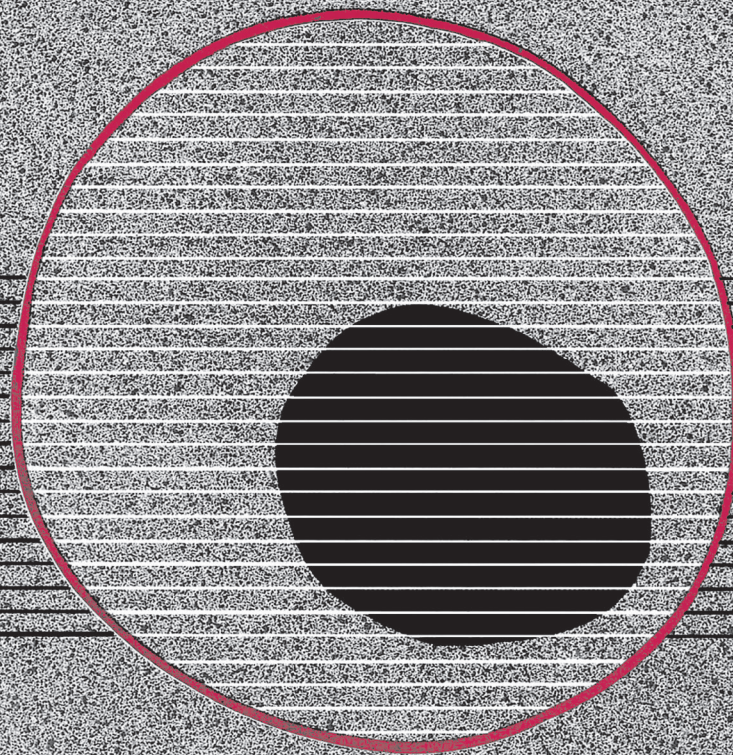


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE PRÓSTATA (II)

VOL. 30, NÚM. 2, 2016



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2016. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S. L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 30

NÚM. 2

Avances en la estadificación por imagen del cáncer de próstata C. Aguado	45
Papel de la quimioterapia en el cáncer de próstata metastásico hormono sensible (<i>castration naïve</i>) C. Ortiz, C. Suárez, R. Morales, J. Carles	53
Papel de la abiraterona en cáncer de próstata Á. Pinto	61
Radium-223: un tratamiento para el cáncer de próstata P. Reguera, M. Gion, P. Gajate, E. Grande, T. Alonso-Gordoa	67
Papel de la enzalutamida en el tratamiento del carcinoma de próstata P. Maroto Rey	79

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 30

No. 2

Advances in imaging in prostate cancer C. Aguado	45
Chemotherapy role in patients with metastatic castration naïve prostate cancer. A new paradigm C. Ortiz, C. Suárez, R. Morales, J. Carles	53
Role of abiraterone in prostate cancer Á. Pinto	61
Radium 223: a treatment for prostate cancer P. Reguera, M. Gion, P. Gajate, E. Grande, T. Alonso-Gordoa	67
Role of enzalutamide in the management of prostate cancer P. Maroto Rey	79

Avances en la estadificación por imagen del cáncer de próstata

C. AGUADO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Las pruebas diagnósticas tradicionales empleadas en cáncer de próstata, como la gammagrafía ósea y la tomografía computarizada, presentan una baja sensibilidad y especificidad. La necesidad de optimizar el diagnóstico de la enfermedad inicial y en la recidiva local o a distancia ha llevado al desarrollo de nuevos radionúclidos que están mejorando estos resultados. Sin embargo, en la mayoría de casos no serán útiles en la enfermedad localizada. Los trazadores más empleados en la actualidad son ^{11}C y ^{18}F -colina, con un uso todavía muy limitado a algunos centros. Nuevas moléculas dirigidas a PSMA presentan los resultados más prometedores en la detección de enfermedad en la recidiva bioquímica. Numerosas líneas de investigación están analizando también el posible potencial terapéutico de estos agentes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Radionúclidos. PET. Colina. PSMA.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es la enfermedad maligna más prevalente en varones. A pesar de un tratamiento adecuado en la enfermedad localizada, un gran número de pacientes presentarán recidiva de la enfermedad. En este contexto, una adecuada estadificación con pruebas de imagen que permitan detectar recidivas locales o a distancia, va a ser fundamental.

Sin embargo, las pruebas de imagen empleadas tradicionalmente en la práctica asistencial pueden tener importantes limitaciones. La gammagrafía ósea (GGO) empleando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es utilizada de forma generalizada para la detección de metástasis óseas. Sin embargo, esta solo revelará aquellas lesiones óseas en estado avanzado de infiltración tumoral, una vez ya producida la reacción

ABSTRACT

Traditional diagnostic tests used in Prostate Cancer, such as bone scan and CT scan, have low sensitivity and specificity. The need to optimize the initial diagnoses of the disease and local or distance recurrence, has led to the development of new radionuclides that are improving these results. However, in most cases will not be useful for localized disease. Nowadays, the most employed tracers are ^{11}C and ^{18}F Choline, with use limited only to some centers. New molecules targeting PSMA present the most promising results in detecting disease in biochemical recurrence. Several lines of research are also analyzing the possible therapeutic potential of these agents.

KEY WORDS: Prostate cancer. Radionuclide. PET. Choline. PSMA.

osteoblástica en el lugar de la lesión. Por este motivo, será una prueba poco sensible en la detección de metástasis óseas en situación temprana, y con poca especificidad a la hora de diferenciar con la patología ósea benigna. Otra de las pruebas ampliamente extendidas es la tomografía computarizada (TC). Su limitación en la detección de enfermedad ganglionar microscópica o de pequeño tamaño, así como en el despistaje de las lesiones óseas metastásicas, hacen de esta una técnica de imagen poco sensible.

En este panorama, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha irrumpido con la incorporación de nuevas técnicas y/o trazadores que le aportan una mayor sensibilidad y especificidad. La utilidad de estas técnicas estará limitada en CP localizado; sin embargo, su papel más prometedor parece estar reservado a la estadificación

de la enfermedad de alto riesgo, la recidiva bioquímica o la enfermedad metastásica. En esta revisión analizamos los radionúclidos empleados con mayor frecuencia en la práctica, así como aquellos agentes todavía en fases iniciales de desarrollo.

RADIONÚCLIDOS EMPLEADOS EN PET

Los radionúclidos o radioisótopos son elementos emisores de radiación, y que pueden ser empleados tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Esta radiación emitida, una vez detectada, permitirá crear una imagen, que reflejará la actividad funcional y la distribución del trazador en el órgano o sistema estudiado. Los radionúclidos más comúnmente empleados con finalidad diagnóstica en CP se presentan a continuación.

¹⁸F-FLUORODEOXIGLUCOSA (¹⁸F-FDG-PET)

La acumulación de FDG en un tejido será proporcional a la utilización de glucosa. Este consumo de glucosa depende principalmente de una enzima llamada GLUT-1. En tumores pobremente diferenciados, la expresión de esta enzima será mayor.

Este trazador en CP localizado presenta una serie de inconvenientes que limitarán su utilidad. Por un lado, los tumores de próstata bien diferenciados presentan una menor afinidad por FDG. Además, ¹⁸F-FDG tiene una eliminación urinaria, lo que podría enmascarar las lesiones localizadas en la próstata. La similar captación de FDG que presentan situaciones no malignas, como inflamación o hiperplasia benigna de próstata (HBP), es otra limitación a su uso. En un análisis retrospectivo, hasta un 2% de pacientes presentaron captaciones prostáticas incidentales al realizar un PET con ¹⁸F-FDG. Solo un 20% de estas resultaron ser malignas por biopsia (1).

En cambio, en enfermedad localmente avanzada o metastásica, la sensibilidad de esta técnica es alta en la detección de aquellas lesiones con alta actividad tumoral, como las de alto grado histológico, estadio más avanzado y niveles de PSA elevados (2). La mayor captación de FDG se ha asociado a peor evolución clínica, lo que parece conferirle un papel pronóstico.

Su uso también ha sido evaluado en la reestadificación de CP tras tratamiento local con prostatectomía radical (PR) o Radioterapia (RT). En una serie retrospectiva de pacientes con recidiva bioquímica tras PR, PET ¹⁸F-FDG permitió detectar enfermedad local o sistémica en hasta 31% de pacientes. Los mayores niveles de PSA se correlacionaron con mayor positividad en PET (3). En el mismo contexto, otro estudio encontró una relación entre los niveles de PSA y la tasa de detección de metástasis óseas; así con un nivel < 2 ng/ml no se detectaron lesiones; en

cambio, con PSA > 2 ng/ml, la detección de enfermedad ósea llegaba al 50% (4).

También se ha estudiado su papel en monitorización al tratamiento. En pacientes tratados con terapia de deprivación androgénica (TDA), se observa descenso de captación de FDG tras un período de 1-5 meses de tratamiento (5).

FLUORURO DE SODIO (NaF- PET)

¹⁸F ligado a NaF (¹⁸F-NaF) es un radionúclido que sufrirá una rápida captación a nivel óseo, demostrando una mayor sensibilidad en la detección de enfermedad ósea que pruebas tradicionales como la GGO. En un análisis del National Oncology PET Registry (NOPR) con más de 3.000 pacientes, el empleo de esta técnica en la detección de metástasis supuso un cambio de actitud y manejo terapéutico en casi un 50% de pacientes (6).

¹⁸F-NaF ha sido comparado con otros trazadores como ¹⁸F-colina (FCH), en detección de enfermedad ósea. Mientras que el primero va a reflejar la reacción osteoblástica local tumoral, FCH detectará la presencia de actividad metabólica en las células tumorales. Esto explica su mayor sensibilidad (93% vs. 85%) pero menos especificidad (81% vs. 91%) frente FCH en detectar metástasis óseas. Ambos radionúclidos demostraron superioridad frente a GGO en este contexto (7). En un estudio reciente, la combinación de ¹⁸F-NaF y ¹⁸F-FDG en PET-TC fue comparada a TC convencional. En detección de metástasis óseas, la combinación mostraba mayor sensibilidad (97% vs. 67%), pero una especificidad similar (8).

Sin embargo, en la actualidad el mayor interés hacia este trazador se centra en su capacidad de medir la respuesta terapéutica. Un estudio en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) en tratamiento con radium-223 evaluó el índice cuantitativo de carga tumoral basal (medida conjunta del volumen y captación tumoral total). Este índice demostró ser predictor de supervivencia global (SG) y aparición de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) (9). Los autores concluían que ¹⁸F-NaF podía ser una herramienta útil en la evaluación del tratamiento con radium-223. En otros casos, la posibilidad de monitorizar la respuesta terapéutica con este trazador permitía un cambio en el manejo o estrategia terapéutica (10).

¹⁸F-NaF es por tanto, un radionúclido útil en la detección de enfermedad ósea en pacientes de alto riesgo, además de tener un potencial papel en la valoración de respuesta terapéutica.

¹¹C-ACETATO-PET

Uno de los componentes principales de la membrana de la célula tumoral de CP es la fosfatidilcolina.

La síntesis de esta molécula viene de la conversión de acetato a ácido graso (AG) por parte de una enzima, la AG sintetasa (AGS). En un gran número de CP se ha visto una sobreexpresión de esta enzima y un aumento en la síntesis de AG, que se correlaciona con una mayor agresividad tumoral (11). Acetato marcado con ^{11}C (^{11}C -acetato) utilizará la sobreexpresión de esta enzima en CP, para la obtención de imágenes por PET. La eliminación de este trazador se realiza a través del páncreas e intestino, teniendo por ello una escasa eliminación urinaria.

Al igual que lo que sucede con otros trazadores como FDG y colina, no será útil en la enfermedad localizada. En un estudio evaluando el tumor primario en pacientes con enfermedad localizada, la captación tumoral de este radioisótopo fue mayor que en tejido prostático normal, pero similar a la HBP (12). Además, un metaanálisis incluyendo 23 estudios, mostraba una sensibilidad del 75% y especificidad del 76% en detección del tumor primario con esta técnica. En recidiva bioquímica, este estudio mostraba una sensibilidad baja (64%), pero una alta especificidad (93%) (13). En comparación con la resonancia magnética (RM) multiparamétrica en la estadificación local, ^{11}C -acetato presentaba una menor sensibilidad y especificidad. La captación de este tampoco se correlacionaba con el grado de agresividad tumoral (velocidad de PSA o Gleason) (14).

Pero su principal potencial parece estar en la estadificación tras la recidiva bioquímica. Un estudio retrospectivo en este contexto, demostró una elevada tasa de detección de enfermedad con ^{11}C -acetato, encontrando correlación entre el nivel de captación y el Gleason inicial (15). Los niveles de PSA y velocidad de PSA se correlacionan con la captación del radionúclido. Así, un PSA > 1,24 ng/ml y velocidad de PSA > 1,32 ng/ml/año, tendrán mayor probabilidad de presentar un resultado positivo en PET (16). La mayor captación a estos niveles justifica su uso como marcador pronóstico de agresividad tumoral.

En comparación con ^{18}F -FDG, ^{11}C -acetato demostraba superioridad en reestadificación tras la recidiva bioquímica (59% vs. 17%). Esta tasa de detección de lesiones estaba relacionada con el nivel de PSA, siendo mayor con un PSA > 3 ng/ml (17). En cambio, existe una alta concordancia entre este radioisótopo y colina en este contexto (18).

Por tanto, no es recomendable su uso como técnica aislada en la detección de tumor primario; pero sí es una prueba útil para monitorizar la recurrencia tras un tratamiento local.

PET-COLINA (^{11}C Y ^{18}F -COLINA)

La enzima colina quinasa sintetiza fosfatidilcolina (que pasará a integrarse como parte de la membrana celular) a partir de colina. En células tumorales prostáticas, esta enzima también se encuentra sobre-expresada.

Existen dos trazadores principalmente que utilizarán la colina: la ^{11}C -colina y ^{18}F - fluorocolina (FCH). Entre ellos existen algunas diferencias moleculares, que justificarán su utilidad. Mientras que la vida media de ^{11}C -colina es corta (20 min), lo que limitará su utilidad; la FCH presenta una vida media más prolongada (180 min), lo que mejora la calidad de la imagen en la resolución espacial y facilitará su transporte entre centros.

En enfermedad localizada, ^{11}C -colina mostrará captaciones prostáticas sospechosas de malignidad, pero no diferenciará entre otras causas no malignas, lo que crea una elevada tasa de falsos positivos. Un estudio relacionó la sensibilidad de ^{11}C -colina PET-TC en detección de CP localizado con el tamaño tumoral: mientras la sensibilidad ascendía a 83% en lesiones > 5 mm, esta tan solo llegaba a 4% en las inferiores a 5 mm (19). El mismo estudio demostraba la menor sensibilidad frente a RM en la evaluación de la extensión extraprostática y capsular (22% vs. 63%). Se ha visto una correlación entre la captación de ^{18}F -fluorocolina y el máximo volumen tumoral en pacientes prostatectomizados de alto riesgo de metástasis regionales o a distancia (PSA > 20 o tumores pobremente diferenciados), donde además se ha visto una relación no significativa entre SUVmax de CP y el nivel de PSA o Gleason ($p = 0,10$ y $p = 0,28$, respectivamente) (20).

En la estadificación local de CP, la RM multiparamétrica sigue siendo la técnica de elección, ya que permitirá mostrar invasión capsular o de estructuras vecinas. A pesar de ello, el PET colina podría ser útil en pacientes con reciente diagnóstico y alta sospecha de metástasis (PSA o Gleason elevados, tumor clínicamente palpable, etc.).

Sin embargo, su papel más relevante se encuentra en la detección de enfermedad en la recidiva bioquímica. Diferentes metaanálisis han demostrado la alta sensibilidad y especificidad de este trazador en la detección de enfermedad ganglionar y ósea en este contexto (21,22). En cambio, algunos estudios prospectivos han presentado resultados divergentes (23,24). En el primero de ellos, solo se detectó enfermedad metastásica en 74% de los pacientes, estando relacionada esta captación con los niveles de PSA y la administración de TDA (23). En otro estudio en pacientes sometidos a PR, la sensibilidad de este marcador fue menor, encontrándose como factores predictores de positividad en el PET, un nivel de PSA mayor de 1,05 y PSA *doubling time* (PSDAT) menor de 5,9 meses (24). Este valor predictor del nivel de PSA también ha sido analizado en diferentes estudios, encontrando que PSA > 1 ng/ml (25) o bien velocidad de PSA > 2 ng/ml/año (26) se correlacionaban con mayor probabilidad de resultado positivo en el PET. En otros estudios se ha establecido este punto de corte de PSA en 1,4 para una sensibilidad del 73% y especificidad de 72%. Además, un estadio tumoral avanzado también se relacionó con mayor probabilidad de PET

positivo (27). Picchio y cols. concluían que además de factores de riesgo como la estadificación, también debía tenerse en cuenta el PSDAT a la hora de plantear esta prueba. En cambio, no recomendaba su realización en contexto de recidiva bioquímica si el nivel de PSA era < 1 ng/ml (28). En un grupo de pacientes tratados con RT local, se estableció un nivel de PSA > 2 como punto de corte para una mayor sensibilidad de la prueba (29). En la misma línea, la detección de enfermedad en recidiva bioquímica tras PR, mejoraba a un nivel más alto: 80% con PSA 2-4 y 87% si PSA > 4 . Además de un nivel > 2 ng/ml de PSA, FCH PET debería recomendarse con un PSA *doubling time* (PSADT) < 6 m y velocidad de PSA > 2 ng/ml/año (30).

En detección de enfermedad ganglionar pélvica, los diferentes estudios tanto con ^{11}C -colina y FCH han demostrado alta especificidad pero muy baja sensibilidad (31). Estos resultados mejoraban si se analizaba exclusivamente la enfermedad ganglionar de mayor tamaño (> 5 mm), pasando de una sensibilidad del 45% a un 66% (20). En otra serie de pacientes con enfermedad de riesgo alto e intermedio sometidos a PR con linfadenectomía, la sensibilidad en detectar enfermedad ganglionar fue 73%, con especificidad del 88% (32). PET colina supera a las pruebas convencionales en la detección de enfermedad ganglionar local/regional. Sin embargo, la linfadenectomía sigue siendo más sensible, por lo que no debería reemplazar este procedimiento.

En la detección de enfermedad ósea, PET colina ha demostrado también su utilidad, con una especificidad mayor a la de ^{18}F -NaF en contexto de recidiva bioquímica. En un metaanálisis se demostró también la superioridad de FCH frente GGO y SPECT-TC para detectar recidiva ósea (33). También ^{11}C -colina mejoraba los resultados de la GGO en recidiva bioquímica, con una sensibilidad de 89% y especificidad del 100% (34).

Con estos resultados favorables, PET colina (tanto ^{11}C como ^{18}F) es una prueba útil para la valoración de enfermedad tumoral viable en el esqueleto.

En la recidiva local/regional, los resultados con los trazadores han sido diferentes. Un estudio de ^{11}C -colina en pacientes con recidiva local tras PR, confirmada con biopsia, encontró hasta un 30% de error de detección con esta prueba (35), mientras que en otro estudio, la captación en lecho prostático solo se detectaba en un 19% de pacientes que iban a ser sometidos a RT tras recidiva local (36). La sensibilidad en cambio con FCH fue superior a ^{11}C -colina, aunque en todo caso inferior a la tasa de detección alcanzada con la RM (60% vs. 89%) (37). Por tanto, la prueba *gold standard* para el diagnóstico de enfermedad residual o recurrencia local sigue siendo la RM.

A pesar de su inferioridad en detectar la recidiva local, PET colina demostró mayor sensibilidad que la RM en localizar recidiva metastásica ganglionar en pelvis, y similitud a la hora de detectar enfermedad ósea (38).

Con un papel aún por definir en CP, la combinación de PET-colina con RM (PET-RM), parece que puede mejorar los resultados ambas pruebas por separado.

Esta prueba también parece aportar un valor pronóstico. Un estudio correlacionaba una mayor captación esquelética de ^{11}C -colina en PET-TC con una supervivencia más corta (4,1 años vs. 7,9 años) frente a aquellos pacientes con una captación negativa (39).

Por tanto, ambos trazadores, ^{11}C y ^{18}F -colina, han demostrado ser útiles en recidiva bioquímica en la detección de enfermedad ósea y ganglionar, pero no en la recidiva local. A su vez, se han descrito una serie de factores predictivos de resultados positivos, como son nivel de PSA, PSADT y empleo de TDA.

ANÁLOGOS DE AMINOÁCIDOS (^{18}F FACBC-PET)

Un análogo de la leucina, el ^{18}F FACBC, es la molécula más estudiada dentro de este grupo. Se ha visto que las células tumorales de CP también sobre-expresarán enzimas transportadores de aminoácidos, a través de los cuales se producirá la internalización de esta molécula en la célula.

Los estudios evaluando este marcador han mostrado una alta sensibilidad, pero con una baja especificidad (40,41). En un pequeño estudio de 93 pacientes con recidiva bioquímica, mientras que la sensibilidad en la detección de enfermedad fue del 90%, la especificidad solo alcanzó el 40%, reflejando así una alta tasa de falsos positivos (40). Estos datos se reproducían en un metaanálisis posterior, donde la sensibilidad detectada fue del 87% y la especificidad del 66% (41).

En comparación con PET-colina, los estudios realizados, parecen mostrar una mayor sensibilidad con ^{18}F FACBC. En un estudio de Nanni y cols. comparando ambos radionúclidos, aproximadamente en un 20% más de pacientes se detectó enfermedad metastásica con ^{18}F FACBC. A su vez, esta prueba permitió detectar un 60% más de lesiones (42).

Los estudios en CP localizado han mostrado una mayor captación de este trazador respecto a tejido prostático normal, pero que parece solaparse con la captación en HBP. En este contexto, comparado con la RM presenta una menor sensibilidad (67% vs. 73%) y especificidad (66% vs. 79%). En el mismo estudio se evaluó la combinación de ambas pruebas, resultando en un valor predictivo positivo (VPP) del 82% en la detección de enfermedad tumoral, siendo significativamente mayor que cada prueba de forma independiente (43).

En la recidiva bioquímica, un estudio reciente demostró también superioridad de este isótopo frente al anticuerpo dirigido contra PSMA, ^{111}In capromab (40).

La alta sensibilidad de esta técnica, hacen de ella una prueba de utilidad en la detección de enfermedad avanzada en la recidiva bioquímica; sin embargo, su baja

especificidad con alta tasa de falsos positivos limitan su papel en la enfermedad localizada.

ANÁLOGOS DE DIHIDROTESTOSTERONA (¹⁸F DHT)

El CP es una enfermedad dependiente del receptor de andrógeno (RA), por tanto técnicas de imagen dirigidas al RA también pueden tener un papel relevante. La dihidrotestosterona (DHT), un derivado de la testosterona, es el ligando natural del RA. Su unión al RA estimulará la proliferación tanto en las células tumorales como las normales. El radionúclido ¹⁸F-DHT (FDHT) va a unirse al RA con alta afinidad, permitiendo así la localización de CP con alta expresión de RA.

Los estudios realizados hasta la fecha con esta molécula, se han centrado en su evaluación como biomarcador de actividad clínica de terapias antiandrogénicas. Por ejemplo, un estudio en pacientes con CP que estaban siendo tratados con antiandrógenos de segunda generación, evaluaba los cambios en la expresión del RA con esta técnica (44). A su vez, los ensayos clínicos de desarrollo de otra molécula dirigida al RA, como ARN-509, han intentado evaluar la eficacia terapéutica a través de esta técnica de imagen (45).

FDHT demostró tener un valor pronóstico en pacientes con CPRC, ya que la mayor captación ósea del trazador se correlacionaba con un tiempo más corto de supervivencia

AGENTES DIRIGIDOS AL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO DE MEMBRANA (PSMA)

PSMA es una proteína transmembrana localizada en las células prostáticas. Su expresión varía según el tejido; mientras que en tejido prostático normal su expresión es baja, esta aumentará en las células malignas en los diferentes estadios de la enfermedad. Esta expresión estará a su vez relacionada con una mayor agresividad histológica. A pesar de ello, su papel fisiopatológico en la célula tumoral no está claro, ya que se ausencia o inhibición no van a prevenir la proliferación tumoral.

