ello, aunque en el CP avanzado se han identificado biomarcadores predictores de respuesta a inmunoterapia, como deficiencia de proteínas reparadoras del ADN (dMMR), CDK12 y AR-V7, la inmensa mayoría de los cánceres de próstata siguen siendo intrínsecamente inmunorresistentes, como demuestran las bajas tasas de respuesta a agentes anti-PD(L)1. De tal forma, el panorama de investigación actual se centra en buscar estrategias para sortear dicha resistencia a la inmunoterapia.

Inhibidores de *checkpoint* en monoterapia

Los anti-CTLA4 (proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos), en concreto el ipilimumab, se han estudiado en dos ensayos fase III en pacientes con CPRCm. No han demostrado aumento de SG, pero sí mayor tasa de respuesta del PSA frente a placebo y mayor supervivencia libre de progresión, lo cual sugiere cierta actividad antitumoral.

De igual forma, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1/PD-L1 no han tenido resultados alentadores (27). Pembrolizumab se estudió en los ensayos fase Ib KEYNOTE-028 y fase II KEYNOTE-199 en monoterapia en pacientes con CPRCm y mostró respuestas antitumorales pobres (27).

Inhibidores de *checkpoint* en combinación

CheckMate-650 es un estudio fase II que evalúa la asociación de nivolumab e ipilimumab en pacientes con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos que han progresado a la nueva terapia hormonal en dos cohortes (con o sin QT previa). En la cohorte sin QT, el doblete alcanzó una tasa de respuesta objetiva del 25 % y una mediana de SG de 19 meses, y en la cohorte expuesta a QT, del 10 % y 15,2 meses, respectivamente (28).

En el estudio aleatorizado fase II CCTG IND 232 (NCT02788773) en curso se está evaluando el papel de la combinación de durvalumab e ipilimumab frente a durvalumab en monoterapia en pacientes con CPRCm tras la progresión a ISRA, obteniendo una tasa de respuesta objetiva con el doblete del 16 % frente al 0 % con durvalumab en monoterapia (29).

Antagonistas de los receptores de andrógenos e inhibidores de *checkpoint*

Esta combinación se está investigando en varios EECC. El estudio IMbassador250, que incluyó pacientes con CPRCm que habían progresado a AAP y docetaxel, aleatorizaba a los pacientes a recibir enzalutamida con o sin atezolizumab. El estudio se cerró prematuramente por futilidad (30).

Por otro lado, el ensayo multicéntrico fase II KEYNOTE-199, que planteó la asociación de pembrolizumab a enzalutamida en pacientes con CPRCm refractarios a enzalutamida, obtuvo en las cohortes con enfermedad medible y alta carga ósea una tasa de control de la enfermedad del 51 % y una tasa de respuesta del 12 % (31), por lo que se encuentra en marcha el estudio fase III KEYNOTE-641

(NCT03834493) que evalúa dicha combinación (27). Asimismo, este planteamiento se llevó al escenario del CPHSm por medio del estudio fase III KEYNOTE-911 (NCT04191096) (32); sin embargo, el ensayo ha frenado su reclutamiento por ausencia de beneficio de SLPr y SG en un análisis intermedio.

Quimioterapia e inhibidores de *checkpoint*

KEYNOTE-365 (NCT02861573) es un estudio multicohorte fase Ib/II en curso que examina pembrolizumab en combinación con olaparib (cohorte A), docetaxel y prednisona (cohorte B) y enzalutamida (cohorte C) en pacientes con CPRCm. En la cohorte B se obtuvieron resultados prometedores con una tasa de respuesta del 18 %, una respuesta del PSA del 28 %, una SLPr de 8,3 meses y una SG de 20,4 meses (33). En este contexto, se comenzó del desarrollo de dos ensayos fase III con nivolumab y pembrolizumab —CheckMate7DX y KEYNOTE-921, respectivamente— para evaluar el tratamiento con quimioinmunoterapia frente a la QT basada en taxanos, aunque su reclutamiento se ha frenado por ausencia de beneficio en sus objetivos de supervivencia. En concreto, en el KEYNOTE-921 se demostró que la asociación de pembrolizumab a docetaxel frente a docetaxel no mejoraba la SLPr (mediana de 8,6 vs. 8,3 meses, HR 0,85, $p = 0,0335$) ni la SG (mediana de 19,6 vs. 19 meses, HR 0,92 %, $p = 0,1677$) (34). En la actualidad se deberían priorizar otras líneas de investigación por futilidad de los ensayos con quimioinmunoterapia.

Por otro lado, también existen líneas de investigación de combinación de QT e ICI en pacientes con variantes agresivas de cáncer de próstata. En un estudio fase I/II se demostró la eficacia clínica y el tolerable perfil de seguridad de la asociación de carboplatino a cabazitaxel frente a cabazitaxel aislado en pacientes con CPRCm pretratados, destacando el especial beneficio de la combinación en pacientes con variantes agresivas de CP, caracterizadas por su resistencia intrínseca al tratamiento hormonal y su diferenciación neuroendocrina (35). Basándose en esto, y debido al papel ya demostrado de la inmunoterapia en otros tumores neuroendocrinos, se encuentra en marcha el estudio fase II PEAPOD_FOS (NCT05563558) en el que se evalúa la combinación de carboplatino + cabazitaxel + pembrolizumab en pacientes con tumores pertenecientes a este subgrupo.

