

# Principios del cáncer de próstata resistente a la castración

Fernando Vázquez Alonso, José Manuel Cózar Olmo

Servicio de Urología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

## Resumen

El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), definido como tres aumentos consecutivos de PSA, dos de ellos por encima del 50 % del *nadir* y con un PSA mayor de 2 ng/ml, puede ser no metastásico o metastásico. En el CPRC no metastásico de alto riesgo, definido como aquel con un tiempo de doblaje de PSA inferior a 10 meses, la apalutamida, la enzalutamida y la darolutamida han demostrado retrasar la aparición de metástasis, así como aumentar la supervivencia global. Por otra parte, en el CPRC metastásico existen varias moléculas que han demostrado aumentar la supervivencia global en primera línea, como la abiraterona, enzalutamida, docetaxel y el radio-223, con perfiles de toxicidades diferentes. Presentamos una revisión de la literatura.

### Palabras clave:

Cáncer. Próstata.  
Castración.

## Abstract

Castration-resistant prostate cancer (CRPC), defined as three consecutive increases in PSA, two of them above 50 % of the nadir and with a PSA greater than 2 ng/ml, can be non-metastatic or metastatic. In high-risk non-metastatic CRPC, defined as that with a PSA doubling time of less than 10 months, apalutamide, enzalutamide and darolutamide have been shown to delay the appearance of metastasis as well as increase overall survival. On the other hand, in metastatic CRPC there are several molecules that have been shown to increase overall survival in the first line, such as abiraterone, enzalutamide, docetaxel and radium 223, with different toxicity profiles. We present a review of the literature.

**Keywords:** Cancer.  
Prostate. Castration.

---

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

Vázquez Alonso F, Cózar Olmo JM. Principios del cáncer de próstata resistente a la castración. Rev Cáncer 2023;37(6):271-283

DOI: 10.20960/revcancer.00057

### Correspondencia:

Fernando Vázquez Alonso. Servicio de Urología.  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Av. de  
las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada  
e-mail: fvazquezalonso@gmail.com

## CONCEPTO Y DEFINICIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Se han propuesto varias definiciones de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) a lo largo del tiempo; del mismo modo, los criterios de diagnóstico utilizados en los estudios clínicos han sido extremadamente heterogéneos. Basándose en la definición de las guías de la Asociación Europea de Urología, los criterios consensuados por los expertos para definir un paciente con CPRC son:

- Niveles de testosterona en rango de castración (< 50 ng/dl).
- Tres aumentos consecutivos de PSA, y al menos dos de ellos por encima del 50 % del nadir, con al menos un PSA por encima de 2 ng/ml.
- Progresión radiológica (entendida como la aparición de dos o más lesiones óseas en una gammagrafía ósea o progresión por criterios de evaluación de respuesta al tratamiento en tumores sólidos (RECIST) de enfermedad visceral, ganglionar o tejidos blandos).

No es suficiente la progresión sintomática aislada para diagnosticar un CPRC.

## DEFINICIÓN Y EVOLUCIÓN DEL CPRC NO METASTÁSICO. PAPEL DEL TIEMPO DE DUPLICACIÓN DEL PSA

La literatura científica ha aceptado el término de cáncer de próstata hormonoresistente para definir la situación de un paciente en terapia de privación androgénica (TDA) que presenta progresión de la enfermedad. Sin embargo, el hecho de que segundas o terceras maniobras hormonales hayan demostrado respuesta bioquímica obliga a introducir el concepto de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) (1). En la definición inicial de CPRC se incluía la obligatoriedad de la realización de una segunda maniobra hormonal y fracaso de ésta, pero desde 2014 la European Association of Urology (EAU) elimina este requisito y define el CPRC como aquel que presenta tres aumentos consecutivos de antígeno prostático específico (PSA) en determinaciones separadas al menos por una semana, con al menos dos de ellos por encima del 50 % del nadir y un nivel de PSA > 2 ng/ml o ante la aparición de dos o más lesiones óseas en la gammagrafía ósea o la progresión de tejidos blandos usando los criterios RECIST, y siempre con niveles de testosterona en rango de castración (< 50 ng/dl) (2).

En cuanto a los niveles de castración, la definición de un nivel de testosterona < 50 ng/dl es la definición clásica desde hace más de 40 años, antes de la aparición de

los test de quimioinmunoluminiscencia para la cuantificación más precisa de los niveles de testosterona en suero, y en la actualidad sigue siendo la definición universalmente aceptada. Con la llegada de métodos más precisos de medición de la testosterona en suero se demostró que mediante la castración quirúrgica se alcanzan niveles medios de testosterona de 15 ng/dl, por lo que muchos autores defienden este punto de corte para definir el nivel de castración (3). Finalmente, otros autores afirman que los niveles de testosterona > 32 ng/dl se asocian de manera independiente y significativa a un menor tiempo hasta el desarrollo de la resistencia a la castración, considerando este punto de corte como un factor pronóstico en los pacientes con privación androgénica (4).

Por otra parte, el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT) es un importante factor pronóstico en el CPRC no metastásico (CPRCnm) ampliamente utilizado. Indica el tiempo que transcurre para que el PSA doble su valor. Su medición es objeto de controversia en cuanto al método a utilizar. Habitualmente se determina mediante una ecuación resultante de dividir el logaritmo de 2 (0,693) por la pendiente de la regresión lineal del logaritmo de PSA en el tiempo. La medición del PSA-DT está sujeta a una cierta variabilidad, al no haberse establecido un único modelo matemático para obtener dicho valor. Existen diferentes maneras de calcular el PSA-DT. Una de las herramientas informáticas más utilizadas para su cálculo se encuentra en la web del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ([www.mskcc.org](http://www.mskcc.org)), donde se ofrece el cálculo automático del PSA-DT (5).

Durante muchos años, el manejo del CPRCnm ha consistido en la adopción de una actitud expectante o bien el uso de tratamientos que tenían una modesta actividad y que no habían demostrado prolongar la supervivencia global (SG). Sin embargo, el panorama del tratamiento del CPRCnm ha cambiado radicalmente con la publicación de nuevos ensayos clínicos.

El objetivo del tratamiento en esta fase debe ser retrasar la progresión a la enfermedad metastásica, mitigar los síntomas relacionados con el cáncer y prolongar la SG.

## APALUTAMIDA EN CPRCnm: EVIDENCIA E INDICACIONES

El ensayo SPARTAN (6) es un estudio fase III internacional aleatorizado, cuyo brazo control es el placebo, para evaluar el efecto de la apalutamida en la supervivencia libre de metástasis (SLM) en varones con CPRCnm y un PSA-DT de 10 meses o menos.

Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con confirmación histológica o citológica de adenocarcinoma de próstata en fase de resistencia a la castración y alto riesgo de desarrollar metástasis, el cual se definió tomando en consideración un PSA-DT de 10 meses o menos en pacientes bajo TDA. En el momento de la inclusión, se realizó en todos los pacientes una gammagrafía ósea y una tomografía computarizada (TC) de pelvis, abdomen, tórax y cráneo. Aquellos en los que se detectaron metástasis a distancia fueron excluidos del estudio. Sí se permitieron pacientes con adenopatías pélvicas malignas por debajo de la bifurcación aórtica y con eje corto < 2 cm (clasificados como N1). Durante el estudio, las pruebas de imagen se realizaron cada 16 semanas para la detección de metástasis a distancia; en caso de detección de metástasis ósea, se requirió una segunda prueba de imagen para confirmar.

Los pacientes fueron estratificados acorde al PSA-DT (> 6 meses frente a ≤ 6 meses), uso de terapia dirigida al hueso (sí frente a no) y la clasificación de enfermedad ganglionar regional (NO frente a N1). Los pacientes fueron aleatorizados en relación 2:1 a recibir apalutamida (240 mg/día) frente a placebo. Una vez que se llegó a la primera detección de metástasis a distancia, se ofreció a los pacientes recibir tratamiento con abiraterona + prednisona, proporcionada por el patrocinador de manera gratuita.

El objetivo principal fue la SLM, que se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera detección de metástasis a distancia en las pruebas de imagen (revisadas por un comité central independiente) o hasta la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Se evaluaron otros objetivos, como el tiempo a la progresión del PSA, la tasa de respuesta de PSA, los resultados percibidos por el paciente (RPP) y la supervivencia libre de segunda progresión (SLP2). El tiempo a la progresión del PSA se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del PSA acorde a los criterios del Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) (7).

El ensayo se llevó a cabo desde octubre de 2014 hasta diciembre de 2016, y se reclutó a 1207 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos: 806 en el grupo de apalutamida y 401 en el de placebo.

En cuanto a los resultados del estudio, la mediana de SLM fue de 40,5 meses en el grupo de apalutamida frente a 16,2 meses del grupo de placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,28; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,23-0,35;  $p < 0,001$ ), cumpliendo con el objetivo principal.

La apalutamida también cumplió con todos los objetivos secundarios en comparación con placebo, con diferencias

estadísticamente significativas, excepto para la SG, si bien los datos estaban inmaduros (en un análisis posterior con mayor seguimiento este objetivo también se cumplió, como se explica más adelante).

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA no se alcanzó en el grupo de la apalutamida, mientras que el grupo de placebo fue de 3,7 meses (HR: 0,06; IC 95 %: 0,05-0,08). A las 12 semanas desde la aleatorización, la mediana del nivel de PSA descendió un 89,7 % en el grupo de apalutamida frente a un aumento del 40,2 % en el grupo de placebo.

Los resultados de los RPP (FACT-P y EQ-5D-3L) indicaron que los pacientes que recibieron apalutamida mantuvieron todo el tiempo la misma calidad de vida, similar a la del grupo de placebo.

De los pacientes que abandonaron el régimen del ensayo, el 52,5 % del grupo de apalutamida y el 77,8 % del grupo de placebo recibieron un tratamiento secuencial para el CPRCm. La abiraterona + prednisona fue el tratamiento secuencial más frecuentemente empleado, en el 75,8 % en el grupo de apalutamida y en el 74,2 % en el grupo de placebo. La SLP2 fue significativamente más prolongada en el grupo de apalutamida frente al grupo de placebo (HR: 0,49; IC 95 %: 0,36-0,66).

Los efectos secundarios llevaron a suspender el tratamiento en 85 pacientes (10,6 %) en el grupo de apalutamida y en 28 (7 %) en el grupo de placebo. Los eventos adversos de grados 3 o 4 se observaron en el 45,1 % de los pacientes del grupo de apalutamida y en el 34,2 % de los del grupo de placebo. Los siguientes efectos adversos, considerados por los investigadores como relacionados con el tratamiento del ensayo, ocurrieron con más frecuencia en el grupo de apalutamida que en el de placebo: fatiga (30,4 % frente a 21,1 %), *rash* (23,8 % frente a 5,5 %), caídas (15,6 % frente a 9 %), fracturas (11,7 % frente a 6,5 %), hipotiroidismo (8,1 % frente a 2 %) y epilepsias (0,2 % frente a 0 %).

En este ensayo, el riesgo de metástasis o muerte fue el 70 % menor con apalutamida que con placebo, y la mediana de la SLM fue más de 2 años más larga (40,5 meses frente a 16,5 meses). El beneficio se mantuvo en todos los subgrupos, incluyendo pacientes de todos los rangos de edad, PSA-DT cortos y enfermedad ganglionar regional en el momento de entrar en el estudio. Al retrasar el tiempo de inicio de quimioterapia citotóxica y al tener una SLP2 más prolongada, se deduce que hay un beneficio clínico de apalutamida.

El tratamiento con apalutamida se ha asociado a una mayor tasa de *rash*, fatiga, artralgia, pérdida de peso, caídas y

fracturas frente a placebo, aunque hay que tener en cuenta que la mediana de duración del tratamiento fue sustancialmente mayor en el grupo de apalutamida que en el de placebo, siendo la mayoría de efectos adversos de grados 1 o 2.

La tasa de eventos adversos que llevó a la discontinuación del fármaco fue menor del 11 % tanto en el grupo de apalutamida como en el de placebo. Por lo tanto, se puede concluir que los beneficios del tratamiento con apalutamida en varones con CPRCnm son superiores a los potenciales riesgos.

En 2021 se publicaron los resultados de SG del estudio SPARTAN (8), ya con más tiempo de seguimiento (en la primera publicación los datos de SG estaban inmaduros). Con una mediana de seguimiento de 52 meses, se produjeron 428 muertes. La mediana de duración de tratamiento fue de 32,9 meses en el grupo de apalutamida y de 11,5 meses en el grupo de placebo. La mediana de SG fue marcadamente más prolongada con apalutamida frente a placebo, alcanzando la significación estadística (73,9 frente a 59,9 meses, HR: 0,78, IC 95 %: 0,64-0,96;  $p = 0,016$ ). El beneficio de SG de apalutamida fue generalmente consistente en los subgrupos estudiados. Sin embargo, en algunos subgrupos el intervalo de confianza del 95 % incluía el 1, que es achacable al escaso tamaño muestral de estos subgrupos.

La terapia secuencial fue empleada en 371 pacientes (46 %) del grupo de apalutamida y en 338 pacientes (84 %) del grupo de placebo, incluyendo 59 pacientes que recibieron apalutamida después del cruce.