El desarrollo de agentes dirigidos a este antígeno ha tenido diferentes etapas. Inicialmente, las primeras moléculas diana de PSMA desarrolladas fueron anticuerpos. Diferentes estudios han utilizado el anticuerpo monoclonal anti-PSMA marcado, J591, con capacidad de unión al dominio externo de la proteína. Uno de estos trazadores, el ⁸⁹Zr-J591, fue evaluado en pacientes con CPRC metastásico en progresión. La detección de lesiones óseas o en tejidos blandos fue del 95% y 60%, respectivamente, con un retraso medio de 7 días hasta la adquisición de las imágenes (46). Otro anticuerpo estudiado en este contexto en estudios fase 1 y 2, fue el ¹⁷⁷Lu-J591 (fundamentalmente beta-emisor), demostrando un acierto

mayor del 90% en la detección de metástasis óseas. Este anticuerpo producía descensos de PSA en hasta un 60% de pacientes, sugiriendo su potencial rol terapéutico (47).

A pesar de su alta afinidad, estos anticuerpos van a presentar problemas como la larga vida media, que provocará un retraso en la adquisición de la imagen y su limitada penetración tisular, particularmente en metástasis óseas.

Por este motivo, posteriormente han surgido pequeñas moléculas antagonistas de PSMA, como ⁶⁸Ga-PSMA. Estas moléculas inhibitoras presentan un rápido aclaramiento, consiguiendo un mayor contraste temprano tras la administración del trazador y una mejor penetración en las lesiones tumorales. El ⁶⁸Ga-PSMA ha sido estudiado en situación de recidiva bioquímica, demostrando una sensibilidad del 76%, especificidad del 100% y VPP 100%. Los niveles de captación también se correlacionaron con un mayor nivel de PSA (48). En el mismo estudio, donde se incluyeron pacientes con enfermedad metastásica, la sensibilidad de este isótopo en la detección de lesiones metastásicas fue del 83%.

Varios estudios han comparado este trazador con PET colina. En pacientes con recidiva bioquímica, ⁶⁸Ga-PSMA fue capaz de detectar un mayor número de recidivas locales prostáticas que FCH, especialmente a menores niveles de PSA. Esta prueba también detectó un mayor número de lesiones a distancia de forma significativa. Todas las lesiones detectadas con FCH fueron detectadas también con ⁶⁸Ga-PSMA (49).

En detección de enfermedad metastásica ganglionar y ósea, ambas pruebas han demostrado una sensibilidad similar. Un estudio prospectivo comparativo, mostraba que ⁶⁸Ga-PSMA fue más relevante en el cambio de manejo clínico, siendo capaz de detectar un mayor número de lesiones con niveles más bajos de PSA. Así, con niveles de PSA < 0,5 ng/ml, la tasa de detección con ⁶⁸Ga-PSMA fue del 50% comparado con 13% de FCH, mientras que con niveles > 2 ng/ml, la detección fue de 86% vs. 57% respectivamente (50). Resultados similares se vieron en un estudio reciente de Ceci y cols., donde la detección de recidiva se dio en hasta un 74% de pacientes, con correlación entre PET positivo y un nivel de PSA con punto de corte > 0,83 y/o PSADT < 6,5 meses (51).

En comparación con TC, presenta una mayor sensibilidad de en detección de lesiones tumorales ganglionares de bajo volumen. Esta sensibilidad de detección se correlacionaba con un mayor nivel de PSA y velocidad de PSA, pero sin embargo, no se vio relación con PSADT (52).

En cambio, la tasa de falsos negativos con esta prueba es elevada. Un estudio retrospectivo evaluando previamente a pacientes que iban a someterse a PR, la sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis ganglionares fue de 33% y 100%, respectivamente. La detección de lesiones estaba claramente influida por el tamaño ganglionar. Hasta en un 93% de pacientes pudieron detectarse lesiones intraprostáticas (53).

Otros trazadores con propiedades diferentes también se encuentran en desarrollo. Por ejemplo, PSMA-617, está en evaluación tanto por su papel diagnóstico como terapéutico (54). El agente ^{177}Lu -PSMA-617, en un pequeño estudio de eficacia en pacientes con CPRCm, consiguió descensos de PSA en la mayoría de ellos tras 2 meses de tratamiento.

Ante el problema de la corta vida media de ^{68}Ga , se ha desarrollado otro trazador alternativo: ^{18}F -DCFBC. Ha demostrado utilidad en enfermedad localizada, con una mayor especificidad en tumores de alto grado y volumen, y con menor captación en la HBP (55). En comparación con la RM la sensibilidad de este es menor. Otro agente mejorado de segunda generación, el ^{18}F -DCFPyL, con mayor afinidad que DCFBC y menor exposición a radiación, ha demostrado actividad al menos comparable a ^{68}Ga -PSMA para la detección de enfermedad en recidiva bioquímica. (56).

Otra nueva molécula, ^{124}I -MIP 1095, ha demostrado resultados iniciales prometedores. Además el cambio del radioisótopo ^{124}I por ^{131}I , le aporta propiedades terapéuticas. Un estudio de 28 pacientes con este trazador mostró que la mayoría de pacientes presentaron descenso de PSA y mejoría clínica tras administración de un solo ciclo (57).

Estos agentes dirigidos a PSMA presentan un mejor perfil de sensibilidad y especificidad para su uso en CP, convirtiéndose en los agentes más prometedores para la práctica clínica asistencial.

CONCLUSIONES

El empleo de nuevas técnicas de imagen en CP tanto en enfermedad localizada, recurrencia bioquímica y enfermedad metastásica permitirán mejorar el manejo de esta enfermedad. El trazador de PET-TC más comúnmente usado en oncología, el FDG, no es efectivo en CP debido a la baja captación tumoral y la excreción urinaria de este. Los nuevos radioisótopos desarrollados en medicina nuclear están permitiendo mejorar la detección y diagnóstico de CP. Los trazadores de colina son los agentes más estudiados hasta el momento. Sin embargo, las nuevas moléculas dirigidas a PSMA son las moléculas más prometedoras, ya que parecen aportar una mayor sensibilidad y especificidad.

A pesar de ello, en contextos como la enfermedad inicial localizada o la recidiva local, su papel todavía es muy limitado, siendo sus resultados inferiores a los alcanzados con la RM. Además, se añade el problema de seleccionar correctamente a los pacientes, estableciendo un punto de corte de PSA, PSADT, velocidad de PSA y otros factores de riesgo.

Con el objetivo de mejorar los resultados actuales, se está estudiando el desarrollo de nuevos trazadores, así

como la fusión de diferentes técnicas diagnósticas (PET-RM). Las nuevas líneas de investigación se centran en evaluar el papel terapéutico de estos agentes.

CORRESPONDENCIA:

Carlos Aguado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: krlos_aguado@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang Z, Hu S, Cheng J, Xu J, Shi W, Zhu B, et al. Prevalence and risk of cancer of incidental uptake in prostate identified by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Clin Imaging* 2014;38:470-4.
2. Minamimoto R, Uemura H, Sano F, Terao H, Nagashima Y, Yamanaka S, et al. The potential of FDG-PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level. *Ann Nucl Med* 2011;25:21-7.
3. Schöder H, Herrmann K, Gönen M, Hricak H, Eberhard S, Scardino P, et al. 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:4761-9.
4. Jadvar H, Desai B, Ji L, Conti PS, Dorff TB, Groshen SG, et al. Prospective evaluation of ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2012;37:637-43.
5. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Ishida H, Tanase K, et al. FDG PET for evaluating the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation. *Nucl Med Commun* 2001;22:963-9.
6. Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, Duan F, Shields AF, Coleman RE. Impact of ^{18}F -fluoride PET in patients with known prostate cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med* 2014;55:574-81.
7. Poulsen MH, Petersen H, Højlund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [^{18}F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [^{18}F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014;114:818-23.
8. Sampath SC, Mosci C, Lutz AM, Willmann JK, Mitra ES, Gambhir SS, et al. Detection of osseous metastasis by ^{18}F -NaF/ ^{18}F -FDG PET/CT versus CT alone. *Clin Nucl Med* 2015;40:e173-7.
9. Etchebehere EC, Araujo JC, Fox PS, Swanston NM, Macapinlac HA, Rohren EM. Prognostic Factors in Patients Treated with ^{223}Ra : The Role of Skeletal Tumor Burden on Baseline ^{18}F -Fluoride PET/CT in Predicting Overall Survival. *J Nucl Med* 2015;56:1177-84.
10. Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, Duan F, Quinn B, Shields AF. ^{18}F -fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med* 2015;56:222-8.
11. Madigan AA, Rycyna KJ, Parwani AV, Datiri YJ, Basudan AM, Sobek KM, et al. Novel nuclear localization of fatty acid synthase correlates with prostate cancer aggressiveness. *Am J Pathol* 2014;184:2156-62.
12. Mena E, Turkbey B, Mani H, Adler S, Valera VA, Bernardo M, et al. ^{11}C -Acetate PET/CT in localized prostate cancer:

- a study with MRI and histopathologic correlation. *J Nucl Med* 2012;53:538-45.
13. Mohsen B, Giorgio T, Rasoul ZS, Werner L, Ali GR, Reza DK et al. Application of C-11-acetate positron-emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *BJU Int* 2013;112:1062-72.
 14. Jambor I, Borra R, Kemppainen J, Lepomäki V, Parkkola R, Dean K, et al. Functional imaging of localized prostate cancer aggressiveness using 11C-acetate PET/CT and 1H-MR spectroscopy. *J Nucl Med* 2010;51:1676-83.
 15. Leisser A, Pruscha K, Ubl P, Wadsak W, Mayerhöfer M, Mitterhauser M, et al. Evaluation of fatty acid synthase in prostate cancer recurrence: SUV of [(11)C]acetate PET as a prognostic marker. *Prostate* 2015;75:1760-7.
 16. Dusing RW, Peng W, Lai SM, Grado GL, Holzbeierlein JM, Thrasher JB, et al. Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen velocity as threshold indicators in 11C-acetate PET/CTAC scanning for prostate cancer recurrence. *Clin Nucl Med* 2014;39:777-83.
 17. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Fischer KC, Michalski, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med* 2003;44:549-55.
 18. Buchegger F, Garibotto V, Zilli T, Allainmat L, Jorcano S, Vees H, et al. First imaging results of an intraindividual comparison of (11)C-acetate and (18)F-fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer at early biochemical first or second relapse after prostatectomy or radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:68-78.
 19. Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol* 2006;176:954-60.
 20. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254:925-33.
 21. Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64:106-17.
 22. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013;38:305-14.
 23. Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T, et al. Impact of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *J Nucl Med* 2013;54:833-40.
 24. Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med* 2014;55:1424-9.
 25. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35:221-30.
 26. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:725-33.
 27. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:301-9.
 28. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:51-60.
 29. Bertagna F, Abuhilal M, Bosio G, Simeone C, Rossini P, Pizzocaro C, et al. Role of ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients affected by prostate cancer with suspected relapse due to prostate-specific antigen elevation. *Jpn J Radiol* 2011;29:394-404.
 30. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Caracciolo CR, Finazzi Agrò E, Miano R, et al. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced 18F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:589-96.
 31. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Deroose CM et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011;60:125-30.
 32. Poulsen MH, Bouchelouche K, Højlund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012;110:1666-71.
 33. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43:1503-13.
 34. Picchio M, Spinapoliche EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:13-26.
 35. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:9-17.
 36. Souvatzoglou M, Krause BJ, Pürschel A, Thamm R, Schuster T, Buck AK, et al. Influence of (11)C-choline PET/CT on the treatment planning for salvage radiation therapy in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2011;99:193-200.
 37. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol* 2012;81:700-8.
 38. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med* 2014;55:223-32.
 39. Giovacchini G, Picchio M, Garcia-Parra R, Briganti A, Abdollah F, Gianolli L et al. 11C-choline PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical failure during androgen-deprivation therapy. *J Nucl Med* 2014;55:233-41.
 40. Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, Amzat R, Bowman FD, Halkar RK, et al. Anti-3-[(18)F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and (111)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2014;191:1446-53.
 41. Ren J, Yuan L, Wen G, Yang J. The value of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT in the diagnosis of recurrent prostate carcinoma: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2016;57:487-93.
 42. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Borghesi M, Ambrosini V, Zanoni L, et al. 18F-FACBC compared with 11C-choline PET/CT in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy: a prospective study in 28 patients. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:106-10.

43. Turkbey B, Mena E, Shih J, Pinto PA, Merino MJ, Lindenberg ML, et al. Localized prostate cancer detection with 18F FACBC PET/CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis. *Radiology* 2014;270:849-56.
44. Beattie BJ, Smith-Jones PM, Jhanwar YS, Schöder H, Schmittlein CR, Morris MJ, et al. Pharmacokinetic assessment of the uptake of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone (FDHT) in prostate tumors as measured by PET. *J Nucl Med* 2010;51:183-92.
45. Rathkopf DE, Morris MJ, Fox JJ, Danila DC, Slovin SF, Hager JH, et al. Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013 1;31:3525-30.
46. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, Lyashchenko SK, Cheal SM, Beylergil V, et al. A phase I/II study for analytic validation of 89Zr-J591 ImmunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5277-85.
47. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Jhanwar YS, Kaur G, Tagawa ST, Nanus DM, et al. Radioimmunotherapy of Metastatic Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-DOTAhuJ591 Anti Prostate Specific Membrane Antigen Specific Monoclonal Antibody. *Curr Radiopharm* 2016;9:44-53.
48. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68) Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
49. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20.
50. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-90.
51. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-94.
52. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-74.
53. Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial experience of (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69:393-6.
54. Ahmadzadehfah H, Rahbar K, Kürpig S, Bögemann M, Claesener M, Eppard E, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res* 2015;5:114.
55. Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, et al. ¹⁸F-DCFBC PET/CT for PSMA-Based detection and characterization of primary prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;56:1003-10.
56. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomäcker K, et al. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol* 2015;17:575-84.
57. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1280-92.

Papel de la quimioterapia en el cáncer de próstata metastásico hormono sensible (*castration naïve*)

C. ORTIZ, C. SUÁREZ, R. MORALES, J. CARLES

Servicio de Oncología Médica. Instituto de Oncología Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de próstata es una enfermedad heterogénea. Desde 1941, coincidiendo con la descripción de la dependencia hormonal, la supresión androgénica (SA) ha sido el tratamiento estándar de la enfermedad *metastásica* (mCNPC: *metastatic Castration Naïve Prostate Cancer*). Sin embargo, la mayoría de estos pacientes progresan a una enfermedad resistente a la castración a los 2-3 años de iniciar la SA.

Existen distintas hipótesis para explicar esta evolución. Una de ellas aboga por la selección clonal que explica que una subpoblación de células tumorales no expresan el receptor de andrógenos y por lo tanto son resistentes al tratamiento con SA. Es por esto que desde 1970 se ha evaluado la incorporación de distintos fármacos combinados con SA con el objetivo de mejorar la supervivencia global (SG) en situación de hormono sensibilidad (*castration naïve*) con resultados negativos. Sin embargo, recientemente se han publicado tres estudios fase III, CHAARTED, GETUG-AFU 15 y STAMPEDE, que arrojan luz a la incorporación precoz del docetaxel en esta fase de la enfermedad. Dos de estos estudios han demostrado que la combinación de docetaxel con SA mejora la SG en pacientes con mCNPC. Esta revisión discute el estado actual del empleo de la quimioterapia en el mCNPC en combinación con la SA.

PALABRAS CLAVE: Hormono sensible. *Castration naïve*. Tratamiento con supresión androgénica. Resistencia a la castración. Docetaxel. Cáncer de próstata.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) constituye uno de los tumores malignos más comunes en hombres (1) con una incidencia en España de 32.641 nuevos casos para el año 2014 (2,3). La mayoría de los pacientes son diagnosticados con una enfermedad localizada, y alrede-

ABSTRACT

Prostate cancer is a heterogeneous disease. Since 1941, coinciding with the first description on its hormonal dependence to androgen deprivation (ADT) has been the standard treatment of metastatic disease (mCNPC metastatic Castration Naïve Prostate Cancer). However, the majority of patients will progress to castration-resistant disease within 2-3 years of initiation of ADT.

There are many hypotheses to explain this evolution. One of them advocates the clonal selection would be for a subpopulation of these tumor cells do not express the androgen receptor and therefore are resistant to treatment with ADT. For this reason since 1970 has been evaluated the benefit of different drugs in combination with ADT on the stage of naïve castration to improve outcomes in overall survival (OS) with negative outcomes. However, recent studies phase III have been presented CHAARTED, GETUG-AFU 15 and STAMPEDE that shed light on the early incorporation of docetaxel in this phase of the disease. Two of these studies have shown that the combination of docetaxel with SA improve OS in patients with mCNPC. This review discusses the current state of the use of chemotherapy in mCNPC in combination with ADT.

KEY WORDS: *Hormone sensitive. Castration naïve. Androgen-deprivation treatment. Castration-resistant. Docetaxel. Prostate cancer.*

dor de un 5% presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (4). En el cáncer de próstata avanzado o metastásico *castration naïve* (mCNPC), la terapia de supresión androgénica (SA) ha sido universalmente aceptada como el tratamiento inicial de elección (5). La respuesta a la SA es variable, alrededor de un 80% de los enfermos presentan una disminución del

PSA, con un control de la enfermedad aproximado de 11,2 meses (6). La mayoría de los enfermos desarrollan resistencia a la terapia hormonal, evolucionando a un cáncer de próstata resistente a la castración (*CRPC: castration resistant prostate cancer*) (7).

La quimioterapia con docetaxel ha sido durante mucho tiempo el tratamiento estándar para el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC), debido al beneficio en supervivencia global observado en dos estudios: el TAX-327 (8) y el Southwest Oncology Group (SWOG)-9916 (9). El estudio TAX-327 mostró que el docetaxel concomitante con prednisona, mejoraba la supervivencia global (SG) media de los pacientes con mCRPC comparado con la mitoxantrona más prednisona (19,2 meses *versus* 16,3 meses, respectivamente; hazard ratio (HR) = 0,79; $p = 0,0004$), con un beneficio absoluto de 2,9 meses en el análisis final (8). El estudio SWOG-9916 también demostró que el tratamiento con docetaxel y estramustina incrementaban la SG media en 2 meses comparado con mitoxantrona y prednisona (9). Por suerte y desde el año 2010 se han aprobado nuevos tratamientos que incrementan la SG de los enfermos con mCRPC. Estos incluyen tratamientos hormonales (acetato de abiraterona, enzalutamida) (10,11), quimioterapia (cabazitaxel) (12), inmunoterapéuticos (sipuleucel-T) (13) y radiofármacos (radium-223) (14). Lo que ha generado cambios en el tratamiento del mCRPC posicionando el docetaxel como una segunda o tercera línea de tratamiento después del tratamiento con los nuevos SA orales.

El cáncer de próstata avanzado o metastásico *castration naïve* (mCNPC) debe ser considerado como una enfermedad heterogénea, caracterizado por la coexistencia de células tumorales con distintas sensibilidades del receptor de andrógenos (RA) (15) a la SA. Desde 1941, cuando Huggins y Hodges demostraron la dependencia de andrógenos del cáncer de próstata, el pilar del tratamiento ha sido la castración médica o quirúrgica (16). Independiente de la modalidad o esquema de tratamiento de SA, los pacientes con mCNPC tratados con SA tienen una supervivencia media de 49 meses (17). Las células hormono-sensibles se pueden convertir en resistentes a través de dos diferentes mecanismos, la adaptación molecular a la SA o la selección clonal (18). El modelo de adaptación molecular describe la adquisición de nuevas características génicas o epigenéticas por un subgrupo de células tumorales, de un compuesto de células tumorales homogéneas, que llevan supervivencia de estas células tumorales. El modelo de selección clonal soporta el sobrecrecimiento de células insensibles a los andrógenos preexistentes, de un compuesto de células tumorales heterogéneas, que sobreviven a la SA y generan CRPC (18). El tratamiento temprano de las clonas de células tumorales insensibles a los andrógenos podría potencialmente prevenir el desarrollo de mCRPC. La estrategia tera-

péutica temprana con quimioterapia tiene la intención de eliminar las células resistentes, cuando el tumor es aún sensible a la SA, permitiendo una mejoría potencial en el tratamiento.

En modelos preclínicos, Tang y cols. (19) evaluaron diferentes secuencias de docetaxel más SA (orquiectomía) en ratones inmunodeficientes a los que se inoculaban células LNCaP de líneas celulares humanas de cáncer de próstata. El docetaxel seguido de SA mostró un efecto antitumoral más efectivo y potente. En los ensayos de apoptosis (TUNEL) se encontró mayor grado de apoptosis en el grupo de docetaxel seguido de SA (19). Por contra Eigl y cols. demostraron, en modelos de laboratorio de CP, que la administración simultánea de SA más paclitaxel era más efectivo que la administración secuencial, con una mejoría significativa en el tiempo medio a la progresión (65 *versus* 38 días, $p = 0,004$) (20).

Considerando estas observaciones es razonable pensar que el tratamiento con docetaxel en fases tempranas del CP en combinación con SA, podría ser una oportunidad en el tratamiento de mCNPC resultando en un mayor impacto en la supervivencia.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Desde 1970 se han publicado varios estudios clínicos que investigan diferentes combinaciones de quimioterapia con SA, incluyendo una amplia variedad de tratamientos citotóxicos como ciclofosfamida (21-23), estramustina (21,22,24-26), doxorubicina (23,26), fluoruracilo (22), mitomicina C (27,28) y vinblastina (26) que no demostraron ningún beneficio en la supervivencia cuando se combinaban con la SA. Sin embargo, nos gustaría destacar que algunos de estos estudios sí que fueron capaces de demostrar algún tipo de beneficio en subgrupos específicos, tales como: enfermos con dolor (21), con más de 5 lesiones óseas (24,29) o con alto volumen de enfermedad (26). Es importante resaltar que la mayoría de estos estudios tenían problemas de diseño en referencia al tamaño de la muestra, la estandarización de los enfermos y la selección de fármacos realmente activos y que hubiesen demostrado un beneficio clínico significativo en fases más avanzadas del CP. Ninguno de estos estudios fue capaz de demostrar mejoría significativa en intervalo libre de progresión (ILP), supervivencia global media (SG) o supervivencia específica por cáncer.

En los últimos 3 años, se han publicado tres estudios clínicos controlados y aleatorizados que buscan evaluar la adición de docetaxel a la SA en mCNPC e incluso en enfermedad localmente avanzada de alto riesgo (30-32). En la tabla I presentamos una comparativa entre los tres estudios que analizaremos en función de su cronología de publicación.

TABLA I
COMPARACIÓN DE LOS ESTUDIOS CHARTED, GETUG-AFU-15 Y STAMPEDE

<i>Estudios</i>	<i>CHAARTED (32)</i>	<i>GETUG-AFU-15 (31)</i>	<i>STAMPEDE (30)</i>
Brazos de tratamiento	A: SA B: SA + Doc por 6 ciclos	A: SA B: SA + Doc por 9 ciclos	A: SA B: SA + Doc por 6 ciclos C: SA + Doc + AZ D: SA + AZ
Fecha de reclutamiento	Julio de 2006 a diciembre del 2012	Octubre de 2004 a diciembre de 2008	Octubre de 2005 a marzo de 2013
Media de seguimiento	28,9 meses	82,9 meses	NA
Población de estudio	Enfermedad metastásica	Enfermedad metastásica	Localmente avanzada (M0) o enfermedad metastásica
Porcentaje de enfermedad de alto volumen	A: 48% B: 47%	A: 64% B: 66%	NA
Edad media	A: 63 años B: 64 años	A: 64 años B: 63 años	65 años
PSA medio	A: 52,1 ng/ml B: 50,9 ng/ml	A: 26 ng/ml B: 27 ng/ml	65 ng/ml
Supervivencia global	A: 44 meses B: 57,6 meses HR: 0,61 (95% CI: 0,47-0,80), p < 0,001	A: 46,5 meses B: 60,9 meses HR: 0,9 (95 CI: 0,7-1,2), p = 0,4	A: 67 meses B: 77 meses HR: 0,76 (95 CI: 0,63-0,91), p = 0,003
Mejoría absoluta en SG	13,6 meses	14,4 meses	10 meses
Toxicidades hematológicas	En el grupo B la tasa de neutropenia febril grado 3 y 4 fue del 6,2%, neutropenia con infección 3% y 4 muertes	En el grupo B la neutropenia febril fue reportada en 6 pacientes (3%), neutropenia con infección 1%	La neutropenia febril fue reportada en el 12% en el brazo B vs. el 1% del brazo A
Toxicidades no hematológicas	En el grupo B la tasa de neuropatía sensorial y motora grado 3 fue 0,5%	En el grupo B la alteración en la función hepática fue reportada en 3 pacientes (2%)	La alteración gastrointestinal grado 3 y 4 fue reportada en el 7% del brazo B vs. 3% del brazo A

SA: supresión androgénica; Doc: docetaxel; AZ: ácido zolendrónico; NA: no alcanzado; SG: supervivencia global.