Radionúclidos e inhibidores de *checkpoint*

Es conocido que la RT, por medio de múltiples mecanismos, como la liberación de agentes proinflamatorios o la estimulación de la presentación de antígenos en el mi-

croambiente tumoral, es capaz de potenciar el efecto de la inmunoterapia en pacientes con CPRCm. De acuerdo con este hecho, existe la hipótesis de que, por analogía, el efecto local de la radiación beta emitida sobre el microambiente tumoral por ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 pueda asimismo tener un efecto sinérgico con los inhibidores del *checkpoint* inmune (36).

Esta hipótesis se evaluó en dos ensayos de fases tempranas. Los resultados del ensayo fase Ib/II PRINCE son relativamente prometedores. En este estudio, 37 pacientes con CPRCm que habían progresado a ISRA y docetaxel fueron tratados con pembrolizumab + ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, con una tasa de respuestas del 78 %, una respuesta del PSA del 73 % y una tasa de SLPr a las 24 semanas del 65 % (37). Por otro lado, un estudio fase I en el que se administraba una dosis puntual de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 seguida de un mantenimiento con pembrolizumab en pacientes con CPRCm en progresión a TE, demostró actividad antitumoral con una tasa de respuestas > 50 % y un buen perfil de seguridad (36).

Inhibidores de poli(ADP)-ribosa polimerasa (iPARP) junto a inhibidores de *checkpoint*

Un EECC fase II que combinaba durvalumab (anti-PD-L1) con olaparib (iPARP) en hombres con CPRCm, independientemente de su estado mutacional, mostró resultados preliminares favorables con una respuesta radiológica y/o bioquímica positiva (38). Sin embargo, el estudio fase III KEYLINK, que evaluaba la combinación de olaparib y pembrolizumab frente a ISRA en pacientes con CPRCm pretratados no seleccionados ha sido negativo para sus objetivos de SG y SLPr (39). Actualmente existen varios estudios en curso que analizan combinaciones similares.

Inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) e inhibidores de *checkpoint*

A este respecto, el ensayo fase Ib COSMIC-021 evaluó la combinación de cabozantinib con atezolizumab en pacientes con CPRCm en progresión a ISRA. Se observó una tasa de respuesta del 32 % en 132 pacientes tratados con la combinación, con una tasa de control de la enfermedad superior al 80 % (40). Debido a los prometedores resultados de este estudio, esta combinación se está evaluando en el mismo contexto en el estudio fase III CONTACT-02 (NCT04446117) (41), estudio que ha resultado positivo en un análisis intermedio para su objetivo primario de SLP, aunque los datos de SG todavía son inmaduros; sin embargo, cabe destacar que en el brazo control del estudio, la

secuenciación de un ISRA tras la progresión a uno previo no se considera en la actualidad un estándar del tratamiento del CPRCm.

Vacunas

El objetivo de la terapia vacunal es estimular la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped contra los antígenos asociados al tumor (AAT). En el cáncer de próstata, destacan el PSA y PSMA (27). Sipuleucel-T, una vacuna terapéutica basada en células dendríticas, cuenta con aprobación de las agencias reguladoras para su uso en el tratamiento de pacientes con CPRCm asintomático o mínimamente sintomático, por su beneficio demostrado en términos de SG en dichos pacientes en el ensayo fase III IMPACT (42). Otras vacunas estudiadas son la G-VAX, una vacuna celular secretora de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que utiliza AAT irradiados, o la vacuna PROSTVAC, que utiliza poxvirus recombinantes que expresan PSA con moléculas coestimuladoras de refuerzo inmunitario. Pese a los resultados inicialmente prometedores, no se ha podido demostrar aumento de SG para ninguna de ellas (27).

Dado el aumento de la infiltración de células T y de la respuesta inflamatoria en el microambiente tumoral desencadenado por sipuleucel-T, se planteó su potencial efecto sinérgico junto a ICI. En este sentido, la combinación de ipilimumab y PROSTVAC se evaluó en un ensayo fase I y mostró indicios de beneficio clínico e inmunológico (43). Por otro lado, ADXS31-142 es una vacuna viva atenuada basada en listeria y dirigida contra el PSA. Se está estudiando como parte del estudio KEYNOTE-046, cuyos resultados actuales muestran una mediana de SG de 33,7 meses para los pacientes tratados con la combinación de vacuna y pembrolizumab (44).

Otras líneas de investigación

Existen otras líneas de investigación no relacionadas con ICI que pretenden potenciar la respuesta inmune adaptativa frente al tumor.

En primer lugar, destaca la terapia celular, que consiste en diseñar, por técnicas de ingeniería genética, células T autólogas con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) dirigidos a antígenos sobreexpresados en células tumorales. Un primer EECC fase I con CAR-T con un receptor TGF- β quimérico dirigido a PSMA en 13 pacientes con CPRCm demostró resultados prometedores con respuestas bioquímicas significativas en un 30 % de los pacientes expuestos, aunque con una tasa de síndrome

de liberación de citoquinas de grado ≥ 2 del 40 %. Actualmente existen ensayos de fases precoces en curso que evalúan dianas como el P-PSMA-101, PAP, PSCA y Ep-CAM, entre otras (27).

