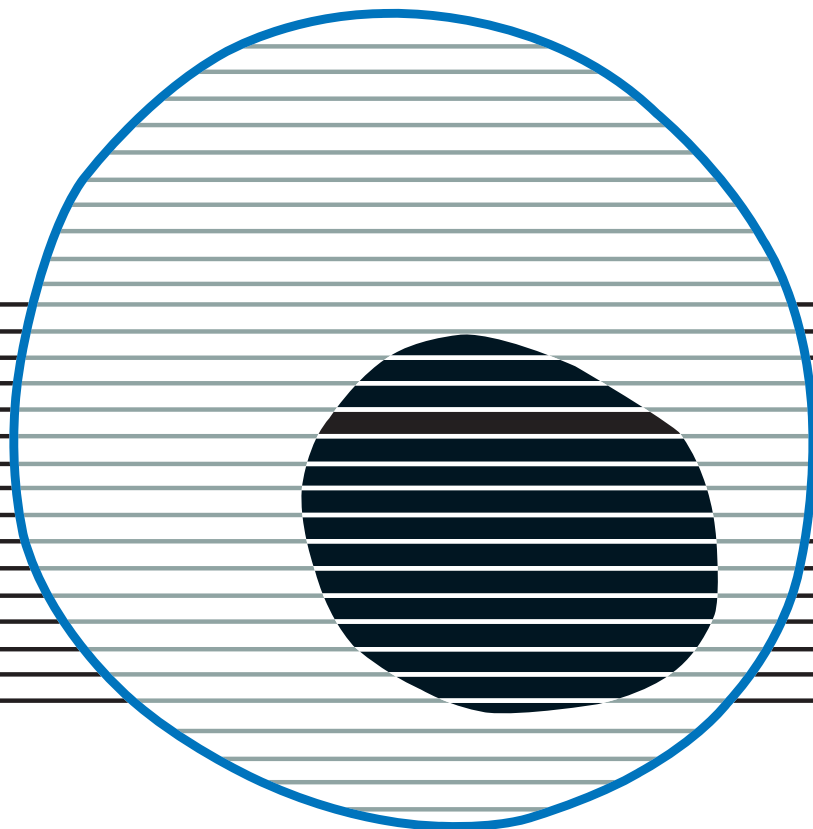


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE PRÓSTATA (II)

VOL. 37. NÚM. 6, 2023



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2023. 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.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 64,00 € - Médicos Especialistas 95,00 € - Organismos y Empresas 152,00 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - 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

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Sumario

Vol. 37

Núm. 6

Principios del cáncer de próstata resistente a la castración <i>F. Vázquez Alonso, J. M. Cózar Olmo</i>	271
Prevención de las complicaciones de las metástasis óseas por cáncer de próstata <i>J. Cassinello Espinosa, A. Sánchez Cendra, L. Bernier García, B. Iglesias Pedrejón, L. Pekarek</i>	284
Quimioterapia en el cáncer de próstata hormono-naïve <i>D. H. Marmolejo, R. Morales-Barrera, M. González, C. Suárez, P. Cresta, J. Mateo, J. Carles</i>	293
Terapia hormonal en cáncer de próstata metastásico <i>A. Pertejo Fernández, A. Pinto Marín</i>	302
Líneas de investigación clínica en el tratamiento del cáncer de próstata <i>C. González Merina, M. Viana Aragonés, J. M. Rodellar Sanz, V. Albarrán Fernández, T. Alonso Gordoa</i>	310
Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata <i>P. Maroto Rey, F. Bosma Ainaud, G. Anguera Palacios</i>	326

revisiones en

CÁNCER

Summary

Vol. 37

No. 6

Principles of castration resistant prostate cancer <i>F. Vázquez Alonso, J. M. Cózar Olmo</i>	271
Complications prevention of bone metastases in prostate cancer <i>J. Cassinello Espinosa, A. Sánchez Cendra, L. Bernier García, B. Iglesias Pedrejón, L. Pekarek</i>	284
Chemotherapy in hormono-naïve prostate cancer <i>D. H. Marmolejo, R. Morales-Barrera, M. González, C. Suárez, P. Cresta, J. Mateo, J. Carles</i>	293
Hormonal therapy in metastatic prostate cancer <i>A. Pertejo Fernández, A. Pinto Marín</i>	302
Clinical research regarding the treatment of prostate cancer <i>C. González Merina, M. Viana Aragonés, J. M. Rodellar Sanz, V. Albarrán Fernández, T. Alonso Gordoa</i>	310
Prostate cancer immunotherapy. State of the art <i>P. Maroto Rey, F. Bosma Ainaud, G. Anguera Palacios</i>	326

Principios del cáncer de próstata resistente a la castración

Fernando Vázquez Alonso, José Manuel Cózar Olmo

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

Resumen

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

Palabras clave:

Cáncer. Próstata.
Castración.

Abstract

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

Keywords: Cancer.
Prostate. Castration.

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00057

Correspondencia:

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

CONCEPTO Y DEFINICIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

APALUTAMIDA EN CPRCnm: EVIDENCIA E INDICACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ENZALUTAMIDA EN CPRCnm: EVIDENCIA E INDICACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DAROLUTAMIDA EN CPRCnm: EVIDENCIAS E INDICACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONSIDERACIONES DE APALUTAMIDA, ENZALUTAMIDA Y DAROLUTAMIDA

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

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

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO

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

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

Quimioterapia en el CPRCm: evidencia e indicaciones

Mitoxantrone

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

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

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

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

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

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

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

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la reducción de PSA.

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

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

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

Docetaxel

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

Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos: docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, docetaxel 30 mg/m² semanal, y el grupo del tratamiento estándar con mitoxantrone 12 mg cada 6 semanas. Todos los pacientes recibieron prednisona 5 mg/12 horas. Los ciclos previstos eran de 10 en el esquema de docetaxel trisemanal, y de 5 ciclos en los esquemas de docetaxel semanal y de mitoxantrone cada 6 semanas. El objetivo principal era demostrar aumento de la supervivencia global. Se incluyó un total de 1006 pacientes en el estudio entre marzo de 2000 y junio de 2002.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cabacitaxel

Cabacitaxel es un taxano de segunda generación, y fue el primer fármaco en demostrar un aumento en supervivencia en pacientes CPRC, resistente a docetaxel (22). En el estudio TROPIC (23), se aleatorizó a 755 pacientes con un esquema 1:1 a recibir cabacitaxel 25 mg/m² cada 3 semanas frente a mitoxantrone 12 mg/m² cada 3 semanas. En ambos grupos se administró prednisona 5 mg/12 horas. Todos los pacientes habían progresado previamente a docetaxel.

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

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

El estudio PROSELICA (24) es un estudio fase III de no inferioridad que demostró que cabacitaxel 20 mg/m² era no inferior que con 25 mg/m² y se asociaba a un perfil de seguridad más manejable. Esto llevó a recomendar el uso de cabacitaxel 20 mg/m² como dosis preferida y a la utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes de alto riesgo de neutropenia.

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

Abiraterona en el CPRCm: evidencia e indicaciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Enzalutamida en el CPRCm: evidencia e indicaciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Radio-223 en el CPRCm: evidencia e indicaciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inhibidores de PARP, pembrolizumab, cirugía, radioterapia

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez M, Martín S, Rosino A. Manual práctico del CPRC. Grupo Editorial Entheos; 2014.
2. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAUEANM-ESURO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2023. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
3. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MT, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;20:56(6):1021-4. DOI: 10.1016/S0090-4295(00)00793-7
4. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178:1290-5. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.129
5. Llorente A, de la Morena JM, Álvarez Ardura M. El tiempo de doblaje de PSA como nuevo método diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 2006;59(10):1083-7. DOI: 10.4321/S0004-06142006001000015
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
7. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59. DOI: 10.1200/JCO2007.12.4487
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(1):150-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011
9. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAUEANM-ESURO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
10. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
11. Sternberg C, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2197-206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892
12. Fizazi K, Shore N, Tammela T, et al. Darolutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
13. Fizazi K, Shore N, Tammela T, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342
14. Mori K, Mostafae H, Pradere B, et al. Apalutamide, enzalutamide and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2021;25:1892-900. DOI: 10.1007/s10147-020-01777-9
15. Halabi S, Jiang S, Terasawa E. Indirect comparison of darolutamide versus apalutamide and enzalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Urol* 2021 Aug;206(2):298-307. DOI: 10.1097/JU.0000000000001767
16. Roumiguié M, Paoletti X, Neuzillet, et al. Apalutamide, darolutamide and enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Future Oncol* 2021;17(14):1811-23. DOI: 10.2217/fon-2020-1104
17. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64. DOI: 10.1200/JCO1996.14.6.1756
18. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, et al. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999;17:1654-63. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.6.1654
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
20. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Update survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5. DOI: 10.1200/JCO2007.12.4008
21. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318
22. Rosino A, Ballester I, Tudela J, et al. Quimioterapia en el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. *Arch Esp Urol* 2018;71(8):676-84.
23. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
24. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-206. DOI: 10.1200/JCO2016.72.1076
25. Ouard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189-97. DOI: 10.1200/JCO2016.72.1068
26. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
27. Fizazi K, Molina A, Logothetis J, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0
28. Juárez Soto A, Caballero Cobos R, Campanario Pérez R, et al. Abiraterona en cáncer de próstata resistente a la castración. *Arch Esp Urol* 2018;71(8):651-63.
29. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1210-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4
30. Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1017-25. DOI: 10.1093/annonc/mds585

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

Prevención de las complicaciones de las metástasis óseas por cáncer de próstata

Javier Cassinello Espinosa, Alicia Sánchez Cendra, Loreto Bernier García, Beatriz Iglesias Pedrejón, Leonel Pekarek

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Resumen

Hasta el 80 % de los pacientes con cáncer de próstata avanzado presentarán metástasis óseas durante la historia natural de su enfermedad. Estas metástasis tienen un impacto significativo en el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes portadores de cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm), no solo en relación con el dolor, sino también por el alto riesgo de desarrollar otros eventos relacionados con el esqueleto (ERE). La comprensión completa de los mecanismos asociados con la enfermedad metastásica ósea secundaria al cáncer de próstata es imprescindible para el desarrollo de nuevos tratamientos eficaces dirigidos al hueso (BTA). El objetivo de esta revisión es resumir los principales resultados de ensayos clínicos realizados con diferentes fármacos para controlar la morbilidad inducida por las metástasis óseas y la progresión de la enfermedad tumoral ósea. El efecto terapéutico sobre las metástasis óseas se ha medido para cada agente en términos de control del dolor y de incidencia de otros ERE. Específicamente se revisan los datos obtenidos con los agentes dirigidos al hueso, la quimioterapia, los agentes hormonales de nueva generación, los radiofármacos y varios agentes experimentales en pacientes con CPRCm.

Palabras clave:

Metástasis óseas.
Cáncer de próstata.
Eventos relacionados con el esqueleto.
Agentes que actúan sobre el hueso.