ESTUDIO GETUG-AFU 15

Este estudio fase III, abierto y aleatorizado, fue el primero en evaluar el papel del docetaxel en pacientes afectados de un mCNPC. Entre octubre de 2004 y diciembre de 2008, se incluyeron 385 pacientes con una expectativa de vida de por lo menos 3 años en 30 centros (29 de Francia y 1 de Bélgica). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir, en una relación 1:1, SA sola (orquiectomía o agonistas de LHRH, solo o en combinación con anti andrógenos no esteroideos) o SA más docetaxel 75 mg por m² de área de superficie corporal cada 3 semanas por 9 ciclos acompañado de premedicación con dexametasona, pero sin administración diaria de

prednisona. El uso de un ciclo corto de SA fue permitido hasta 2 meses antes de la entrada al estudio. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (SG) y los análisis de eficacia fueron hechos en la población por intención de tratar. Los resultados originales del estudio fueron publicados en el año 2013 (31) después de una media de seguimiento de 50 meses. En ASGO-GU en el año 2015 se realizó una actualización del análisis de SG después de un seguimiento más amplio de 82,9 meses y recalificando los enfermos según la clasificación del SWOG (alto volumen de enfermedad definido como la presencia de metástasis viscerales, pulmonares o hepáticas, y/o 4 o más metástasis óseas con al menos una por fuera de la pelvis o la columna vertebral) (33).

Debemos destacar que la mayoría eran metastásicos en el momento del diagnóstico (71%), mientras el resto de los pacientes desarrollaron metástasis durante el seguimiento de enfermedad localizada.

En el análisis secundario especificado previamente de ILP bioquímica y clínica, se observó una mejoría significativa en el grupo de la combinación. La media de ILP fue significativamente mayor en el grupo de la combinación 22,9 meses (95% CI 19,6-28,4) que en el grupo de SA sola 11,9 meses (95% CI 9-17,7; HR: 0,72, 0,57-0,91; $p = 0,005$) (31). Después de 82,9 meses de seguimiento, no hubo diferencias en supervivencia global con 60,9 meses (95% CI 46,1-71,4) en el grupo de la combinación de docetaxel más SA y de 46,5 (95% CI 39,1-60,6) meses para la SA sola (HR = 0,9; $p = 0,44$) (33). Respecto al análisis en función del volumen de enfermedad, no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los dos grupos. La SG media para el grupo con alto volumen de enfermedad fue de 39 meses (95% CI 28,0-52,6) en el grupo de la combinación y de 35,1 meses (95% CI 29,9-44,2) para la SA sola. Los eventos adversos serios fueron más en el grupo de la combinación, siendo los más frecuentes la neutropenia (21%), la neutropenia febril (3%), la alteración en la función hepática (2%) y la neutropenia con infección (1%). Hubo 4 muertes relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en el grupo de la combinación (dos de las cuales fueron relacionadas con la neutropenia), después de que un comité analizara los datos se recomendó el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos, tras esta recomendación no volvió a ocurrir ninguna muerte. Ningún evento adverso serio fue reportado en el grupo de SA sola. Aunque no existían otras terapias que pudiesen modular los resultados, la SG fue afectada por el cruce de tratamiento, en este estudio casi dos tercios de los pacientes asignados a recibir SA sola fueron tratados con docetaxel al momento de la progresión a CRPC y solo un cuarto de los pacientes asignados al brazo de la combinación fueron retratados con docetaxel, lo que pudo confundir el beneficio en supervivencia relacionada con el tratamiento.

En resumen, aunque el estudio GETUG-AFU 15 mostró una mejoría en ILP para el grupo de la combinación, no logró demostrar su objetivo principal que era el beneficio en la SG de la adicción de docetaxel a la SA; sin embargo, hubo una tendencia en mejoría de la SG en el grupo de la combinación, sobre todo en pacientes con alta carga de enfermedad.

ESTUDIO CHARTED

Este estudio fase III fue diseñado en el año 2005 por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, ahora parte de ECOG-ACRIN) cuyo objetivo primario fue determinar si el tratamiento con docetaxel al comenzar la

SA en pacientes con mCNPC comparado con la SA sola podría resultar en una mejoría en la SG. Desde julio de 2006 hasta diciembre de 2012, un total de 790 pacientes con una media de edad de 63 años (rango 36-91 años) fueron incluidos y aleatorizados dentro del estudio, para recibir SA sola o terapia de combinación de SA más docetaxel 75 mg por m² de área de superficie corporal cada 3 semanas por 6 ciclos sin corticoides. Los resultados del estudio fueron presentados en ASCO de 2014 y posteriormente publicados (32).

Los pacientes fueron estratificados acorde al volumen de la enfermedad como alto o bajo, alto volumen fue definido por la presencia de metástasis viscerales, pulmonares o hepáticas, y/o 4 o más metástasis óseas con al menos una por fuera de la pelvis o la columna vertebral. Se estratificaron también basados en la edad (≥ 70 < 70 años) Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG (0-1 vs. 2), bloqueo androgénico combinado por > 30 días (sí o no), duración de la terapia hormonal previa (> 12 vs. ≤ 12 meses) y uso concurrente de bifosfonatos (sí o no). El objetivo primario fue la SG y como objetivos secundarios fueron tiempo medio de desarrollo de CRPC (progresión radiológica, bioquímica o sintomática), tiempo a la progresión (progresión radiológica o sintomática), antígeno específico de próstata (PSA) < 0,2 ng/ml a los 6 y 12 meses, tolerabilidad al tratamiento y resultado de calidad de vida.

El objetivo primario fue alcanzado con una mejoría en la SG media de la terapia de combinación comparado con la SA sola de 13,6 meses (57,6 vs. 44 meses, hazard ratio (HR): 0,61 [95% CI, 0,47-0,80], $p = 0,0003$). Este beneficio fue observado en la población por intención de tratar y fue mantenido en los análisis de subgrupos. Destacando una mejoría de 17 meses en los pacientes con alto volumen de enfermedad (49,2 vs. 32,2 meses, HR: 0,60 [95% CI, 0,45-0,81], $p = 0,0006$). En pacientes con bajo volumen de enfermedad la supervivencia no fue alcanzada por ningún grupo (HR: 0,63 [95% CI, 0,34-1,17], $p = 0,1398$).

La combinación de docetaxel más SA alcanzó todos los objetivos secundarios. El tiempo medio de desarrollo de CRPC fue de 20,2 meses con la terapia combinada y de 11,7 meses con la SA sola (HR: 0,61 [95% CI, 0,51-0,72], $p = 0,0001$). El tiempo medio de progresión clínica fue de 33 meses con la terapia combinada y de 19,8 meses con la SA sola (HR: 0,61 [95% CI, 0,50-0,75], $p = 0,0001$). El nivel de PSA < 0,2 ng/ml a los 6 meses (27,5 vs. 14%, $p < 0,0001$) y a los 12 meses (22,7 vs. 11,7%, $p < 0,0001$) a favor del brazo de la combinación.

Respecto a los efectos adversos en el brazo de la combinación, la tasa de neutropenia febril grado 3-4 fue de 6,2% y la tasa de infección grado 3-4 con neutropenia fue de 2,3%. La mayoría de los pacientes (87,5%) completaron todos los ciclos de docetaxel, por lo que se puede decir que fue razonablemente tolerado. Hubo solo una muerte súbita relacionada con el tratamiento.

Una vez los pacientes progresaban, el 74% de los pacientes del brazo de la SA sola (129 de 174 pacientes) recibieron docetaxel una vez se convertían en CRPC; respecto al brazo de la combinación el 33% (49 de 145 pacientes) de los pacientes que progresaron fueron retratados con docetaxel. Así mismo en el brazo de la combinación, el 26% recibió antiandrógenos de segunda generación, acetato de abiraterona o enzalutamida, el 14% recibió cabazitaxel y un 6% recibió sipuleucel-T.

Basados en la magnitud del beneficio en la supervivencia global en todos los subgrupos, con un perfil de tolerancia aceptable, se aconseja el uso de docetaxel en el escenario de mCNPC. Sin embargo los autores recomiendan la combinación más para aquellos enfermos con un alto volumen de enfermedad.

ESTUDIO STAMPEDE

Es un estudio clínico fase III controlado y aleatorizado que usa una plataforma de diseño de múltiples brazos y múltiples estadios, el cual incluye pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, localmente avanzado, metastásicos o con recurrencia de la enfermedad. Este estudio evalúa si la adición de otros tratamientos (docetaxel, ácido zolendrónico, celecoxib, abiraterona, enzalutamida y radioterapia) al momento de inicio de la SA mejora la SG (30). El estudio comenzó en el año 2005 y a fecha de hoy a reclutado más de 8.000 pacientes en más de 100 centros de Reino Unido y Suiza.

Los datos de supervivencia del brazo control de los pacientes con mCNPC fueron publicados en la *European Urology* en el año 2015 (34). El análisis incluía una cohorte de 917 pacientes metastásicos tratados entre octubre del año 2005 y enero del año 2014 y con una media de seguimiento de 20 meses. La mediana de edad fue de 66 años (rango intercuantil: 61-71) y con una mediana de nivel de PSA 112 ng/ml (rango intercuantil: 34-373). El 62% de los pacientes (n = 574) tenían solo metástasis óseas, mientras que un 26% (n = 237) tenían metástasis óseas y de tejidos blandos (básicamente afectación ganglionar). El intervalo supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 11,2 meses (IQR: 5,1-28,8 meses) y la mediana de SG fue de solo 42,1 meses (IQR: 22,7-90,7 meses) a pesar de que otros tratamiento activos estaban disponibles una vez los pacientes progresaban a la SA. Los resultados de este brazo control son relativamente cortos y están altamente influenciados por la edad, el estado funcional y la distribución de las metástasis (34).

Recientemente se han publicado los resultados de la comparación entre el tratamiento estándar, asociado a docetaxel, ácido zolendrónico o a la combinación de docetaxel más ácido zolendrónico. Entre el 5 de octubre de 2005 y el 31 de marzo de 2013, 2.962 pacientes fueron asignados a uno de los cuatro grupos especificados previamente, estos son: tratamiento estándar (SOC por

sus siglas en inglés, *standard-of-care*: SA ± radioterapia), SOC más docetaxel, SOC más ácido zolendrónico o SOC más ácido zolendrónico y docetaxel (34). El docetaxel fue administrado por 6 ciclos a dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas más prednisona 10 mg al día. El ácido zolendrónico fue administrado por 6 ciclos de 4 mg cada 3 semanas y después cada 4 semanas hasta los 2 años. La mediana de edad fue de 65 años (rango de 40-84 años), aproximadamente el 61% (n = 1.817) de los pacientes tuvieron enfermedad metastásica (definida por el TNM) al momento de la inclusión en el estudio (85% con enfermedad ósea), mientras el 15% (n = 448) se presentaron con adenopatías y el 24% (n = 697) con enfermedad localmente avanzada de alto riesgo (definida por T3/4, PSA > 40 o Gleason 8-10).

Con un seguimiento medio de 43 meses (rango intercuantil: 30-60 meses), una mejoría estadísticamente significativa en la SG fue reportada en los pacientes tratado con SOC más docetaxel o SOC más docetaxel y ácido zolendrónico vs. SOC solo. La SG media fue mejorada hasta por 10 meses en el brazo de SOC más docetaxel comparado con el brazo del SOC solo, 77 meses *versus* 67 meses (HR: 0,76 [95% CI, 0,63-0,91]; p = 0,003). Igualmente, los pacientes tratados con SOC más docetaxel más ácido zolendrónico tuvieron una SG media de 72 meses *versus* 67 meses del SOC solo (HR: 0,82 [95% CI, 0,69-0,97]; p = 0,022). Contrario a estos datos, no hubo mejoría en SG en el brazo de SOC más ácido zolendrónico (HR: 0,94 [95% CI, 0,79-1,11]; p = 0,450). En el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica (M1), la mejoría en la SG fueron unos destacados 22 meses, 65 meses *versus* 43 meses (HR: 0,73 [95% CI, 0,59-0,89]; p = 0,002), pero no hubo mejoría en los pacientes M0 (HR: 1,01 [95% CI, 0,65-1,56]). Sin embargo, la adición de docetaxel al SOC mejora significativamente la SLP en los pacientes M0 (HR: 0,57 [95% CI, 0,42-0,76]; p = 0,283x10⁻³) y en los pacientes M1 (HR: 0,62 [95% CI, 0,54-0,73]; p = 0,283x10⁻¹⁰). No se observó ningún efecto en la SLP cuando se añade ácido zolendrónico al SOC.

Los eventos adversos grado 3-5 fueron más frecuentes en el brazo de docetaxel (52% en el brazo de docetaxel y 52% en el brazo de docetaxel más ácido zolendrónico) *versus* el brazo de SOC solo (32%) y de SOC más ácido zolendrónico (32%). La neutropenia febril fue significativamente mayor en el brazo de docetaxel (12% en ambos grupos que contienen docetaxel) (30).

Actualmente y basándonos en estos datos, la comunidad internacional recomienda el uso rutinario de docetaxel para los pacientes con reciente diagnóstico de mCNPC dada la mejoría sustancial en SG. Existe controversia en relación a aquellos pacientes con enfermedad no metastásica de alto riesgo debido a la prolongación significativa en la SLP.

Dos metaanálisis que incluyen los tres estudios han sido publicados, uno en abril de 2016 por Tucci y cols. (35) y otro en febrero del mismo año por Vale y cols. (36).

DIRECCIONES FUTURAS

Tras la publicación de estos estudios positivos (STAMPEDE y CHARTED), muchas preguntas quedan sin responder acerca del uso temprano de docetaxel en el CNPC, como por ejemplo el número correcto de ciclos en el escenario adyuvante, la dosis óptima, la estrategia óptima: el uso secuencial o concomitante con la SA, el papel de los corticosteroides y el papel otras quimioterapias como la estramustina dada la toxicidad del docetaxel.

El desarrollo de antiandrogénos de segunda generación ha despertado interés sobre cuál es su papel en mCNPC. En este sentido, algunos estudios fase III están en desarrollo y se están esperando los resultados, como el estudio de abiraterona y bajas dosis de prednisona más SA *versus* SA sola mCNPC (NCT01715285); SA con o sin radioterapia local con o sin acetato de abiraterona y prednisona en pacientes con mCNPC (PEACE-1, NCT01957436); enzalutamida en combinación con SA *versus* SA en mCNPC (NCT02677896). Igualmente esta en desarrollo un estudio fase III controlado con placebo, que busca evaluar el papel de apalutamida (JNJ-56021927 o ARN-509), un nuevo anti-androgénico no esteroideo antagonista competitivo del receptor de andrógenos (RA), con SA en pacientes con mCNPC con bajo volumen de enfermedad (TITAN, NCT02489318).

Así mismo, basados en los resultados previamente expuestos, se podría plantear que el cabazitaxel podría ser una mejor opción dada la baja neurotoxicidad comparado con el docetaxel. Un estudio fase III está evaluando el papel de cabazitaxel neoadyuvante asociado al tratamiento estándar que consiste en hormonoterapia asociado a radioterapia en pacientes con enfermedad localizada y alto riesgo de recaída (PEACE-2, NCT01952223) (37).

Por otro lado, es importante subrayar el desarrollo de biomarcadores moleculares para predecir la agresividad biológica del cáncer de próstata o su sensibilidad a terapias específicas. Este enfoque está aún en fases tempranas de desarrollo debido a la heterogeneidad tumoral, con la coexistencia de clonas sensibles y resistentes a andrógenos en las diferentes metástasis (38). Tal vez, la determinación de la variante ARv7, un biomarcador de sensibilidad a los taxanos (39), podría ayudar a personalizar el tratamiento en el escenario de castración *naïve* (40).

CONCLUSIONES

La heterogeneidad del cáncer de próstata y los diversos mecanismos de resistencia aconsejan una aproximación multidiana para maximizar el impacto antitumoral. El uso de quimioterapia con docetaxel combinado con la SA puede tratar efectivamente las células tumorales hormono-resistentes, logrando potencialmente una respuesta inicial prolongada. En esta revisión se describen

los tres estudios clínicos fase III, recientemente publicados, que evalúan la adicción de docetaxel a la SA en el tratamiento inicial de mCNPC. El estudio CHARTED y el STAMPEDE han mostrado una mejoría significativa en la supervivencia global, mientras que el estudio GETUG-AFU 15 no mostró diferencias significativas.

Aunque los tres diseños fueron similares, algunas diferencias son destacables entre los estudios. CHARTED y STAMPEDE son notablemente mayores en comparación con GETUG-AFU 15, el cual tiene mayor seguimiento. El número de ciclos de docetaxel planeados es diferente entre los estudios, 6 ciclos para STAMPEDE y CHARTED y 9 ciclos para GETUG-AFU 15. El estudio CHARTED fue diseñado inicialmente para incluir solo pacientes con alto volumen de enfermedad, pero después permitió pacientes con bajo volumen de enfermedad, esto explica la variabilidad en el porcentaje de pacientes de alto riesgo incluidos en los estudios, 65% en el CHARTED y 22% en el GETUG-AFU 15, lo cual se refleja en las diferencias de SG en los brazos de SA sola de 44 y 54,2 meses, respectivamente. El estudio STAMPEDE no estratifica los pacientes por volumen de enfermedad y demuestra un beneficio clínico en la población entera, estos hallazgos demuestran que la combinación de docetaxel más SA debe ser considerada en todos los pacientes con mCNPC independiente de la carga de enfermedad.

En el estudio de Vale y cols., se incluyeron 2.992 pacientes de los tres estudios (CHARTED, GETUG-15, STAMPEDE) con enfermedad metastásica, mostrando que la adicción de docetaxel a la SA mejora la supervivencia global. La HR de 0,77 (95% CI 0,68-0,87; $p < 0,0001$) se traduce en un beneficio absoluto de la supervivencia de 4 años de un 9% (95% CI 5-14). También mejora la SLP con una HR de 0,64 (0,58-0,70; $p < 0,0001$) se traduce en una reducción absoluta de recaída a los 4 años de 16% (95% CI 12-19). Recomendando que la adicción de docetaxel a la SA debe ser considerada como el tratamiento estándar para pacientes con buen estado funcional (*fit*) con cáncer de próstata metastásico hormono sensible quienes inician tratamiento de primera línea. Por otro lado, no se encontró evidencia que el ácido zolendrónico mejore la SG en pacientes M1 o M0, y cualquier beneficio potencial es pequeño.

El perfil de tolerancia en los tres estudios es bueno y es probable que muchos pacientes toleren mejor el tratamiento cuando se da más temprano en el curso de la enfermedad, por lo que es importante discutir con el paciente el riesgo/beneficio del uso de la quimioterapia. La neutropenia fue el evento adverso más frecuente en todos los estudios y fue reportada más comúnmente en el estudio GETUG-AFU 15, con una mayor tasa de discontinuación del tratamiento debido a toxicidad (20,3%) y una mayor tasa de muertes por toxicidad en el grupo de quimioterapia (5%). Las diferencias en el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas y las discrepancias en los niveles de resistencia a la castra-

ción podría explicar las diferencias en toxicidades (41). Los esteroides son inductores de la CYP3A34 y por lo tanto influyen en la farmacocinética de los taxanos. Un estudio Danés sugiere una mayor incidencia de neutropenia febril en pacientes que reciben docetaxel solo comparado con docetaxel más prednisona (42). Aunque se puede pensar, que la prednisona impacta en la depuración del docetaxel y puede reducir la exposición al mismo, la adición de docetaxel claramente aumenta la eficacia del esquema. En esta línea, recientemente se ha publicado un estudio que compara el orteronel más prednisona *versus* prednisona sola en pacientes mCNPC mostrando una tasa de respuesta del 28% en el PSA y una conversión del 25% de células tumorales circulantes en pacientes que reciben prednisona sola (43). Considerando estos resultados, la recomendación es la coadministración de docetaxel con prednisona (44).

El docetaxel está incluido en la lista de medicinas esenciales de la Organización Mundial de Salud (WHO), lo cual hace que sea un tratamiento potencialmente disponible en todos los sistemas de salud. Así mismo, el docetaxel está disponible de forma genérica, por lo que es menos costoso. Una evaluación económica está en proceso y será publicada en el 2016-2017 (45).

Es importante resaltar que la correcta estratificación de este grupo heterogéneo y el descubrimiento de biomarcadores predictivos, es un objetivo clave en el futuro, para seleccionar mejor los pacientes que probablemente se puedan beneficiar del uso temprano de docetaxel.

En febrero de 2016 (46), Davda y cols. publicaron un estudio que evaluó si la práctica clínica de los oncólogos, había cambiado o cambiaría en un futuro como resultado de los estudios clínicos publicados. De un total de 111 participantes (Especialistas en Oncología Urológica en el Reino Unido), 87% dijo que STAMPED puede influir en su práctica clínica en el futuro. Casi todos los participantes (96%) ofrecerá docetaxel con SA a pacientes que tengan un alto volumen de enfermedad. Pocos oncólogos ofrecerán este tratamiento a pacientes con bajo volumen de enfermedad, enfermedad localizada o recaída de la enfermedad.

En conclusión, los datos de beneficio en la SG del docetaxel en mCNPC son consistentes y mucho mayores de los vistos en el escenario de mCRPC. Por lo tanto, 6 ciclos de docetaxel más SA debería ser el nuevo tratamiento estándar en pacientes con un reciente diagnóstico de cáncer de próstata metastásico.

CORRESPONDENCIA:

Joan Carles
Servicio de Oncología Médica
Instituto de Oncología Vall d'Hebron
Centro Cellex
Calle Natzaret, 115-117
08035 Barcelona
e-mail: jcarles@vhio.net

BIBLIOGRAFÍA

- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(4):252-71.
- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*. 2014.
- Las Cifras del Cáncer en España 2014. *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*; 2014.
- Wu JN, Fish KM, Evans CP, Devere White RW, Dall' Era MA. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120(6):818-23.
- Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnon RR, Boston B, Busby JE, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(9):1081-7.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 1998;339(15):1036-42.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, 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(6):1756-64.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2004;351(15):1502-12.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2004;351(15):1513-20.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2011;364(21):1995-2005.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 2012;367(13):1187-97.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)* 2010;376(9747):1147-54.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2010;363(5):411-22.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2013;369(3):213-23.
- Ahmed M, Li LC. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective. *Int J Urol* 2013;20(4):362-71.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 1941;22(4):232-40.
- Tangen CM, Hussain MH, Higano CS, Eisenberger MA, Small EJ, Wilding G, et al. Improved overall survival trends of men with newly diagnosed M1 prostate cancer: a SWOG phase III trial experience (S8494, S8894 and S9346). *J Urol* 2012;188(4):1164-9.