Por otro lado, los anticuerpos activadores de células T bispecíficos (BiTE®) son anticuerpos monoclonales que pretenden dirigir la respuesta antitumoral T contra determinados antígenos sobreexpresados en células tumorales. El pasotuzumab, un BiTE® dirigido a CD3 y PSMA, ha demostrado actividad antitumoral en estudios de fases precoces. En un primer EECC fase I en el que se exponía a 16 pacientes con CPRCm a pasotuzumab, demostró un descenso de PSA ≥ 50 % en 3 pacientes, 2 de ellos largos respondedores, con respuestas de 14 y 19 meses, respectivamente. Sin embargo, el 81 % de los pacientes presentaron reacciones adversas de grado ≥ 3 ; la más frecuente fue la toxicidad hematológica (45), por lo que su perfil de toxicidad debe optimizarse antes de plantear su escalada a estudios de fases más tardías. Otro ejemplo sería el AMG 160, un BiTE® dirigido a CD3 y PSMA, con similares resultados y similar tasa de reacciones adversas de grado 3 en comparación con el pasotuzumab, sobre todo a expensas de síndrome de liberación de citocinas. Dicho estudio contó con un subgrupo de pacientes que recibieron AMG 160 junto a pembrolizumab, y es probable que dicha combinación también se examine en futuros estudios (27,46).

Por último, existen hipótesis sobre la potencial implicación terapéutica de otras vías relacionadas con la modulación de la inmunidad antitumoral, como la secreción de citocinas con actividad inmunosupresora, o de los mecanismos de resistencia tumoral a ICI, aunque no existen por el momento estudios en marcha que exploren dichas dianas (27).

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON TERAPIA DIRIGIDA A DIANAS MOLECULARES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Perfil genómico del cáncer de próstata

El perfil genómico del CP se caracteriza por una serie de mutaciones que afectan a vías de señalización que controlan la apoptosis y el ciclo celular, así como a los mecanismos de reparación del ADN dañado. Su progresiva definición abre camino al estudio de terapias diana que podrían emplearse en el tratamiento del CP (47). Estas alteraciones difieren entre los tumores primarios, los depósitos secundarios o en función del tratamiento recibido, así como entre diferentes áreas geográficas. En particular, el CPHS suele presentar mutaciones de SPOP y fusiones de TM-

PRSS2-ERG. Conforme el tumor desarrolla resistencia a la castración, acumula mutaciones de ganancia de función, amplificación o sobreexpresión del RA. Con la evolución de la enfermedad también aumenta la frecuencia de deleciones de PTEN y TP53, amplificaciones de MYC por pérdida de APC o amplificación de CTNNB1, y deleciones en RB1. El subtipo neuroendocrino del cáncer de próstata, que suele ser refractario a los tratamientos empleados habitualmente, suele reunir alteraciones en PTEN, TP53 y RB. Por otro lado, el cáncer de próstata también puede presentar alteraciones en los genes implicados en la reparación de errores del ADN, como MLH1, MSH2 o MSH6, asociados a inestabilidad de microsatélites (47).

Debido al desarrollo de terapias dirigidas en los últimos años, la identificación de estas alteraciones podría modificar las decisiones terapéuticas, por lo que se recomienda llevar a cabo el estudio del genoma tanto en línea germinal como a nivel somático en todos los pacientes con cáncer de próstata avanzado o refractario (48).

Terapias en defectos de reparación de la recombinación homóloga: inhibidores de PARP e inhibidores de ATR

Las células sanas poseen mecanismos de reparación del ADN dañado, regulados por genes como *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM* o *CDK12*, entre otros (49). La pérdida de estos mecanismos se conoce como deficiencia en la reparación por recombinación homóloga (HRR por sus siglas en inglés) y se ha descrito en aproximadamente un 20 % de casos de cáncer de próstata metastásico, tanto en línea germinal como somática (47). Estas alteraciones dificultan la reparación de daños de doble hebra del ADN y hacen a los tumores susceptibles a respuesta con iPARP, como olaparib, niraparib, rucaparib o talazoparib, que bloquean la reparación de roturas de hebra única de la que dependen especialmente las células con deficiencia en HRR, conduciéndolas a la muerte celular. Además, en la regulación de la respuesta al ADN dañado está implicado el RA, así que la respuesta a TPA está influenciada por la deficiencia en la HRR (47).