Abstract

Up to 80 % of patients with advanced prostate cancer develop bone metastases. Bone metastases significantly impact both functional status and quality of life of patients with metastatic resistant prostate cancer (mCRPC), causing not only pain but also posing a substantial risk for development of skeletal-related events (SRE). A deep understanding of the mechanisms behind bone metastatic disease in prostate cancer has laid the groundwork for developing new, effective bone-targeted therapies (BTA). The aim of this review is to summarize key findings from clinical trials involving various drugs designed to manage morbidity caused by skeletal metastases and halt the progression of bone disease. The therapeutic impact for each agent on bone metastases has been evaluated in terms of pain relief and the incidence of SRE. Specifically, this review covers data from BTA, chemotherapy, new-generation hormonal agents, radiopharmaceuticals and several experimental drugs used in patients with mCRPC.

Keywords:

Bone metastases.
Prostate cancer.
Skeletal-related events.
Bone-target agents.

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

Cassinello Espinosa J, Sánchez Cendra A, Bernier García L, Iglesias Pedrejón B, Pekarek L. Prevención de las complicaciones de las metástasis óseas por cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(6):284-292

DOI: 10.20960/revcancer.00055

Correspondencia:

Javier Cassinello Espinosa. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara.
C. Donante de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara
e-mail: jcassinelloespinosa@gmail.com

INTRODUCCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DEL DESARROLLO DE METÁSTASIS ÓSEAS

El hueso es una de las localizaciones más frecuentes de metástasis, junto con el hígado y el pulmón, en la mayoría de los tumores sólidos. La localización metastásica ósea condiciona en parte la sintomatología, la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

Las complicaciones clínicas que producen estas metástasis se conocen con el término "eventos relacionados con el esqueleto" (*ERE* o *Skeletal Related Event-SRE*), e incluyen: el desarrollo de fractura patológica, la necesidad de radioterapia ósea, la necesidad de cirugía ósea para el control del dolor y/o prevención de fractura inminente y la existencia de compresión de la médula espinal (1).

Los ERE tienen un impacto considerable en la calidad de vida del paciente y se asocian con una menor supervivencia en cáncer de próstata, así como con un incremento del consumo de recursos sanitarios (2). La reducción de la calidad de vida se debe principalmente al dolor asociado que, a menudo, requiere un manejo agresivo con analgésicos opioides, radioterapia o cirugía.

La etiología subyacente al desarrollo de metástasis de cáncer de próstata a nivel óseo se basa en diferentes mecanismos fisiopatológicos. Las células del cáncer de próstata que se extienden fuera de la próstata muestran un especial tropismo por el hueso. Según la teoría "semilla y suelo" (*seed & soil*) propuesta por Paget, el crecimiento de focos tumorales en un órgano específico se explica por la influencia de su microambiente (3). Las células prostáticas ("semillas") en el torrente sanguíneo necesitan asentarse en un "suelo" apropiado, por lo que migran preferentemente al hueso como tierra "anfitriona". Estas células malignas invaden y eventualmente proliferan en los huesos del esqueleto axial, como las costillas, la pelvis y la columna vertebral, donde la médula roja es más abundante (4).

El desarrollo de metástasis óseas en el cáncer de próstata es un fenómeno complejo que implica tanto la alteración de la homeostasis ósea como la interacción entre las células tumorales y el microambiente óseo. Estas interacciones son mediadas por una red intrincada de señales moleculares y celulares.

Cabe destacar que el sistema RANK/RANKL/OPG (RANKL: ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear kappa B, citocina miembro de la familia de TNF o factor de necrosis tumoral; OPG: osteoprotegerina) emerge como un eje central en la regulación de la dinámica ósea. La interacción entre RANKL del osteoblasto y su receptor RANK en los osteoclastos conduce a la activación osteoclástica y a la reabsorción ósea. OPG actúa

como un receptor señuelo que se une a RANKL, inhibiendo así la formación y actividad de los osteoclastos. Esta regulación fina es crucial en el contexto de las metástasis óseas, donde un desequilibrio en este sistema puede favorecer la progresión del cáncer (5).

Por otro parte, el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), ambos pertenecientes a la super familia TGF- β , son también protagonistas en este escenario. TGF- β , liberado durante la resorción ósea, puede estimular la proliferación de células tumorales y la formación de lesiones osteoblásticas. A esto hay que sumar la acción de las BMP secretadas tanto por las células del cáncer de próstata como por las células óseas y que se han implicado en la promoción de la osteoblastogénesis y en la progresión tumoral (6).

En el cáncer de próstata, el ERE más frecuente es la necesidad de radioterapia (33 %), seguido de la fractura patológica (25 %), la compresión medular (8 %) y la necesidad de cirugía (4 %) (7). Estas complicaciones, como se ha comentado, alteran profundamente la calidad de vida de los pacientes y pueden aumentar la mortalidad. Desde el punto de vista clínico, el dolor óseo es la manifestación más común en los pacientes con metástasis óseas. Con la evolución de la enfermedad, la frecuencia de ERE aumenta progresivamente y el manejo clínico del paciente es cada vez más complejo (8,9).

Las metástasis óseas del cáncer de próstata son típicamente osteoblásticas, si bien se ha demostrado un componente osteolítico subyacente que es la causa del dolor y de otras complicaciones asociadas a la reducción de la resistencia ósea. En este sentido, además, los tratamientos sistémicos, como la terapia de privación androgénica (ADT), el uso de corticoides y de tratamientos hormonales modernos como la abiraterona, pueden contribuir a la osteoporosis y aumentar el riesgo de fracturas. Las metástasis vertebrales pueden asociarse con compresión de la médula espinal, lo que conlleva el riesgo de aparición de déficits neurológicos graves; en casos de compresión medular, el dolor es generalmente el primer síntoma, y suele preceder al desarrollo de otras manifestaciones como debilidad motora, alteraciones sensoriales, disfunción de los esfínteres y ataxia (10).

En relación con las alteraciones del metabolismo del calcio, la hipercalcemia es infrecuente en el cáncer de próstata avanzado, mientras que la hipocalcemia es más común, aunque generalmente asintomática. Esta hipocalcemia suele ser consecuencia del tratamiento con agentes modificadores del hueso como denosumab o ácido zoledrónico. Entre los datos de laboratorio, es habitual encontrar niveles elevados de PSA sérico (> 10 ng/ml), aumento de la fosfatasa alcalina sérica y anemia. En el caso de tumores

de próstata pobremente diferenciados y con un Gleason elevado, sin embargo, no es raro encontrar valores de PSA < 10 ng/ml o incluso menores, lo que no excluye la posible presencia de metástasis óseas (11).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Dentro de las alternativas terapéuticas destinadas a pacientes con metástasis óseas y la prevención de sus posibles complicaciones, se incluyen opciones locales como la radioterapia y la cirugía ortopédica, así como tratamientos sistémicos con agentes modificadores del hueso (los bisfosfonatos y el anticuerpo monoclonal denosumab) y el empleo de radiofármacos. Asimismo, se contempla el uso de tratamientos oncológicos específicos (quimioterapia y los nuevos agentes hormonales) y el tratamiento sintomático o de soporte, todos ellos abordados de manera integral y con un enfoque multidisciplinar.

Agentes modificadores del hueso: bisfosfonatos y denosumab

En el año 2011 (12), se publicó la actualización de la Guía de Práctica Clínica de ASCO para el tratamiento de las metástasis óseas, que marcó la introducción del término de agentes modificadores del hueso (BTA): bisfosfonatos y denosumab.

Antes de comenzar la terapia con BTA, es esencial evaluar y corregir los niveles bajos de calcio y vitamina D mediante suplementación oral; con ello se busca prevenir el hiperparatiroidismo secundario y la hipocalcemia, y garantizar un suministro adecuado de calcio para favorecer la reparación ósea.

Repasemos brevemente ambos tratamientos.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos desempeñan un papel crucial en el tratamiento y prevención de las complicaciones vinculadas a las metástasis óseas. Al tener una estructura similar al pirofosfato endógeno, estos agentes inhiben la maduración de los osteoclastos y su adhesión a la superficie del hueso, lo que conlleva una disminución de la reabsorción ósea. Tras su administración, se unen al hueso mineral y son internalizados por los osteoclastos induciendo su apoptosis. Los bisfosfonatos más recientes, como el pamidronato, alendronato, ibandronato y, especialmente, el ácido zole-

drónico, muestran una mayor potencia en comparación con los de primera generación, como el clodronato y el etidronato. De manera destacada, el ácido zoledrónico (AZ) sobresale al ser 850 veces más potente que el pamidronato y 20 veces más potente que el ibandronato (13).

Los bisfosfonatos se utilizan tanto para controlar el dolor asociado a la enfermedad ósea diseminada como para reducir el riesgo de desarrollo de ERE, gestionar la hipercalemia tumoral y disminuir la comorbilidad relacionada con la afectación ósea.

En el CPRCm el AZ mostró beneficios significativos en la reducción de ERE y está aprobado en esta indicación tras el estudio O39, fase III frente a placebo, publicado en 2002 (7). Los pacientes en el brazo del placebo presentaron más ERE que aquellos que recibieron AZ: 44,2 % vs. 33,2 %, $p = 0,02$; además, el tiempo mediano al desarrollo de un ERE fue de 321 días en el grupo placebo frente a 488 días en el brazo de AZ ($p = 0,01$).

La dosis recomendada de AZ es de 4 mg cada 3-4 semanas, pero debe individualizarse según las comorbilidades y la toxicidad del paciente. En enfermos con alteraciones de la función renal (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), la dosis de AZ debe reducirse; se desaconseja su empleo en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Son frecuentes las reacciones fase aguda asociadas a este agente, con síntomas como dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos que, habitualmente, se resuelven en pocos días.

Los pacientes deben someterse a una exploración dental antes del inicio de la administración de AZ para prevenir la osteonecrosis mandibular: el riesgo de este efecto adverso aumenta en caso de antecedentes de traumatismos, cirugía dental o infección dental, así como con la administración a largo plazo de bisfosfonatos por vía intravenosa (14). En la actualidad, el AZ es el único bisfosfonato intravenoso aprobado para la prevención de los ERE en CPRCm.

Cabe señalar que en el cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm), la adición de AZ no demostró beneficios en el estudio CALGB 90202 (15), por lo que no se recomienda su uso sistemático en este escenario.

También se ha estudiado el posible beneficio del AZ en la prevención del desarrollo de metástasis óseas en estos pacientes. El estudio ZEUS evalúa este efecto en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (PSA > 20 ng/dl, afectación ganglionar o Gleason 8-10; fueron analizados un total de 1.393 pacientes, aleatorizados a recibir AZ cada 3 meses durante 48 meses vs. placebo. El objetivo era demostrar la superioridad del AZ en la proporción de pa-

cientes con metástasis óseas tras 48 meses de tratamiento. La aparición de metástasis óseas por pruebas de imagen ocurrió en 88 sujetos de los 515 en el grupo del AZ (17,1 %) y en 89 de los 525 pacientes (17 %) en el grupo control ($p = 0,95$). El estudio fue negativo y no demostró diferencias en la incidencia de metástasis óseas en los pacientes que reciben ácido zoledrónico (16).