Con los resultados del estudio SPARTAN, la guía de la EAU recomienda el tratamiento con apalutamida en pacientes con CPRCnm de alto riesgo (PSA-DT < 10 meses), con un grado de recomendación fuerte (9).

## ENZALUTAMIDA EN CPRCnm: EVIDENCIA E INDICACIONES

El ensayo fase III PROSPER (10) es un estudio internacional, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes elegibles tenían que tener confirmación patológica de adenocarcinoma y ser pacientes con CPRCnm de alto riesgo, definidos como aquellos con PSA-DT < 10 meses.

Los pacientes fueron estratificados acorde al PSA-DT (< 6 meses frente a > 6 meses) y el uso previo o actual de terapia dirigida al hueso (sí frente a no), siendo aleatorizados en relación 2:1 a recibir enzalutamida (a dosis de 160 mg) o placebo diariamente.

El objetivo principal era la SLM, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa desde el período de aleatorización hasta 112 días después de discontinuar el régimen del ensayo sin evidenciar progresión radiológica, lo que sucediera primero. Los objetivos secundarios fueron el tiempo a la progresión de PSA, el tiempo hasta el primer uso de un tratamiento secuencial, la calidad de vida medida, la SG y la seguridad.

Las pruebas de imagen se realizaron cada 16 semanas hasta que se objetivó la progresión radiológica definida según criterios RECIST 1.1 para partes blandas o la aparición de una o más lesiones óseas (las lesiones óseas localizadas en una única región necesitaron confirmación con una segunda prueba de imagen).

Se consideraron válidos para el estudio 1401 pacientes (933 en el grupo de enzalutamida y 468 en el grupo de placebo).

La causa más frecuente de discontinuación fue la progresión tumoral (en el 15 % de los pacientes del grupo de enzalutamida y en el 44 % de los del grupo de placebo), seguida de los eventos adversos (10 % con enzalutamida y 6 % con placebo).

La mediana de SLM fue de 36,6 meses en el grupo de enzalutamida frente a 14,7 meses en el grupo de placebo. El tratamiento con enzalutamida disminuyó el 71 % el riesgo de progresión radiológica o muerte frente a placebo (HR: 0,29; IC 95 %: 0,24-0,35;  $p < 0,001$ ).

De los 219 pacientes del grupo de enzalutamida que tuvieron un evento del objetivo principal, 187 (85 %) tuvieron progresión radiológica y 32 (15 %) murieron sin progresión radiológica. En el grupo de placebo, 224 (98 %) tuvieron progresión radiológica y 4 (2 %) murieron sin progresión radiológica. De las 32 muertes sin progresión radiológica que ocurrieron en el grupo de enzalutamida, 2 fueron consideradas por el investigador como consecuencia del medicamento del estudio. La mediana de edad de los pacientes que fallecieron sin progresión radiológica fue de 80 años en el grupo de enzalutamida y de 81 años en el grupo de placebo.

Cuando se produjo la progresión radiológica, más de la mitad de los casos fueron en tejido blando. El beneficio del tratamiento en el objetivo principal fue consistente en todos los subgrupos.

En cuanto a los objetivos secundarios, la enzalutamida fue superior a placebo, prolongando el tiempo hasta la progresión de PSA y el tiempo hasta el primer uso de un tratamiento antineoplásico secuencial. Inicialmente no se pudo

demostrar que la enzalutamida aumentase la SG, al estar los datos inmaduros, pero, posteriormente, en un análisis con más tiempo de seguimiento, sí se pudo demostrar, como se explicará más adelante. En cuanto a la calidad de vida, medida mediante el cuestionario FACT-P, fue similar en ambos grupos.

Un total de 131 pacientes (15 %) en el grupo de enzalutamida y 222 (48 %) en el grupo de placebo recibieron un tratamiento antineoplásico secuencial, siendo el más frecuente la abiraterona (en el 38 % en el grupo de enzalutamida y en el 36 % en el grupo de placebo).

En cuanto a la seguridad, la mediana del período durante el que se reportaron eventos adversos fue de 18 meses en el grupo de enzalutamida y de 11,1 meses en el grupo de placebo. Los eventos adversos de grado 3 o mayor se dieron en un mayor porcentaje en el grupo de enzalutamida frente al de placebo. Las discontinuaciones del tratamiento por eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de enzalutamida que en el de placebo. El evento adverso más frecuente con enzalutamida fue la fatiga. Otros eventos adversos que fueron más frecuentes con enzalutamida de manera significativa fueron hipertensión (12 % frente a 5 %), eventos cardiovasculares mayores (5 % frente a 3 %) y eventos en la esfera mental (5 % frente a 2 %). Un alto porcentaje de pacientes que recibieron enzalutamida tuvieron caídas y fracturas no patológicas frente a los que recibieron placebo (17 % frente a 8 %).

En 2020 se publicaron los resultados de SG del estudio PROSPER (11), ya con más tiempo de seguimiento, comprobando que el tratamiento con enzalutamida se asoció a una reducción del 27 % de riesgo de muerte frente a placebo. Se produjeron 288 muertes de 933 pacientes (31 %) en el grupo de enzalutamida y 178 de 468 (38 %) en el grupo de placebo. La mediana de SG fue marcadamente más prolongada con enzalutamida frente a placebo, alcanzando la significación estadística (67 meses frente a 56,3 meses, HR: 0,73;  $p = 0,001$ ). El beneficio de SG de la enzalutamida fue generalmente consistente en los subgrupos preespecificados, excepto en aquellos pacientes que recibieron terapia dirigida al hueso al iniciar el estudio; sin embargo, el número de pacientes en este subgrupo fue bajo, lo cual puede dificultar la interpretación.

Un total de 87 pacientes recibieron enzalutamida en el grupo cruzado.

Con los resultados del estudio PROSPER, la guía de la EAU recomienda el tratamiento con enzalutamida en pacientes con CPRCnm de alto riesgo (PSA-DT < 10 meses), con un grado de recomendación fuerte (9).

## DAROLUTAMIDA EN CPRCnm: EVIDENCIAS E INDICACIONES

El estudio ARAMIS (12) es un ensayo fase III internacional, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes elegibles tenían que tener confirmación histológica o citológica de adenocarcinoma prostático y ser pacientes con CPRCnm de alto riesgo, definidos como aquellos con PSA-DT < 10 meses, con un estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1. Para evidenciar la ausencia de metástasis a distancia se emplearon TC o RM y gammagrafía ósea; sí se permitieron pacientes con adenopatías pélvicas malignas por debajo de la bifurcación aórtica y con eje corto < 2 cm (clasificados como N1). Las pruebas de imagen fueron revisadas radiológicamente de manera independiente. Los pacientes con antecedentes de epilepsia o con riesgo de desarrollar epilepsia no fueron excluidos.