Varios iPARP cuentan con aprobación en el CPRCm con deficiencia de HRR. Sin embargo, aunque es conocido que las mutaciones en *BRCA1/2* o *PALB2*, en menor medida, son especialmente susceptibles a estas terapias, hay otras mutaciones menos prevalentes de las que aún no poseemos suficientes datos sobre su sensibilidad a la terapia con iPARP (50). Esto se observó en el EECC fase III PROfound, que estudiaba el uso de olaparib frente a abiraterona o enzalutamida en una cohorte A de pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* y *ATM*, y en una cohorte B con pacientes con otras mutaciones que afectaban

al HRR (destacando genes de la familia de *RAD51*, *CHEK* y *PALB2*, entre otros). En este estudio se observaron beneficios en SLP y en SG con olaparib en la población de la cohorte A y en la de ambas cohortes en conjunto, aunque no de forma aislada en la cohorte B (51). De forma similar, en el TALAPRO-2, en el que la rama de intervención consistía en la combinación de talazoparib con enzalutamida, se demostró en un análisis por subgrupos un beneficio mayor en términos de SLPr en el grupo HRR-BRCA mutado, con una disminución del riesgo de muerte o progresión radiológica del 77 %, mientras que en el grupo HRR-noBRCA (con un panel génico similar al del PROfound) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a este respecto (52). Similares resultados se han comunicado en los EECC MAGNITUDE con niraparib (53) y PROpel con olaparib (54) en la primera línea del CPRCm. Estos hallazgos son coherentes con la literatura publicada hasta el momento, por la cual parece que la respuesta a iPARP es significativa para genes efectores de la vía de la HRR (destacando en este contexto *BRCA* o *PALB2*), mientras que no está clara la respuesta antitumoral en el caso de mutaciones de genes reguladores de la vía, como *ATM*, *CDK12* o *CHEK2* (50), por lo que resulta imprescindible promover la investigación en los pacientes con mutaciones HRR-noBRCA, tanto sobre su sensibilidad a iPARP como nuevas aproximaciones terapéuticas frente a estas. Además, estos datos, junto a los análisis del TRITON-3 (55) y PROfound (51), sugieren que los iPARP deben ofrecerse cuanto antes en el algoritmo terapéutico. Su papel en el contexto hormonosenible se ha estudiado en ensayos clínicos como AMPLITUDE (NCT04497844) o TALAPRO-3 (NCT04821622), que se encuentran pendientes de comunicar resultados.

Por otro lado, entre los genes que intervienen en la respuesta al daño del ADN también se encuentra ATR, cuya activación es clave en la vía de reparación de daños de hebra única del ADN. Los inhibidores de ATR empleados en células con mutaciones en *ATM* y *TP53* paralizan el ciclo celular y sensibilizan a las células a QT y RT. Este hallazgo se está aplicando a distintos tumores sólidos y linfomas. En concreto en el CP, tras observarse su efectividad en estudios preclínicos, se ha planteado un estudio fase I que combina elimusertib y radio-223 en CPRCm con pérdida de *ATM* y afectación ósea (56) y otro estudio fase I que emplea bezosertib junto con sacituzumab-govitecan, observándose respuestas favorables especialmente en el subtipo neuroendocrino (57).

Otra línea de investigación es el papel de los iPARP en combinación con otras terapias aprobadas en CPRCm, como ISRA, QT, inmunoterapia o radioligandos (47). Un ejemplo de ello es el potencial efecto sinérgico de los iPARP con 177Lu-PSMA-617, ya que los primeros, al pre-

disponer a la ineficaz reparación del ADN, pueden sensibilizar las células tumorales a la radiación beta emitida por el radionúclido. Basándose en esta hipótesis, se encuentra en marcha el estudio fase I LuPARP (NCT03874884), que muestra datos prometedores del tratamiento combinado de olaparib y 177Lu-PSMA-617 en pacientes con CPRCm y alta expresión de PSMA, con elevadas tasas de respuesta radiológica y bioquímica y un buen perfil de seguridad (58).

Intervención sobre el ciclo celular: inhibidores de CDK4/6

Entre otros mecanismos celulares que se encuentran en investigación están los que controlan el ciclo celular. Las cinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK4/6) intervienen junto con la ciclina D en vías de proliferación celular accionadas por el RA. En el CP, el tratamiento con TPA conduce a la activación amplificada de estas vías, por lo que se postula un beneficio con el uso de inhibidores de CDK4/6 (59). Actualmente se encuentran en marcha EECC en CP con palbociclib, ribociclib y abemaciclib. Un estudio fase II que estudiaba la combinación de palbociclib y TPA en pacientes con CPHSm y mutaciones en RB obtuvo datos positivos en SLP, lo que sugiere que esta estrategia terapéutica puede ser beneficiosa. Asimismo, la combinación de abemaciclib y AAP se está evaluando en un EECC fase II/III (NCT03706365), y ribociclib junto con enzalutamida o docetaxel se está estudiando en varios ensayos para CPRCm (47).

Por otro lado, *TP53* es un gen supresor de tumores que codifica la proteína p53, cuya función fisiológica al activarse es frenar el ciclo celular e inducir la apoptosis celular. En el CP, sin embargo, frecuentemente se encuentra mutada, especialmente en los tumores de estirpe neuroendocrina. Aunque es una estrategia terapéutica atractiva, apenas existen EECC en cáncer de próstata que estudien compuestos que sí se han probado en otras neoplasias como idasanutlin y RG7112, que retrasan la degradación de p53, o eprenetapopt, que restaura la conformación no mutada de p53. Este último fármaco se utilizó en un EECC fase I en cáncer de próstata, con buenos resultados farmacocinéticos, aunque sin evidenciar respuestas (47).