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2, formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras de tipo kappa; su origen es completamente humano y se une con gran afinidad y especificidad a RANKL, compitiendo con este por la unión con RANK y, en última instancia, disminuyendo la resorción ósea inducida por las lesiones metastásicas (17). Denosumab se administra a dosis de 120 mg por vía s.c. cada 4 semanas, con suplementación continua de calcio y vitamina D. En un estudio inicial fase III (18) se comparó denosumab 60 mg s.c. cada 6 meses durante 36 meses frente a placebo en pacientes con cáncer de próstata no metastásico y con historia previa de fractura osteoporótica o con baja densidad ósea; denosumab mejoró significativamente la densidad ósea en todas las localizaciones (objetivo primario), redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 62 % ($p = 0,006$) y el riesgo de múltiples fracturas en cualquier localización en un 72 % ($p = 0,006$).

En otro estudio posterior fase III *protocolo 103* (19), ya con pacientes con CRPC y metástasis óseas, denosumab demostró ser superior a ácido zoledrónico en la reducción significativa del riesgo al primer ERE (en un 18 %) y en el tiempo medio para un ERE (20,7 meses con denosumab vs. 17,1 meses para zoledrónico), pero sin diferencias significativas en la supervivencia global. La toxicidad renal fue más frecuente con ácido zoledrónico, mientras que la hipocalcemia fue más común con denosumab y la osteonecrosis mandibular tuvo incidencia similar en ambos grupos. Metaanálisis posteriores confirmaron la superioridad de denosumab en la prevención de ERE en CPRCm y cáncer de mama. Atendiendo a los resultados obtenidos, denosumab actualmente constituye el tratamiento de elección en este contexto (20).

Tampoco denosumab disminuye el riesgo de desarrollar metástasis óseas en estos pacientes. El ensayo fase III denominado estudio 147, en pacientes con CPRC MO con un PSA igual o superior a 8 o con un tiempo de duplicación de PSA (PSA *doubling time*, PSADT) menor o igual a 10 (21), incluyó 1432 pacientes que fueron aleatorizados a recibir una inyección mensual de 120 mg de denosumab ($n = 716$) o placebo ($n = 716$). Los resultados de este estudio mostraron que denosumab aumentó el tiempo libre de

metástasis óseas en los pacientes con PSADT más corto: aumentó el tiempo mediano de 6,0, 7,2 y 7,5 meses entre los pacientes con PSADT < 10 meses (HR 0,84, $p = 0,042$), < 6 meses (HR 0,77, $p = 0,006$) y < 4 meses (HR 0,71, $p = 0,004$), respectivamente.

Sin embargo, la FDA no aprobó denosumab para esta indicación porque no logró mostrar un aumento de la SG ni de la SLP frente a placebo y porque se observó el desarrollo de osteonecrosis mandibular en el 5 % de los pacientes.

Tratamiento local: radioterapia

La radioterapia es una modalidad utilizada frecuentemente para el tratamiento sintomático de las metástasis óseas, que consigue una disminución del dolor óseo. Además, la radioterapia puede ser útil en el tratamiento de complicaciones neurológicas secundarias como la compresión medular. Esto ocurre gracias al efecto de la radioterapia sobre la reducción del tamaño del tumor y/o la inhibición de su crecimiento. Existen nuevas técnicas de aplicación de radioterapia como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia estereotáxica corporal (SBRT). La elección de la técnica dependerá de varios factores, como el tamaño y la ubicación de las metástasis óseas y el estado de salud del paciente. No hay consenso con respecto a la manera más apropiada de aplicar la radioterapia para el dolor óseo metastásico, si con una fracción única o empleando múltiples fracciones: dependerá de cada centro y de las características individuales de cada caso (22).

Nos remitimos a otras secciones específicas sobre la RT en cáncer de próstata en esta misma monografía.

Tratamiento sistémico con influencia sobre el desarrollo de ERE

El papel de los nuevos agentes hormonales inhibidores de la señalización del receptor androgénico (ARSI)

Acetato de abiraterona

El acetato de abiraterona (AA) es una prodroga oral, que se transforma en el compuesto activo abiraterona. Su mecanismo de acción es la inhibición irreversible del complejo enzimático CYP-17, que bloquea dos reacciones cruciales de la síntesis androgénica: la conversión de pregnenolona en 17-OH pregnenolona y la subsecuente conversión de esta en dehidroepiandrosterona (DHEA). La inhibición del complejo CYP-17 también bloquea la producción de corticosteroides y establece un desequilibrio

hacia la producción excesiva de mineralocorticoides. Para contrarrestar estos últimos dos fenómenos, se administran simultáneamente corticoides exógenos (prednisona 10 mg cada 24 horas) (23).

El estudio fase III COU-AA-301 (24) evaluó el uso de AA en pacientes con CPRCm en progresión tras uso de quimioterapia, con niveles hormonales de castración (testosterona < 50 ng/dL) y buen estado funcional (ECOG PS 0-2). El 90 % de los pacientes en los dos grupos tenían metástasis óseas con intensidad del dolor similar en ambos grupos. La incidencia de ERE fue del 29 % con AA y 33 % con placebo; el tiempo hasta el primer ERE fue estadísticamente más largo con AA (mediana de 25,0 vs. 20,3 meses HR 0,615; $p = 0,0001$). Los ERE más frecuentes en los pacientes analizados fueron radioterapia ósea (24 % con AA vs. 46,1 % con placebo), fractura patológica (6 % vs. 4 %), cirugía ósea (1,7 % vs. 1,0 %) y compresión medular (7,3 % vs. 14 %). En el grupo de pacientes con AA, la intensidad del dolor mejoró considerablemente (45 % vs. 28 %; $p = 0,0005$) y con mayor rapidez que en el grupo placebo (mediana de tiempo 5,6 meses vs. 13,7 meses; $p = 0,0018$) (25).

En el estudio complementario COU-AA-302 (26) se evaluó el uso de AA en pacientes con CPRCm previo a docetaxel; 1088 pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos fueron aleatoriamente asignados a AA *versus* placebo/prednisona con las mismas dosis que en el estudio posdocetaxel. AA mejoró la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP); los objetivos secundarios como el tiempo hasta deterioro sintomático, tiempo hasta progresión del dolor y SLP por PSA fueron significativamente mayores comparados con el grupo control. El tratamiento con AA retrasó el uso de opioides para el control del dolor (mediana no alcanzada vs. 23,7 meses, $p = 0,001$) y aumentó el tiempo hasta la progresión de intensidad del dolor (mediana 26,7 meses vs. 18,4 meses, $p = 0,049$).

Enzalutamida

Enzalutamida es un antagonista selectivo de alta afinidad del receptor de andrógenos (RA). Sus mecanismos de acción inhibitorios son múltiples y a varios niveles en la transducción de señal androgénica: unión competitiva al RA, reducción de la translocación nuclear del RA, interferencia en la unión a factores de transcripción y/o reclutamiento de coactivadores del RA, supresión de la proliferación celular e inducción de apoptosis. A diferencia de otros antiandrogénicos (bicalutamida) carece de actividad agonista residual sobre el RA. Enzalutamida no requiere coadministración de corticoesteroides, pues no afecta el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (27).

El estudio fase III AFFIRM (28) evaluó el beneficio de enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico previamente tratados con docetaxel. El objetivo principal del estudio fue la SG, con objetivos secundarios de SLP, tasas de respuestas y calidad de vida. El tratamiento con enzalutamida demostró un aumento de la SG estadísticamente significativo; además, la mediana de tiempo al primer ERE fue de 16,7 meses con enzalutamida vs. 13,3 meses con placebo (HR 0,69; $p < 0,001$). Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban recibiendo bisfosfonatos al inicio del estudio. Enzalutamida proporcionó beneficios consistentes en varias medidas de dolor: la intensidad y la interferencia con las actividades de la vida diaria; este alivio del dolor se logró en el 45 % de los pacientes con enzalutamida vs. 7 % en pacientes con placebo ($p = 0,0079$).

El estudio fase III PREVAIL (29) comparó enzalutamida frente a placebo en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos con CPRC sin quimioterapia previa, teniendo la SG y la SLP como coobjetivos principales: ambos mejoraron significativamente con enzalutamida. Al inicio del estudio, el número de lesiones óseas y la intensidad del dolor fueron similares en los dos brazos. Aunque la mediana de tiempo hasta el primer ERE fue similar en los dos grupos, el riesgo de primer ERE se redujo significativamente con enzalutamida (HR 0,72, IC 95 % 0,61-0,84; $p < 0,001$). La mediana del tiempo hasta la progresión del dolor fue de 5,7 meses con enzalutamida vs. 5,6 meses con placebo (HR 0,62, IC del 95 %: 0,53-0,74; $p < 0,0001$).

Tanto la AA como la enzalutamida están indicadas en pacientes con CPRC con metástasis óseas en primera línea acompañadas de BTA.

Papel de la quimioterapia

Docetaxel

Docetaxel es un fármaco antineoplásico que pertenece a la clase de los taxanos. El estudio TAX-327 (30) confirmó el beneficio en SG con docetaxel en pacientes con CPRCm. Dentro de los objetivos secundarios de este ensayo, se incluyó el impacto del dolor óseo en estos pacientes. La mayoría de ellos (91 %) tenían metástasis óseas, de los cuales el 45 % presentaban dolor como síntoma principal. Se observó mayor control del dolor en los pacientes tratados con docetaxel trisemanal frente a los tratados con mitoxantrona. La respuesta al dolor se asoció con una mejoría en la supervivencia global, dado que los pacientes que presentaban esta respuesta tenían una supervivencia mayor (18,6 meses) comparada con los pacientes que no la obtenían (12,5 meses). Hay que remarcar que el beneficio en SG observada con docetaxel trisemanal también se consiguió en pacientes que no tenían dolor como síntoma principal.

Por otra parte, en el escenario de cáncer de próstata sensible a la castración, en el estudio STAMPEDE (31) la adición de docetaxel al bloqueo hormonal no solo produjo un aumento significativo en SG (HR 0,78; $p = 0,006$), sino que también redujo de manera importante el tiempo al primer ERE (HR 0,60; $p = 0,01$). También en pacientes con CPHSm la actualización del estudio CHARTED (32) confirma que el tratamiento quimiohormonal con docetaxel consigue un aumento de la supervivencia global frente al tratamiento con solo ADT a un seguimiento medio de 53,7 meses. Específicamente, los pacientes del brazo de docetaxel presentaron una mediana de tiempo a la progresión clínica (definido como el tiempo hasta un empeoramiento sintomático óseo) de 33 meses vs. 19,8 m en el brazo control.

El docetaxel está indicado en pacientes con CPRCm en primera línea en pacientes *fit* para quimioterapia acompañado de BTA.