Los pacientes fueron estratificados acorde al PSA-DT (< 6 meses frente a > 6 meses) y el uso previo o actual de terapia dirigida al hueso (sí frente a no), siendo aleatorizados en relación 2:1 a recibir darolutamida (a dosis de 600 mg, en forma de dos comprimidos de 300 mg, dos veces al día con comidas, siendo una dosis total de 1200 mg) o placebo diariamente. Las pruebas de imagen se realizaron cada 16 semanas hasta que se objetivó la progresión radiológica.

El objetivo principal era la SLM, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa, lo que sucediera primero.

Desde septiembre de 2014 hasta marzo de 2018, se consideraron válidos para el estudio 1509 pacientes (955 en el grupo de darolutamida y 554 en el grupo de placebo).

La mediana de SLM fue de 40,4 meses en el grupo de darolutamida y de 18,4 meses en el grupo de placebo (HR: 0,41; IC 95 %: 0,34-0,5;  $p < 0,001$ ), por lo que el riesgo de metástasis o muerte por cualquier causa se redujo en un 59 %. El beneficio en SLM de darolutamida fue patente en todos los subgrupos preestablecidos.

La darolutamida también cumplió con todos los objetivos secundarios, prolongando la SG de manera significativa (medianas no alcanzadas en ambos grupos, HR: 0,71, IC 95 %: 0,5-0,99;  $p = 0,045$ ). El tiempo hasta la progresión del dolor fue mayor con darolutamida frente a placebo (40,3 meses frente a 25,4 meses, HR: 0,65, IC 95 %: 0,53-0,79;  $p < 0,001$ ). El tiempo hasta la primera quimioterapia y el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto también fueron favorables a la darolutamida.

De los pacientes que recibieron una terapia secuencial con un tratamiento aprobado para el CPRCm, el 29,5 % lo recibieron de los del grupo de darolutamida y el 36,7 % del grupo de placebo; el tratamiento secuencial más frecuente fue docetaxel, abiraterona y enzalutamida. La mediana del tiempo hasta progresión de PSA fue de 33,2 meses con darolutamida y 7,3 meses con placebo (HR: 0,13, IC 95 %: 0,11 a 0,16;  $p < 0,001$ ).

Los RPP fueron similares en el grupo de darolutamida y el de placebo.

De manera global, se reportaron efectos adversos en el 83,2 % de los pacientes que recibieron darolutamida y en el 76,9 % de los que recibieron placebo. La mayoría fueron de grados 1 o 2 (54,6 % con darolutamida y 54,2 % con placebo); los eventos adversos de grados 3 o 4 se dieron en el 24,7 % del grupo de darolutamida y en el 19,5 % del grupo de placebo. El porcentaje de pacientes que tuvieron que abandonar el estudio por eventos adversos fue similar en ambos grupos, al igual que la incidencia de efectos adversos. Los eventos adversos que se han asociado a los antiandrógenos de nueva generación, tales como fractura, caídas, epilepsias y pérdida de peso, fueron muy escasos o no se encontraron diferencias entre darolutamida y placebo. La incidencia de epilepsias fue del 0,2 % en ambos grupos. La incidencia de otros eventos adversos, como hipertensión, *rash*, mareos y alteraciones cognitivas, fue similar en ambos grupos. Por lo tanto, la fatiga y la astenia fueron menos frecuentes en este ensayo que en los ensayos PROSPER y SPARTAN, así como la incidencia de caídas y fracturas. La incidencia de *rash* y de hipotiroidismo fue similar que en el grupo de placebo. Dado que la incidencia de eventos adversos neurológicos fue similar a la del grupo de placebo, podría explicarse por la baja penetrancia de la darolutamida en la barrera hematoencefálica en los estudios preclínicos del fármaco.

Posteriormente se publicaron los resultados de SG actualizados con más período de seguimiento (13). Tras 29 meses de mediana de seguimiento, 170 pacientes que recibían placebo pasaron al cruce, recibiendo darolutamida. La SG a 3 años fue del 83 % (IC 95 %: 80-86) en el grupo de darolutamida y del 77 % (IC 95 %: 72-81) en el grupo de placebo. La darolutamida disminuyó un 31 % el riesgo de mortalidad frente a placebo (HR: 0,69, IC 95 %: 0,53-0,88;  $p = 0,003$ ).

Con los resultados del estudio ARAMIS, la guía de la EAU recomienda el tratamiento con darolutamida en pacientes con CPRCnm de alto riesgo (PSA-DT < 10 meses), con un grado de recomendación fuerte (9).

## CONSIDERACIONES DE APALUTAMIDA, ENZALUTAMIDA Y DAROLUTAMIDA

Actualmente, las guías clínicas otorgan el mismo nivel de recomendación a estos tres fármacos como tratamiento del CPRCnm de alto riesgo. No existen estudios con comparaciones directas entre dichos fármacos para establecer conclusiones evidentes. Recientemente sí se han publicado metanálisis con comparaciones indirectas entre los tres fármacos, con las limitaciones metodológicas que esto supone, y con conclusiones no sólidas (14-16).

Las principales características de los tres fármacos se presentan en la tabla I.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO

Las muertes por el cáncer de próstata típicamente son el resultado del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm). Llegados a esta fase de la enfermedad, la supervivencia ha sido menor de 2 años. La disponibilidad de los nuevos tratamientos para el CPRCm ha llevado a aumentar la esperanza de vida de estos pacientes, además de conseguir mejoras en la calidad de vida.

El desarrollo reciente de nuevos tratamientos hace posible un tratamiento secuencial que mejore todavía más los resultados de supervivencia global para estos pacientes.

### Quimioterapia en el CPRCm: evidencia e indicaciones

#### Mitoxantrone

La primera evidencia de la utilidad de la quimioterapia en el CPRCm en un ensayo clínico fue publicada en 1996 con el mitoxantrone (17). Se reclutaron 161 pacientes y fueron aleatorizados para recibir mitoxantrone + prednisona (80 pacientes) *versus* prednisona sola (81 pacientes). Todos los pacientes tenían CPRCm con síntomas, incluyendo dolor. El objetivo era investigar el beneficio en la mejoría paliativa de síntomas.