18. Zong Y, Goldstein AS. Adaptation or selection--mechanisms of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2013;10(2): 90-8.
19. Tang Y, Khan MA, Goloubeva O, Lee DI, Jelovac D, Brodie AM, et al. Docetaxel followed by castration improves outcomes in LNCaP prostate cancer-bearing severe combined immunodeficient mice. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2006;12(1):169-74.
20. Eigel BJ, Eggener SE, Baybik J, Ettinger S, Chi KN, Nelson C, et al. Timing is everything: preclinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2005;11(13):4905-11.
21. Murphy GP, Beckley S, Brady MF, Chu TM, deKernion JB, Dhabuwala C, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983;51(7):1264-72.
22. Murphy GP, Huben RP, Priore R. Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urology* 1986;28(1):36-40.
23. Osborne CK, Blumenstein B, Crawford ED, Coltman CA, Jr., Smith AY, Lambuth BW, et al. Combined versus sequential chemo-endocrine therapy in advanced prostate cancer: final results of a randomized Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990;8(10):1675-82.
24. Janknegt RA, Boon TA, van de Beek C, Grob P. Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized, multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate. The Dutch Estracyt Study Group. *Urology* 1997;49(3):411-20.
25. Noguchi M, Noda S, Yoshida M, Ueda S, Shiraishi T, Itoh K. Chemohormonal therapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized study of estramustine phosphate plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist versus flutamide plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Int J Urol* 2004;11(2):103-9.
26. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, Brown MA, Mooney B, Do KA, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5936-42.
27. Boel K, Van Poppel H, Goethuys H, Derluyn J, Vandembroucke F, Popelier G, et al. Mitomycin C for metastatic prostate cancer: final analysis of a randomized trial. *Anticancer Res* 1999;19(3b):2157-61.
28. de Reijke TM, Keuppens FI, Whelan P, Kliment J, Robinson MR, Rea LA, et al. Orchiectomy and orchiectomy plus mitomycin C for metastatic prostate cancer in patients with poor prognosis: the final results of a European Organization for Research in Cancer Therapy Genitourinary Group Trial. *J Urol* 1999;162(5):1658-64; discussion 64-5.
29. Pummer K, Lehnert M, Stettner H, Hubner G. Randomized comparison of total androgen blockade alone versus combined with weekly epirubicin in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(Suppl. 3):81-5.
30. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;387(10024):1163-77.
31. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14(2):149-58.
32. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2015;373(8):737-46.
33. Gravis G, Boher JM, Joly F, Oudard S, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCA): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl. 7):abstr 140.
34. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the control arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67(6):1028-38.
35. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(4):563-73.
36. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The Lancet Oncology* 2016;17(2):243-56.
37. Di Lorenzo G, Sonpavde G. The expanding role of chemotherapy in prostate cancer. *Future Oncology (London, England)* 2015.
38. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JM, Papaemmanuil E, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015;520(7547):353-7.
39. Thadani-Mulero M, Portella L, Sun S, Sung M, Matov A, Vesella RL, et al. Androgen receptor splice variants determine taxane sensitivity in prostate cancer. *Cancer Research* 2014;74(8): 2270-82.
40. Ciccicarese C, Santoni M, Massari F. Chemohormonal Therapy in Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2016;374(3):286.
41. Ceresoli GL, De Vincenzo F, Sauta MG, Bonomi M, Zucali PA. Role of chemotherapy in combination with hormonal therapy in first-line treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So.* 2015;59(4):374-80.
42. Kongsted P, Svane IM, Lindberg H, Daugaard G, Sengelov L. Low-dose prednisolone in first-line docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: is there a clinical benefit? *Urologic Oncology* 2015;33(11):494.e15-20.
43. Saad F, Fizazi K, Jinga V, Efstathiou E, Fong PC, Hart LL, et al. Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2015;16(3):338-48.
44. van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHARTED trials. *BMC Medicine* 2015;13:304.
45. South A, Burdett S, Clarke N, Gilson C, James ND, Mason M, et al. Upfront docetaxel for men with prostate cancer. MRC CTU at UCL Briefing Paper. December 2015(14).
46. Davda R, Hughes S, Jones R, Crabb SJ, Troup J, Payne H. Chemotherapy at first diagnosis of advanced prostate cancer - revolution or evolution? Findings from a British Uro-oncology Group UK Survey to evaluate oncologists' views on first-line docetaxel in combination with androgen deprivation therapy in castrate-sensitive metastatic and high-risk/locally advanced prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(6):376-85.

Papel de la abiraterona en cáncer de próstata

Á. PINTO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ. Madrid

RESUMEN

El escenario terapéutico del cáncer de próstata ha cambiado de forma radical en estos últimos años, con la incorporación de nuevos agentes en esta última década. De hecho, el término “cáncer de próstata hormono-resistente” ha sido sustituido por “cáncer de próstata resistente a castración” (CPRC), debido a que fármacos como abiraterona, con un mecanismo de acción hormonal, han demostrado su eficacia en esta situación. A continuación se revisarán los datos disponibles sobre la abiraterona y su papel en el tratamiento de los pacientes con CPRC.

PALABRAS CLAVE: Abiraterona. Cáncer de próstata. Hormonoterapia. Resistencia a castración.

ABSTRACT

The treatment landscape of prostate cancer has changed completely in these past few years, with the advent of new agents in the last decade. In fact, the term “hormone-refractory prostate cancer” has been replaced by “castration-resistant prostate cancer”, because new drugs like abiraterone, with a hormone-related mechanism of action, have shown efficacy in this indication. This chapter reviews the available data for abiraterone and its role in the treatment of CPRC patients.

KEY WORDS: Abiraterone. Prostate cancer. Hormone therapy. Castration resistant.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 años se han incorporado nuevas terapias al tratamiento de los pacientes con CPRC, lo que ha aumentado el número de opciones terapéuticas disponibles. Dentro de estos nuevos fármacos, en este artículo se revisará lo que concierne a la abiraterona.

La abiraterona es un inhibidor oral e irreversible de la enzima CYP17, tanto de su actividad 17- α -hidroxilasa como de su actividad 17-20-liasa. La enzima CYP17 es clave en la biosíntesis de esteroides que finalmente lleva a la producción de andrógenos y estrógenos (1). Por lo tanto, su inhibición provoca una marcada disminución en la síntesis de testosterona tanto a nivel testicular como adrenal, e incluso a nivel intratumoral (2). Abiraterona es entre 10 y 30 veces más potentes que

otros agentes de similar mecanismo de acción, como ketoconazol.

Debido a este mecanismo de acción, se provoca un efecto rebote con elevación de ACTH e hiperestimulación del eje mineralcorticoide; para evitar la toxicidad asociada, abiraterona se administra de forma concomitante con prednisona en los ensayos clínicos que llevaron a su desarrollo (10 mg al día).

ENSAYOS CLÍNICOS EN FASES PRECOCES

El ensayo fase I con abiraterona, que se llevó a cabo en pacientes con CPRC que no hubieran recibido quimioterapia previa, escaló hasta una dosis de 2.000 mg al día, sin observarse toxicidades grados 3-4; se seleccionó

la dosis de 1.000 mg ya que se observó que por encima de 750 mg no se obtiene un mayor descenso de andrógenos circulantes (3). En lo que respecta a eficacia, existió un 52% de respuestas por PSA > 50%, y un 62% de los pacientes con enfermedad medible experimentaron una respuesta parcial por criterios RECIST. En un posterior fase I-II en el mismo tipo de pacientes, se confirmó una respuesta por PSA > 50% superior al 66%, una respuesta por RECIST del 37%, y una mediana de tiempo hasta la progresión de PSA de 225 días (4).

Posteriormente, un ensayo fase II con la combinación abiraterona-prednisona testó su eficacia en pacientes con CPRC tras progresión a quimioterapia (5). En este estudio se observó un 51% de respuestas por PSA > 50%, un 27% de respuestas por RECIST, y una mediana de tiempo a la progresión de PSA de 169 días.

Estos datos tan prometedores llevaron al desarrollo de dos grandes ensayos fase III, que se exponen a continuación.

ENSAYO COU-AA-301: CPRC TRAS PROGRESIÓN A QUIMIOTERAPIA

Este ensayo fase III, publicado en 2011, aleatorizó de forma 2:1 a 1.195 pacientes con CPRC metastásico que ya habían progresado a quimioterapia basada en docetaxel a recibir abiraterona-prednisona o placebo-prednisona (6). El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia global (SG), y como objetivos secundarios se fijaron, entre otros, la supervivencia libre de progresión (SLP) por PSA, la SLP radiológica (SLPr) y la tasa de respuestas por PSA.

El estudio se cerró precozmente y se abrió el ciego debido a la diferencia observada en un análisis intermedio preplanificado. Tras una mediana de seguimiento de 12,8 meses, se observó un beneficio en SG a favor del brazo abiraterona-prednisona (14,8 vs. 10,9 meses, HR 0,65, $p < 0,001$). Todos los objetivos secundarios, incluyendo tasas de respuestas por PSA (29% vs. 6%, $p < 0,001$) y SLP por PSA (10,2 vs. 6,6 meses, $p > 0,001$), fueron también favorables al brazo abira-

terona-prednisona. Este beneficio se observó en todos los subgrupos analizados, independientemente de edad, presencia o no de enfermedad visceral, niveles de PSA, LDH o fosfatasa alcalina, o número de líneas previas de quimioterapia recibidas (1 vs. 2).

En cuanto a la toxicidad del tratamiento, se observó una muy baja incidencia de efectos adversos grado 3-4; la toxicidad relacionada con una hiperestimulación del eje mineral-corticoide fue globalmente poco frecuente, y aún más infrecuente en grados 3-4 (Tabla I).

Por lo tanto, teniendo en cuenta la eficacia demostrada del fármaco en SG, unido a su favorable perfil de efectos secundarios, abiraterona-prednisona se convirtió en un estándar de tratamiento para los pacientes con CPRC tras progresión a docetaxel en base a los resultados de este ensayo.

ENSAYO COU-AA-302: CPRC PREVIO A QUIMIOTERAPIA

Este ensayo testa la eficacia de abiraterona-prednisona en una situación más precoz que la del ensayo COU-AA-301. En este caso se incluyeron pacientes con criterios de CPRC, metastásicos, asintomáticos o levemente sintomáticos, que aun no hubieran estado expuestos a quimioterapia, excluyéndose pacientes con afectación visceral. Se aleatorizaron un total de 1.088 pacientes de forma 1:1 a recibir abiraterona-prednisona o placebo-prednisona, estableciéndose como co-objetivos primarios la SG y la SLPr (7).

Los primeros datos se publicaron en 2013, con una mediana de 22,2 meses de seguimiento, observándose un beneficio a favor del brazo de abiraterona-prednisona en términos de SLPr (16,5 vs. 8,3 meses, HR 0,53, $p < 0,001$) y SG (no alcanzada vs. 27,2 meses, HR 0,75, $p = 0,01$); sin embargo, para el caso de la SG, no se sobrepasó el umbral predeterminado para la significación estadística en este análisis intermedio. Otros objetivos secundarios también analizados en este ensayo, como fueron el tiempo hasta el inicio de quimioterapia, tiempo hasta el deterioro del estado general por escala ECOG, tiempo hasta el uso de opioides, o tiempo hasta la pro-

TABLA I
EVENTOS ADVERSOS DE INTERÉS – ENSAYO COU-AA-301

<i>Evento adverso</i>	<i>Abiraterona-prednisona</i>		<i>Placebo-prednisona</i>	
	<i>Todos los grados</i>	<i>Grado 3-4</i>	<i>Todos los grados</i>	<i>Grado 3-4</i>
Hipopotasemia	17%	4%	8%	1%
Edema	31%	3%	22%	1%
Hipertensión	10%	1%	8%	1%
Tox. cardíaca	13%	4%	11%	3%
Tox. hepática	10%	4%	8%	4%

gresión de PSA, también fueron favorables al brazo de abiraterona-prednisona. Respecto a la toxicidad, no se observaron nuevos eventos adversos o un incremento significativo de los ya conocidos por el ensayo COU-AA-301, a pesar de que en el ensayo COU-AA-302 el tiempo de exposición a abiraterona fue mucho mayor.

Posteriormente, con un seguimiento más prolongado (49,2 meses), se confirmó la significación estadística del beneficio en SG (34,7 vs. 30,3 meses, HR 0,81, $p = 0,0033$) (8). De nuevo, un mayor seguimiento no dio lugar a nuevas toxicidades o a más frecuencia de las ya conocidas.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO ACTUAL DE ABIRATERONA

Como ya se ha comentado, a día de hoy tenemos múltiples opciones terapéuticas aprobadas en nuestro medio para pacientes con CPRC: docetaxel, cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida y radio-223. Sin embargo, no tenemos ensayos clínicos que comparen directamente alguno de estos fármacos entre sí, y tampoco existe evidencia sólida acerca del mejor orden en que emplearlos o si hay algún factor que nos permita optar por uno u otro en una situación concreta.

Abiraterona en combinación con prednisona está indicada tanto en pacientes con CPRC metastásico tras progresión a docetaxel, como en pacientes con CPRC metastásico asintomático o levemente sintomático no expuesto previamente a quimioterapia. En el contexto posquimioterapia, existen multitud de estudios retrospectivos y revisiones de series de casos que analizan cuál podría ser la secuencia ideal tras fallo a docetaxel, con resultados contradictorios y que no apuntan a una secuencia ideal de tratamiento. Uno de los estudios más recientes y que incluye un mayor número de pacientes, un total de 1.016, no encuentra diferencias en la secuencia cabazitaxel-tratamiento hormonal frente a la inversa (9), aunque sí parece indicar que la secuenciación de dos agentes hormonales (abiraterona y enzalutamida) ofrece unos resultados peores. Otros estudios apuntan en la misma dirección, sin obtener una clara secuencia superior de forma global, pero sí indicando una posible resistencia cruzada entre abiraterona y enzalutamida (10). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que debido a la naturaleza de estos estudios (retrospectivos o series de casos) cualquier conclusión que se derive de ellos debe interpretarse con cautela.

En el contexto prequimioterapia hay menos datos acerca de secuenciación. En muchas ocasiones la duda surge en empezar con abiraterona o con docetaxel, una vez que tenemos el diagnóstico de enfermedad metastásica resistente a castración en progresión y decidimos que es pertinente iniciar un nuevo tratamiento. El favorable perfil de efectos secundarios de abiraterona hace

que muchas veces, en este grupo de pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, se prefiera empezar por este fármaco.

Una manera de conocer mejor el posicionamiento de abiraterona en la práctica diaria puede ser analizar los resultados del consenso sobre cáncer de próstata de St. Gallen, publicado en 2015 (11). En este consenso se preguntó a un panel de expertos sobre diferentes escenarios posibles en cáncer de próstata. Respecto al tratamiento de primera línea de pacientes con CPRC metastásico asintomático o levemente sintomático, un 87,5% de los panelistas recomienda un tratamiento hormonal (abiraterona o enzalutamida) como primera línea para la mayoría de los pacientes. En el mismo contexto, un 77,1% de los expertos considera adecuado extrapolar los resultados en pacientes sintomáticos de los ensayos posquimioterapia (COU-AA-301) a la indicación prequimioterapia (COU-AA-302). Dicho de otro modo, no consideran que un paciente prequimioterapia deba ser excluido de tratamiento con abiraterona por el hecho de que se encuentre sintomático. De forma similar, un 88,2% de los expertos considera que, aunque en el ensayo prequimioterapia de abiraterona (COU-AA-302) no se incluyeran pacientes con afectación visceral, es adecuado extrapolar los datos de actividad en este tipo de pacientes obtenidos de los ensayos post-quimioterapia (COU-AA-301).

En cuanto a la elección del fármaco hormonal en concreto, un 39,4% prefieren abiraterona, un 27,3% enzalutamida y un 33,3% no muestran una clara preferencia. En caso de que un paciente haya recibido un nuevo agente hormonal y no haya tenido respuesta, solo un 3% recomiendan tratar con el otro agente hormonal; sin embargo, si ha habido una respuesta inicial seguida de una progresión, un 73,5% consideran una opción de tratamiento el cambiar al otro agente hormonal no utilizado.

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ABIRATERONA

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Antes de la llegada de estos nuevos tratamientos al escenario del CPRC, el PSA era considerado como un marcador esencial en las tomas de decisiones terapéuticas; sin embargo, tanto con abiraterona como con otros tratamientos, se ha visto que el PSA por sí solo no es un buen marcador de respuesta (o ausencia de la misma). En los ensayos COU-AA-301 y COU-AA-302, se requería para definir progresión como tal la progresión de PSA, progresión clínica y progresión radiológica; además, se recomendaba no realizar mediciones de PSA hasta la semana 12 de tratamiento, ya que previamente pueden existir elevaciones transitorias de PSA que no están relacionadas necesariamente con resistencia al tratamiento. La práctica clínica nos ha enseñado que,

aunque probablemente no haya que esperar a cumplir los tres criterios de progresión (PSA, clínica y radiológica), sí debemos ser cautos a la hora de plantearnos un cambio de tratamiento basándonos exclusivamente en progresión confirmada por PSA (12,13).

También debe considerarse la posibilidad de que aparezca un *bone flare*, es decir, un aparente empeoramiento a nivel óseo que no supone una progresión real. Este fenómeno se ha descrito con abiraterona (14). Por lo tanto, se recomienda que si en la primera evaluación radiológica aparecen dos o más lesiones óseas nuevas, se confirme en un nuevo estudio realizado 4-6 semanas más tarde la aparición de al menos otras dos lesiones nuevas para considerar que efectivamente nos hayamos ante una progresión de la enfermedad (12).

MANEJO DE LA TOXICIDAD DE ABIRATERONA

Tal y como se ha comentado al describir los principales ensayos fase III, abiraterona tiene un perfil de toxicidad muy favorable, sin existir diferencias significativas para la mayoría de los eventos adversos respecto al placebo. Sin embargo, existen unas particularidades que merece la pena conocer.

Por un lado, en aproximadamente un 4-8% se puede producir elevación de transaminasas grado 3-4, particularmente en los primeros meses de tratamiento. Esto hace que pueda emplearse en pacientes con disfunción hepática leve preexistente (Child-Pugh clase A), pero que se desaconseje en los casos de disfunción hepática severa (Child-Pugh C) y que se recomiende utilizar con precaución en casos de disfunción moderada (Child-Pugh B). Si aparece la toxicidad durante el tratamiento, se recomienda suspenderlo ante elevación de transaminasas 5 veces superior al límite normal, valorar reanularlo cuando las cifras se normalicen, y se reanuda hacerlo a mitad de dosis (500 mg al día) con monitorización estrecha.

Por otro lado, en ambos ensayos fase III se observó una incidencia baja pero discretamente superior al placebo de alteraciones cardíacas; este epígrafe incluye cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, taquicardia ventricular o supraventricular, insuficiencia cardíaca, y cualquier tipo de arritmias. Estos eventos aparecieron en forma grado 3-4 en un 4-6% de los pacientes con abiraterona, frente a un 3% en los pacientes del brazo placebo. Esto aconseja un empleo con precaución en pacientes con cardiopatía preexistente, aunque ya existen series de pacientes tratados con abiraterona que parecen demostrar su seguridad en este tipo de pacientes (15).

También existe cierta preocupación por la exposición prolongada a corticoides que supone la combinación de abiraterona con prednisona, y que podría ocasionar la aparición de hiperglucemia, ganancia de peso y otros

problemas. Sin embargo, existe evidencia reciente de que la aparición de estos eventos adversos es muy infrecuente (< 10% hiperglucemias, < 5% ganancia de peso), no parece aumentar con una exposición más prolongada al tratamiento, y no suele ser causa de suspensión del tratamiento (16).

Por último, ya se ha mencionado la aparición de eventos adversos en relación con la estimulación del eje mineral-corticoide, intrínseca al mecanismo de acción de abiraterona. Estos efectos secundarios son principalmente hipertensión arterial (2-4% grado 3-4), hipopotasemia (2-3% grado 3-4), edemas y retención hídrica (1-2% grado 3-4). Es importante conocer su existencia, pero con la dosis concomitante de prednisona suelen ser controlables y no conllevan habitualmente la necesidad de modificar o suspender el tratamiento con abiraterona.

Para un manejo correcto de la abiraterona, debe recordarse que la dosis estándar es de 1.000 mg al día (tomando todos los comprimidos juntos en la misma toma), junto a prednisona 10 mg al día. El fármaco debe tomarse en ayunas, 2 horas después de la ingesta, y no tomar nada hasta 1 hora después de haberlo ingerido. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

MODELOS PRONÓSTICOS Y BIOMARCADORES

Tal y como se ha expuesto en el apartado anterior, no disponemos de claros factores predictivos validados que nos ayudan a escoger el mejor tratamiento para cada paciente individual. En cuanto a modelos pronósticos en relación con abiraterona, probablemente el más sólido sea el de Chi y cols., comunicado en 2013 (17) y publicado recientemente (18). En este modelo, a partir de los pacientes del COU-AA-301, se identifican seis factores: elevación de LDH, ECOG 2, metástasis hepáticas, albúmina baja, fosfatasa alcalina alta, y tiempo desde el inicio de deprivación androgénica hasta inicio de abiraterona menor de 36 meses. En base a ello se establecen tres grupos: buen pronóstico (0-1 factores, SG 21,3 meses), pronóstico intermedio (2-3 factores, SG 13,9 meses) y mal pronóstico (4-6 factores, SG 6,1 meses). Estos resultados se validaron posteriormente en una muestra externa independiente. En otros estudios también se reseña la potencial importancia como factor pronóstico del tiempo hasta que se desarrolla la resistencia a castración (19), los niveles de hemoglobina (20) o los de testosterona (21).

En cuanto a la existencia de biomarcadores predictivos, a día de hoy no disponemos de ninguno validado, aplicable y utilizable en la práctica clínica. Sería demasiado extenso analizar todos los factores estudiados o con datos prometedores; existen estudios de gran interés en relación con células tumorales circulantes (22) o con el número de copias de CYP17 (23). Sin embargo, uno de los factores que ha surgido con más interés es la presencia

de variantes del receptor de andrógenos, concretamente AR-V7. Esta variante pierde el dominio de unión a ligando, con lo que se activa constitutivamente y es independiente de la acción de los andrógenos o de los fármacos antiandrógenos (24). Este racional biológico se confirmó en un estudio que desveló que la presencia de AR-V7 se asocia a ausencia de respuesta a los nuevos agentes hormonales (tanto Abiraterona como enzalutamida) (25). Por otro lado, la presencia de AR-V7 no parece influir sobre la respuesta a quimioterapia con taxanos (26). Por lo tanto, potencialmente podría ser un factor predictivo de resistencia a nuevos tratamientos hormonales, y su presencia en teoría aconsejaría iniciar un tratamiento quimioterápico. Sin embargo, lo relativamente dificultoso de su determinación, la falta de validación externa y prospectiva, y la ausencia de estandarización y reproducibilidad de la técnica hace que aún estemos lejos de poder incorporarlo a la práctica clínica.

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON ABIRATERONA

El volumen de ensayos en cáncer de próstata, y en concreto con nuevos fármacos como abiraterona, es ingente. El desarrollo abarca todas las fases de la enfermedad, desde las más iniciales. Si nos ceñimos solo a grandes ensayos fase III, abiraterona se está testando en diferentes escenarios. Dentro de una de sus indicaciones actuales, el CPRC metastásico asintomático sin quimioterapia previa, se están evaluando diferentes combinaciones de abiraterona, bien con nuevos antiandrógenos como ARN-509 (NCT02257736, estudio ACIS), bien con fármacos con diferente mecanismo de acción como radio-223 (NCT02043678, estudio ERA223). Pero también se está estudiando su uso en tumores metastásicos hormonosensibles en combinación con terapia de privación androgénica (NCT01715285, estudio LATITUDE; NCT01957436, estudio PEACE-1), e incluso se ha incorporado a un nuevo brazo del ensayo STAMPEDE, en el que se emplea en combinación con enzalutamida (27). Por supuesto, esto es solo una pequeña muestra del desarrollo actual del fármaco, a lo que se une multitud de estudios en fases más precoces.

En resumen, abiraterona en combinación con prednisona es un tratamiento estándar en pacientes con CPRC, tanto en los que ya han progresado tras tratamiento con docetaxel, como en aquellos que aun no han recibido quimioterapia. Su eficacia demostrada así como su favorable perfil de toxicidad hacen de este fármaco un agente muy útil para el tratamiento de los pacientes con CPRC, y su futuro se centrará en poder determinar qué pacientes se van a beneficiar más del tratamiento a través de factores predictivos de respuesta, poder emplearlo en otras indicaciones más precoces de la enfermedad, y valorar su papel en combinación con otros agentes activos en CPRC.