Cabazitaxel

Cabazitaxel es otro taxano con un mecanismo de acción similar al docetaxel. En modelos clínicos y preclínicos, el tratamiento con cabazitaxel ha demostrado su eficacia en el escenario tras docetaxel (33). En el estudio TROPIC (34), que comparaba cabazitaxel más prednisona frente mitoxantrona y prednisona en pacientes con CPRCm tras progresión a docetaxel, se observó un aumento significativo en la SG en pacientes tratados en el brazo de cabazitaxel; más del 80 % de los pacientes tenían metástasis óseas y cerca del 45 % presentaban dolor basal. Uno de los objetivos secundarios del estudio era la respuesta al dolor y el tiempo a la progresión del dolor. Cabazitaxel mostró similar control del dolor comparado con mitoxantrona. Sin embargo, en un programa de uso expandido en el Reino Unido (35), cerca del 57 % de los pacientes tratados con cabazitaxel presentaron un mejor control del dolor durante el tratamiento. No existió una descripción específica del impacto sobre los ERE.

El cabazitaxel está indicado en pacientes con CPRCm en segunda línea o sucesivas tras progresión a docetaxel.

Radiofármacos dirigidos en CPRCm

Emisores de partículas alfa: radio-223 (Ra-223)

El Ra-223 un radiofármaco emisor de radiación alfa (núcleos de helio), con afinidad por el hueso, que se utiliza principalmente en pacientes con CPRCm con múltiples metástasis óseas osteoblásticas y sintomáticas. La emisión de partículas alfa facilita la liberación de radiación de alta

energía a una distancia considerablemente menor en comparación con los radioisótopos emisores de partículas beta, lo que reduce al mínimo la toxicidad medular durante el tratamiento. Un requisito previo para el tratamiento con Ra-223 dirigido al hueso es la existencia de enfermedad metastásica ósea sintomática y la ausencia de enfermedad visceral (36).

El estudio fase III ALSYMPCA (37) fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del Ra-223 frente a placebo. Se incluyeron pacientes con CPRC con múltiples metástasis óseas, y que habían progresado con quimioterapia basada en docetaxel o no aptos para ella. Se obtuvieron resultados beneficiosos en SG en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de si habían recibido previamente o no docetaxel, con una mediana de 14,9 meses en el grupo tratado con Ra-223 frente a 11,3 meses en el grupo placebo (HR 0,70, IC del 95 %: 0,58-0,83); el tiempo hasta ERE aumentó significativamente (mediana de 15,6 meses en el grupo tratamiento frente a 9,8 meses en el grupo control (HR 0,66, IC del 95 %: 0,52-0,83), con un buen perfil de tolerancia y seguridad del fármaco. Sobre la base de estos datos, la FDA aprobó en 2013 el radio-223 para pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales.

Actualmente se está investigando el uso de Ra-223 en combinación con otros fármacos para tratar el CPRCm; hasta el momento no se ha establecido un beneficio claro para tales combinaciones y existen datos que sugieren posibles resultados adversos cuando se combina Ra-223 con abiraterona (38). Para los pacientes en tratamiento activo con abiraterona, se desconoce si la adición de Ra-223 podría ser segura y producir beneficios clínicos; si se opta por este enfoque, parece prudente asegurarse de que el paciente también está recibiendo un BTA (39).

El Ra-223 está indicado en pacientes con CPRCm en tercera línea terapéutica tras progresión a tratamiento hormonal y a docetaxel.

Emisores de partículas beta: estroncio-89 y samario-153

Antes del desarrollo del Ra-223 se habían realizado numerosos estudios con isótopos emisores beta, sobre todo con estroncio-89 y samario-153. En el estudio más importante (757 pacientes) realizado con estroncio-89 (40), el tratamiento se integraba con docetaxel y no se consiguió ningún beneficio significativo en SG ni en SLP en el análisis por intención de tratar. A su vez, dos pequeños estudios fase III (41,42) con samario-153, frente a placebo, solo mostraron conseguir un mejor control del dolor.

La toxicidad más importante de estos compuestos es la mielotoxicidad, más frecuente con estroncio que con samario, lo que limita su uso considerando, además, que no han demostrado impactar en la supervivencia de estos pacientes, a diferencia de los emisores alfa.

Lutecio-PSMA (^{177}Lu -PSMA-617)

El ^{177}Lu -PSMA-617 es un radiofármaco que actúa contra las células tumorales que expresan el antígeno específico de membrana prostática (PSMA). PSMA es una proteína de la membrana celular que se expresa en gran medida en la superficie de las células tumorales de próstata, aunque también lo hace, en menor medida, en otras localizaciones como las glándulas salivales o el riñón; esta proteína es la base de la teragnosis, es decir, se utiliza como objetivo en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. La emisión de radiación beta del ^{177}Lu , interfiere en su capacidad de replicación e induce la muerte celular (43).

El uso de ^{177}Lu -PSMA-617 se respalda gracias al estudio fase III VISION (44) que comparó ^{177}Lu vipivotida tetraxetán en combinación con el tratamiento estándar (se excluía de este, la quimioterapia, la inmunoterapia, el Ra-223 y otros agentes en investigación), con los objetivos principales de SG y supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Se incluyeron 831 pacientes con CPRCm con sobreexpresión de PSMA que fueron tratados, previamente, con uno o dos regímenes que contienen taxanos y un tratamiento hormonal de segunda generación. El brazo de ^{177}Lu -PSMA-617 mostró mejorar significativamente la mediana de SLPr (8,7 vs. 3,4 meses, HR 0,40, IC 95 %: 0,29-0,57) y la mediana de SG (15,3 vs. 11,3 meses, HR 0,62, IC 95 %: 0,52-0,74); asimismo, presentó una tasa de respuesta objetiva más elevada (30 % vs. 2 %) y una prolongación en la mediana del tiempo hasta el primer ERE sintomático (11,5 vs. 6,8 meses, HR 0,50).

El ^{177}Lu -PSMA-617 está pendiente de aprobación terapéutica en las agencias reguladoras en nuestro medio.

En la tabla I se describen las diferencias más importantes de los radiofármacos utilizados en el cáncer de próstata avanzado.

PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON METÁSTASIS ÓSEAS

Otros tratamientos basados en PSMA

Las terapias basadas en PSMA, ya comentadas, surgen de la capacidad de dirigirse al PSMA expresado en la superficie de las células tumorales prostáticas; por ello, además del ^{177}Lu -PSMA-61, se están investigando nuevos radiofármacos dirigidos frente aquellos tumores que sobreexpresión esta proteína (45).

Medicina de precisión en el CPRCm: biomarcadores

En el cáncer de próstata es de interés la identificación de alteraciones en los genes de reparación del ADN, en línea germinal o somática, ya que desempeñan un papel fundamental en la evaluación del riesgo individual y en la optimización de estrategias terapéuticas personalizadas. Al igual que en otros tipos de cáncer, la presencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en el cáncer de próstata es un factor predictivo de respuesta a fármacos inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (iPARP). Varios estudios fase III evalúan la eficacia de los iPARP en el CPRCm. Estudios como PROFUND (46) y TRITON-3 (47) han evaluado en pacientes pretratados el uso de estos fármacos en monoterapia y otros como PROPEL (48), MAGNITUDE (49) o TALAPRO-2 (50) han estudiado el uso de estos compuestos, en primera línea, en combinación con tratamientos hormonales, para definir mejor su posición dentro de la estrategia terapéutica global. Los datos relativos a las alteraciones en otros genes de reparación de ADN están generando hipótesis para futuros estudios.

Tabla I. Características de los principales radiofármacos utilizados en el CPRCm

Característica	Lutecio-PSMA (^{177}Lu -PSMA-617)	Radio-223 (Ra-223)
Tipo de radiación	Beta	Alfa
Alcance de la radiación	Mayor	Menor
Indicaciones	Metástasis óseas sintomáticas, incluso con metástasis viscerales	Metástasis óseas sintomáticas, sin metástasis viscerales
Número de dosis	5 sesiones	6 sesiones
Efectos secundarios	Náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, estreñimiento, hematuria, disfunción eréctil	Náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, estreñimiento, hematuria

Finalmente, varios ensayos clínicos, KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 y KEYNOTE-051, han demostrado la eficacia de la inmunoterapia (con pembrolizumab, agente anti-PD1) en pacientes con diversos tumores portadores de inestabilidad de microsatélites (MSI), entre los que se encuentra el cáncer de próstata. En ausencia de esta inestabilidad, no existe evidencia actual del beneficio de la inmunoterapia en el CPRCm en los estudios realizados hasta el momento (KEYNOTE-921) (51).

CONCLUSIONES

El enfoque terapéutico y el manejo de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata ha evolucionado considerablemente gracias a la mejor comprensión de su fisiopatología y a la introducción de nuevos tratamientos. Los agentes modificadores del hueso, los nuevos fármacos hormonales de nueva generación, la quimioterapia y los radiofármacos han demostrado ser útiles en la reducción de la morbilidad asociada al desarrollo de ERE y en la prevención de la progresión de la enfermedad.

Los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen, en particular el PET -PSMA, han mejorado la detección precoz de la enfermedad metastásica, permitiendo intervenciones más tempranas y mejor adaptadas. Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento sistémico y local, la aparición de los ERE sigue siendo una complicación muy frecuente y grave, lo que subraya la necesidad de estrategias de manejo más eficaces dentro de un enfoque multidisciplinar.

Los estudios clínicos han validado, también, el uso de nuevos radiofármacos como el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 y sus combinaciones, lo que ofrece nuevas esperanzas en el tratamiento del CPRCm. Estos tratamientos no solo alivian el dolor y mejoran la calidad de vida, sino que también han mostrado prolongar la supervivencia en grupos específicos de pacientes.

Dado el mal pronóstico del cáncer de próstata con metástasis óseas y el riesgo de que se afecte la calidad de vida de los pacientes por el desarrollo de ERE, se hace imperativo continuar con la investigación de nuevos agentes y combinaciones que consigan mejorar la evolución de la enfermedad. Solo con la innovación terapéutica se conseguirá aumentar la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roodman GD Mechanisms of Bone Metastasis. *New Eng J Med* 2004;(16):1655-64. DOI: 10.1056/nejmra030831

2. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005;16(4):579-84. DOI: 10.1093/annonc/mdi122
3. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited. The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* 2011;(11):2527-35. DOI: 10.1002/ijc.26031
4. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;11;36(1):108. DOI: 10.1186/s13046-017-0578-1
5. Zhang Y, Liang J, Liu P, et al. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis: Potential mechanisms and therapeutic strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;16;13:1063815. DOI: 10.3389/fendo.2022.1063815
6. Trivedi T, Pagnotti GM, Guise TA, et al. The role of TGF- β in bone metastases. *Biomolecules*. 2021;(11):1643. DOI: 10.3390/biom11111643
7. Saad F, Gleason DM, Murray R, 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. DOI: 10.1093/jnci/94.19.1458
8. Goode EA, Wang N, Munkley J. Prostate cancer bone metastases biology and clinical management (Review). *Oncol Lett* 2023;25(4):163. DOI: 10.3892/ol.2023.13749
9. Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, et al. Symptomatic skeletal events and the use of bone health agents in a real-world treated metastatic castration resistant prostate cancer population: Results from the CAPRI-Study in the Netherlands. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(1):43-52. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.10.008
10. Baldessari C, Pipitone S, Molinaro E, et al. Bone metastases and health in prostate cancer: From pathophysiology to clinical implications. *Cancers*. 2023;(5):1518. DOI: 10.3390/cancers15051518
11. Ying M, Mao J, Sheng L, et al. Biomarkers for Prostate Cancer Bone Metastasis Detection and Prediction. *J Pers Med* 2023;13(5):705. DOI: 10.3390/jpm13050705
12. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer (published correction appears in *J Clin Oncol* 2011 Jun 1;29(16):2293). *J Clin Oncol* 2011;29(9):1221-27. DOI: 10.1200/JCO2010.32.5209
13. Miñana B, Cózar JM, Alcaraz A, et al. Bone health in patients with prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2014;38(10):685-93. DOI: 10.1016/j.acuro.2014.05.003
14. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawaz B, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64(3):198-207. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.07.005
15. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014;32(11):1143-50. DOI: 10.1200/JCO2013.516500
16. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol* 2015;67(3):482-91. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.014
17. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-76. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81569-x
18. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003
19. Fizazi K, Carducci M, Smith M, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6

20. Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1243-53. DOI: 10.1007/s12094-016-1590-1
21. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9
22. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2002(1):CD00721. DOI: 10.1002/14651858.cd004721
23. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
24. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;(21):1995-2005. DOI: 10.1056/nejmoa1014618
25. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (published correction appears in *Lancet Oncol* 2012 Nov;13(11):e464) (published correction appears in *Lancet Oncol* 2014 Aug;15(9):e365). *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0
26. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7
27. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther* 2013;140(3):223-38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.003
28. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, et al., eds. *N Engl J Med* 2012;(13):1187-97. DOI: 10.1056/nejmoa1207506
29. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017;71(2):151-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032
30. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;(15):1502-1512. DOI: 10.1056/nejmoa040720
31. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial (published correction appears in *Ann Oncol* 2020 Mar;31(3):442). *Ann Oncol* 2019;30(12):1992-2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz396
32. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
33. Bouchet BP, Galmarini CM. Cabazitaxel, a new taxane with favorable properties. *Drugs Today (Barc)* 2010;46(10):735-42. DOI: 10.1358/dot.2010.46.10.1519019
34. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2011;7(4):497-506. DOI: 10.2217/fon.1123
35. Bahl A, Masson S, Malik Z, et al. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int* 2015;116(6):880-7. DOI: 10.1111/bju.13069
36. Sindhu KK, Nehlsen AD, Stock RG. Radium-223 for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Pract Radiat Oncol* 2022;12(4):312-6. DOI: 10.1016/j.ppro.2022.03.004
37. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
38. Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, et al. Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: ASCO endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1736-43. DOI: 10.1200/JCO.1903148
39. Van der Doelen MJ, Mehra N, Hermsen R, et al. Patient Selection for radium-223 therapy in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer: New recommendations and future perspectives. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(2):79-87. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.11.008
40. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(4):493-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5570
41. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1574-81. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1574
42. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):940-5. DOI: 10.1016/j.urology.2004.01.034
43. Chandran E, Figg WD, Madan R. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. *Cancer Biol Ther* 2022;23(1):186-90. DOI: 10.1080/15384047.2022.2037985
44. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091-103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
45. Donin NM, Reiter RE. Why targeting PSMA is a game changer in the management of prostate cancer. *J Nucl Med* 2018;59(2):177-82. DOI: 10.2967/jnumed.117.191874
46. Tosh JM. PROFOUND trial - a new era in targeted therapeutics for prostate carcinoma. *Indian J Urol* 2022;38(1):73-4. DOI: 10.4103/iju.iju_321_21
47. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(8):719-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2214676
48. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094-108. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00382-0
49. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(18):3339-51. DOI: 10.1200/JCO.22.01649
50. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024;30(1):257-64. DOI: 10.1038/s41591-023-02704-x
51. Petrylak DP, Ratta R, Gafanov R, et al. KEYNOTE-921: Phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17(25):3291-9. DOI: 10.2217/fon-2020-1133

Quimioterapia en el cáncer de próstata hormono-naïve

David Humberto Marmolejo^{1,2}, Rafael Morales-Barrera^{1,2}, Macarena González^{1,2}, Cristina Suárez^{1,2}, Pablo Cresta², Joaquín Mateo^{1,2}, Joan Carles^{1,2}

¹Vall d'Hebron Instituto de Oncología. Barcelona. ²Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

El paradigma de tratamiento del cáncer de próstata metastásico ha evolucionado rápidamente en los últimos años. El pilar del tratamiento en la enfermedad metastásica continúa siendo la terapia de privación de andrógenos, pero la intensificación del tratamiento con la adición de quimioterapia y de los nuevos inhibidores de la vía del receptor de andrógenos (dobletes y tripletes) han proporcionado mejoras significativas en la supervivencia en el escenario hormono-sensible, retrasando la progresión a la resistencia a la castración y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, surgen controversias sobre el beneficio de la terapia de intensificación y la selección óptima del tratamiento según el escenario clínico de cada paciente.

Palabras clave:

Cáncer de próstata.
Quimioterapia.
Hormonosensible.
Metastásico.
Docetaxel.

Abstract

The treatment landscape of metastatic prostate cancer has evolved significantly over the last decade. Androgen deprivation remains the mainstay of treatment in metastatic disease. Recently, treatment intensification with either a novel androgen receptor pathway inhibitors or docetaxel (doublets and triplets), has been provided significant improvements in survival in the hormone-sensitive setting, delaying progression to castration resistance and maintaining the quality of life of patients. However, controversies arise regarding the benefit of intensification therapy and the optimal treatment selection based on each patient's clinical scenario.

Keywords:

Prostate cancer.
Chemotherapy.
Hormone-sensitive.
Metastatic. Docetaxel.

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

Marmolejo DH, Morales-Barrera R, González M, Suárez C, Cresta P, Mateo J, Carles J. Quimioterapia en el cáncer de próstata hormono-naïve. Rev Cáncer 2023;37(6):293-301

DOI: 10.20960/revcancer.00050

Correspondencia:

David Humberto Marmolejo
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg
de la Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona
e-mail: davidmarmolejo@vhio.net

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) se encuentra entre los cánceres más comunes en hombres a nivel mundial, con aproximadamente 1,4 millones de casos y 375 000 muertes anuales (1). En España en 2023, se estima que el CaP será el tumor más frecuente en varones y la tercera causa de muerte por cáncer, con aproximadamente 29 000 casos y 6000 muertes anuales, por detrás del cáncer de pulmón y de colon (2).

La mayoría de los casos ocurren en varones de edad avanzada y se presentan como una enfermedad localizada, que puede ser tratada con vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia (3). Sin embargo, a pesar de realizarse un tratamiento con intención curativa, alrededor de un 20-30 % de los enfermos acabarán desarrollando enfermedad metastásica. Por otro lado, la enfermedad metastásica se diagnostica con notables variaciones geográficas, que pueden oscilar entre un 10 % en países occidentales hasta en el 60 % en países asiáticos (1).

Desde el primer caso descrito de CaP como una enfermedad muy rara por J. Adams en el Hospital de Londres en 1853 (4) no fue hasta la década de 1940, con los trabajos realizados por el Dr. Charles Huggins y el Dr. Clarence Hodges, cuando demostraron que se trataba de un cáncer dependiente de andrógenos, y fueron los primeros en demostrar que la orquiectomía bilateral o la terapia con estrógenos lograban la reducción de los tumores de próstata debido a la disminución de los niveles de testosterona. Desde entonces, la terapia de supresión androgénica (ADT) ha sido el pilar del tratamiento del cáncer de próstata (5).

A pesar de las altas tasas de respuesta a ADT, el CaP metastásico sensible a la castración (mCPSC) sigue siendo una enfermedad incurable y la mayoría de los enfermos tras recibir la ADT acabarán progresando entre 1 y 3 años a la fase de resistencia a la castración (CPRC) y presentarán una supervivencia media en esta fase de la enfermedad de alrededor de 12 meses, lo que sitúa la supervivencia global de estos enfermos entre los 3 y 4 años (3,6-7).

Por este motivo, la mayoría de los esfuerzos para mejorar la supervivencia en el escenario metastásico se han enfocado en los pacientes con mCPRC. Esto permitió el desarrollo de nuevos fármacos que proporcionaron mejoras significativas de la supervivencia en esta fase de la enfermedad: el inhibidor de la biosíntesis de andrógenos acetato de abiraterona (AA), el inhibidor del receptor de andrógenos enzalutamida (ENZ), la inmunoterapia con sipuleucel-T, la quimioterapia con cabazitaxel y docetaxel, el radioisótopo radio-223; y de forma más reciente con los inhibidores de la enzima poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP) olaparib y rucaparib, y con la terapia con radioligandos con lutecio (8-16).

HISTORIA DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA Y RACIONAL PARA LA QUIMIOTERAPIA EN EL ESCENARIO HORMONO-NAÏVE

El CaP se consideró en gran medida y durante mucho tiempo como una neoplasia quimiorresistente. Esto fue debido a que en varios ensayos realizados con diversos agentes quimioterápicos (o combinaciones de estos) en pacientes con CaP fueron negativos (17).

Previo a la demostración de la eficacia del docetaxel en el escenario mCPRC, se realizaron diversos estudios en pacientes con CaP hormonosensible combinando la quimioterapia con la ADT. Sin embargo, ninguno de ellos mostró beneficio en la supervivencia, en otros se evidenció cierto beneficio en objetivos secundarios y en subgrupos de pacientes, que proporcionó las primeras evidencias y respaldó la idea de un posible beneficio de la quimioterapia en pacientes con mCPSC (Tabla I). Cabe resaltar que los regímenes de quimioterapia utilizados previamente no habían demostrado beneficio en supervivencia en mCPRC (ciclofosfamida, estramustina, doxorubicina, fluorouracilo, mitoxantrona, mitomicina y vinblastina).

Se ha sugerido que el uso de la quimioterapia en un escenario temprano del CaP (hormonosensible) podría mejorar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento además de tener mayor impacto en los resultados, basándose en la hipótesis que en el mCPSC la quimioterapia aporta dos potenciales beneficios:

1. Actuar de forma sinérgica con la ADT eliminando poblaciones de clones hormonorresistentes *de novo*.
2. Evitar la pérdida de ventana de oportunidad al tratamiento, que puede ocurrir en la enfermedad más avanzada con pacientes ya no aptos para quimioterapia.

Se ha demostrado, *in vivo*, que el uso simultáneo de ADT y quimioterapia es más efectivo que el tratamiento secuencial (31-32). En modelos murinos utilizando LNCaP, se evaluaron diferentes secuencias de tratamiento con docetaxel y ADT, y se observó que el menor volumen y mayor retraso en el crecimiento tumoral se produjo en los ratones tratados con docetaxel seguido de castración (32). De forma similar, en otro estudio con xenoinjertos, el tiempo a la progresión fue significativamente mayor en los ratones tratados simultáneamente con castración y paclitaxel que con el tratamiento secuencial (castración inicial seguido de paclitaxel o paclitaxel inicial seguido de castración) (31).