La respuesta paliativa se dio en 23 de los 80 pacientes que recibieron mitoxantrone + prednisona, y en 10 de 81 pacientes que recibieron prednisona sola. Aproximadamente el 38 % de los pacientes que reciben mitoxantrone + prednisona tendrá una mejoría marcada del dolor, y/o disminución de la analgesia, junto con mejoría de otros aspectos de la calidad de vida. La duración de la respuesta fue más prolongada con mitoxantrone + prednisona frente



**Tabla I.** Principales características de apalutamida, enzalutamida y darolutamida en CPRCnm

	Apalutamida	Enzalutamida	Darolutamida	Terapia hormonal concomitante
				Análogos LHRH (leuprorelina, goserelina, triptorelina) Antagonistas LHRH (degarelix)
<b>Presentación</b>	112 comprimidos de 60 mg	112 cápsulas blandas de 40 mg	112 comprimidos de 300 mg	Jeringa precargada para solución inyectable o implante en jeringa precargada Polvo y disolvente para solución inyectable
<b>Posología</b>	240 mg (4 comprimidos) al día, oral en una sola toma	160 mg (4 cápsulas) al día, oral en una sola toma	1200 mg (4 comprimidos) al día, oral en dos tomas, acompañado de alimentos	Leuprorelina Goserelina Triptorelina Degarelix
<b>Indicación aprobada en ficha técnica</b>	Varones adultos con CPRCnm con alto riesgo de desarrollar metástasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hombres adultos con CPRCnm de alto riesgo</li> <li>- Hombres adultos con CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de TDA con quimioterapia no indicada</li> <li>- Hombres adultos con CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o tras docetaxel</li> </ul>	Hombres adultos con CPRCnm con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica	Análogos LHRH: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento del CPHS y del cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente con radioterapia</li> </ul> Antagonistas LHRH: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormonodependiente</li> </ul>
<b>Efectos adversos</b>	Mayor frecuencia: erupción, fractura, artralgia, fatiga, caídas y pérdida de peso  Frecuentes: hipertensión, prurito, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipotiroidismo	Mayor frecuencia: astenia, fatiga, fracturas, hipertensión, sofocos y pérdida de apetito  Frecuentes: caídas, cardiopatía isquémica, cefaleas, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas, ansiedad, piel seca y prurito	Mayor frecuencia: fatiga/trastornos asténicos  Frecuentes: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, erupción, fracturas	Análogos LHRH: con mayor frecuencia sofocos, malestar general, náuseas, cansancio, reacción en el lugar de la inyección, disminución de densidad mineral ósea, ginecomastia, disminución de la libido  Antagonistas LHRH: con mayor frecuencia sofocos, fatiga, aumento de peso, ginecomastia, disfunción eréctil
<b>Otras características diferenciales</b>	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración subcutánea (análogos y antagonistas) o intramuscular (análogos)

*CPHS: cáncer de próstata hormonosensible; CPRCm: cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; CPRCnm: cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; TDA: terapia de privación androgénica.*

a prednisona sola (43 semanas vs. 18,  $p < 0,001$ ). La mayoría de los pacientes con respuesta paliativa redujeron su medicación analgésica.

Mitoxantrone + prednisona no mejoraba la supervivencia global al no encontrarse significación estadística.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la reducción de PSA.

Mitoxantrone + prednisona sí mejoró la calidad de vida en relación con el dolor, actividad física y funcional, estreñimiento y el estado anímico, según la escala LASA y el cuestionario EORTC QLQ-C30 (18).

Las toxicidades más frecuentes fueron náuseas y vómitos de grados 1-2, alopecia en el 24 % y neutropenia en el 32 %, aunque el porcentaje de neutropenia febril fue solo de 1,1 %.

Por tanto, a pesar de que no se produjo aumento de supervivencia global, mitoxantrone + prednisona sí demostró mejorar la calidad de vida frente a prednisona en pacientes con CPRCm sintomáticos, por lo que fue aprobado por la FDA.

## Docetaxel

El estudio TAX 327 (19) fue un ensayo fase III que incluía pacientes con CPRCm.

Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> semanal, y el grupo del tratamiento estándar con mitoxantrone 12 mg cada 6 semanas. Todos los pacientes recibieron prednisona 5 mg/12 horas. Los ciclos previstos eran de 10 en el esquema de docetaxel trisemanal, y de 5 ciclos en los esquemas de docetaxel semanal y de mitoxantrone cada 6 semanas. El objetivo principal era demostrar aumento de la supervivencia global. Se incluyó un total de 1006 pacientes en el estudio entre marzo de 2000 y junio de 2002.

Comparando las tasas de SG con el grupo de mitoxantrone, la supervivencia fue significativamente mayor ( $p = 0,009$ ) en el grupo de docetaxel cada 3 semanas, pero no en el grupo de docetaxel semanal ( $p = 0,36$ ). La mediana de supervivencia fue de 18,9 meses (IC 95 %: 17-21,2) en el grupo de docetaxel cada 3 semanas, de 17,4 meses (IC 95 %: 15,7-19) en el grupo de docetaxel semanal, y de 16,5 meses (IC 95 %: 14,4-18-6) en el grupo de mitoxantrone.

En cuanto a los objetivos secundarios, la reducción del dolor fue más frecuente en los pacientes tratados con doce-

taxel cada 3 semanas que en los tratados con mitoxantrone (35 % versus 22 %,  $p = 0,01$ ), pero en los pacientes tratados con docetaxel semanal no se obtuvieron diferencias significativas frente a mitoxantrone. La respuesta de PSA fue significativamente más alta en los grupos de docetaxel (45 % en el grupo de docetaxel cada 3 semanas y 48 % en el grupo de docetaxel semanal,  $p < 0,001$  para ambas comparaciones) que en el grupo de mitoxantrone (32 %). Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en la respuesta radiológica de tejidos blandos con docetaxel cada 3 semanas frente a mitoxantrone (12 % versus 7 %,  $p = 0,11$ ).

En cuanto a los eventos adversos, la incidencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue relativamente baja, y la neutropenia febril fue rara. Los eventos adversos de bajo grado más frecuentes fueron fatiga, náuseas o vómitos, alopecia, diarrea, cambios en las uñas, neuropatía sensorial (pérdida de la sensibilidad en los dedos de manos y pies), anorexia, cambios en el gusto, estomatitis, disnea, edemas y epistaxis. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento incluyeron fatiga, cambios musculoesqueléticos o en las uñas, neuropatía sensorial e infecciones, en los grupos de docetaxel.

La calidad de vida, medida con el cuestionario FACT-P, tuvo mejoría en los dos grupos de pacientes tratados con docetaxel (22 % con docetaxel cada 3 semanas y 23 % con docetaxel semanal) y fue significativamente más alta que en el grupo de mitoxantrone (13 %;  $p = 0,009$  y  $p = 0,005$ , respectivamente).

Por tanto, con el estudio TAX 327 se objetivó que el tratamiento con docetaxel cada 3 semanas prolongaba la supervivencia global frente a mitoxantrone (no así con docetaxel semanal). Además, docetaxel mejoró la respuesta de PSA, el control del dolor y la calidad de vida, aunque con un alto porcentaje de eventos adversos.

Con estos resultados, docetaxel cada 3 semanas quedó aprobado como tratamiento del CPRCm.