CORRESPONDENCIA:

Álvaro Pinto
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: alvaropintomarin@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Hakki T, Bernhardt R. CYP17- and CYP11B- dependent steroid hydroxylases as drug development targets. *Pharmacol Ther* 2006;111:27-52.
- Attard G, Richards J, de Bono JS. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clin Cancer Res* 2011;17:1649-57.
- Attard G, Reid AHM, Yap TY, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone-driven. *J Clin Oncol* 2008;26:4563-71.
- Attard G, Reid AHM, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3472-8.
- Reid AHM, Attard G, Danila C, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28:1489-95.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60.
- Maines F, Caffo O, Vecchia A, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96:498-506.
- Lebdai S, Basset V, Branchereau J, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol* 2015 [Epub ahead of print].
- Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC). *Ann Oncol* 2015;26:1589-604.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and endpoints 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.
- Scher HI, Morris MJ, Basch E, et al. End points and outcomes in castration resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol* 2011;29:3695-704.
- Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res* 2011;17:4854-61.
- Procopio G, Grassi P, Testa I, et al. Safety of abiraterone acetate in castration resistant prostate cancer patients with concomitant cardiovascular risk factors. *Am J Clin Oncol* 2015;38:479-82.

16. Fizazi K, Chi KN, de Bono JS, et al. Low incidence of corticosteroid-associated adverse events on long-term exposure to low-dose prednisone given with abiraterone acetate to patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016 [Epub ahead of print].
17. Chi K, San Kheoh T, Ryan C, et al. A prognostic model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.; abstr 5013).
18. Chi K, San Kheoh T, Ryan C, et al. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. *Ann Oncol* 2016;27:454-60.
19. Nadal R, Tsai HL, Sinibaldi VJ, et al. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with sequential novel androgen receptor-directed therapies. *Prostate* 2016;76:512-20.
20. Afshar M, Al-Alloosh F, Pirrie S et al. Predictive factors for response to abiraterone in metastatic castration refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2015;35:1057-63.
21. Ryan CJ, Molina A, Li J, et al. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2791-8.
22. Danila DC, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cells as biomarkers in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:3903-12.
23. Salvi S, Casadio V, Conteduca V, et al. Circulating cell-free AR and CYP17A1 copy number variations may associate with outcome of metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Br J Cancer* 2015;112:1717-24.
24. Guo Z, Yang X, Sun F, et al. A novel androgen receptor splice variant is upregulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res* 2009;69:2305-13.
25. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014:371-81.
26. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA* 2015;1:582-91.
27. Systemic Therapy in Advancing on Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy. Available at: www.stampedtrial.org

Radium-223: un tratamiento para el cáncer de próstata

P. REGUERA, M. GION, P. GAJATE, E. GRANDE, T. ALONSO-GORDOA

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

RESUMEN

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en varones. Aunque inicialmente la enfermedad responde a la privación androgénica, en la mayoría de los casos progresa hacia la resistencia a la castración. La enfermedad metastásica afecta con gran frecuencia al hueso en forma de metástasis osteoblásticas, que pueden producir dolor y complicaciones. En este contexto, hay varios fármacos aprobados para su uso que han demostrado mejoría de la supervivencia, entre los que se encuentra el radium-223, un radionúclido emisor de partículas alfa. Debido a sus propiedades físicas, las células tumorales de las metástasis óseas reciben altas dosis de radiación, pero se minimiza el impacto sobre las células hematopoyéticas de la médula ósea, lo que se refleja en un favorable perfil de toxicidad. Los estudios clínicos con radium-223 han mostrado no solo un descenso en eventos óseos y mejoría del dolor, sino también un aumento en la supervivencia global.

PALABRAS CLAVE: Radium-223. Cáncer de próstata resistente a la castración. Metástasis óseas. Radiación alfa.

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common neoplasm in men. Despite being initially responsive to androgen deprivation, the disease finally progresses developing castration resistance. In a large proportion of patients, the burden of the disease predominates in the bone as osteoblastic metastases, which can produce pain and skeletal related events. In this context, several agents approved for clinical use have shown an improvement in survival, among which we find radium-223, an alpha particle radionuclide. Due to its particular physic properties, tumoral cells in bone metastases are receiving high radiation doses, minimizing the impact on normal hematopoietic cells of the red marrow, which reflects the favorable toxicity profile of this agent. Clinical trials with radium-223 have shown not only a delay in bone events and improvement in pain scores, but also an increase in overall survival.

KEY WORDS: Radium-223. Castration resistance prostate cancer. Bone metastases. Alfa radiation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más común en varones en Europa Occidental, presentándose en el 10-20% de los casos con enfermedad metastásica. Además, aproximadamente la mitad de los que casos que se diagnostican en estadios precoces desarrollará metástasis en algún momento de su evolución. La respuesta inicial al tratamiento de privación androgénica es casi universal, pero es inevitable la progresión a la situación de resistencia a la castración que ocurre tras 2-3 años de media.

Hasta hace pocos años, el único tratamiento con eficacia demostrada en aumentar la supervivencia de estos pacientes era el docetaxel, pero desde entonces el número de agentes que también han demostrado este beneficio se ha ampliado de forma considerable y han sido aprobados para su utilización en este contexto tanto otros quimioterápicos (cabazitaxel), agentes hormonales (abiraterona, enzalutamida), inmunoterápicos (sipuleucel-T) y el radiofármaco radium-223.

En este artículo revisaremos la evidencia clínica para la utilización de este último agente, el radium-223, así como su mecanismo de acción, su eficacia, perfil de seguridad y perspectivas futuras.

METÁSTASIS ÓSEAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

La incidencia de metástasis óseas en el cáncer de próstata ha disminuido de manera marcada en los últimos años gracias al screening mediante PSA (antígeno prostático específico), que ha permitido el diagnóstico precoz en la gran mayoría de los casos, llegando a reducirse las tasas de mortalidad una media de 3.5% cada año (2004-2013) (1).

Pese a ello, continúan siendo un problema importante en los pacientes que las padecen debido al impacto que con frecuencia producen sobre la calidad de vida (dificultad para llevar a cabo determinadas actividades de la vida cotidiana, necesidad de tratamiento opioide no exento de efectos secundarios, impacto en el estado de ánimo y relaciones personales).

El lugar donde se localizan las metástasis óseas con mayor frecuencia es en el esqueleto axial y causan principalmente dolor e impotencia funcional pudiendo presentar complicaciones como son la compresión medular, las fracturas patológicas, la hipercalcemia y pancitopenia, esta última derivada de la infiltración tumoral de la médula ósea.

Las metástasis óseas derivadas del cáncer de próstata suelen ser osteoblásticas, es decir, formadoras de hueso debido a su interacción con el estroma de las células óseas como osteoblastos, aunque también se produce destrucción del hueso, desconociéndose en el momento actual si la destrucción precede a la formación o es consecuencia.

En su patogénesis intervienen:

- Aumento de endotelina-1 sérica en los pacientes con adenocarcinoma de próstata y metástasis óseas que actúa incrementando la actividad del osteoblasto que inhibe la expresión de DKK 1 (2).
- *Bone morphogenic proteins* (BMPs), que parecen incrementar la agresividad local y alteran el microambiente (3).
- Aumento de la expresión de Wnt, las cuales son una gran familia de proteínas que promueven el crecimiento del hueso. Wnt mRNA se encuentra sobreexpresado en las células del cáncer de próstata en comparación con el tejido prostático normal. Estas proteínas se unen al complejo-receptor compuesto de Lrp 5/6 y las proteínas Frizzled y promueven el crecimiento óseo postnatal. Su actividad es antagonizada por proteínas endógenas como dickkopf-1 (DKK-1) (4).
- Aumento de producción de urocinasa activadora de plasminógeno (uPA) por las células prostáticas (5).
- Adhesión del PSA al péptido relacionado con la hormona paratiroides bloqueándose la resorción ósea (6).
- La expresión de RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B ligand*) puede contribuir

al desarrollo de metástasis óseas por su unión a su receptor (RANK) que se encuentra en la superficie de las células. La vía RANKL/RANK/OPG (Osteoprotegerin) se encarga de la regulación de la remodelación ósea y se encuentra disregulada en algunos tipos de tumores (mieloma múltiple, adenocarcinoma de próstata, cáncer de mama y tumores óseos malignos). Aunque su mecanismo no es del todo conocido, se ha visto sobreexpresado en los osteoclastos y sus precursores, estimulándose su diferenciación y actividad y evitando su muerte por apoptosis (7).

El diagnóstico de las metástasis óseas se lleva a cabo de forma rutinaria o ante la sospecha clínica de afectación ósea secundaria mediante la realización de TC (tomografía computarizada) o gammagrafía ósea (Tc99), o RM (resonancia magnética) en casos en los que la clínica consista en dolor lumbar, para descartar un posible compromiso medular.

La biopsia puede ser necesaria en caso de intervención quirúrgica, diagnóstico insuficiente o para diagnóstico anatomopatológico dentro del estudio del tumor primario.

TRATAMIENTO ACTUAL DIRIGIDO A LAS METÁSTASIS ÓSEAS

El tratamiento de las metástasis óseas del cáncer de próstata tiene como objetivo el control del dolor, la estabilización de la formación/resorción del esqueleto y el control del tumor a nivel local disminuyendo y retrasando la aparición de eventos óseos relacionados (SRE) como fracturas patológicas, compresión medular o necesidad de intervención quirúrgica.

El adecuado manejo del dolor es prioritario en todos los pacientes y la elección de la mejor estrategia terapéutica depende de diversos factores, como son la esperanza de vida y la posibilidad de enfermedad diseminada a otras localizaciones, con afectación múltiple o escasa (concepto de enfermedad oligometastásica). En el momento actual se dispone de varias opciones terapéuticas, la mayoría de las cuales han logrado un impacto en retrasar SRE o mejorar el dolor pero no en supervivencia:

- *Opciones terapéuticas sin impacto en supervivencia:*
 - *Tratamiento radioterápico (radioterapia externa/SBRT):* la radioterapia externa sobre las lesiones óseas está indicada en el caso de mal control analgésico y con finalidad paliativa. En el caso de SBRT, el tratamiento va dirigido sobre el propio tumor minimizando la dosis recibida en tejido sano y es de especial utilidad en las metástasis localizadas en la columna o ante situaciones de compresión medular (8).

- *Bifosfonatos*: entre ellos, el más utilizado es el ácido zoledrónico (4 mg i.v.), que ha mostrado beneficio en el tratamiento de las metástasis óseas del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), retrasando la aparición de SRE, siendo estos en el principal estudio sobre esta población, un 33% en comparación con un 44% en los pacientes que no recibieron el tratamiento (9). El ácido zoledrónico ha demostrado también impactar de forma positiva en la calidad de vida de estos pacientes (10). Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina (CLcr) a partir de 50-60 ml/min. No está recomendado su uso en caso de CLcr < 30 ml/min y se ha relacionado con casos de osteonecrosis de mandíbula.
 - *Denosumab*: anticuerpo monoclonal que actúa sobre el *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) inhibiéndose la vía de la formación y activación del osteoclasto. Denosumab retrasa de forma significativa el primer SRE un 18% en comparación con el ácido zoledrónico (HR = 0,82, IC95% 0,71-0,95) (11) retrasando su aparición 26,5 meses en comparación con los 19,4 meses del ácido zoledrónico aunque no ha conllevado diferencias para supervivencia libre de progresión (SLP) ni supervivencia global (SG). No requiere monitorización ni ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Se describe una mayor incidencia de hipocalcemia que con el tratamiento con ácido zoledrónico, pero una similar tasa de osteonecrosis de mandíbula (12). También ha demostrado en estudios comparativos, mejorar la calidad de vida de los pacientes (13).
- *Opciones terapéuticas con impacto en supervivencia:*
- *Radium-223*: fármaco emisor de partículas alfa indicado en los pacientes con CPRC que presentan metástasis óseas sintomáticas sin afectación visceral. Su vida media es de 11,4 días y la dosis de administración 55 kBq/kg cada 4 semanas hasta un total de 6 dosis. La ventaja que presenta frente a los emisores beta es que emiten alta energía en un rango de menos de 100 μm produciendo menor toxicidad sobre tejido sano y produciendo citotoxicidad mediante ruptura de la doble cadena de DNA. Como se comentará más detalladamente, ha demostrado aumento de la SG y el tiempo a la aparición del primer SRE con buena tolerancia (mínima mielotoxicidad) (14).

MECANISMO DE ACCIÓN

Como se ha comentado previamente, tanto los radiofármacos como la radioterapia externa se han utili-

zados para el tratamiento de las metástasis óseas y sus complicaciones. Con la radioterapia externa, las células normales y las tumorales reciben la misma cantidad de radiación en el campo de tratamiento. Los radiofármacos que se han utilizado clásicamente en este contexto, el strontium-89 y el samarium-153, se desintegran emitiendo partículas beta, que tienen una energía (1,46 y 0,81 MeV respectivamente) y penetración en tejido (5,5 y 2,5 mm, respectivamente) intermedias (15).

El radium-223 es un isótopo radiactivo emisor de partículas alfa del metal alcalinotérreo radium. Al pertenecer a esta familia, es capaz de mimetizar el calcio por lo que no precisa de un *carrier* que lo transporte hasta el hueso (16), donde forma complejos con el mineral óseo hidroxiapatita, incorporándose de esta manera a la matriz ósea y de manera especial en áreas de alta tasa de recambio óseo como es el caso de las metástasis osteoblásticas (17). Se ha comparado su distribución con la del strontium-89, siendo similar a esta, con una alta concentración en hueso en comparación con los tejidos blandos y sin prácticamente ninguna redistribución de los radionúclidos hijos desde el hueso a otros tejidos (16). Además, gracias a la actividad gamma residual se ha demostrado la mayor concentración del radionúclido en áreas de metástasis óseas en comparación con el tejido óseo normal (18).

El radium-223 tiene un periodo de semidesintegración de 11,4 días y se desintegra a radón-219, que subsecuentemente (en 5 etapas más: polonio-215, plomo-211, bismuto-211, talio-207) se desintegra hasta plomo-207. En el proceso de 6 pasos de desintegración, para cada átomo de radium-223 se liberan cuatro partículas alfa (cada una compuesta de dos protones y dos neutrones), lo que representa el 95,3% de la energía radiactiva emitida (la energía beta y gamma es residual, siendo de 3,6 y 1,1%, respectivamente).

Las partículas alfa se diferencian de las beta en términos de energía, alcance en el tejido, transferencia lineal de energía (la energía transmitida por distancia recorrida), y número de *hits* en el DNA necesarios para matar una célula.

Así, la radiación que emite el radium-223 tiene un alcance más corto (< 100 μm , lo que corresponde a alrededor de 2-10 diámetros celulares), con una transmisión lineal de energía muy alta (5,64 MeV). Por lo tanto, los efectos citotóxicos del radium-223 se limitan a un diámetro reducido, minimizando de manera potencial los efectos adversos, particularmente los que afectan a las poblaciones celulares de la médula ósea. De hecho, estudios animales han mostrado el potencial del radium-223 de transmitir una dosis de radiación terapéuticamente efectiva a la superficie ósea a la vez que minimiza la dosis de radiación absorbida por la médula ósea (15, 17) (Fig. 1).

Las partículas alfa ejercen su acción citotóxica induciendo roturas del ADN de doble cadena de las células

adyacentes, generalmente no reparables. Tras la generación de roturas en el DNA, la muerte celular puede iniciarse a través de numerosos mecanismos o vías celulares que llevan a la apoptosis. La actividad citotóxica de la radiación alfa del radio-223 parece independiente de la tasa de dosis, los niveles de oxígeno y el estatus del ciclo celular (17,19). Además de las roturas de DNA, otros mecanismos citotóxicos que se han propuesto incluyen la implicación potencial de especies reactivas de oxígeno (17).

La capacidad de las partículas alfa para inducir roturas de doble cadena en el ADN es más eficiente que la de las partículas beta, por lo que el daño inducido es más letal. La radiación beta produce de manera más frecuente roturas de cadena sencilla, que son menos difíciles de reparar por los mecanismos celulares de reparación del ADN. Así, la mayor eficacia de la radiación alfa la vemos en que se precisan de 1 a 10 *hits* en el ADN para producir la muerte celular, en comparación con 100 a 1.000 que se requieren con radiación beta (20).

Tras la inoculación, un 25% del radium-223 se incorpora al esqueleto, mientras que gran parte del resto es captado por el hígado y reconducido al torrente sanguíneo, siendo eliminado finalmente por vía fecal. Parece

que la concentración más alta de partículas alfa se da en el endostio y en la médula roja, siendo los efectos sobre esta última en gran parte reversibles sin intervención debido a la vida media corta del radionúclido (15).

EFFECTOS DEL RADIUM-223 SOBRE MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO

Las metástasis óseas son áreas del hueso donde se produce una actividad alta de recambio óseo. Existen marcadores séricos que se relacionan con los procesos tanto de formación ósea como de resorción. Entre los primeros se encuentran la fosfatasa alcalina total (FAT), la fosfatasa alcalina ósea (FAO) y el propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (PINP). Como marcadores de resorción encontramos la fosfatasa ácida tartrato-resistente, el telopéptido carboxiterminal de los enlaces cruzados del colágeno tipo I (S-CTX-I) y el C-telopéptido de los enlaces cruzados del colágeno tipo I (ICTP).

El mecanismo de acción del radium-223 sugiere un efecto farmacodinámico primario sobre la fosfatasa alcalina más que sobre el PSA, al contrario que los tratamientos hormonales dirigidos al eje del receptor androgénico en los que el nivel de PSA puede indicar un efecto terapéutico. Además, la fosfatasa alcalina es un marcador clínicamente más relevante que el PSA para las metástasis óseas en el cáncer de próstata (21). Con este razonamiento se ha estudiado el cambio en los niveles de fosfatasa alcalina y otros marcadores de remodelado óseo con el tratamiento con radium-223.

En el primer ensayo en humanos con radium-223 se pudo comprobar una reducción del 52,1% en la FAT (16). En el ensayo fase II aleatorizado controlado con placebo publicado por Nilsson se midieron en cada visita los niveles de 5 de estos marcadores: FAT, FAO y PINP como marcadores de formación ósea y S-CTX-I e ICTP como marcadores de resorción. En la medición de los niveles de estos marcadores a las 4 semanas tras la última dosis de radium-223, se observó una diferencia significativa a favor del fármaco en los 5 marcadores (FAP: -46,2% vs. +30,7%, FAO: -65,6% vs. +9,3%, PINP: -63,2% vs. +38,3%, S-CTX-I: -31,4% vs. +31,7%, ICTP: +14,6% vs. +43,2%). Esto es especialmente relevante en el caso de FAO dado que la reducción en sus niveles era uno de los objetivos principales del estudio y es un marcador útil en la práctica clínica habitual. En cuanto al PSA, la mediana de cambio fue de -23,8% en el brazo de radium-223 frente a +44,9% en el brazo de placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa. También se encontraron diferencias a favor del radium-223 en la tasa de respuestas de PSA y en la mediana de tiempo a la progresión de PSA (26 semanas vs. 8 semanas). Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que tratando de manera eficaz las metástasis óseas se puede retrasar de manera sustancial la progresión de la enfermedad en el

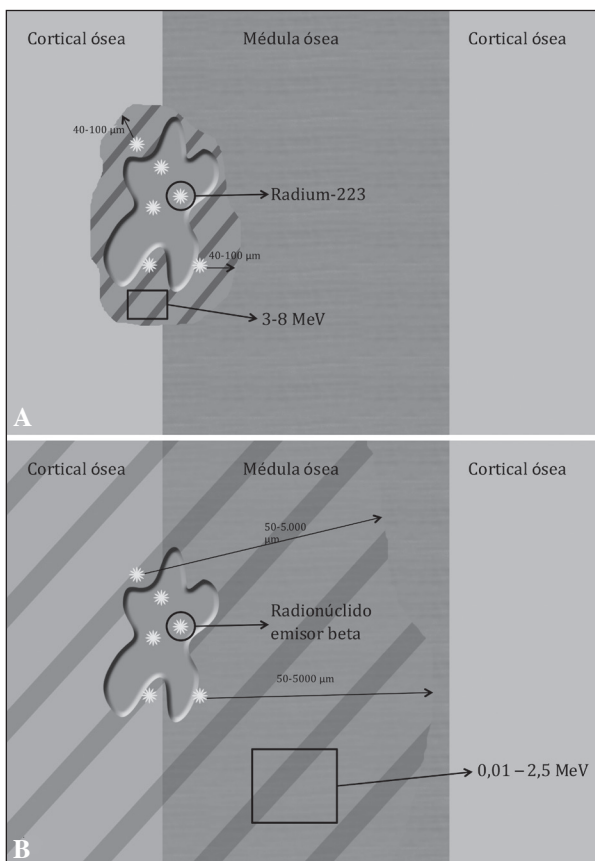


Fig. 1. Mecanismo de acción de radium-223 a través de radiación alfa (A) y otros radionúclidos a través de radiación beta (B).

CPRC (22). En otro ensayo clínico fase II que comparaba varias dosis (25 kBq/kg, 50 kBq/kg y 80 kBq/kg cada 6 semanas) también se comprobó que las respuestas de PSA y FAO se incrementaban con la dosis (23).

En el ensayo pivotal fase III ALSYMPCA, el tratamiento con radium-223 se asoció con un retraso significativo en el tiempo a la progresión de PSA en comparación con placebo (3,6 vs. 3,4 meses; HR 0,64), además de que un mayor número de pacientes en el brazo de radium-223 alcanzó una respuesta a las 12 semanas (16 vs. 6%). El radium-223 también se asoció con un retraso significativo en el tiempo a la progresión de FAT en comparación con placebo (7,4 vs. 3,8 meses; HR 0,17) y a un mayor porcentaje de pacientes con respuesta de FAT (47 vs. 3%). Además, entre los pacientes con FAT elevada al inicio, la normalización de los niveles se consiguió en un mayor porcentaje de pacientes tratados con radium-223 que con placebo (34 vs. 1%) (14). Este último parámetro es importante, pues se ha descrito que la normalización de los niveles de FAT se asocia de manera significativa con un aumento de SG (24). Sin embargo, aunque son muy prometedores, estos resultados en cuanto a respuestas de FAT y PSA en pacientes tratados con radium-223 necesitan ser validados en estudios prospectivos.

EVIDENCIA CLÍNICA

El primer estudio en humanos se realizó en 15 pacientes con cáncer de próstata y 10 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, a los que se dividió en 5 grupos que fueron tratados con una única infusión de varias dosis: 46, 93, 163, 215 y 250 kBq/kg. No hubo mielosupresión limitante de dosis en ningún grupo y, en la dosis de 250 kBq/kg únicamente uno de los 5 pacientes desarrolló una neutropenia grado 3. El nadir ocurrió tras 2-4 semanas del tratamiento, con recuperación espontánea, y más de la mitad de los pacientes refirieron mejoría del dolor hasta 8 semanas tras el tratamiento (16).

Otro estudio fase I en 6 pacientes constató la buena tolerancia a dosis repetidas hasta 250 kBq/kg de dosis total, bien como 5 infusiones de 50 kBq/kg cada 3 semanas o como 2 infusiones de 125 kBq/kg cada 6 semanas, sin producirse toxicidades limitantes de dosis (26).