Tabla I. Estudios clínicos con quimioterapia en mCPSC (18-29)

Autor (año)	n	Brazos de tratamiento	Objetivos	Resultados
Millikan et al. (2008)	286	1. ADT + KETO + DOXO alt. VINB + ESTRA	TTP	TTP: 24 vs. 35 m ($p = 0,39$)
		2. ADT		OS: 5,4 vs. 6,1
Noguchi et al. (2004)	57	1. ESTRA + ADT	PFS	PFS: 25,4 vs. 14,6 m ($p = 0,03$) OS: 35,9 vs. 27,8 m ($p = 0,796$)
		2. FLUTA + ADT		ORR: 76 % vs. 55 % CSS: 41,5 vs. 29,8 m ($p = 0,41$)
Kuriyama et al. (2001)	142	1. ORCH + DES + uracil/tegafur (exp)	PFS	PFS: brazo exp. ($p = 0,065$)
		2. ORCH bilateral + DES	CSS QoL score	CSS: brazo exp. ($p = 0,132$) QoL score: no significativo
Wang et al. (2000)	96	1. aLHRH + FLUTA + MITOX	N/A	OS: 27 vs. 24 m ($p = 0,09$)
		2. aLHRH + FLUTA		ORR: 55 % vs. 39 % ($p = 0,3$)
Boel et al. (1999)	178	1. ORCH + MITO-C	N/A	TTP: 26 vs. 29 m ($p = 0,64$)
		2. ORCH		TCRD: 31 vs. 32 m
De Reijke (1999)	184	1. ORCH + MITO-C	N/A	OS ($p = 0,17$) Progresión subjetiva ($p = 0,25$)
		2. ORCH		Progresión objetiva ($p = 0,08$) PFS ($p = 0,67$)
Pummer et al. (1997)	145	1. ORCH + MITO-C	PFS	PFS: 18 vs. 12 m ($p = 0,02$)
		2. ADT + EPI semanal	OS	OS: 30 vs. 22 m ($p = 0,12$)
Janknegt et al. (1997)	385	1. ORCH + ESTRA (O+E)	TTP	TTP: RR O+E vs. O = 0,877 ($p = 0,33$)
		2. ORCH (O)		OS: RR O+E vs. O = 0,978 ($p = 0,87$)
Osborne et al. (1990)	137	1. Inicial terapia quimioendocrina	OS	OS: 22,0 vs. 25,6 m ($p = 0,55$)
		2. DES o ORCH y CICLOF/ADR a la prog.		TTF: 18,4 vs. 15 m ($p = 0,83$)
Murphy et al. (1986)	296	1. CICLOF + 5-FU + DES	N/A	OS: no diferencias significativas
		2. ESTRA		
		3. DES o ORHC bilateral		DFS: no diferencias significativas
Murphy et al. (1983)	246	1. DES + CICLOF	OS	OS: 91 vs. 94 vs. 92 semanas ($p = 0,1$)
		2. CICLOF + ESTRA	PFS	N/A
		3. DES or ORCH	ORR	ORR: 34 % vs. 33 % vs. 41 %

Adaptada de la referencia 30. ADT: terapia de privación androgénica; KETO: ketoconazol; DOXO: doxorubicina; VINB: vinblastina; ESTRA: estramustina; EPI: epirubicina; MITOX: mitoxantrona; MITO-C: mitomicina C; CICLOF: ciclofosfamida; ADR: adriamicina; 5-FU: 5-fluorouracilo; FLUTA: flutamida; aLHRH: agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante; DES: dietilestilbestrol; ORCH: orquiectomía; TTP: tiempo a la progresión; PFS: supervivencia libre de progresión; OS: supervivencia global; DFS: supervivencia libre de enfermedad; ORR: tasa de respuesta objetiva; TTF: tiempo de tratamiento al fallo; CSS: supervivencia cáncer específica; RR: razón de riesgo; TCRD: tiempo a la muerte relacionada con cáncer; QoL: calidad de vida; alt.: alternado; exp.: experimental; prog.: progresión; m: meses; y: años; N/A: no aplica.

Sin embargo, el uso temprano de la quimioterapia debe ser evaluado y balanceado de forma equilibrada (beneficio/desventajas), ya que algunos pacientes tendrán una respuesta prolongada solamente con ADT y no requerirán de la quimioterapia, por lo tanto, el uso temprano de la quimioterapia los expone a toxicidad innecesaria.

TAXANOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-NAÏVE

Docetaxel y cabazitaxel son taxanos semisintéticos que intervienen en el ensamblaje y estabilización de microtúbulos (33). Ambos han demostrado beneficio clínico en el escenario de resistencia a la castración (9,13,34).

Estudios mecanísticos han sugerido que la particular eficacia de los taxanos en el tratamiento de pacientes con CaP, en comparación con otros agentes quimioterápicos, puede ser debida a la acción indirecta de estos agentes en el receptor de andrógenos (AR). Sin estar del todo clara la potencial acción inhibitoria de los taxanos sobre los microtúbulos, se ha descrito la inhibición en el transporte nuclear del AR como posible mecanismo, interfiriendo en la transcripción génica regulada por AR y las vías de señalización asociadas (35). Después de la demostración de la eficacia de docetaxel en el escenario mCPRC, tres grandes estudios fase III han evaluado la combinación de este agente

junto con ADT (Tabla II): GETUG-AFU 15, CHAARTED y STAMPEDE (7,36,37).

GETUG-AFU 15 es un estudio fase III, aleatorizado, que reclutó 385 pacientes con reciente diagnóstico de mCPSC. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con ADT sola (orquiectomía o análogos de hormona liberadora de gonadotropinas) o junto a docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas por un máximo de 9 ciclos). La mayoría de los pacientes incluidos presentaron enfermedad metastásica *de novo* (71 %). La mediana de tratamiento con quimioterapia fue de 8 ciclos, con un 21 % de los pacientes en el brazo de la combinación que discontinuaron por toxicidad. Con un seguimiento medio de 50 meses, la supervivencia global (OS) fue numéricamente superior con la combinación (58,9 vs. 54,2 meses, *hazard ratio* (HR) 1,01; IC 95 % 0,75-1,36). El estudio sí que demostró beneficio en objetivos secundarios como la supervivencia libre de progresión (PFS) biológica, que se incrementó de 12,9 meses con la ADT sola a 22,9 meses con la combinación (HR 0,72; IC 95 % 0,57-0,91, $p = 0,0051$); y la PFS clínica se incrementó de 15,4 meses hasta 23,5 meses, respectivamente (HR 0,75; IC 95 % 0,59-0,94, $p = 0,0147$). La neutropenia de grado 3 o superior se observó en un tercio de los pacientes, con un 7 % con neutropenia febril (36). En la actualización de los resultados tras un seguimiento medio de 83 m, la OS fue 60,9 m vs. 46,5 m, a favor de la combinación (HR 0,9; IC 95 % 0,7-1,2, $p = 0,44$) (39).

Tabla II. Estudios con docetaxel en mCPSC

Estudio	n	FUP (m)	Tto	MO vs. M1	novo	Vol. B/A	PFS (m)		OS (m)		AE de grado 3-5
GETUG	385	82,9	A: ADT	Solo M1	71 %	48 vs. 52 %	12,9	HR 0,72	46,5	HR 0,90	N. febril 7 % Diarrea < 1 %
			B: ADT + DOCE (x9)				22,9	$p = 0,021$	60,9	$p = 0,44$	Fatiga 7 %; Neuropatía 2 %
CHAARTED	790	29	A: ADT	Solo M1	72,8 %	36,4 vs. 63,6 %	19,8	HR 0,49	44	HR 0,61	Total: 29,6 % Fatiga 7 %
			B: ADT + DOCE (x6)				37,7	$p < 0,0001$	57,6	$p = 0,0003$	N. febril 6,1 % Diarrea 1 %
STAMPEDE	1087 (M1)	43	A: ADT	NOM0 24 %	59 %	NA	NA	NA	43	HR 0,73	Total: 51 %
				N1M0 15 %							N. febril 12 %
			B: ADT + DOCE (x6)	M1 61 %							65

CHAARTED es un estudio fase III, aleatorizado, que incluyó 790 pacientes con mCPSC, que se aleatorizaron a recibir ADT sola o en combinación con docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos). El 73 % de los pacientes por cada brazo de tratamiento presentó enfermedad metastásica *de novo*. Inicialmente, el estudio se diseñó para incluir pacientes con enfermedad de *alto volumen* (definido como enfermedad visceral y/o la presencia de 4 o más metástasis óseas con al menos una fuera de la pelvis o columna vertebral); pero posteriormente se extendió para incluir a todos los pacientes con mCPSC. Tras un seguimiento medio de 28,9 meses, la combinación de tratamiento incrementó de forma significativa la OS con una mediana (mOS) de 57,6 meses vs. 44 meses (HR 0,61; IC 95 % 0,47-0,81, $p < 0,001$) con ADT sola. En los objetivos secundarios, también se observó una mejora con el tratamiento combinado: incremento en el número de pacientes con PSA $< 0,2$ ng/ml a los 12 meses (27,7 % vs. 16,8 %, $p < 0,001$); tiempo al desarrollo de la resistencia a la castración —bioquímica, sintomática o radiográfica— (20,2 meses vs. 11,7 meses, HR 0,61; IC 95 % 0,51-0,72, $p < 0,001$); tiempo a la progresión clínica (33 meses vs. 19,8 meses, HR 0,61; IC 95 % 0,50-0,75, $p < 0,001$). La toxicidad hematológica de grado 3 o superior se reportó en un 12 % (neutropenia), < 1 % (plaquetopenia) y 4 % (anemia), y hubo una posible muerte súbita posiblemente relacionada con el tratamiento en el brazo de combinación (7). En la actualización de los resultados tras un seguimiento medio de 54 meses, la mOS se mantuvo similar (57,6 meses vs. 47,2 meses, HR 0,72; IC 95 % 0,59-0,89, $p = 0,0018$). Estratificando por el volumen de enfermedad, en los pacientes con alto volumen la mOS fue de 51,2 vs. 34,4 meses (HR 0,63, IC 95 % 0,50-0,79, $p < 0,001$); en contraposición de los pacientes con bajo volumen de enfermedad (HR 1,04; IC 95 % 0,70-1,55, $p = 0,86$) (40).