Posteriormente, en 2008 se publicó una actualización de los resultados de supervivencia global con más tiempo de seguimiento (20), confirmando la mejoría de la supervivencia con docetaxel cada 3 semanas, con una mediana de supervivencia de 19,2 meses (IC 95 %: 17,5-21,3) con docetaxel cada 3 semanas, 17,8 meses (IC 95 %: 16,2-19,2) con docetaxel semanal y de 16,3 meses (IC 95 %: 14,3-17,9) con mitoxantrone.

Paralelamente al estudio TAX 327, se diseñó otro ensayo con docetaxel, el estudio SWOG9916 (21), en el cual se aleatorizaron 770 pacientes en dos brazos, docetaxel + estramustina versus mitoxantrone + prednisona (los pacientes con docetaxel también recibieron dexametasona).



La supervivencia global en el grupo de docetaxel + estramustina fue de 17,5 meses frente a 15,6 meses en el grupo de mitoxantrone + prednisona ( $p = 0,02$ ). La tasa de respuesta de PSA fue del 50 % frente al 27 % ( $p < 0,001$ ), la tasa de respuesta objetiva fue del 17 % frente al 11 % ( $p < 0,03$ ) y la mediana de supervivencia libre de progresión de 6,3 meses frente a 3,2 meses ( $p < 0,001$ ).

La neutropenia febril de grado 3-4 ( $p = 0,01$ ), las náuseas y vómitos ( $p < 0,001$ ) y los eventos cardiovasculares ( $p = 0,001$ ) fueron más frecuentes con docetaxel + estramustina.

Aunque la combinación de docetaxel + estramustina fue eficaz, debido a su peor perfil de toxicidad, la pauta de tratamiento que quedó aprobada fue la de docetaxel cada 3 semanas.

## Cabacitaxel

Cabacitaxel es un taxano de segunda generación, y fue el primer fármaco en demostrar un aumento en supervivencia en pacientes CPRC, resistente a docetaxel (22). En el estudio TROPIC (23), se aleatorizó a 755 pacientes con un esquema 1:1 a recibir cabacitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas frente a mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. En ambos grupos se administró prednisona 5 mg/12 horas. Todos los pacientes habían progresado previamente a docetaxel.

Se demostró un aumento de la SG frente a mitoxantrone con diferencias estadísticamente significativas, cumpliendo el objetivo principal del estudio, con una mediana de supervivencia de 15,1 meses frente a 12,7 meses (IC 95 %: 0,59-0,83,  $p < 0,001$ ). También se cumplieron los objetivos secundarios, prolongando el período libre de progresión, que fue de 2,8 meses con cabacitaxel y de 1,4 meses con mitoxantrone (IC 95 %: 0,64-0,86,  $p < 0,001$ ), mejoró la respuesta de PSA (39,2 % frente a 17,8 %,  $p = 0,002$ ), así como la tasa de respuesta objetiva (14,4 % frente a 4,4 %,  $p = 0,0005$ ).

En cuanto a la seguridad, el tratamiento con cabacitaxel fue más tóxico que con mitoxantrone. Las principales toxicidades de grado  $\geq 3$  con cabacitaxel frente a mitoxantrone fueron el desarrollo de neutropenia (82 % frente a 58 %) y diarrea (6 % frente a < 1 %). Se observó un aumento significativo de neutropenia febril (8 % frente a 1 %). La presencia de muertes potencialmente tóxicas fue superior en el grupo de cabacitaxel que en el de mitoxantrone (4,9 % frente a 2,4 %), y la sepsis neutropénica fue la principal causa. Este hecho llevó a la recomendación de uso concurrente de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con mayor riesgo de neutropenia.

El estudio PROSELICA (24) es un estudio fase III de no inferioridad que demostró que cabacitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> era no inferior que con 25 mg/m<sup>2</sup> y se asociaba a un perfil de seguridad más manejable. Esto llevó a recomendar el uso de cabacitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> como dosis preferida y a la utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes de alto riesgo de neutropenia.

En 2016 se estudió la posible eficacia de cabacitaxel en primera línea frente a docetaxel en pacientes con CPRCm en el estudio FIRSTANA (25), pero no se cumplió el objetivo.

## Abiraterona en el CPRCm: evidencia e indicaciones

El estudio COU-AA-301 (26) es un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, diseñado para estudiar el beneficio clínico de abiraterona + prednisona en pacientes con CPRCm que han progresado a un régimen o dos de quimioterapia, siendo uno de ellos docetaxel. En el estudio participaron 1195 pacientes que fueron aleatorizados 2:1 en el grupo de abiraterona 1000 mg + prednisona 10 mg frente a un segundo grupo de placebo + prednisona 10 mg, y el objetivo principal era demostrar un aumento de supervivencia global. Se realizó un análisis intermedio cumpliéndose el objetivo de supervivencia global, permitiendo el cruce de pacientes del grupo control al de abiraterona. Los datos de supervivencia global en el análisis final fueron publicados posteriormente (27), con 15,8 meses en el grupo de abiraterona frente a 11,2 meses en el grupo control (HR: 0,74; IC 95 %: 0,64-0,86,  $p < 0,0001$ ). Este beneficio de supervivencia se dio en todos los subgrupos especificados. También se confirmó que se cumplieron los objetivos secundarios.

Los eventos adversos más frecuentes (fatiga, náuseas, dolor de espalda, estreñimiento, dolor óseo, artralgia) fueron similares en el grupo de abiraterona y en el grupo de placebo. Las alteraciones hepáticas también fueron similares en ambos grupos. Los eventos que sí fueron más frecuentes en el grupo de abiraterona fueron infección urinaria, y los efectos relacionados con el exceso de mineralocorticoides: hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos. Los eventos adversos que llevaron a la reducción/discontinuación del tratamiento fueron similares en ambos grupos.

El beneficio clínico se mantuvo en subgrupos difíciles de tratar con los pacientes mayores o aquellos con metástasis viscerales (28).

En publicaciones posteriores (29) se comprobó que abiraterona en el estudio COU-AA-301 mejoraba el dolor y retrasaba los eventos relacionados con el esqueleto. Abiraterona también fue asociada con retraso en la progresión de la fatiga, y con una mejoría más rápida de la fatiga (30).

Posteriormente se publicaron los resultados del estudio COU-AA-302 (31), que evaluaba la eficacia y seguridad de abiraterona en primera línea de tratamiento del CPRCm. Se incluyeron pacientes con CPRCm asintomáticos u oligoasintomáticos no tratados previamente con quimioterapia. Se aleatorizaron 1088 pacientes en esquema 1:1, en dos grupos: abiraterona 1000 mg + prednisona 5 mg dos veces al día frente a placebo + prednisona 5 mg dos veces al día.

El objetivo principal fue determinar el beneficio en período libre de progresión radiológica y en supervivencia global.