Posteriormente, se llevaron a cabo varios ensayos clínicos fase II. El primero tenía como objetivo determinar la eficacia del radium-223 en reducir los eventos óseos (EO) y los niveles de FAO en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Se aleatorizaron 64 pacientes con CPRC a tratamiento con placebo o radium-223. Se reclutaron pacientes sintomáticos que requerían radioterapia externa y que no habían recibido quimioterapia en las 6 semanas previas. Todos los pacientes recibieron radioterapia externa previamente al tratamiento con radium-223. Treinta y tres pacientes fueron tratados con radium-223 con un total de 4 dosis de 50 kBq/kg cada

4 semanas y 31 con placebo. El radium-223 redujo la mediana de tiempo a un evento óseo 3 semanas (14 vs. 11 semanas), y hubo una reducción significativa en la FAO (65,5% vs. 9,3%) y en el tiempo a la progresión de PSA. La SG fue de 65,3 semanas en el brazo de radium-223 y de 46,4 semanas en el brazo placebo (HR = 0,476, IC95% 0.258-0.877) (22). Un segundo estudio fase II evaluó el efecto antiálgico del radium-223 en 100 pacientes que fueron aleatorizados a recibir una dosis de 5, 25, 50 o 100 kBq/kg, siendo los cambios en el dolor el objetivo principal. Se pudo observar una relación dosis-respuesta significativa en la segunda semana, y ya en la octava semana se vieron respuestas favorables en cuanto al dolor en el 40, 63, 56 y 71% de los pacientes, respectivamente (27). Un tercer ensayo fase II valoró el efecto del radium-223 en varios marcadores séricos, incluyendo el PSA y la FAO. Se aleatorizaron 122 pacientes a recibir 3 infusiones de radium-223 en intervalos de 6 semanas y 25 kBq/kg, 50 kBq/kg o 80 kBq/kg por infusión. Se observó una relación dosis-respuesta significativa, con descensos de PSA $\geq 50\%$ en el 0, 6 y 13% de los pacientes, respectivamente, así como un descenso $\geq 50\%$ de la FAO en el 16, 67 y 66% de los pacientes. No hubo diferencias significativas en los efectos secundarios. Las dosis de 50 y 80 kBq/kg fueron muy similares, pero superiores a la de 25 kBq/kg, por lo que este estudio sugirió que la dosis de 50 kBq/kg por infusión era la más adecuada (23). Debido a los datos de incremento del tiempo hasta un EO, el descenso en los niveles de FAO y el retraso en la progresión de PSA, junto con los datos de actividad antitumoral, antiálgica, y posible efecto beneficioso en la SG, se diseñó un ensayo clínico fase III.

El ensayo clínico ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) dirigido a pacientes con CPRC metastásico es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, fase III, cuyo objetivo principal, a diferencia de otros estudios en este contexto, era la SG. Un total de 921 pacientes de 19 países se reclutaron en este ensayo. Entre los criterios de inclusión se precisaba tener metástasis óseas sintomáticas (con utilización de analgesia opiácea o no, o radioterapia externa) en dos o más sitios y ausencia de metástasis viscerales. Los pacientes o bien habían recibido docetaxel previamente, o no eran candidatos a recibirlo o lo habían rechazado. Los pacientes reclutados se aleatorizaron en un ratio 2:1 a recibir 6 ciclos de radium-223 a dosis de 50 kBq/kg cada 4 semanas además del mejor tratamiento de soporte, o 6 ciclos de placebo con el mismo régimen. El reclutamiento se cerró en febrero de 2011. La población fue estratificada según el tratamiento previo con docetaxel, la FAT basal y el tratamiento con bifosfonatos. A mediados de ese año se llevó a cabo un análisis intermedio planeado que mostró un beneficio en supervivencia para el radium-223, motivo por el que el ensayo se cerró de manera temprana. Los brazos del estudio estaban bien balanceados en sus características basales, siendo la mediana de edad 71 años.

En ambos brazos, el 57% de los pacientes ya había recibido docetaxel. En cuanto a los resultados, se cumplió el objetivo primario del estudio con un aumento de la SG de 3,6 meses de mediana a favor del radium-223 (14,9 vs. 11,3 meses; $p < 0,01$; HR 0,69). Al analizar por los diferentes grupos de estratificación, el único en el que la SG no fue estadísticamente significativa fue en el grupo con FAT < 220 U/l. Todos los objetivos secundarios también favorecieron al radium-223 (Tabla I). Hay que resaltar que el número de EO se redujo y la mediana de tiempo al EO se prolongó en el brazo del radium-223 unos 6 meses (15,6 vs. 9,8 meses; HR = 0,66, IC95% 0,52-0,83; $p = 0,00037$). Otros objetivos secundarios como la respuesta de PSA, el tiempo a progresión del PSA o la respuesta de los niveles de FAT también favorecieron al grupo asignado a radium-223. Además, un mayor porcentaje de pacientes en el brazo del radium-223 tuvo una mejoría significativa en la calidad de vida según se valoró por el score FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostatic*) (25 vs. 16%; $p = 0,02$). Así, la mediana de tiempo hasta la utilización de opiáceos fue significativamente mayor en los pacientes con radium-223 (HR = 0,62), además de que fueron menor proporción los pacientes que lo requirieron (36 vs. 50%) (14).

Tras el reporte inicial se han realizado varios subestudios posteriores. Por ejemplo, se ha encontrado que el beneficio en SG es independiente del tratamiento previo con doce-

taxel, según un análisis preespecificado (HR = 0,70 para los tratados previamente y HR = 0,69 para los no tratados previamente, ambas significativas) (28). Por otra parte, un análisis de sensibilidad post hoc sobre el efecto del radium-223 sobre los EO, que incluyó 17 eventos no incluidos en el análisis original (10 en el grupo tratado radium-223 y 7 en el grupo placebo), mostró igualmente que el tiempo hasta el primer EO fue significativamente superior con radium-223 que con placebo (mediana de 14,7 meses vs. 8,1 meses; HR = 0,63) (29). Además se ha valorado el riesgo de hospitalización posterior, resultando el tratamiento con radium-223 en una tasa de hospitalización menor y en un descenso del número de días de hospitalización anual (30).

Posteriormente se puso en marcha un programa de acceso expandido (PAE) para la utilización de radium-223 en el que se incluyeron casi 900 pacientes. Se han publicado varios resultados de este programa. Por una parte se ha analizado la eficacia y seguridad en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con enzalutamida o abiraterona, resultando en una SG comparable al resto de la población del PAE. Se encontró también un pequeño número de pacientes en tratamiento concurrente con alguno de estos fármacos, pero no se pueden extraer conclusiones de los resultados por el tamaño del grupo (31). Por otra parte, se ha encontrado una mejor SG en los pacientes que reciben 5-6 dosis frente a los que reciben 1-4 dosis, siendo más probable que los pacientes que

TABLA I
PRINCIPALES RESULTADOS DEL ESTUDIO FASE III ALSYMPCA (14)

	<i>Radium-223</i> (<i>n</i> = 614)		<i>Placebo</i> (<i>n</i> = 307)		<i>Hazard ratio</i> (<i>IC</i> 95%)
<i>Objetivo principal</i>					
Supervivencia global	14,0 m		11,2 m		0,70 (0,55 – 0,88)
<i>Objetivos secundarios de eficacia</i>					
Tiempo a PG FAT	7,4 m		3,8 m		0,17 (0,13 – 0,22)
Respuesta de FAT	47%		3%		
Normalización de FAT	34%		1%		
Tiempo a PG de PSA	3,6 m		3,4 m		0,64 (0,54 – 0,77)
Tiempo a primer EOS	15,6 m		9,8 m		0,66 (0,52 – 0,83)
<i>Seguridad (EA hematológicos)</i>	<i>Grado 3 (%)</i>	<i>Grado 4 (%)</i>	<i>Grado 3 (%)</i>	<i>Grado 4 (%)</i>	
Anemia	9	1	11	1	
Trombopenia	2	2	1	0,4	
Neutropenia	1	1	1	0	
<i>Seguridad (EA no hematológicos)</i>					
Estreñimiento	1	0	1	0	
Diarrea	1	0	1	0	
Náuseas/vómitos	2/2	0/0	2/2	0/0	
Astenia	3	1	5	0,4	
Deterioro del estado general	2	0,2	3	1	

m: meses; PG: progresión; FAT: fosfatasa alcalina total; PSA: *Prostate Specific Antigen*; EES: evento óseo sintomático; EA: efectos adversos.

completan las 6 infusiones son aquellos que menos tratamiento previo han recibido (32). Además, los pacientes con mejor estado general (ECOG 0-1 vs. 2), asintomáticos o con una FAT < 220 U/l tienen una supervivencia más larga en este estudio (33).

SEGURIDAD

Dado que el remodelamiento óseo en las metástasis se suele dar en las zonas externas de la cortical y del hueso trabecular, la acumulación en estas áreas del radium-223 junto con su baja penetración en tejidos evita gran parte de radiación en la médula ósea, haciendo más leves la toxicidad limitante de dosis más relevante es la mielosupresión (18). Por otra parte, tras la infusión el radium-223 es transportado principalmente al hueso e intestino, encontrándose radiactividad en estas zonas a los 10 minutos tras la administración. Debido a la corta penetración en tejido de las partículas alfa, la mayoría de radiactividad emitida se absorberá por el contenido intestinal y la mayoría de radiación que llegará a la pared intestinal será de tipo beta, y los efectos adversos a nivel gastrointestinal estarán presentes pero no son graves de manera frecuente (17). Por lo tanto, conociendo el mecanismo de acción y el principal método de excreción del fármaco vamos a tener unos efectos secundarios previsibles y que se han ido reproduciendo de manera consistente en los diferentes estudios clínicos, como veremos a continuación.

En los ensayos tempranos fase I y fase II en pacientes con cáncer de mama y próstata con metástasis óseas, el radium-223 se toleró bien a dosis terapéuticas (50-250 kBq/kg). Los efectos adversos más comunes en estos ensayos fueron generalmente gastrointestinales, incluyendo el estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos, además de anemia, dolor óseo y astenia (16,22,23).

En el ensayo ALSYMPCA, el radium-223 también fue bien tolerado (Tabla I), y el número de pacientes que discontinuó el tratamiento por un efecto adverso fue menor en el brazo de radium-223 que en el de placebo (16% vs. 21%), sugiriendo un efecto y perfil de seguridad positivos del tratamiento con radium-223. En global, el 65% de los pacientes tratados con radium-223 y un 48% de los tratados con placebo recibieron las 6 dosis recomendadas, y fueron más los pacientes en el brazo de placebo que discontinuaron el tratamiento de manera precoz (35% con radium-223 vs. 52% con placebo). El evento adverso que más frecuentemente llevó a una suspensión del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (14).

En general, el radium-223 se asoció con una baja incidencia de efectos adversos hematológicos, que fueron similares al placebo. Solo un evento adverso hematológico grado 5 se consideró posiblemente relacionado con el fármaco (trombocitopenia en un paciente que estaba recibiendo radium-223). Los efectos adversos no hematológicos fueron generalmente leves. Los eventos

adversos graves que ocurrieron hasta en un 5% de pacientes de ambos brazos, tendieron a ser menores en el de radium-223 y fueron progresión de la enfermedad (11% vs. 12%), dolor óseo (10% vs. 16%), anemia (8% vs. 9%) y compresión medular (4% vs. 5%) (14,34).

Los pacientes tratados previamente con docetaxel tuvieron una mayor incidencia de eventos adversos tras recibir radium-223 que los que no habían sido tratados con docetaxel. Sin embargo, esto no pareció influir sobre los efectos adversos no hematológicos. En general, la incidencia de mielosupresión grado 3-4 fue baja, siendo la trombocitopenia grado 3-4 más común en los pacientes tratados con radium-223 con docetaxel previo (9%) que los que no habían recibido docetaxel previo (3%). La incidencia de anemia y neutropenia fue similar entre los brazos de radium-223 y placebo dentro de cada subgrupo de docetaxel. De manera similar a la población de todo el estudio, en ambos subgrupos de docetaxel fue el brazo de placebo donde se produjeron más discontinuaciones de tratamiento en relación al de radium-223 (28).

El estudio permitía la radioterapia externa previa a la aleatorización y durante el estudio. Alrededor del 50% de los pacientes recibió radioterapia externa en hueso antes de la aleatorización. El tiempo hasta la primera administración de radioterapia externa por dolor óseo se registró como un dato de eficacia. El radium-223 redujo el riesgo de precisar radioterapia externa por dolor óseo en un 33% en comparación con placebo. Entre los pacientes que recibieron radioterapia externa concomitante, la tasa de efectos adversos, incluida la mielosupresión, permaneció baja (35). En cuanto a la utilización de opioides no marcó diferencias significativas en los eventos adversos excepto por la progresión de la enfermedad, que fue más frecuente en los pacientes que estaban en tratamiento con ellos (15,4% vs. 9,5% en pacientes con radium-223 y 19% vs. 9,4% en pacientes con placebo). Independientemente del uso basal de opioides, el radium-223 fue bien tolerado y seguía mejorando la SG (36). Otro análisis post-hoc multivariante mostró que una mayor carga de enfermedad basal (≥ 6 metástasis o superscan) se asociaba con un incremento del riesgo de anemia grado 2 a 4 (37).

De los 901 pacientes incluidos en la cohorte de seguridad, 571 continuaron en un periodo de seguimiento de 3 años donde se registraron eventos adversos relacionados con el tratamiento. En el análisis intermedio a 1,5 años la mayoría de efectos adversos eran hematológicos, aunque con una frecuencia baja, y no se reportaron leucemias mieloides agudas, síndromes mielodisplásicos ni cáncer óseo primario al finalizar el periodo de seguimiento de 3 años (38,39).

ESTRATEGIAS DE COMBINACIÓN CON RADIUM-223 Y ESTUDIOS EN MARCHA

Existen datos preliminares de un ensayo clínico fase I/IIa en 46 pacientes que compara radium-223 jun-

to con docetaxel frente a docetaxel en monoterapia en pacientes con CPRC metastásicos, consiguiendo buena tolerancia. El esquema consistía en la administración de 5 dosis de 50 kBq/kg de radium-223 en intervalos de 6 semanas, junto con 10 dosis de docetaxel a la dosis de 60 mg/m² cada 3 semanas. Los resultados mostraron descensos en la FAO y PSA en ambas ramas, consiguiendo un mayor porcentaje de pacientes del brazo experimental una normalización en los niveles de FAO (40).

En cuanto a tratamientos hormonales, tanto abiraterona como enzalutamida han demostrado aumento de la SG en pacientes con CPRC metastásico antes y después de docetaxel. Su mecanismo de acción complementario sugirió que podía existir un beneficio clínico potencial al combinarlos con el radium-223. Cabe destacar que los perfiles de toxicidad de estos fármacos no se superponen con el del radium-223, minimizándose las posibilidades de que surjan efectos adversos graves en pacientes tratados con la combinación.

Previamente a la aprobación por parte de la FDA del tratamiento con radium-223, en Estados Unidos se inició el programa de acceso expandido (PAE) con el que se trataron con radium-223 184 pacientes con metástasis óseas sintomáticas, sin afectación visceral, que habían recibido docetaxel o no eran candidatos a recibirlo. Las características basales de los pacientes incluidos fueron muy similares a las de los pacientes reclutados en el ensayo ALSYMPCA, y el perfil de toxicidad resultó así mismo comparable entre los dos estudios (41). Aunque los datos censurados y el corto periodo de seguimiento del PAE no permitieron la estimación de la SG en todos los subgrupos de pacientes, parecía que los pacientes tratados de manera concurrente con radium-223 y abiraterona o enzalutamida (n = 17, sin tratamiento previo con abiraterona o enzalutamida) vivían más tiempo que los que no recibían el tratamiento concurrente (n = 167) (31). En el PAE fase 3b internacional que incluyó 696 pacientes de 14 países, 154 (22%) recibieron abiraterona concomitante, 50 (7%) enzalutamida y 15 (2%) ambos. No había diferencias significativas en las características basales entre los pacientes que recibían radium-223 en monoterapia o de manera concomitante con abiraterona o enzalutamida, salvo mayores niveles de PSA y FA en el primer grupo. La supervivencia parece más alta en los pacientes que recibieron radium-223 junto con abiraterona o enzalutamida que en los que se trataban únicamente con radium-223, siendo el perfil de toxicidad similar entre ambos grupos (42).

Estas observaciones han conducido a la realización de ensayos clínicos diseñados específicamente para estudiar las combinaciones de abiraterona y enzalutamida con radium-223 (19) (Tabla II). En este sentido, ha completado el reclutamiento un estudio fase IIa que compara la respuesta a través de gammagrafía ósea en pacientes con CPRC con metástasis óseas tratados con radium-223 en monoterapia o asociado a abiraterona

Tabla II
ENSAYOS CLÍNICOS FASE III DE AGENTES EN CPRC METASTÁSICO

	ALSYMPCA (14) (n = 921)	TAX-327 (48) (n = 1006)	TROPIC (49) (n = 755)	IMPACT (50) (n = 512)	COU-AA-301 (51) (n = 1195)	COU-AA-302 (52) (n = 1088)	AFFIRM (53) (n = 1199)	PREVAIL (54) (n = 1717)
Brazos	Radium-223 vs. placebo	Docetaxel 75 mg/m ² vs. docetaxel 30 mg/m ² vs. mitoxantrone	Cabazitaxel vs. mitoxantrone	Sipuleucel-T vs. placebo	Abiraterona vs. placebo	Abiraterona vs. placebo	Enzalutamida vs. placebo	Enzalutamida vs. placebo
Situación	Pre/posdocetaxel	Virgenes de QT	Posdocetaxel	Pre/posdocetaxel	Posdocetaxel	Predocetaxel	Posdocetaxel	Predocetaxel
Mediana SG (m)	14,0 vs. 11,2	18,9 vs. 17,4 vs. 16,5	15,1 vs. 12,7	25,8 vs. 21,7	15,8 vs. 11,2	34,7 vs. 30,3	18,4 vs. 13,6	32,4 vs. 30,2
SG - HR (IC95%)	0,70 (0,55 - 0,88)	0,76 (0,62 - 0,94) (75 mg/m ² vs. mitoxantrone)	0,70 (0,59 - 0,83)	0,78 (0,61 - 0,98)	0,74 (0,64 - 0,86)	0,81 (0,70 - 0,93)	0,63 (0,53 - 0,75)	0,71 (0,60 - 0,84)
Síntomas	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Enfermedad visceral	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí

rona o enzalutamida (NCT02034552). Otro ensayo clínico fase III aleatorizado y controlado con placebo, el ERA223 (NCT02043678), se encuentra actualmente en fase de reclutamiento de pacientes con CPRC con enfermedad ósea vírgenes de quimioterapia, a los que se les asigna tratamiento con abiraterona y prednisona junto con radium-223 o placebo. Es importante resaltar de este ensayo que incluye a pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, una población escasamente estudiada con radium-223. Otro estudio fase III dirigido por la EORTC (mCPRC-PEACEIII, NCT02194842) que acaba de comenzar reclutamiento, también incluye pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, pero en este caso la aleatorización es a tratamiento con enzalutamida en monoterapia o en combinación con radium-223, sin control con placebo. La seguridad de la combinación también está siendo estudiada en un estudio irlandés fase II de un solo brazo (NCT02225704).

Por último, también se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico fase II abierto que compara un tratamiento inmunoterápico, sipuleucel-T, en monoterapia o en combinación con radium-223, para determinar si la respuesta inmune se puede mejorar a través de la liberación de antígenos por radiofármacos.

INTEGRACIÓN DEL RADIUM-223 EN EL TRATAMIENTO DEL CPRC

Hasta hace pocos años existía un número muy limitado de agentes terapéuticos eficaces en el CPRC metastásico. Sin embargo, varias moléculas con muy diferentes mecanismos de acción han conseguido demostrar una mejoría en la supervivencia de estos pacientes alcanzando su aprobación para su utilización en la práctica clínica: abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel y sipuleucel-T, además del radium-223. Esta variedad de opciones requiere un estudio profundo de las características de los pacientes y de su enfermedad, así como de los perfiles de eficacia y seguridad de cada medicamento para ser capaces de optimizar en cada individuo una secuencia de tratamientos, bien en monoterapia o en combinación, lo más adecuada posible. Además de tener en cuenta los agentes antineoplásicos, es importante integrar en el algoritmo terapéutico los diferentes tratamientos de soporte aprobados, especialmente en el contexto de las metástasis óseas, como son los bifosfonatos (ácido zoledrónico), inhibidores de RANK-L (denosumab) y la radioterapia externa.

En este sentido, en el ensayo ALSYMPCA se incluyeron pacientes en tratamiento con radioterapia externa para dolor óseo, siendo la combinación con radium-223 objeto de un análisis post-hoc en el que no se demostraron diferencias en el perfil de seguridad hematológico al añadir el tratamiento con radioterapia externa de manera concomitante al radium-223 (43). Este resultado sugiere que es razonable contar con la opción de la radioterapia

externa para control del dolor óseo durante el tratamiento con radium-223.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que, dado el mecanismo de acción del radium-223 y la exclusión de pacientes con enfermedad visceral del estudio ALSYMPCA, la indicación actual de tratamiento con radium-223 se limita a pacientes con CPRC con metástasis óseas exclusivas sintomáticas y adenopatías de hasta 3 cm de eje corto.

En cuanto a docetaxel, hemos visto en el apartado previo que la combinación concomitante con radium-223 es segura. Además sabemos que en el estudio ALSYMPCA se incluían pacientes vírgenes de tratamiento con docetaxel y tratados con docetaxel previamente, diferencias que fueron objeto de análisis preespecificados. De los 921 pacientes aleatorizados, el 57% había recibido docetaxel y el restante 43% no. En ambos grupos el radium-223 demostró prolongar la mediana de supervivencia frente a placebo, con *hazard ratios* muy similares (HR = 0,70 para tratados con docetaxel previamente y HR = 0,69 para no tratados con docetaxel). La diferencia más relevante en cuanto a toxicidad fue una mayor incidencia de trombocitopenia en el brazo de radium-223 en los pacientes tratados previamente con docetaxel (9% vs. 3% con placebo), dato que no se observó en pacientes vírgenes de tratamiento con docetaxel (3% en el brazo de radium-223 vs. 1% en el brazo de placebo) (28). Estos datos aportan evidencia para la utilización segura de radium-223 independientemente del tratamiento previo con docetaxel. En este sentido, el radium-223 es una opción para pacientes que han progresado a docetaxel o, dada su buena tolerancia, para pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia, no rechazan esa opción. De manera paralela se puede sugerir su utilización en pacientes que no desean o no son candidatos a recibir tratamiento con abiraterona o enzalutamida en primera línea.

Un análisis a posteriori valoró la seguridad en un subgrupo de pacientes del estudio ALSYMPCA que recibieron quimioterapia tras el tratamiento con radium-223 (n = 142) o placebo (n = 64), cuyos resultados no mostraron un efecto perjudicial en la SG o en la seguridad hematológica. Estos datos sugieren que la utilización de quimioterapia tras el tratamiento con radium-223 es segura (44).

El ensayo ALSYMPCA dio la aprobación a radium-223 con la administración de 6 dosis. Sin embargo es importante considerar, dado el perfil de seguridad tan favorable con el que cuenta radium-223, el retratamiento. Esta hipótesis también puede verse apoyada por el mecanismo de acción del radium-223 que cuenta con una alta letalidad por la radiación alfa, en comparación con la radiación beta o con la inhibición de vías celulares más propensas a la adquisición de mecanismos de resistencia por parte de las células tumorales. En este sentido se ha realizado un estudio fase II en el que 44 pacientes ya tratados con radium-223 fueron retratados

tras progresión de la enfermedad, pudiendo haber recibido otros agentes en el periodo entre el tratamiento inicial y el retratamiento. Los efectos adversos fueron en proporción y gravedad similares a los encontrados en el estudio ALSYMPCA, sin un empeoramiento en el perfil de seguridad hematológico y pudiendo completar la mayoría de los pacientes (66%) los 6 ciclos de retratamiento previstos. En cuanto a la eficacia, datos precoces de SG, eventos óseos y dolor sugieren que el beneficio se mantiene con esta estrategia (45, 46).

A pesar de que las líneas de investigación clínicas principales se sitúan en el CPRC metastásico, la tendencia es a ir situando el tratamiento con radium-223 cada vez en una etapa más precoz, en base su eficacia y perfil de toxicidad. Además, se ha sugerido la hipótesis de que la enfermedad micrometastásica ósea podría ser erradicada utilizando de manera temprana radium-223 y ha mostrado datos a favor en estudios preclínicos (47). Esto hace surgir la pregunta de si podría utilizarse radium-223 en el contexto adyuvante. Sin embargo, a pesar de que no se ha demostrado hasta el momento toxicidad a largo plazo con el tratamiento con radium-223, los datos de que disponemos en este sentido no son de gran calidad al contar con seguimientos cortos y provenir de pacientes en situación de enfermedad metastásica con una supervivencia limitada.