Activación de la vía PI3K/AKT/mTOR y pérdida de PTEN: inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT e inhibidores de PTEN

Las alteraciones de la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR son comunes en el CPRC. PTEN es un supresor de esta vía y su pérdida de función, presente en un 20 % de

los CPHS y en un 35 % de los CPRCm, activa la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR, que regula la síntesis de proteínas, la proliferación y el metabolismo celular, y se relaciona con una evolución más agresiva de la enfermedad (47). Sin embargo, esta alteración hace a los tumores susceptibles de tratamiento con inhibidores de PI3K, AKT y mTOR (2). Los inhibidores de PI3K como burparlisib y samotolisib se han evaluado en EECC de fases tempranas, aunque su aplicación en monoterapia es limitada. Los inhibidores de AKT que se han probado en EECC son perifosina, capivasertib, ipatasertib y uprosertib. Conviene destacar que se está estudiando la combinación de capivasertib y docetaxel en CPRCm en el estudio fase III CAPItello-280 (NCT05348577) y la combinación de capivasertib y abiraterona en CPHSm con deficiencia de PTEN detectada por inmunohistoquímica en el EECC fase III CAPItello-281 (NCT04493853), cuyos resultados están aún pendientes. Ipatasertib junto con abiraterona se probó en el estudio fase III IPATential150 (NCT03072238) y se observaron beneficios en SLP, aunque no así en términos de SG, en pacientes con CPRCm con deficiencia de PTEN (60). En cuanto a los inhibidores de mTOR, tras los pobres resultados demostrados por los inhibidores de mTOR1 y mTOR2, actualmente la investigación se está centrando en los inhibidores duales como apitolisib y BEZ235, concretamente en un EECC fase I/II que emplea apitolisib en combinación con AAP. Finalmente, cabe mencionar que se ha descrito que las PIM cinasas, que se pueden encontrar sobreexpresadas en el CP, confieren resistencia a los inhibidores de PI3K y a otras terapias como la RT o la QT, por lo que estrategias combinadas entre inhibidores de PIM y de PI3K podrían ofrecer mejores resultados que su uso en monoterapia. En el momento actual existen EECC en marcha que evalúan la asociación del inhibidor dual de PI3K/mTOR dactolisib con el inhibidor de PIM AZD1208, así como el papel del triple inhibidor de PIM/PI3K/mTOR (47).

Alteraciones epigenéticas

Por último, las modificaciones epigenéticas del ADN, como las modificaciones de histonas o la metilación, producen cambios fenotípicos sin alterar la secuencia de ADN. En el CP estas alteraciones afectan al curso de la enfermedad porque interfieren en la expresión fisiológica de los oncogenes y los genes supresores de tumores. La metilación de determinadas histonas está alterada en los tumores prostáticos respecto a tejidos normales. En la metilación interviene la histona-metiltransferasa EZH2, que se encuentra sobreexpresada en el CP metastásico y se relaciona con la diferenciación neuroendocrina de estos tumores. Por ello, los inhibidores de EZH2 como lirametostar, tazemetostat o valemestostat se están probando en EECC de fases tempranas, tanto en monoterapia como en combinación con IRSA o con inmunoterapia. Por el contrario, la

desmetilación de histonas también puede estar alterada en el CP, por lo que los inhibidores de histona desmetilasa LSD1 como CC-90011 también se encuentran en investigación.

Otro frente de estudio son las alteraciones de la acetilación y desacetilización de histonas. Actualmente están en marcha estudios con inhibidores de las histona-acetiltransferasas p300 y CBP, así como inhibidores de histona-desacetilasas (47).

Respecto a la hipermetilación del ADN en CP, se está evaluando el papel de inhibidores de DNMT, enzima que cataliza la metilación del ADN, azacitidina y decitabina en combinación con docetaxel en CPRCm, consiguiendo respuestas bioquímicas en aproximadamente la mitad de los pacientes (47).

En la tabla II se recogen los principales ensayos clínicos en curso sobre las distintas líneas de investigación en cáncer de próstata.

Tabla II. Principales ensayos clínicos en curso sobre terapia hormonal, radioligandos, inmunoterapia y terapia dirigida a dianas moleculares en el cáncer de próstata

	Intervención	Ensayo clínico	Fase	Enfermedad
Terapia hormonal	Apalutamida + TE con RT	ATLAS (NCT02531516)	III	CP localizado o localmente avanzado de alto riesgo
	Apalutamida + TE con PR	PROTEUS (NCT03767244)	III	CP localizado o localmente avanzado de alto riesgo
	TAS3681	NCT02566772	I	CPRCm
	ODM-208/MK5684	CYPIDES (NCT03436485)	II	CPRCm
	MK5684	OMAHA 1 (NCT06136650)	III	CPRCm
	Cirtutivint + AAP o docetaxel	NCT05084859	I	CPRCm
	Masofaniten + enzalutamida vs. enzalutamida	NCT05075577	I/II	CPRCm
	Bavdegalutamida	ARDENT (NCT0388861)	II	CPRCm pretratados con IRSA ± quimioterapia
Radioligandos	177Lu-PSMA-617 + ISRA + TDA	PSMAAddition (NCT04720157)	III	CPHSm
	177Lu-PSMA-617	Lutectomy (NCT04430192)	I/II	CP localizado o localmente avanzado
Inmunoterapia	Pembrolizumab + olaparib (A) o docetaxel + prednisona (B) o enzalutamida (C) o AAP (D) o lenvatinib (E) Pembrolizumab + vibostolimab (MK-7684A) (G) Pembrolizumab + vibostolimab (H) Carboplatino + etoposido ± pembrolizumab (I) Belzutifan ± pembrolizumab (J)	KEYNOTE-365 (NCT02861573)	Ib/II	CPRCm
	Nivolumab + docetaxel vs. placebo + docetaxel	CheckMate 7DX (NCT04100018)	III	CPRCm pretratados con ISRA
	Pembrolizumab + cabazitaxel + carboplatino	PEAPOD_FOS (NCT05563558)	II	Variantes agresivas de CPRCm
	Durvalumab + olaparib	NCT02484404	II	CPRCm