A pesar de la apertura del doble ciego tras el segundo análisis intermedio y el cruce de casi el 50 % de pacientes del grupo control al grupo de abiraterona, se pudo demostrar en el análisis final el aumento de supervivencia global, y con una mediana de seguimiento de 49,2 meses, las medianas de supervivencia fueron de 34,7 meses en el grupo de abiraterona y de 30,3 meses en el grupo control (HR: 0,74; IC 95 %: 0,6- 0,88,  $p = 0,0033$ ) (32). Se obtuvo el beneficio de supervivencia global en todos los subgrupos de pacientes. En este análisis final la mediana del período libre de progresión radiológica del grupo de abiraterona fue de 16,5 meses frente a 8,3 meses en el grupo de placebo (HR: 0,43; IC 95 %: 0,35-0,52,  $p < 0,001$ ).

Tras la progresión a la primera línea, el tratamiento posterior más frecuentemente empleado fue docetaxel, tanto en el grupo de abiraterona como en el de placebo.

Con los resultados de este análisis final, se puede concluir que en pacientes con CPRCm asintomáticos o levemente asintomáticos sin tratamiento quimioterápico previo, el tratamiento con abiraterona + prednisona reduce el riesgo de progresión radiológica un 47 %, produce una disminución del riesgo de muerte del 21 % y consigue retrasar el inicio del uso de opiáceos y quimioterapia, todo ello sin tener una alteración del perfil de seguridad a pesar de un mayor tiempo de exposición al fármaco.

También se llegó a la conclusión de que abiraterona retrasa la progresión del dolor y retrasa el deterioro de la calidad de vida (33).

### Enzalutamida en el CPRCm: evidencia e indicaciones

Al igual que con abiraterona, se publicaron los resultados de dos ensayos clínicos que demostraron el beneficio de enzalutamida en CPRCm tras quimioterapia (AFFIRM) (34) o previo a quimioterapia (PREVAIL).

En el estudio AFFIRM, se aleatorizaron 1199 pacientes con CPRCm que habían sido tratados previamente con docetaxel; se crearon dos grupos: enzalutamida 160 mg diariamente frente a placebo en una proporción 2:1, entre septiembre de 2009 y noviembre de 2010.

El objetivo principal era la supervivencia global. A la vista de los resultados del análisis intermedio planeado tras 520 muertes, se rompió el ciego y se ofreció a todos los pacientes del brazo placebo la posibilidad de recibir enzalutamida (35). La supervivencia global fue significativamente superior en el grupo de enzalutamida, 18,4 meses frente a 13,6 meses (HR: 0,63; IC 95 %: 0,53-0,75,  $p < 0,001$ ), lo que se tradujo en una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa del 37 %. Este beneficio en supervivencia se objetivó en todos los subgrupos del estudio.

Enzalutamida también fue superior a placebo en todos los objetivos secundarios del estudio e incrementó el tiempo hasta la progresión del PSA en 5,3 meses (8,3 frente a 2,9 meses), incrementó el porcentaje de pacientes con respuesta de PSA (54,4 % frente a 15 %). También fue superior en respuesta según criterios RECIST en pacientes con enfermedad de partes blandas (29 % frente a 4 %) y retrasó significativamente el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto (16,7 frente 13,3 meses).

La calidad de vida, medida con el cuestionario FACT-P, también mejoró significativamente en el grupo de pacientes con enzalutamida (43 % frente a 18 %) e igualmente se apreció una disminución significativa del dolor (medido con el cuestionario BPI) (45 % frente a 7 %) (36).

Los eventos adversos de cualquier grado más frecuentes con enzalutamida frente a placebo fueron fatiga (34 % frente a 29 %), diarrea (21 frente a 18 %), sofocos (20 % frente a 10 %), dolor musculoesquelético (14 % frente a 10 %) y cefaleas (12 % frente a 6 %).

En 2014 se publicaron los resultados del estudio PREVAIL (37) que confirmaba el beneficio del tratamiento con enzalutamida en CPRCm, esta vez en pacientes que no habían recibido todavía quimioterapia. Se aleatorizaron 1717 pacientes para recibir enzalutamida o placebo; los objetivos principales del estudio eran la supervivencia global y el período libre de progresión tumoral. Todos los pacientes tenían CPRCm y estaban asintomáticos u oligoasintomáticos (según la escala BPI-SF, los asintomáticos tenían una puntuación de 0-1, y los levemente sintomáticos 2-3). No se permitían pacientes que estuvieran siendo tratados con opiáceos. En cambio, sí se permitió la inclusión de pacientes con metástasis viscerales (11,2 % de los pacientes en el grupo de enzalutamida).

Se apreció un aumento significativo de la supervivencia global en el grupo de pacientes tratados con enzalutamida.

da, 32,4 meses frente a 30,2 meses (HR: 0,71; IC 95 %: 0,60-0,84,  $p < 0,001$ ) con una reducción del riesgo de muerte del 29 % (permitiendo el cruce de pacientes con placebo a enzalutamida desde el análisis intermedio). Igualmente se apreció un aumento del período libre de progresión radiológica a favor de enzalutamida, del 65 % frente al 14 % (HR: 0,19; IC 95 %: 0,15-0,23). La superioridad de enzalutamida frente a placebo también se puso de manifiesto en todos los objetivos secundarios.

Posteriormente se comunicaron los datos del análisis extendido de PREVAIL con una mediana de seguimiento de 31 meses, manteniendo el beneficio de supervivencia global a favor de enzalutamida, 35,3 meses frente a 31,3 meses (HR: 0,77; IC 95 %: 0,67-0,88,  $p = 0,0002$ ).

Con respecto a la calidad de vida, la mediana de tiempo hasta el deterioro de la puntuación del FACT-P fue mayor en el grupo de enzalutamida (11,3 frente a 5,6 meses). El beneficio de supervivencia se seguía observando en todos los subgrupos.

El tratamiento con enzalutamida redujo el riesgo de progresión radiológica o muerte tanto en pacientes con afectación visceral como en los que no la tenían (38).

En cuanto a la toxicidad, enzalutamida demostró un perfil de seguridad favorable, con un porcentaje de interrupciones de dosis del 6 % (similar al placebo). El evento adverso más frecuente fue la fatiga (36 % frente al 26 %), y el más frecuente de grado  $\geq 3$  fue la hipertensión (7 % frente al 2 %).

### Radio-223 en el CPRCm: evidencia e indicaciones

El estudio ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic) (39) fue un ensayo doble ciego, multicéntrico y aleatorizado cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto del radio-223 sobre la supervivencia global en pacientes con CPRC y metástasis óseas. Desde junio de 2008 hasta febrero de 2011 se incluyeron 921 pacientes con CPRCm sintomáticos y confirmados mediante gammagrafía ósea, sin metástasis viscerales conocidas, que recibían el mejor tratamiento estándar.