CONCLUSIONES

El radium-223 es un agente con un mecanismo de acción completamente distinto del resto de medicamentos aprobados para el tratamiento de pacientes con CPRC metastásico. La capacidad de emitir partículas alfa, con una alta letalidad celular y escasa penetración tisular le confiere un amplio rango terapéutico con un perfil de seguridad potencialmente muy favorable que se ha visto reflejado en los datos obtenidos en los ensayos clínicos. Su alta capacidad de migración a las metástasis osteoblásticas en el CPRC es la base de su eficacia en pacientes con predominio de enfermedad ósea, habiendo demostrado mejoría a nivel de control del dolor, disminución de eventos óseos, pero también prolongando la supervivencia, a diferencia de otros radionúclidos emisores de radiación beta.

Todas estas características sitúan al radium-223 como una opción terapéutica tanto en el tratamiento de entrada del paciente con CPRC con metástasis óseas como en el refractario a otros tratamientos aprobados, pues su mecanismo de acción sugiere una baja probabilidad de resistencia cruzada con otros agentes. Debido a esto, la potencialidad para la combinación con los demás agentes es alta y se está investigando en varios ensayos clínicos de los que tendremos datos próximamente. Además, existen datos preliminares sobre la posibilidad de retratamiento con una tolerancia aceptable

y preclínicos sobre el potencial de su administración en el contexto adyuvante.

CORRESPONDENCIA:

Teresa Alonso Gordo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, km. 9100
e-mail: talonso@oncologiahrc.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Sede web]. EEUU: National Cancer Institute; 1973 [datos de registro actualizados hasta 2013 – acceso 12 de junio de 2016]. Disponible en <http://www.seer.cancer.gov>
2. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, Reddi AH, Piantadosi S, Eisenberger MA, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995;(9):944-9.
3. Dai J, Keller J, Zhang J, Lu Y, Yao Z, Keller ET. Bone morphogenetic protein-6 promotes osteoblastic prostate cancer bone metastases through a dual mechanism. *Cancer Res* 2005;65(18):8274-85.
4. Hall CL, Bafico A, Dai J, Aaronson SA, Keller ET. Prostate cancer cells promote osteoblastic bone metastases through Wnts. *Cancer Res* 2005;65(17):7554-60.
5. Achbarou A, Kaiser S, Tremblay G, Ste-Marie LG, Brodt P, Goltzman D, et al. Urokinase overproduction results in increased skeletal metastasis by prostate cancer cells in vivo. *Cancer Res* 1994;54(9):2372-7.
6. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblasts. *J Urol* 1996;156(2 Pt 1):526-31.
7. Li X, Liu Y, Wu B, Dong Z, Wang Y, Lu J, et al. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metastasis. *Oncol Rep* 2014;32(6):2605-11.
8. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):965-76.
9. Saad F, Gleason DM, Murray R, Teckmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-68.
10. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs. hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005;92(10):1869-76.
11. Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
12. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48(16):3082-92.
13. Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, Patrick DL, Goldwasser F, Cleeland CS, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol* 2012;23(12):3045-51.

14. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23.
15. Yeku O, Slovin SF. Metabolism and pharmacokinetics of radium-223 in prostate cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(5):843-9.
16. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11(12):4451-9.
17. Shirley M, McCormack PL. Radium-223 dichloride: a review of its use in patients with castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. *Drugs* 2014;74(5):579-86.
18. Turner PG, O'Sullivan J. Radium-223 dichloride for the treatment of metastatic prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(14):2105-11.
19. Nilsson S. Radionuclide Therapies in Prostate Cancer: Integrating Radium-223 in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18(2):14.
20. Lewis B, Sartor O. Radiation-based approaches for therapy and palliation of advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2012;22(3):183-9.
21. Sonpavde G, Pond GR, Berry WR, de Wit R, Armstrong AJ, Eisenberger MA, et al. Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy. *Urol Oncol* 2012;30(5):607-13.
22. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):587-94.
23. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan-Tear CG, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):189-97.
24. Parker C, O'Bryan-Tear CG, Bolstad B, et al. Alkaline phosphatase (ALP) normalization and overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC) treated with radium-223 [abstract no. 49]. *J Clin Oncol* 2011;29(7 Suppl):49.
25. Henriksen G, Breistøl K, Bruland OS, Fodstad Ø, Larsen RH. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223)Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62(11):3120-5.
26. Nilsson S, Balteskard L, Fossa SD, Westlin JE, Bruland OS, Larsen RH, et al. Phase 1 study of alfaradin (223Ra) an alpha-emitting bone-seeking agent in patients with skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:S290.
27. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, doseresponse, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:678-86.
28. Hoskin P, Sartor O2, O'Sullivan JM3, Johannessen DC4, Helle SI5, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397-406.
29. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(7):738-46.
30. Cislo P, Reuning-Scherer J. Effects of Radium-223 Dichloride on Risk for Hospitalization and Health Care Resource Use in the Phase 3 ALSYMPCA Trial. Presentado en el ASCO Quality Care Symposium, October 17 - 18, 2014. Boston, MA (USA).
31. Sartor AO, Celestino Fernández D, Morris MJ, Iagaru A, Brown A, Almedia F, et al. Prior and concurrent use of abiraterone and enzalutamide with Ra-223 in an expanded access setting. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.15):253.
32. Sartor AO, Celestino Fernández D, Morris MJ, Iagaru A, Brown A, Almedia F, et al. Ra-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.15):5063.
33. Saad F, Calres J, Gillessen S, Heinrich D, Gratt J, Miller K, et al. Radium-223 in an international early access program (EAP): Effects of concomitant medication on overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRCP) patients. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.15):5034.
34. Logue J, Wedel S, Chodacki A, Sartor O, Nilsson S, Coleman RE, et al. Reasons for patients discontinuing study treatment in the phase 3 ALSYMPCA trial of radium-223 dichloride in castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 4):abstract 770P.
35. O'Sullivan JM, Sartor O, Parker C, Hoskin P, Widmark A, Mellado B, et al. External-beam radiation therapy use and safety with radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from the ALSYMPCA trial. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 4):abstract 768P.
36. Bottomley D, Vogelzang N, Coleman R, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) by baseline opioid use in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (mets): results from ALSYMPCA [abstract]. Poster presented at the Global Congress on Prostate Cancer; 5-7 February 2015; Rome, Italy.
37. Michalski JM, Parker C, Sartor O, Vogelzang N, Haugen I, Wahba M, et al. Impact of prior docetaxel, extent of disease, and prior bisphosphonates on hematologic safety of radium-223 dichloride from ALSYMPCA. *Int J Rad Oncol* 2014;90(Suppl.1):S441-2.
38. Parker C, Vogelzang N, Sartor O, Bottomley D, Coleman RE, Skjorestad I, et al. 1.5-year posttreatment follow-up of radium-223 dichloride safety in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from ALSYMPCA: characterization of hematologic safety profiles. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 4):abstract 769P.
39. Parker C, Vogelzang NJ, Sartor O, Coleman RE, Fang F, et al. 3-year safety follow-up of radium-223 dichloride in patients with castration resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from ALSYMPCA. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.7):abstract 195.
40. Morris MJ, Higano CS, Scher HI, Sweeney C, Antonarakis ES, Shevrin DH, et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra- 223) with docetaxel (D) vs. D on prostate-specific antigen (PSA) and bone alkaline phosphatase (bALP) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (mets): a phase 1/2a clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):Abstract 5012.
41. Vogelzang NJ, Celestino Fernández D, Morris MJ, Iagaru A, Brown A, Almedia F, et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 7):Abstract 247.
42. O'Sullivan J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, Lévy J, et al. Effects of concomitant use of abiraterone and/or enzalutamide with radium-223 on safety and overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated in an international early access program (EAP). Presentation at: European Society for Medical Oncology; September 25-29, 2015; Vienna, Austria. Abstract 2561.
43. Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM, Parker C, Garcia-Vargas JE, Sartor O. External beam radiation therapy (EBRT) use and safety with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (mets) from the ALSYMPCA trial. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl. 7):Abstract 182.
44. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Vogelzang NJ, Staudacher K, Thuresson M et al. 3-year follow-up of chemotherapy following radium223 dichloride (Ra223) in castration-resistant prostate

- cancer (CRPC) patients (Pts) with symptomatic bone metastases (Mets) from ALSYMPCA. 2015:e2510-ea. Abstract 2510.
45. Sartor AO, Heinrich D, Mariados N, Méndez-Vidal MJ, Keizman D, Thellenberg-Karlsson C, et al. Radium-223 (Ra-223) re-treatment (Re-tx): First experience from an international, multicenter, prospective study in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (mCRPC). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl. 2):Abstract 197.
 46. Sartor AO, Heinrich D, Mariados N, Méndez-Vidal MJ, Keizman D, Thellenberg-Karlsson C, et al. Re-treatment with radium-223: An international, prospective, open-label study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl. 15):Abstract 5074.
 47. Suominen MI, Rissanen JP, Kähkönen R, Fagerlund KM, Alhoniemi E, Mumberg D, et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(12):908-16.
 48. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
 49. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, 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(9747):1147-54.
 50. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411-22.
 51. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
 52. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-60.
 53. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
 54. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424-33.

Papel de la enzalutamida en el tratamiento del carcinoma de próstata

P. MAROTO REY

Hospital de Día y Área de Investigación y Nuevas Terapias. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RESUMEN

La enzalutamida es un fármaco que va más allá del concepto de antiandrógeno clásico. Constituye el primero de una nueva serie de fármacos que podemos definir como antidiana dirigidos contra el receptor androgénico (RA). Enzalutamida actúa uniéndose de forma permanente al receptor e impide la internalización del complejo fármaco-RA y su traslocación al núcleo de la célula. Desde un punto de vista clínico, la enzalutamida prolonga la supervivencia en el paciente con carcinoma de próstata en progresión con niveles de castración de testosterona metastático en progresión a docetaxel y en pacientes que no han recibido quimioterapia. Dos son las áreas de investigación y desarrollo futuro clínico de enzalutamida: en el paciente con cáncer de próstata hormonosensible y en estadios iniciales, y en el desarrollo de combinaciones o secuencias que retrasen o impidan el desarrollo de resistencias.

PALABRAS CLAVE: Enzalutamida. Receptor androgénico. Terapia antidiana.

INTRODUCCIÓN. ENZALUTAMIDA

En la mayoría de los cánceres de próstata, mal llamados en la terminología clásica como hormonorrefractarios, el receptor androgénico (RA) (1) sigue activo, y constituye el factor más importante en la supervivencia de la célula tumoral, por tanto una diana potencial en el manejo del cáncer de próstata en progresión con niveles de castración de testosterona (CRPC). A la evidencia preclínica, amplificación de genes relacionados con la actividad del RA (2,3), se ha sumado la evidencia clínica de la actividad de dos fármacos, abiraterona que induce un efecto antitumoral mediante la disminución de los niveles de testosterona sérica por debajo de lo que puede conseguir con la orquiectomía médica o quirúrgica actuando sobre la suprarrenal y/o la producción intratumoral, au-

ABSTRACT

Enzalutamide is a new anti-targeted therapy directed against the androgen receptor (AR). Enzalutamide induces a final block of the AR that is not internalized to the nucleus, clearly different of the classic antiandrogens available to date. Enzalutamide has provided a statistically significant benefit in survival in patients with both metastatic castrate resistant prostate cancer progressing after docetaxel or chemotherapy naïve. Future development of enzalutamide is centered in the hormone-sensitive disease and in delaying or avoiding the development of resistant disease, through sequential use of drugs or concomitant use of drugs that block the mechanisms of resistance.

KEY WORDS: *Enzalutamide. Androgen receptor. Anti-target therapy.*

toctrina, de andrógenos (4), y la enzalutamida, una nueva terapia antidiana dirigida contra el receptor androgénico (5). Este artículo resume el papel de la enzalutamida en el tratamiento del cáncer de próstata.

DIFERENCIAS ENTRE LA ENZALUTAMIDA Y LOS ANTIANDRÓGENOS CLÁSICOS

El mecanismo de actuación farmacológico de los antiandrógenos clásicos consiste en competir con los andrógenos endógenos a nivel del RA; al unirse el antiandrógeno con el RA induce cambios conformacionales que impiden la actividad transcripcional del receptor, y por tanto lo inutilizan. Existen dos clases generales de antiandrógenos: esteroideos y no este-

roideos. Entre los esteroideos, el más usado ha sido el acetato de ciproterona. Los antiandrógenos esteroideos no son específicos del RA, pueden activar el receptor de glucocorticoides, el mineralocorticoide y de progesterona. Un estudio randomizado demostró una menor supervivencia en pacientes que recibían bloqueo androgénico más acetato de ciproterona que en los que solo recibían acetato de ciproterona (6). Por otra parte, los antiandrógenos no esteroideos (bicalutamida, flutamida, nilutamida) se desarrollaron para evitar los efectos sobre otros receptores, por lo que son más específicos del RA; sin embargo todos ellos tienen una actividad antitumoral similar, aunque con un perfil de toxicidad diferente, con una menor toxicidad hepática por parte de bicalutamida. Ninguno de los antiandrógenos clásicos evita la internalización del complejo receptor-antiandrógeno al núcleo, y pueden llegar a inducir un efecto agonista parcial, en parte por mutaciones en el receptor o simplemente por amplificación del AR (7), efecto agonista que explica las respuestas observadas hasta en un 30-40% de los pacientes a la retirada del antiandrógeno (8-10). Enzalutamida, por otra parte, tiene 8 veces mayor afinidad por el receptor androgénico que bicalutamida, se une de forma definitiva al receptor, se internaliza en menor proporción y el complejo de fármaco y receptor no accede al núcleo (11,12). En un ensayo fase I-II, enzalutamida demostró una respuesta bioquímica hasta en el 90% de los pacientes que cumplían criterios de resistencia a la castración (13).

PAPEL DE LA ENZALUTAMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA EN PROGRESIÓN CON NIVELES DE CASTRACIÓN DE TESTOSTERONA

El árbol de decisión en el tratamiento de primera línea hoy en el CPRC distribuye a los pacientes entre los tratados en primera línea con quimioterapia y los tratados en primera línea con tratamientos dirigidos al RA. Sin embargo, en el momento del desarrollo de enzalutamida, docetaxel era el eje del tratamiento y los pacientes se clasificaban en dos grandes grupos, pacientes en progresión a docetaxel y pacientes oligosintomáticos que no habían recibido un tratamiento previo a docetaxel, según criterios del Prostate Cancer Working Group (PCWG) (14). Enzalutamida ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPRC predocetaxel y posdocetaxel en dos ensayos que analizaremos en orden cronológico. En el primer ensayo, enzalutamida fue comparada contra placebo en pacientes que habían progresado a un tratamiento con docetaxel (15) (AFFIRM); en un segundo ensayo enzalutamida también se comparó contra placebo en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos que no habían recibido un tratamiento con quimioterapia (PREVAIL) (16).

LA ENZALUTAMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL CPRC EN PROGRESIÓN A DOCETAXEL

En el ensayo AFFIRM, enzalutamida demostró un 54% de respuestas bioquímicas (definido como un descenso de PSA sobre basal superior al 50%). El ensayo fue interrumpido después del análisis interino realizado con 520 éxitos, enzalutamida redujo el riesgo de muerte en un 37% con respecto a la rama placebo, proporcionando una supervivencia mediana de 18,4 meses (95% intervalo de confianza [IC]: 17,3, no alcanzado) *versus* 13,6 meses (95% CI, 11,3 a 15,8) para el grupo placebo (*hazard ratio* 0,63; 95% CI, 0,53 a 0,75; $p < 0,001$). Enzalutamida fue superior en todos los objetivos secundarios: respuesta evaluada por PSA superior o igual al 50% (54% *vs.* 2%, $p < 0,001$), respuesta medible (29% *vs.* 4%, $p < 0,001$), respuesta de calidad de vida (43% *vs.* 18%, $p < 0,001$), tiempo a la progresión bioquímica (8,3 *vs.* 3,0 meses; *hazard ratio* 0,25; $p < 0,001$), progresión radiológica (8,3 *vs.* 2,9 meses; *hazard ratio* 0,40; $p < 0,001$), y tiempo al primer evento relacionado con el esqueleto (16,7 *vs.* 13,3 meses; *hazard ratio* 0,69; $p < 0,001$). La mejor supervivencia se acompañó de una puntuación superior en todos los ítems de calidad de vida para enzalutamida comparado con placebo (17). Recientemente se han publicado los resultados de eficacia y toxicidad extraídos del subgrupo de pacientes superior a 75 años, que fueron similares y que no mostraron un aumento significativo de toxicidades en la población añosa y similar eficacia, lo que avala el excelente ratio beneficio/riesgo del fármaco (18).

LA ENZALUTAMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL CPRC SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA

En el ensayo PREVAIL, se incluyeron pacientes que cumplían la definición de asintomáticos u oligosintomáticos (aquellos pacientes con un EVA 4 o menor, que no consumieran morfínicos, con un estado funcional ECOG 0-1, y no hubiesen recibido radioterapia previa). Aproximadamente el 45% de los pacientes presentaba enfermedad en tejidos blandos y el 12% de los pacientes tenía metástasis viscerales (pulmón y/o hígado). El 67% de los pacientes estaban asintomáticos (puntuación 0-1) y el 32% levemente asintomáticos (puntuación 2-3) definidos ambos según la puntuación de la escala resumida del dolor BPI (*Brief Pain Inventory*) (peor dolor en las 24 horas anteriores medido en una escala del 0 al 10). Se excluyeron pacientes propensos o con historia de convulsiones, así como a pacientes con sospecha de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa, si bien se permitió la entrada de pacientes que consumieran fármacos que disminuyeran el umbral epileptógeno. En este ensayo, nuevamente enzalutamida prolongó el tiempo a la progresión radiológica, que era

el objetivo principal, con respecto a la rama placebo, HR 0,18, $p < 0,0001$. La supervivencia era un objetivo secundario que también fue estadísticamente significativamente mejor en la rama de enzalutamida con respecto a la rama placebo (HR 0,706 (95% IC: 0,60-0,84), $p < 0,0001$). Desde un punto de vista más clínico, el beneficio de enzalutamida no se limita a solo una prolongación del tiempo a progresión bioquímica, radiológica o supervivencia, además enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo de primer evento óseo en un 28% (HR = 0,718, IC95%: 0,610; 0,844), el tiempo a la progresión del dolor, el tiempo a la progresión del peor dolor, el tiempo al consumo de morfínicos y el tiempo al inicio de quimioterapia citotóxica, en este último caso de 28 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida *versus* 10,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,350, IC95%: 0,303; 0,403). La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva en tejidos blandos fue del 58,8% (IC del 95%: 53,8; 63,7) en comparación con el 5% (IC del 95%: 3; 7,7) de pacientes que recibieron placebo $p < 0,0001$, con una tasa de respuesta completa según criterios Recist 1.1 de 19,7% con enzalutamida *versus* 1% con placebo.

TOXICIDAD DE LA ENZALUTAMIDA

La toxicidad de enzalutamida en los dos ensayos fase III fue discreta y casi exclusivamente de bajo grado. La más frecuente consistió de fatiga. Si bien en AFFIRM no hubo una incidencia superior de HTA con respecto a placebo, sí que se detectó HTA significativamente superior en PREVAIL, cuyo mecanismo es objeto de discusión, quizá relacionado con un efecto sobre el endotelio vascular. No hubo toxicidad cardiovascular añadida. Finalmente, en AFFIRM hubo una incidencia estadísticamente superior de convulsiones con respecto a placebo, que ha sido objeto de un ensayo específico que ya ha completado reclutamiento en el que se incluyeron específicamente pacientes con algún factor de riesgo de convulsiones (por ejemplo, consumo de morfínicos, metformina, antecedentes de pérdida de conocimiento no explicado, antecedentes de enfermedades neurológicas predisponentes, etc.). En PREVAIL los pacientes con antecedentes de epilepsia o sospecha de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea fueron excluidos. En este estudio no hubo una incidencia superior de convulsiones con respecto a placebo, aunque sí de hipertensión, toxicidad que no había sido significativamente más alta en AFFIRM para enzalutamida que en la rama placebo. Recientemente se ha comunicado un caso, y abierto la hipótesis, de que algún caso de fatiga podría asociarse con apneas del sueño como consecuencia de la acción central de enzalutamida sobre el nervio hipogloso (19).

En resumen, enzalutamida en el CPRCm es hoy un estándar de tratamiento tanto en pacientes que hayan recibido o no docetaxel, habiendo demostrado un beneficio en supervivencia global y en tiempo a progresión radiológica con un claro impacto en control sintomático y calidad de vida, todo ello con un perfil de toxicidad excelente.

DESARROLLO FUTURO DE LA ENZALUTAMIDA EN EL CPRC

Varios ensayos exploran nuevos escenarios para enzalutamida en el tratamiento del CPRC. El ensayo PRESIDE analiza el papel de continuar el tratamiento con enzalutamida en pacientes en progresión, manteniendo un bloqueo androgénico máximo, y añadiendo docetaxel. Con un diseño similar, el ensayo PLATO analiza el potencial beneficio de añadir abiraterona en los pacientes en progresión a enzalutamida *versus* solo abiraterona. El papel de la combinación es el objeto del ensayo ALLIANCE, donde directamente se comparan enzalutamida con la combinación de abiraterona y enzalutamida. Y finalmente, el ensayo PEACE III compara enzalutamida con la combinación de radium-223 y enzalutamida. El trasfondo de los estudios de combinación es buscar formas de evitar o retrasar el desarrollo de resistencias mediante la combinación de tratamientos alternativos al RA como diana o bien persiguiendo el máximo bloqueo del RA.

En una fase más inicial de la enfermedad metastásica, el ensayo fase III STRIVE publicado recientemente (20) comparó enzalutamida con bicalutamida en 396 pacientes con CRPC metastático. En este estudio se incluyeron pacientes que progresaban con niveles de castración de testosterona y el objetivo era comparar la primera maniobra habitual en la mayoría de los pacientes que es añadir un antiandrógeno clásico, maniobra que no ha demostrado prolongar supervivencia (21), contra enzalutamida. El objetivo primario del ensayo era el tiempo a progresión (definido como progresión bioquímica de acuerdo con los criterios del PCWG2 (22), progresión radiológica o muerte). El tiempo a la progresión fue de 19,4 meses *vs.* 5,7 meses para bicalutamida, con una mediana de tiempo a la progresión bioquímica no alcanzado para enzalutamida (19,4 meses no alcanzado) *versus* 8,3 meses para bicalutamida (5,7-8,5 meses), HR 19. El 81% de los pacientes tratados con enzalutamida tuvieron un descenso de PSA superior al 50%. El coste en toxicidad fue muy ligeramente superior para los pacientes con enzalutamida, con una incidencia superior de fatiga, aunque casi exclusivamente grado I-II. Como conclusión de este estudio, parece que, cuanto más precozmente introducimos enzalutamida, los tiempos a progresión se prolongan, lo que optimiza el uso del fármaco. En fases más precoces de la enfermedad, se está estudiando el papel de enzalutamida en el tratamiento

del CPRC no metastásico o M0 de alto riesgo (tiempo de doblaje de PSA inferior a 10 meses) comparado con placebo (ensayo PROSPER). EL objetivo del ensayo es el tiempo a la progresión radiológica o aparición de metástasis respecto a placebo, ensayo que ya ha completado reclutamiento.