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (cont.). Principales ensayos clínicos en curso sobre terapia hormonal, radioligandos, inmunoterapia y terapia dirigida a dianas moleculares en el cáncer de próstata

	Intervención	Ensayo clínico	Fase	Enfermedad
Inmunoterapia	Cabozantinib + atezolizumab vs. terapia hormonal secuencial	CONTACT-02 (NCT04446117)	III	CPRCm
	ADXS31-142 + pembrolizumab vs. ADXS31-142	KEYNOTE-046 (NCT02325557)	I/II	CPRCm
Terapia dirigida	Olaparib + acetato de abiraterona vs. placebo + acetato de abiraterona	PROpel (NCT03732820)	III	1ª línea en CPRCm
	Rucaparib vs. acetato de abiraterona o enzalutamida o docetaxel	TRITON3 (NCT02975934)	III	CPRCm con deficiencia de HRR
	Talazoparib + enzalutamida vs. enzalutamida	TALAPRO-2 (NCT03395197)	III	CPRCm
	Niraparib + AAP vs. AAP	AMPLITUDE (NCT04497844)	III	CPHSm con deficiencia de HRR
	Abemaciclib + AAP vs. AAP	CYCLONE 2 (NCT03706365)	II/III	CPRCm
	Ribociclib + enzalutamida vs. enzalutamida	NCT02555189	Ib/II	CPRCm no pretratado con quimioterapia RB-positivo
	Capivasertib + docetaxel vs. placebo + docetaxel	CAPItello-280 (NCT05348577)	III	CPRCm pretratados con ISRA
	Capivasertib + acetato de abiraterona vs. placebo + acetato de abiraterona	CAPItello-281 (NCT04493853)	III	CPHSm con deficiencia en PTEN detectada por IHQ
	Ipatasertib + AAP vs. placebo + AAP	IPATential150 (NCT03072238)	III	CPRCm
	Talazoparib + enzalutamida vs. enzalutamida	TALAPRO-3 (NCT04821622)	III	CPHSm con deficiencia de HRR

AAP: acetato de abiraterona + prednisona; RT: radioterapia; ISRA: inhibidores de la vía de señalización del receptor de andrógenos; IHQ: inmunohistoquímica.

CONCLUSIONES

El panorama del tratamiento del CP está en continua evolución, tanto por la aparición de nuevas indicaciones de tratamientos ya aprobados como por el desarrollo de moléculas con mecanismos de acción novedosos que han demostrado actividad en estudios preclínicos. Las principales líneas de investigación activas con respecto al tratamiento hormonal son la ampliación de indicación de ISRA a los escenarios no metastásicos, la intensificación del tratamiento en el CPHSm y las nuevas terapias hormonales en el contexto de resistencia a la castración. Tras la aprobación del 177Lu-PSMA-617 en líneas sucesivas del CPRCm, su posicionamiento en líneas tempranas y en los esce-

narios hormonosensible metastásico y no metastásico supone el principal foco de actividad experimental. Pese a los resultados iniciales poco prometedores de los ICI en monoterapia, su uso en combinación con otros agentes y nuevos tratamientos encaminados a potenciar la respuesta inmune adaptativa cuentan con resultados prometedores en el escenario de resistencia a la castración metastásico.