Los pacientes incluidos se aleatorizaron 2:1 en recibir radio-223 (6 infusiones a intervalos de 4 semanas) frente a placebo. Todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento estándar.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global. El tratamiento con radio-223 se asoció a un 30 % de reducción del riesgo de muerte (HR: 0,7; IC 95 %: 0,55-0,88,  $p = 0,002$ ). El beneficio en supervivencia global fue consistente en todos los subgrupos analizados. Comparado con

placebo, el tratamiento con radio-223 no se asoció a una incidencia significativamente superior de efectos secundarios de grado 3-4.

Basándose en estos datos, un comité independiente recomendó la finalización anticipada del estudio y el paso de los pacientes del grupo placebo al grupo de radio-223.

La mediana de supervivencia global fue de 14,9 meses en el grupo de radio-223 frente a 11,3 meses en el grupo de placebo. Este análisis confirmó el 30 % de reducción de riesgo de muerte (HR: 0,7; IC 95 %: 0,58-0,83,  $p < 0,001$ ) observado en el análisis interino. También se confirmó que el beneficio de supervivencia global fue consistente en todos los subgrupos analizados.

Los resultados obtenidos en las variables secundarias de eficacia apoyaron el beneficio de radio-223.

En cuanto a la seguridad, el número de pacientes que presentó algún acontecimiento adverso tras la administración de la inyección fue consistentemente inferior en el grupo tratado con radio-223 en comparación con placebo para todos los eventos adversos analizados. No se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos de grado 3-4 entre ambos grupos de tratamiento.

Respecto a la calidad de vida, un porcentaje significativamente superior de pacientes tratados con radio-223 presentó mejoras significativas en la puntuación del cuestionario FACT-P (25 % frente a 16 %,  $p = 0,02$ ).

Debido a cuestiones de seguridad, el uso de radio-223 ha sido restringido tras docetaxel y al menos un agente dirigido al receptor androgénico (40).

### Inhibidores de PARP, pembrolizumab, cirugía, radioterapia

Los tratamientos con inhibidores de la PAPRP en monoterapia o en combinación con antiandrógenos de nueva generación se tratarán en otro artículo.

La inmunoterapia con pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de próstata todavía tiene un papel limitado. Pembrolizumab fue aprobada por la FDA para cualquier cáncer con deficiencia de MMR o en aquellos con estado de microsatélite inestable (41). En el resto de los pacientes con cáncer de próstata pembrolizumab es todavía experimental (42).

Con respecto a la radioterapia, su uso en el CPRCm no está recomendado, al no haberse demostrado eficacia. La

radioterapia sobre las metástasis óseas en pacientes con CPRCm sí tiene eficacia para aliviar los síntomas, tales como el dolor o las fracturas óseas (43). En un reciente estudio de cohortes realizado con 125 pacientes con CPRCm (44), que fueron tratados con terapia de privación androgénica + docetaxel, se les añadió radioterapia SBRT prostática, consiguiendo prolongar el tiempo hasta la progresión sintomática, aunque no se obtuvo beneficio sobre el período libre de progresión tumoral ni sobre la supervivencia global.

En cuanto al papel de la cirugía en el CPRCm, la experiencia actual es muy limitada, aunque es pacientes seleccionados podría ser factible (45).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez M, Martín S, Rosino A. Manual práctico del CPRC. Grupo Editorial Entheos; 2014.
2. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAUEANM-ES-TRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2023. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
3. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MT, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;20:56(6):1021-4. DOI: 10.1016/S0090-4295(00)00793-7
4. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178:1290-5. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.129
5. Llorente A, de la Morena JM, Álvarez Ardura M. El tiempo de doblaje de PSA como nuevo método diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 2006;59(10):1083-7. DOI: 10.4321/S0004-06142006001000015
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
7. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59. DOI: 10.1200/JCO2007.12.4487
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(1):150-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011
9. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN et al. EAUEANM-ES-TRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
10. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
11. Sternberg C, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2197-206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892
12. Fizazi K, Shore N, Tammela T, et al. Darolutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
13. Fizazi K, Shore N, Tammela T, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342
14. Mori K, Mostafae H, Pradere B, et al. Apalutamide, enzalutamide and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2021;25:1892-900. DOI: 10.1007/s10147-020-01777-9
15. Halabi S, Jiang S, Terasawa E. Indirect comparison of darolutamide versus apalutamide and enzalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Urol* 2021 Aug;206(2):298-307. DOI: 10.1097/JU.0000000000001767
16. Roumiguié M, Paoletti X, Neuzillet, et al. Apalutamide, darolutamide and enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Future Oncol* 2021;17(14):1811-23. DOI: 10.2217/fon-2020-1104
17. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64. DOI: 10.1200/JCO1996.14.6.1756
18. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, et al. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999;17:1654-63. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.6.1654
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
20. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Update survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5. DOI: 10.1200/JCO2007.12.4008
21. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318
22. Rosino A, Ballester I, Tudela J, et al. Quimioterapia en el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. *Arch Esp Urol* 2018;71(8):676-84.
23. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
24. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the currently approved dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-206. DOI: 10.1200/JCO2016.72.1076
25. Ouard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189-97. DOI: 10.1200/JCO2016.72.1068
26. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
27. Fizazi K, Molina A, Logothetis J, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0
28. Juárez Soto A, Caballero Cobos R, Campanario Pérez R, et al. Abiraterona en cáncer de próstata resistente a la castración. *Arch Esp Urol* 2018;71(8):651-63.
29. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1210-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4
30. Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1017-25. DOI: 10.1093/annonc/mds585

31. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
32. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7
33. Bash E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1193-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70424-8
34. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
35. Ríos González E, Martínez-Piñeiro L. Enzalutamida en cáncer de próstata resistente a la castración. *Arch Esp Urol* 2018;71(8):664-75.
36. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1147-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1
37. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5): 424-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
38. Evans CP, Higano CS, Keane T, et al. The PREVAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70:675-83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.017
39. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
40. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):408-19. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X
41. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
42. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38(5):395-405. DOI: 10.1200/JCO.19.01638
43. Moyer GL, Phillips R, Deek MP, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic prostate cancer delays time to next systemic treatment. *World J Urol* 2019;37(12):2623-9. DOI: 10.1007/s00345-018-2477-2
44. Li J, Dai J, Xian P, et al. Efficacy and safety of prostate stereotactic body radiotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Treat Res Commun* 2021;27:100368. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100368
45. Reichard CA, Gregg JR, Aachim MF, et al. Radical prostatectomy in metastatic castration resistant prostate cancer: feasibility, safety and quality of life outcomes. *Eur Urol* 2018;74(2):140-3.