PAPEL DE LA ENZALUTAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE (CPHS)

El tratamiento de privación androgénica con castración quirúrgica (orquiectomía) o médica con agonistas de la LHRH constituye la primera línea de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata avanzado o metastático. El objetivo de la castración es la reducción en los niveles de testosterona, que proporciona respuestas dramáticas sobre la mayoría de los cánceres de próstata pero que se asocia con conocidos efectos tóxicos sobre la libido y función sexual (2). Pero, además, el tratamiento de privación androgénica tiene varios bien documentados efectos metabólicos adversos, entre los que se encuentran una disminución de la densidad mineral ósea y un riesgo aumentado de fracturas, pérdida de masa muscular y aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos, así como resistencia periférica a la insulina que conduce a un riesgo incrementado de diabetes y enfermedad cardiovascular (23,24). Por el contrario, los antiandrógenos no esteroideos, al inhibir directamente el receptor androgénico, no solo no disminuyen los niveles de testosterona si no que los aumentan (25). El potencial de enzalutamida en monoterapia como tratamiento en la enfermedad hormonosensible es evidente. En un pequeño ensayo fase II sobre 67 pacientes con carcinoma de próstata hormono-sensible metastático o localmente avanzado, publicado recientemente (26), enzalutamida en monoterapia (sin agonista de la LHRH) proporcionó un 90% de respuestas bioquímicas. En cuanto a los efectos tóxicos, un solo paciente tuvo que interrumpir el tratamiento por hipertensión de difícil control, ginecomastia (presente en un 36% de los pacientes) y fatiga (31% de los pacientes). El perfil hormonal de los pacientes en tratamiento con enzalutamida mostró, como se esperaba, un aumento de los niveles de LH, testosterona y estradiol; mientras que el perfil metabólico mostró un aumento discreto, menor a lo descrito con los agonistas de la LHRH, del colesterol LDL, de un 7,3% de media, y de los triglicéridos en un 26%. No hubo pérdida de masa ósea significativa en el tiempo de estudio. Finalmente no hubo un impacto significativo en los ítems de calidad de vida, aunque sí hubo una puntuación superior del ítem fatiga y un discreto empeoramiento en los ítems que contemplaban aspectos relacionados con la sexualidad, de acuerdo a los resultados de los cuestionarios de calidad de vida. Este estudio abre la posibilidad de un tratamiento con

un antiandrógeno sin necesidad de un tratamiento de privación androgénica asociado en pacientes seleccionados.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA ENZALUTAMIDA

Aunque una revisión profunda de los mecanismos de resistencia adquirida e intrínseca a enzalutamida superaría los objetivos de esta revisión, sí es interesante recordar esquemáticamente los principales mecanismos implicados en el desarrollo de resistencia a enzalutamida, ya que es la base del desarrollo de ensayos de combinación que están en reclutamiento en la actualidad o ya lo han completado y están en fase de maduración.

Amplificaciones, mutaciones y variantes del RA pueden identificarse en el 50% de los pacientes con CPRC, y constituyen uno de los mecanismos más frecuentemente implicados en el desarrollo de resistencias a enzalutamida (27). Antonarakis y cols. (28) analizaron el papel de la variante 7 del RA como predictor de resistencia a enzalutamida o abiraterona. En unos resultados que ya podemos considerar como clásicos, y teniendo en cuenta que se han realizado sobre células tumorales circulantes y no sobre tumor original o nueva biopsia, ningún paciente con la variante respondió a enzalutamida o a abiraterona, por lo que fue claramente un predictor de respuesta. Lo que es más, la expresión de AR-V7 era dependiente del tratamiento recibido, aumentando el porcentaje de tumores que la expresaban tras un tratamiento con enzalutamida o abiraterona. La adquisición de la variante AR-V7 en células tumorales circulantes como respuesta, quizá selectiva, al tratamiento se ha confirmado posteriormente en diferentes observaciones; y lo que es más importante, no parece ocurrir lo mismo con tratamientos alternativos sin resistencia cruzada como cabazitaxel (29).

Otro mecanismo de resistencia a enzalutamida consiste en la activación de vías alternativas al receptor androgénico. Entre estas vías alternativas se encuentran la inactivación del receptor de glucocorticoides, la inactivación de PTEN (30), (están en ensayo la combinación de enzalutamida e inhibidores de PTEN o mTOR), la activación de AKT, (y en estudios preclínicos los inhibidores de AKT parecen retrasar el desarrollo de resistencia a enzalutamida) (31), la vía del factor de crecimiento de la insulina (IGF) (32), (también hay estudios de combinación con inhibidores de IGF), y alteraciones en la expresión de la proteína del retinoblastoma, uno de los mediadores conocidos en la transición al estado de CPRC (en estudio combinaciones de enzalutamida con ribociclib, NCT02555189) (33). Finalmente, una opción alternativa consiste en combinar enzalutamida con fármacos sin resistencia cruzada como radium-223 (PEACE-3) y docetaxel, con el objetivo de prolongar la eficacia de los tratamientos dirigidos al RA.

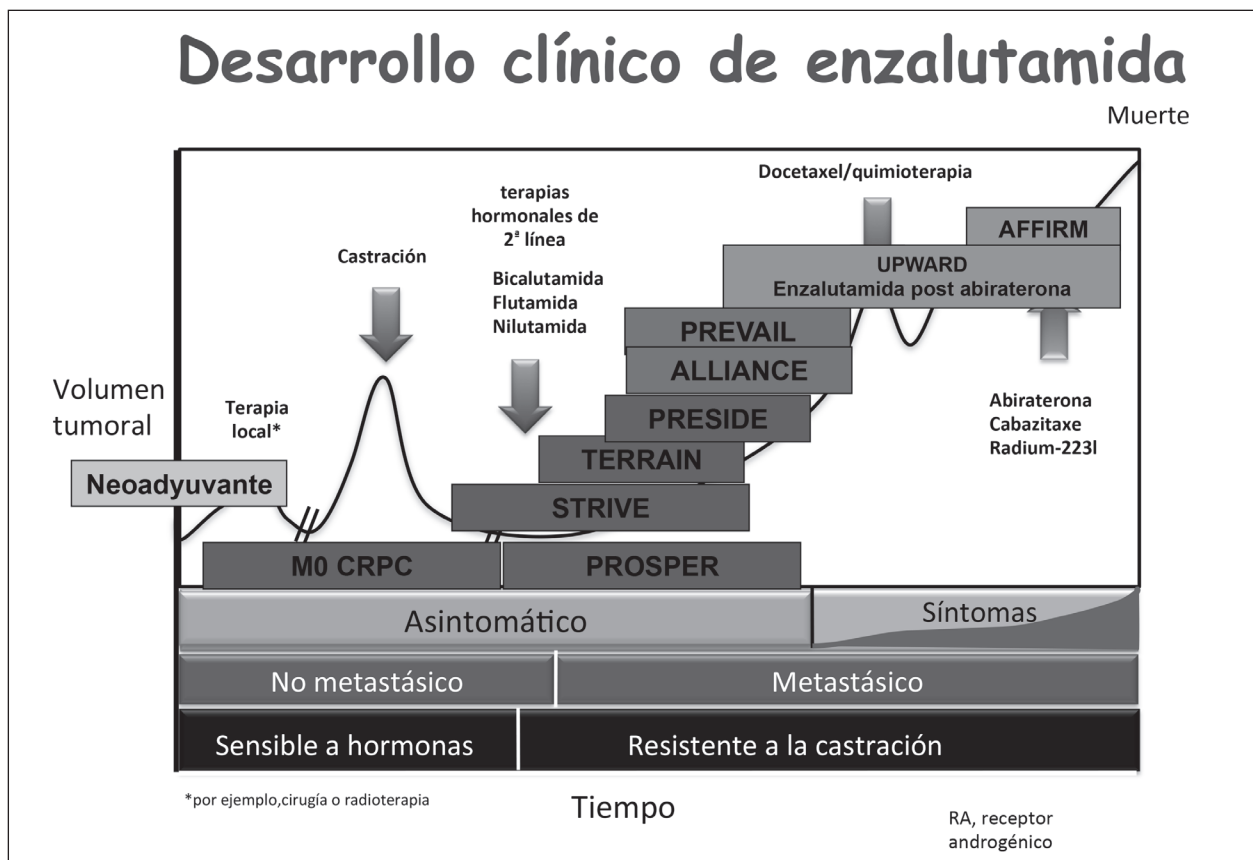


Fig. 1. Desarrollo clínico de la enzalutamida.

TABLA I
RESUMEN DE LOS ENSAYOS PUBLICADOS CON ENZALUTAMIDA

Ensayo	Subpoblación	n	PSA > 50%	T prog bioq/RX	Sv global
<i>Resistentes a castración metastásicos</i>					
AFFIRM	PostDCT	1.199	59%	8,3 meses / 8,3 meses	18,4 meses
PREVAIL	PreDCT	1.717	78%	NA / NA	32,4 meses
<i>Resistentes a castración: metastásicos y MO</i>					
STRIVE	vs. bicalutamida	396	81%	NA / 19,4 meses	NA
<i>Hormonosensible. Metastásicos y MO</i>					
NCT01302041	Fase II	62	95%	NA	NA

NA: no aplica.

CONCLUSIONES

Enzalutamida constituye el primer miembro de una nueva familia de fármacos anti-diana que actúan específicamente sobre el receptor androgénico. La introducción de estos nuevos fármacos de elevada eficacia y escasa toxicidad ha cambiado el panorama de tratamiento del CRPC y posiblemente en los próximos años veamos un cambio también en el tratamiento del cáncer de próstata no resistente a castración. La figura 1 resume el amplio desarrollo

de enzalutamida en las diferentes situaciones clínicas del cáncer de próstata, y la tabla I los principales resultados de los ensayos más importantes comunicados. De los resultados de la tabla I puede extrapolarse fácilmente la mayor duración de la respuesta a enzalutamida cuando se introduce precozmente. Queda por aclarar el momento más idóneo para la introducción de enzalutamida, el papel de las combinaciones y la forma más adecuada de secuenciar estas terapias, que permita evitar o retrasar el desarrollo de resistencias y optimizar la terapéutica.

CORRESPONDENCIA:

Pablo Maroto Rey
 Hospital de Día y Área de Investigación y Nuevas Terapias
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
 Carrer de Sant Quintí, 89
 08026 Barcelona
 e-mail: JMaroto@santpau.cat

BIBLIOGRAFÍA

- Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1687-97.
- Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164:217-22.
- Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:2815-25.
- De Bono JS, Logothetis C, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1775-85.
- Attard G, de Bono JS. Translating scientific advancement into clinical benefit for castration-resistant prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011;17:3867-75.
- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491-8.
- Chena Y, Clegg NJ, Scher HI. Antiandrogens and androgen depleting therapies in prostate cancer: novel agents for an established target. *Lancet Oncol* 2009;10: 981-91.
- Dupont A, Gómez JL, Cusan L, et al. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993;150:908-13.
- Kelly WK, Scher H. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149:607-9.
- Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after Casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;43:408.
- Hoffman-Censits, Kelly WK. Enzalutamide: a novel anti-androgen for patients with castrate resistant prostate cancer. *Clin C Res* 2013;12:2910-6.
- Belikov, S, Oberg, C, Jaaskelainen, T, et al. FoxA1 corrupts the antiandrogenic effect of bicalutamide but only weakly attenuates the effect of MDV3100 (Enzalutamide). *Mol Cell Endocrinol* 2013;365:95-107.
- Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375:1437-46.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end 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.
- Scher HI, Fizazi SK, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J* 2014; 371:424-33.
- Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, et al. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2015;26:179-85.
- Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016;27:286-94.
- Labrize F, Cany L, Massard C, et al. Enzalutamide and sleep apnea: an emerging central nervous system side-effect? *Ann Oncol* 2016;27:206.
- Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration resistant prostate cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1-11.
- Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol* 2012;23(Suppl. 10):x251-x258.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end 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.
- Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer* 2009;115:2388-99.
- Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol* 2014;65:704-9.
- Verhelst, J, Denis, L, Van Vliet, P et al. Endocrine profiles during administration of the new non-steroidal anti-androgen Casodex in prostate cancer. *Clin Endocrinol* 1994;41:525-30.
- Tombal B, Borre M, Rathenborg P, et al. Enzalutamide monotherapy in hormone-naive prostate cancer: primary analysis of an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:592-600.
- Asangani, IA, Dommeti VL, Wang X, et al. Therapeutic targeting of BET bromodomain proteins in castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2014;510:278-82.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-38.
- Nakazawa M, Lul C, Chen Y, et al. Serial blood-based analysis of AR-V7 in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1859-65.
- Thomas C, Lamoureaux F, Crafter C, et al. Synergistic targeting of PI3K/AKT pathway and androgen receptor axis significantly delays castration-resistant prostate cancer progression in vivo. *Mol Cancer Ther* 2013;12:2342-55.
- Toren P, Kim S, Cordonnier T, et al. Combination AZD5363 with enzalutamide significantly delays enzalutamide-resistant prostate cancer in preclinical models. *European Urology* 2015;67:986-90.
- Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res* 1994;54:5474-8.
- Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. Advancing precision medicine for prostate cancer through genomics. *JCO* 2013;31(15): 1866-73.

The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate in Men With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-Specific Antigen and Gleason Score

Kurt Miller,¹ Joan Carles,² Jürgen E. Gschwend,³ Hendrik Van Poppel,⁴ Joris Diels,⁵ Sabine D. Brookman-May^{6,7}

¹Department of Urology, Charité Berlin, Berlin, Germany; ²Val d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ³Technical University of Munich, Munich, Germany; ⁴Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; ⁵Janssen EMEA HEMAR, Beerse, Belgium; ⁶Department of Urology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany; ⁷Janssen Research & Development, Neuss, Germany

INTRODUCTION

- While several demographic, clinical and laboratory variables have demonstrated prognostic significance in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), no predictive factors have been validated to support clinical decision-making in this setting.
- In the randomised phase 3 COU-AA-302 study (NCT00887198), abiraterone acetate (AA) + prednisone (P) significantly prolonged median overall survival (OS) and radiographic progression-free survival (rPFS) compared with P alone in 1088 chemotherapy-naïve men with asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC.^{2,3}
- All subjects receiving AA + P experienced clinical benefit, and AA + P demonstrated consistent efficacy across predefined subgroups stratified according to individual clinical variables.^{2,4}
- Based on this initial information on predefined subgroups, a post hoc analysis of the COU-AA-302 study was performed to:
 - Identify a subgroup of subjects who derive greater clinical benefit from AA+P treatment vs P alone.
 - Describe the prostate cancer-related parameters identified at initiation of therapy to inform further clinical decisions.

METHODS

- The analysis utilised the final dataset from the COU-AA-302 study (median follow-up: 49.2 months).^{2,3}
- As a first step, baseline demographic, clinical and laboratory parameters were analysed for association with OS in the overall study population using univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models.
- Prostate cancer-associated parameters with an independent prognostic impact on OS were then assessed for their potential treatment-predictive relevance. For this purpose, identified parameters were combined and the COU-AA-302 study population was stratified based on these factors. The treatment effect of AA + P vs P alone was then analysed within each group.
- The end points OS, rPFS, time to chemotherapy use, time to opiate use and time on treatment were estimated using the Kaplan-Meier method and analysed by Cox proportional hazards regression.

RESULTS

- Univariate and Multivariate Analyses of OS**
- The univariate analysis identified a number of significant variables (Table 1).
- In the multivariate analysis for OS the following parameters had an independent impact: pain (assessed by the Brief Pain Inventory Short Form [BPI-SF] score), prostate-specific antigen (PSA), Gleason score, haemoglobin, lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP) and age (Table 2).

RESULTS (continued)

Table 1. Univariate and Multivariate Analysis of OS

Characteristic	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Pain (by BPI-SF score: 2-3 vs 0-1)	1.65 (1.40-1.94)	<0.0001	1.30 (1.10-1.53)	0.0023
PSA, ng/mL (log)	1.27 (1.20-1.33)	<0.0001	1.16 (1.10-1.22)	<0.0001
ECOG PS vs 0	1.36 (1.61-1.60)	0.0002	1.17 (0.981-1.39)	0.0798
Gleason score < 8 vs ≥ 8	0.81 (0.71-0.94)	0.0052	0.78 (0.68-0.91)	0.0012
Haemoglobin, g/dL	0.82 (0.77-0.87)	<0.0001	0.92 (0.86-0.98)	0.0064
LDH, IU/L (log)	4.54 (3.41-6.04)	<0.0001	2.27 (1.73-3.24)	<0.0001
ALP, IU/L (log)	1.82 (1.63-2.02)	<0.0001	1.34 (1.19-1.52)	<0.0001
Age, years	1.02 (1.01-1.03)	0.0006	1.01 (1.00-1.02)	0.0074

ALP, alkaline phosphatase; BPI-SF, Brief Pain Inventory Short Form; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; LDH, lactate dehydrogenase; OS, overall survival; PSA, prostate-specific antigen.

Stratified Analysis

- Those parameters that were both prostate cancer-related and had a significant independent prognostic impact on OS in the multivariate analysis were evaluated for potential predictive relevance for the efficacy of AA + P.
 - These parameters comprised PSA, Gleason score and pain (BPI-SF).
 - These parameters were used to stratify subjects into 2 groups:
 - Group 1: asymptomatic/no pain (BPI-SF 0-1), PSA < 80 ng/mL and Gleason score < 8.
 - Group 2: any of the following – mildly symptomatic mild pain (BPI-SF ≥ 2), PSA ≥ 80 ng/mL or Gleason score ≥ 8.
- 124/546 subjects (23%) in the AA + P arm and 140/542 (26%) in the P arm were included in Group 1, while 422/546 (77%) and 402/542 (74%), respectively, were included in Group 2.
- Baseline characteristics for the 2 groups are shown in Table 2.

Table 2. Baseline Characteristics of Subjects in Group 1 and Group 2

Characteristic	Group 1 (n=264)		Group 2 (n=824)		p value
	n	%	n	%	
BPI-SF score 0-1, %	100.0	37.9	54.9	6.7	<0.0001
Median PSA, ng/mL	24.1		58.5		<0.0001
Gleason score ≥ 8, %	0		62.7		<0.0001
ECOG PS 1, %	82.6		73.3		0.0023
Median haemoglobin, g/dL	13.3		13.0		<0.0001
Median LDH, IU/L	180		187		0.007
Median ALP, IU/L	79		97		<0.0001
Median age, years	70		71		0.594

ALP, alkaline phosphatase; BPI-SF, Brief Pain Inventory Short Form; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; PSA, prostate-specific antigen.

- In both Group 1 and Group 2, treatment with AA + P significantly prolonged OS, rPFS, time to chemotherapy use, time to opiate use and time on treatment compared with P alone (Figure 1, Table 3).
- The relative treatment effect of AA + P versus P was greater for Group 1 than Group 2 for the following clinically important end points:
 - OS (HR: 0.61 vs 0.84)
 - rPFS (HR: 0.41 vs 0.59)
 - Time to chemotherapy use (HR: 0.64 vs 0.71).

Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of Time-to-Event End Points With AA + P and P in Group 1 and Group 2

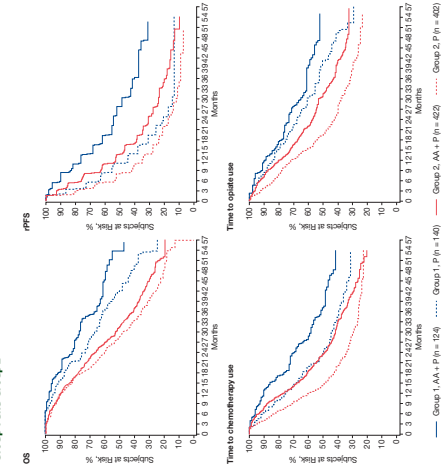


Table 3. Analysis of Time-to-Event End Points With AA + P Versus P Within Group 1 and Group 2

Characteristic	Group 1		Group 2		p
	AA+P (n=264)	P (n=140)	AA+P (n=422)	P (n=402)	
OS					
Median, months	53.6	41.8	31.2	28.4	
HR (95% CI)	0.61 (0.43-0.87)		0.84 (0.72-0.99)		
p value	0.0055		0.021		
rPFS					
Median, months	27.6	11.1	13.7	8.2	
HR (95% CI)	0.41 (0.30-0.57)		0.59 (0.50-0.70)		
p value	<0.0001		<0.0001		
Time to chemotherapy use					
Median, months	37.0	24.3	23.3	14.5	
HR (95% CI)	0.64 (0.46-0.89)		0.71 (0.60-0.85)		
p value	0.0073		0.0001		
Time to opiate use					
Median, months	NR	41.0	30.5	19.3	
HR (95% CI)	0.49 (0.46-0.99)		0.70 (0.59-0.84)		
p value	0.0409		0.0001		
Time on treatment					
Median, months	20.4	11.2	12.3	7.2	
HR (95% CI)	0.41 (0.31-0.54)		0.51 (0.46-0.62)		
p value	<0.0001		<0.0001		

AA, abiraterone acetate; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached; OS, overall survival; P, prednisone; rPFS, radiographic progression-free survival.

Limitations

- In a previously published analysis, Gleason score alone (< 8 vs ≥ 8) was shown not to significantly predict benefit from AA + P versus P.² In addition, Gleason score has several limitations as a predictive/prognostic variable, including the potential for histological changes between initial diagnostic assessment and treatment for mCRPC, dependency on specimen type (biopsy vs radical prostatectomy), assessment variations related to implementation of the 2005 International Society of Urological Pathology Modified Gleason system, and limited inter- and intra-observer reliability.^{5,6}
- Taking into account these previous analyses and limitations of Gleason score assessment, we might assume that the greater benefit observed with AA + P in Group 1 may be more closely related to low baseline PSA and prostate cancer-related pain than to Gleason score.

CONCLUSIONS

- This ad hoc analysis of COU-AA-302 revealed that both subject groups, regardless of pain, PSA value and Gleason score, achieved significantly improved outcomes with AA + P versus P, including OS and secondary study end points.
- The results from this multifactorial analysis support earlier findings showing that initial diagnostic Gleason score in patients with mCRPC should not be considered in the decision to treat with AA + P, since patients in both groups benefit from treatment.
- Chemotherapy-naïve mCRPC subjects who had no or minimal prostate cancer-related pain, PSA < 80 ng/mL and Gleason score < 8 at primary diagnosis derived greater benefit from AA + P versus P (OS HR 0.61 vs 0.84 in Groups 1 and 2, respectively).
- Finally, these results suggest that initiation of AA + P at a time point when patients do not have significant pain or pronounced PSA elevation may be associated with greater clinical benefits. Further prospective investigation is required to validate the findings of this hypothesis-generating analysis.

REFERENCES

- Azziz A, et al. *Lancet Oncol*. 2015;16:499-509.
- Nyanti C, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:138-148.
- Nyanti C, et al. *Lancet Oncol*. 2015;16:332-340.
- Nyanti C, et al. Poster presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 29 May - 2 June 2015, Chicago, IL, USA, Abstract No. 5047.
- Fizazi K, et al. *Ann Oncol*. 2015;26:184-192.
- May M, et al. *Klinische Urologie*. 2010;43:184-192.
- Brookman-May S, et al. *World J Urol*. 2012;30:97-103.
- Mellor J, et al. *Histopathology*. 2006;48:644-654.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study and the analyses presented here were funded by Janssen Research & Development (formerly Ortho Biotech Oncology Research & Development, unit of Cougar Biotechnology). Writing assistance was provided by ANEXEL, and was funded by Janssen EMEA.



An electronic version of this article can be found by scanning the QR code. The QR code is available for free on the journal's website. The QR code is available for free on the journal's website.

MANTENERSE ACTIVO IMPORTA

SEE THE
DIFFERENCE



En CPRCm*
**NUEVAS
EVIDENCIAS**

ANÁLISIS POST HOC DE ESTRATIFICACIÓN DE LOS DATOS
DEL ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO COU-AA-302¹



Zytiga[®]
acetato de abiraterona

Tiempo para la vida

53,6 meses^{#1}
Mediana de Supervivencia Global

Pacientes con CPRCm en tratamiento con Zytiga[®] + prednisona asintomáticos/sin dolor (BPI-SF 0-1), PSA < 80 ng/mL y puntuación Gleason < 8.¹ Información completa en el póster disponible en páginas anteriores de esta revista.

* En pacientes adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico **asintomáticos o levemente sintomáticos tras progresión a TDAs** en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.²

Dato extraído de la tabla 3 del análisis post-hoc del análisis final del estudio COU-AA-302, Miller K et al¹. Para consultar la tabla completa, ver póster.

1. Miller K, et al. Póster 775 presentado en: EAU annual meeting. March 11-15, 2016, Munich, Germany. 2. Ficha técnica ZYTIGA[®].