Por último, la terapia dirigida a dianas moleculares, tanto relacionadas con la vía de la recombinación homóloga del ADN como otras vías de tumorigénesis independiente de andrógeno, cuentan con potencial para suponer un cambio de paradigma del tratamiento de pacientes seleccionados con CPRCm.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
2. Posdziej P, Darr C, Hilser T, Wahl M, Herrmann K, Hadaschik B, et al. Metastatic prostate cancer- A review of current treatment options and promising new approaches. *Cancers* 2023;15(2):461.
3. 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. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-34.
4. James ND, Ingleby FC, Clarke NW, Amos CL, Attard G, Brawley CD, et al. Docetaxel for nonmetastatic prostate cancer: Long-Term Survival Outcomes in the STAMPEDE Randomized Controlled Trial. *JNCI Cancer Spectr* 2022;6(4):pkac043
5. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 2022;399(10323):447-60.
6. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol* 2023;34(6):557-63.
7. Simon NI, Parker C, Hope TA, Paller CJ. Best approaches and updates for prostate cancer biochemical recurrence. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022;(42):352-9. DOI: 10.1200/EDBK_351033
8. Parker CC, Clarke N, Cook A, Catton C, Cross WR, Kynaston H, et al. LBA9 duration of androgen deprivation therapy (ADT) with post-operative radiotherapy (RT) for prostate cancer: First results of the RADICALS-HD trial (ISRCTN40814031). *Ann Oncol* 2022;33:S1427. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.064
9. Van Den Broeck T, Van Den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2019;75(6):967-87.
10. Freedland SJ, De Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, et al. Improved outcomes with enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;389(16):1453-65.
11. Smith MR, Hussain MHA, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. *JCO* 2022;40(Suppl 6):13-13. DOI: 10.1200/JCO2022.406_suppl.013
12. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS Trial. *JCO* 2023;41(20):3595-607.
13. 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 2 x 2 factorial design. *Lancet* 2022;399(10336):1695-707.
14. Wala J, Nguyen P, Pomerantz M. Early treatment intensification in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *JCO* 2023;41(20):3584-90.
15. Pozas J, Álvarez Rodríguez S, Fernández VA, Burgos J, Santoni M, Manneh Kopp R, et al. Androgen receptor signaling inhibition in advanced castration resistance prostate cancer: What is expected for the near future? *Cancers* 2022;14(24):6071. DOI: 10.3390/cancers14246071
16. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215-28.
17. Seki M, Minamiguchi K, Kajiwara D, Mizutani H, Yoshida S, Sasaki E, et al. TAS3681, a novel type of AR antagonist with AR downregulating activity, as a new targeted therapy for aberrant AR-driven prostate cancer. *JCO* 2018;36(Suppl 6):298-298. DOI: 10.1200/JCO2018.36.6_suppl.298
18. Vogelzang NJ, Levin R, Chu DT, Gabrail NY, Nordquist LT, Stein MN, et al. A phase I/II study of proxalutamide (GT0918), a potent androgen receptor blocker, in patients with mCRPC progressed after both hormonal therapy and chemotherapy. *JCO* 2019;37(Suppl 7):169-169. DOI: 10.1200/JCO2019.37.7_suppl.169
19. McMillan EA, Bossard C, Creger E, Merkwirth C, Pippa R, Jarvis M, et al. Abstract 3928: The pan-CLK/DYRK inhibitor cirtuvivint selectively disrupts alternative splicing and has broad anti-tumor activity in preclinical models. *Cancer Research* 2022;82(Suppl 12):3928. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2022-3928
20. Gao X, Burris III HA, Vuky J, Dreicer R, Sartor AO, Sternberg CN, et al. Phase 1/2 study of ARV-110, an androgen receptor (AR) PROTAC degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *JCO* 2022;40(Suppl 6):17-17. DOI: 10.1200/JCO2022.40.6_suppl.017
21. Denmeade SR, Wang H, Agarwal N, Smith DC, Schweizer MT, Stein MN, et al. TRANSFORMER: A randomized phase II study comparing bipolar androgen therapy versus enzalutamide in asymptomatic men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *JCO* 2021;39(12):1371-82.
22. Jang A, Kendi AT, Sartor O. Status of PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer: current data and future trials. *Adv Med Oncol* 2023;15:175883592311576.
23. 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. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091-103.
24. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Irvani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10276):797-804.
25. Sartor AO, Morris MJ, Chi KN, De Bono JS, Shore ND, Crosby M, et al. PSMAfore: A phase 3 study to compare 177Lu-PSMA-617 treatment with a change in androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO* 2022;40(Suppl 6):TPS211-TPS211. DOI: 10.1200/JCO2022.40.6_suppl.TPS211
26. Rebutzi SE, Rescigno P, Catalano F, Mollica V, Vogl UM, Marandino L, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced prostate cancer: Current data and future perspectives. *Cancers* 2022;14(5):1245.
27. Sooi K, Walsh R, Kumarakulasinghe N, Wong A, Ngoi N. A review of strategies to overcome immune resistance in the treatment of advanced prostate cancer. *Cancer Drug Resist* 2023;6(3):656-73.
28. Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, Fléchon A, Gravis G, Galsky MD, et al. Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: Preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 Trial. *Cancer Cell* 2020;38(4):489-499.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.007
29. Hotte SJ, Winquist E, Chi KN, Ellard SL, Sridhar S, Emmenegger U, et al. CCTG IND 232: A phase II study of durvalumab with or without tremelimumab in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 2019;30:v885. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.044
30. Powles T, Yuen KC, Gillessen S, Kadel EE, Rathkopf D, Matsubara N, et al. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28(1):144-53.
31. Hoimes CJ, Graff JN, Tagawa ST, Hwang C, Kilari D, Ten Tije AJ, et al. KEYNOTE-199 cohorts (C) 4 and 5: Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) for enza-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *JCO* 2020;38(Suppl 15):5543-5543. DOI: 10.1200/JCO2020.38.15_suppl.5543
32. Gratzke C, Kwiatkowski M, De Giorgi U, Martins da Trindade K, De Santis M, Armstrong AJ, et al. KEYNOTE-991: pembrolizumab plus enzalutamide and androgen deprivation for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Future Oncology* 2022;18(37):4079-87.
33. Sridhar SS, Kolinsky MP, Gravis G, Mourey L, Piulats Rodriguez JMM, Romano E, et al. Pembrolizumab (pembro) plus docetaxel