STAMPEDE es un estudio fase III de múltiples etapas y brazos, controlado y aleatorizado 2:1 (control:experimental), que compara diferentes tratamientos en combinación con ADT con el tratamiento estándar en pacientes con CaP localmente avanzado o metastásico. En el brazo que evaluó la combinación de docetaxel con ADT, un total de 1184 pacientes fueron tratados con ADT sola y 592 pacientes recibieron la combinación con docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos junto a prednisolona 10 mg/día). El 61 % de los pacientes presentaba enfermedad metastásica al inicio del estudio. La adición de docetaxel a la ADT mostró una mejora significativa de 10 meses en la OS (77 vs. 67 meses, HR 0,76; IC 95 % 0,63-0,91, $p = 0,003$). La supervivencia libre de fallo (FFS) también fue superior con la terapia combinada (37 vs. 21 meses, HR 0,62; IC 95 % 0,54-0,70, $p < 0,0001$). En cuanto a los pacientes metastásicos al diagnóstico, la mOS fue de 65 y 43 meses con la combinación frente a la ADT sola, respectivamente (HR 0,73; IC 95 % 0,59-0,89,

$p = 0,002$). Los efectos adversos de grado 3 o superior, se reportaron en el 51 % y 31 % de los pacientes en el grupo de docetaxel y grupo control, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia (12 % vs. 1 %), neutropenia febril (14 % vs. 1 %), toxicidad gastrointestinal (7 % vs. 3 %) y astenia (11 % vs. 5 %) (37). En la actualización, tras un seguimiento medio de 78,2 meses, se mantuvo el beneficio observado con la terapia combinada en términos de OS (HR 0,81; IC 95 % 0,69-0,95, $p = 0,009$), sin evidencia de heterogeneidad en el efecto de docetaxel entre los subgrupos por carga de enfermedad metastásica ($p = 0,827$). Se mantuvo el beneficio en la FFS (HR 0,66, IC 95 % 0,57-0,76, $p < 0,001$) y en la PFS (HR 0,69, IC 95 % 0,59-0,81, $p < 0,001$), sin evidencia de heterogeneidad en el efecto de docetaxel entre los subgrupos por carga de enfermedad metastásica ($p > 0,5$ en cada caso) (41).

Como se puede observar, el beneficio en la OS no se observó en todos los estudios con el doblete de docetaxel y ADT. La mayor supervivencia en el grupo control con ADT del estudio GETUG-AFU 15 (54,2 meses), en comparación con los otros dos estudios, puede reflejar que los pacientes incluidos en el brazo control de los estudios CHAARTED (44 meses) y STAMPEDE (43 meses para M1) presentaron un peor estado general (PS) basal, favoreciendo al brazo experimental y de ahí el beneficio observado. Sin embargo, de forma más detallada, es probable que el beneficio en supervivencia reportado con el tratamiento combinado sea más una consecuencia de la diferente carga de enfermedad entre las poblaciones de estos estudios. En el estudio GETUG-AFU 15, solo un 20 % y 21 % de los pacientes en los brazos de combinación y ADT sola, respectivamente, presentaron características de mal pronóstico de acuerdo con los criterios de Glass (enfermedad apendicular, PSA ≥ 65 ng/ml y PS ≥ 1) (42), y fue mayor el porcentaje en los otros estudios (sobre un 60 % de los pacientes en cada brazo en el estudio CHAARTED). Ante esto, se sugiere que en el estudio GETUG-AFU 15 no se demostró un beneficio en supervivencia como consecuencia de un mejor PS basal en el brazo control y el menor número de pacientes con alta carga de enfermedad.

Se ha realizado un análisis *post hoc* del estudio GETUG-AFU 15 en función de la carga de enfermedad (alto o bajo volumen de enfermedad según la definición usada en el estudio CHAARTED); y no se observaron diferencias en la OS para el grupo de alto volumen (ADT sola 35,1 meses vs. 39 meses, HR 0,8, $p = 0,35$) ni para el grupo de bajo volumen (ADT sola no estimada [NE] vs. 83,1 meses, HR 0,6, $p = 0,87$) (39). Sin embargo, este análisis *post hoc* no tenía suficiente potencia para evaluar la diferencia en la supervivencia global entre los subgrupos. A pesar de la diferencia de criterios a la hora de definir la enfermedad de alto volumen, se ha demostrado sistemáticamente que una mayor carga de enfermedad metastásica identifica a

los pacientes con mayor probabilidad de progresión temprana en los estudios de ADT y predice un peor resultado en estos pacientes (43-45).

A pesar de las discrepancias, la adición de docetaxel mejoró la supervivencia libre de progresión en los tres estudios (GETUG-AFU 15, CHAARTED y STAMPEDE). Se ha realizado un metaanálisis de los tres estudios, en el que se incluyeron todos los pacientes tratados con ADT sola o en combinación con docetaxel (46). Este metaanálisis incluyó 2993 pacientes con enfermedad metastásica, a los 4 años, la adición de docetaxel mejoró la supervivencia en un 11 %, del 40 % al 51 % con la combinación (HR 0,73; IC 95 % 0,64-0,84, $p < 0,0001$), y redujo la tasa de fallos del 80 % al 64 % con la combinación (HR 0,63; IC 95 % 0,57-0,70, $p < 0,0001$). También se analizó para la población no metastásica (MO); y la adición de docetaxel incrementó la FFS a los 4 años del 22 % al 30 % (HR 0,69; IC 95 % 0,59-0,81, $p < 0,0001$), pero sin un claro beneficio en la OS (0,86; IC 95 % 0,67-1,10, $p = 0,22$).

Recientemente, continuando con la intensificación del tratamiento en los pacientes con CaP, la combinación de ADT más docetaxel y un segundo agente sistémico ("terapia triple") se ha evaluado en dos ensayos clínicos: ARASENS (47-48), PEACE-1 (49); y en el subgrupo de enfermos del estudio ENZAMET (50).

ARASENS es un estudio fase III, aleatorizado, que incluyó 1305 pacientes con mCPSC, de los cuales el 86 % presentaron M1 al debut. Se aleatorizaron 1:1 a recibir tratamiento con darolutamida (DARO, dosis de 600 mg — 2 comprimidos de 300 mg— 2 veces al día) o placebo, ambos en combinación con ADT y docetaxel (6 ciclos a 75 mg/m² cada 3 semanas). El objetivo primario fue OS. El riesgo de muerte fue significativamente menor, un 32,5 % (HR 0,68; IC 95 % 0,57-0,80, $p < 0,001$) en el grupo de DARO frente al grupo placebo con una mOS fue no estimada [NE] vs. 42,4 meses, respectivamente. El beneficio fue coherente con la triple terapia en todos los objetivos secundarios (tiempo a la resistencia a la castración, tiempo a la progresión del dolor, tiempo de supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos al primer evento esquelético sintomático). Asimismo, el beneficio se extendió a todos los subgrupos preespecificados, incluidos aquellos con metástasis óseas y viscerales, pero el ensayo no abordó los resultados según la carga de la enfermedad. La frecuencia de eventos de grado 3-4 fue similar en ambos grupos (66,1 % en el grupo de DARO vs. 63,5 % en el grupo placebo), principalmente en el momento del solapamiento del tratamiento con docetaxel, y la neutropenia fue el evento de grado 3-4 más frecuente (33,7 % vs. 34,2 %, respectivamente) (47).

Un análisis *post hoc* por subgrupos en cuanto a volumen (según CHAARTED) y riesgo (según LATITUDE) demostró

que el beneficio con la combinación de ADT junto a DARO y docetaxel impactaba la OS para los pacientes con enfermedad de alto volumen (HR 0,69; IC 95 % 0,57-0,82), de alto riesgo (HR 0,71; IC 95 % 0,58-0,86) y de bajo riesgo (HR 0,62; IC 95 % 0,42-0,90); mientras que para el pequeño subgrupo de pacientes con enfermedad de bajo volumen se observó una tendencia positiva (HR 0,68; IC 95 % 0,41-1,13) (48).

PEACE-1 es un estudio fase III, aleatorizado, que utiliza un diseño factorial 2 x 2 para evaluar la eficacia y seguridad de asociar la RT prostática y la abiraterona (AA) al tratamiento considerado estándar en pacientes con reciente diagnóstico de mHSPC (49). Se incluyeron un total de 1173 enfermos que se aleatorizaron 1:1:1 a recibir el *standard of care* (SOC) (ADT sola o con docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas; $n = 296$), el SOC más RT ($n = 293$), el SOC más AA (1000 mg de abiraterona oral una vez al día más 5 mg de prednisona oral dos veces al día; $n = 292$), o al SOC más RT más AA ($n = 291$). Los objetivos coprimarios fueron la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) y la OS. Con un seguimiento medio de 3,5 años (2,8-4,6) para la rPFS y de 4,4 años para la OS. Destacar que un modelo de regresión de Cox ajustado no reveló ninguna interacción entre la abiraterona y la RT, lo que permitió el análisis conjunto de la eficacia de la abiraterona.

En la población general, los pacientes asignados a recibir abiraterona ($n = 583$) tuvieron una mayor mediana de rPFS (4,5 vs. 2,2 años, HR 0,54; IC 95 % 0,41-0,71, $p < 0,0001$) y de OS (5,7 vs. 4,7 años, HR 0,82; IC 95 % 0,69-0,98, $p = 0,030$), que aquellos que no la recibieron ($n = 589$). En la población de ADT con docetaxel ($n = 355$ en ambos grupos con y sin AA), los HR fueron consistentes (rPFS 0,50; IC 95 % 0,34-0,71, $p < 0,0001$; y OS 0,75; IC 95 % 0,59-0,95, $p = 0,017$). En el análisis de subgrupos preplanificado, entre los pacientes tratados con docetaxel, el beneficio en la rPFS (aunque p-test para la interacción no significativo, $p = 0,38$) y en la OS al añadir abiraterona solo fue significativo para los pacientes con enfermedad metastásica de alta carga (OS 5,1 vs. 3,5 años, 0,72, IC 95 % 0,55-0,95, $p = 0,019$). Los datos no estaban lo suficientemente maduros para evaluar a aquellos con baja carga de enfermedad, ya fuera en toda la población o en aquellos que recibían docetaxel. Para la población con ADT más docetaxel, los eventos de grado 3-4 ocurrieron en el 63 % de los que recibieron abiraterona y en el 52 % de los que no, siendo la hipertensión la principal diferencia (22 % vs. 13 %), con tasas similares para neutropenia (10 % vs. 9 %) y neutropenia febril (5 % vs. 5 %) (49).

ENZAMET es un estudio fase III, aleatorizado en el que 1125 pacientes fueron aleatorizados a recibir ADT más en-

zalutamida (ENZ, 160 mg al día) o un antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida, nilutamida o flutamida). El objetivo principal fue la OS, y como objetivos secundarios PFS determinada por el nivel de PSA, PFS clínica y eventos adversos. Cabe resaltar que una enmienda al protocolo permitió la administración temprana de docetaxel, como factor de estratificación, a discreción del clínico tratante (tras los primeros 88 pacientes aleatorizados). Se administró el tratamiento completo planificado de seis ciclos de docetaxel a 159 de 243 pacientes (65 %) en el grupo de ENZ y a 181 de 238 (76 %) en el de SOC (50).