- and prednisone in patients (pts) with abiraterone acetate (abi) or enzalutamide (enza)-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 cohort B efficacy, safety and, biomarker results. *JCO* 2020;38(Suppl 15):5550-5550. DOI: 10.1200/JCO2020.38.15_suppl.5550
34. Petrylak DP, Ratta R, Matsubara N, Korbenfeld EP, Gafanov R, Mourey L, et al. Pembrolizumab plus docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Randomized, double-blind, phase 3 KEYNOTE-921 study. *JCO* 2023;41(Suppl 6):19-19. DOI: 10.1200/JCO2023.416_suppl.19
 35. Corn PG, Heath EI, Zurita A, Ramesh N, Xiao L, Sei E, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: A randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1432-43
 36. Aggarwal R, Starzinski S, Kouchkovsky I de, Koshkin V, Bose R, Chou J, et al. Single-dose 177Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(11):1266-76
 37. Sandhu SK, Joshua AM, Emmett L, Spain L, Horvath LG, Crumbaker M, et al. 577O PRINCE: Interim analysis of the phase Ib study of 177Lu-PSMA-617 in combination with pembrolizumab for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 2021;32:S626-7. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1090
 38. Karzai F, Vander Weele D, Madan RA, Owens H, Cordes LM, Hankin A, et al. Activity of durvalumab plus olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer in men with and without DNA damage repair mutations. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):141
 39. Antonarakis ES, Park SH, Goh JC, Shin SJ, Lee JL, Mehra N, et al. Pembrolizumab plus olaparib for patients with previously treated and biomarker-unselected metastatic castration-resistant prostate cancer: The randomized, open-label, Phase III KEYLYNK-010 Trial. *JCO* 2023;41(22):3839-50
 40. Agarwal N, McGregor B, Maughan BL, Dorff TB, Kelly W, Fang B, et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results from an expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial (COSMIC-021). *Lancet Oncol* 2022;23(7):899-909
 41. Agarwal N, Azad A, Carles J, Chowdhury S, McGregor B, Merseburger AS, et al. A phase III, randomized, open-label study (CONTACT-02) of cabozantinib plus atezolizumab versus second novel hormone therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2022;18(10):1185-98
 42. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N England J Med* 2010;363(5):411-22
 43. Madan RA, Mohebtash M, Arlen PM, Vergati M, Rauckhorst M, Steinberg SM, et al. Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):501-8
 44. Stein MN, Fong L, Mega AE, Lam ET, Heyburn JW, Gutierrez AA, et al. KEYNOTE-046 (Part B): Effects of ADXS-PSA in combination with pembrolizumab on survival in metastatic, castration-resistant prostate cancer patients with or without prior exposure to docetaxel. *JCO* 2020;38(Suppl 6):126-126. DOI: 10.1200/JCO2020.386_suppl.126
 45. Hummel HD, Kufer P, Grüllich C, Seggewiss-Bernhardt R, Deschler-Baier B, Chatterjee M, et al. Pasotuzumab, a BiTE® immune therapy for castration-resistant prostate cancer: Phase I, dose-escalation study findings. *Immunotherapy* 2021;13(2):125-41
 46. Tran B, Horvath L, Dorff T, Rettig M, Lolkema MP, Machiels JP, et al. 609O Results from a phase I study of AMG 160, a half-life extended (HLE), PSMA-targeted, bispecific T-cell engager (BiTE®) immune therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 2020;31:S507. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.869
 47. He Y, Xu W, Xiao YT, Huang H, Gu D, Ren S. Targeting signaling pathways in prostate cancer: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):198
 48. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2022;40(11):1231-58
 49. Fraser M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, Heisler LE, Livingstone J, Huang V, et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature* 2017;541(7637):359-64
 50. Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS, et al. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):51
 51. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091-102
 52. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10398):291-303
 53. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 2023;34(9):772-82
 54. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): Final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094-108
 55. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2023;388(8):719-32
 56. Mei L, Zhang J, He K, Zhang J. Ataxia telangiectasia and Rad3-related inhibitors and cancer therapy: where we stand. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):43
 57. Abel ML, Takahashi N, Peer C, Redon CE, Nichols S, Vilimas R, et al. Targeting replication stress and chemotherapy resistance with a combination of sacituzumab govitecan and berzosertib: A Phase I Clinical Trial. *Clin Cancer Res* 2023;29(18):3603-11
 58. Sandhu S, Joshua AM, Emmett L, Crumbaker M, Bressel M, Huynh R, et al. LuPARP: Phase 1 trial of 177Lu-PSMA-617 and olaparib in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *JCO* 2023;41(Suppl 6):5005-5005. DOI: 10.1200/JCO2023.41.16_suppl.5005
 59. Guney Eskiler G, Deveci Ozkan A, Hacıefendi A, Bilir C. Mechanisms of abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, induced apoptotic cell death in prostate cancer cells in vitro. *Transl Oncol* 2022;15(1):101243
 60. 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. *Lancet* 2021;398(10295):131-42