Con un seguimiento medio de 34 meses, ENZ se asoció con una mejora significativa en la supervivencia (OS a 3 años: 80 % vs. 72 %, HR 0,67; IC 95 % 0,52-0,86, $p = 0,002$) y una PFS bioquímica y clínica más prolongada (HR 0,39, $p < 0,001$ y HR 0,40, $p < 0,001$, respectivamente) en comparación con el antiandrógeno no esteroideo. Sin embargo, el beneficio en OS no se mantuvo al analizar solamente a los que se planificaron a recibir docetaxel (supervivencia global a tres años 73 % vs. 74 %) (50). A la actualización con un seguimiento medio de 68 meses, la mOS no se ha alcanzado manteniendo el beneficio (HR 0,70, IC 95 % 0,58-0,84, $p < 0,0001$), con una supervivencia a 5 años de 67 % vs. 57 % en el grupo control. En el análisis por subgrupos para la población preplanificada a recibir docetaxel nuevamente no se demostró beneficio en OS (HR 0,82, IC 95 % 0,63-1,06), pero en el subgrupo pronóstico de enfermedad metastásica sincrónica si se observó (HR 0,73, IC 95 % 0,55-0,90). Los eventos de grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia febril con el uso de docetaxel (6 % en el grupo control vs. 6 % en el grupo con ENZ), fatiga (1 % vs. 6 %) e hipertensión (6 % vs. 10 %) (51). Aunque el estudio no fue diseñado para medir el beneficio de la adición de docetaxel, al doblete de tratamiento de ADT con ENZ aporta datos y resalta los posibles escenarios clínicos en los que la triple terapia podría beneficiar (enfermedad metastásica sincrónica *de novo*).

Se han realizado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis de redes que utilizan los datos de los estudios clínicos disponibles, con la intención de analizar y comparar indirectamente la triple terapia contra la doble terapia. Sin embargo, estos metaanálisis han mostrado resultados heterogéneos en cuanto al beneficio de añadir docetaxel al tratamiento (52-55). La evidencia apoya el uso de la triple terapia en pacientes con mCPSC con alta carga tumoral, con la adición de inhibidores de la vía del receptor de andrógenos (ARPI) al doblete de tratamiento con ADT y docetaxel (56-57); sin embargo, surge la controversia sobre la magnitud del beneficio mediante la adición de docetaxel al doblete de tratamiento con ADT y ARPI (58-60); y hasta la fecha, los datos disponibles no resuelven esta pregunta.

CONCLUSIÓN

El paradigma de tratamiento del CaP metastásico ha evolucionado rápidamente en los últimos años con la aprobación de varias terapias que han demostrado beneficio en supervivencia para los pacientes. La intensificación del tratamiento en el contexto del mCPSC tiene como objetivos mejorar la supervivencia, retrasando la progresión a mCPRC y manteniendo la calidad de vida de los pacientes. En estos momentos, los datos disponibles respaldan el uso concurrente de la triple terapia en los pacientes con mCPSC de alto volumen en lugar de los de bajo volumen en la enfermedad sincrónica en lugar de la metacrónica y en los pacientes con enfermedad visceral. Sin embargo, se necesitan más datos prospectivos para responder a las preguntas que siguen sin respuestas: el beneficio de la triple terapia frente a la doble terapia de ADT con ARPI, el momento de la administración de estos agentes (concurrente o secuencial) y la selección óptima del tratamiento según el escenario clínico de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Las cifras del cáncer en España. Disponible en <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras> [último acceso 18/11/2023].
3. Wu JN, Fish KM, Evans CP, et al. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120:818-23. DOI: 10.1002/cncr.28485
4. Adams J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet* 1853;1:393.
5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972;22:232-40. DOI: 10.3322/canjclin.22.4.232
6. Tangen CM, Hussain MH, Higano CS, 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;188:1164-9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.046
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
8. 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.
9. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.

12. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
13. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
14. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091-102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
15. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al; TRITON3 investigators. rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(8):719-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2214676
16. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091-103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
17. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1098-109. DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3+<1098::AID-CN-CR2820711432>3.0.CO;2-G
18. Noguchi M, Noda S, Yoshida M, et al. 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. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.t01-1-00748x
19. 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.
20. Pummer K. Epirubicin plus flutamide and orchidectomy in previously untreated advanced prostatic cancer. *Semin Oncol* 1991;18(5 Suppl 6):26-8.
21. Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983;51:1264-72. DOI: 10.1002/1097-0142(19830401)51:7<1264::AID-CN-CR2820510716>3.0.CO;2-U
22. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936-42.
23. Kuriyama M, Takahashi Y, Sahashi M, et al. Prospective and randomized comparison of combined androgen blockade versus combination with oral UFT as an initial treatment for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(1):18-24. DOI: 10.1093/jjco/hye008
24. Wang J, Halford S, Rigg A, et al. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86(6):675-80. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00894x
25. Boel K, Van Poppel H, Goethuys H, et al. Mitomycin C for metastatic prostate cancer: final analysis of a randomized trial. *Anticancer Res* 1999;19(3B):2157-61.
26. Osborne CK, Blumenstein B, Crawford ED, 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. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.10.1675
27. 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. DOI: 10.1016/0090-4295(86)90178-0
28. De Reijke TM, Keuppens FI, Whelan P, 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 1664-5. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)68191-8
29. Janknecht RA, Boon TA, van de Beek C, et al. 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. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00496-7
30. Parimi S, Chi KN. Chemotherapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Int J Urol* 2016;23(9):726-33. DOI: 10.1111/iju.13148
31. Eigel BJ, Eggen SE, Baybik J, et al. Timing is everything: preclinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4905-11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2140
32. Tang Y, Khan MA, Goloubeva O, et al. Docetaxel followed by castration improves outcomes in LNCaP prostate cancer-bearing severe combined immunodeficient mice. *Clin Cancer Res* 2006;12:169-74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1388
33. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4:253-65. DOI: 10.1038/nrc1317
34. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318
35. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2011;71:6019-29. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1417
36. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
37. James ND, Sydes MR, Clarke NW, STAMPEDE investigators, 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
38. Miller RE, Sweeney CJ. Chemotherapy for metastatic castrate-sensitive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(2):139-44. DOI: 10.1038/pcan.2016.10
39. Gravis GB, Joly F, Oudard S, 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:abstract 140. DOI: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.140
40. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
41. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1992-2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz248001
42. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-9. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64059-1
43. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-42.
44. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25.
45. Tait C, Moore D, Hodgson C, et al. Quantification of skeletal metastases in castrate-resistant prostate cancer predicts progression-free and overall survival. *BJU Int* 2014;114:E70-E73. DOI: 10.1111/bju.12717
46. Vale CRL, Tierney JF, Albiges L, et al. What is the current evidence for adding docetaxel or bisphosphonates to androgen deprivation therapy (ADT) in men with hormone sensitive prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:20LBA. DOI: 10.1016/S0959-8049(16)31941-4

47. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
48. Hussain M, Tombal B, Saad F, et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(20):3595-607. DOI: 10.1200/JCO23.00041
49. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study with a 2x2 factorial design. *Lancet* 2022;399(10336):1695. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
50. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
51. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. ENZAMET trial investigators and Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(4):323-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3
52. Roy S, Sayyid R, Saad F, et al. Addition of docetaxel to androgen receptor axis-targeted therapy and androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2022;5:494-502. DOI: 10.1016/j.euo.2022.06.003
53. Naqvi SAA, Bin Riaz Z, Riaz A, et al. Triplet therapy in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2022;40:136.
54. Sathianathan NJ, Pan HYC, Lawrentschuk N, et al. Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol* 2023;41(5):233-9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.10.016
55. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2023:e227762. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7762
56. Hoeh B, Cano García CC, Wenzel M, et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Updated network meta-analysis stratified by disease volume. *Eur Urol Focus* 2023;9(5):838-42. DOI: 10.1016/j.euf.2023.03.024
57. Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, et al. Overall survival after systemic treatment in high-volume versus low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2022;8(2):399-408. DOI: 10.1016/j.euf.2021.04.003
58. George DJ, Agarwal N, Rider JR, et al. Real-world treatment patterns among patients diagnosed with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in community oncology settings. *J Clin Oncol* 2021;39:5074.
59. Swami U, Hong A, El-Chaar NN, et al. Real-world first-line (1L) treatment patterns in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in a U.S. health insurance database. *J Clin Oncol* 2021;39:5072.
60. Mittal A, Sridhar SS, Ong M, Jiang DM. Triplet Therapy in Metastatic Castrate Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)-A Potential New Standard of Care. *Curr Oncol* 2023;30(4):4365-78. DOI: 10.3390/currenol30040332

Terapia hormonal en cáncer de próstata metastásico

Ana Pertejo Fernández, Álvaro Pinto Marín

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

Resumen

La terapia de supresión androgénica (TSA) ha sido la piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata (CP) durante décadas. La combinación de TSA con antagonistas de segunda generación del receptor androgénico o abiraterona frente a TSA en monoterapia ha supuesto un gran avance con beneficios significativos en la supervivencia global, tanto en el escenario del CP hormonosensible como en el resistente a la castración metastásico. Por ello, las terapias de combinación se han convertido en el estándar de tratamiento para el CP. En los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento del CP hormonosensible metastásico, con numerosas opciones terapéuticas entre las que se incluyen diferentes tratamientos hormonales con sus peculiaridades en cuanto a perfil de toxicidad y costes, pero sin diferencias clínicamente significativas en cuanto a efectividad. En este artículo se resumen los diferentes ensayos pivotaes que han dado lugar al posicionamiento de estos agentes hormonales.

Palabras clave:

Cáncer de próstata.
Hormonosensible.
Resistente a castración.
Tratamiento hormonal.

Abstract

Androgen deprivation therapy (ADT) has been historically the milestone for the treatment of prostate cancer. Combination of ADT with androgen receptor targeted agents or abiraterone resulted in improved clinical outcomes with overall survival benefit as compared to ADT alone for hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and castration resistant prostate cancer (mCRPC). Therefore, combination therapies have become a standard of care for all patients with prostate cancer. A remarkable evolution in the treatment of mHSPC in the past years has led to several hormonal treatments that are available in this setting, with different peculiarities in their safety profile, costs, but without significant clinical differences between them. Here are summarized the most relevant randomized clinical trials with hormonal therapy for prostate cancer.

Keywords:

Prostate cancer.
Hormone-sensitive.
Castration-resistant.
Hormonal therapy.

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

Pertejo Fernández A, Pinto Marín A. Terapia hormonal en cáncer de próstata metastásico. Rev Cáncer 2023;37(6):302-309

DOI: 10.20960/revcancer.00047

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es el tumor sólido más frecuentemente diagnosticado en la población masculina a nivel mundial, y la segunda causa de muerte por cáncer en los varones en el mundo (1). En España, la estimación del número de nuevos casos de cáncer de próstata para el año 2023 es de 29 002, con un total de 5889 fallecimientos por CP en 2021 (2). La mayoría de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, de manera que solo alrededor de un 5-8 % de los pacientes se diagnostica en estadio metastásico *de novo*, y un 30 % aproximadamente de pacientes recaerán de forma sistémica (metacrónicos) después de haber recibido un tratamiento radical para la enfermedad localizada (1,3). Durante décadas el tratamiento con supresión androgénica (TSA) ha sido la piedra angular del tratamiento del CP desde el descubrimiento del papel de la vía de señalización de andrógenos por Huggins y Hodges en 1941 (4). Sin embargo, a pesar de las buenas respuestas iniciales a esta supresión, con unas duraciones de entre 12-24 meses, los pacientes terminarán desarrollando resistencia a la castración y eventualmente progresando, entrando entonces en el escenario del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

Revisaremos en este artículo los avances en los últimos años en el ámbito del tratamiento hormonal en el CP siguiendo la línea temporal de la sensibilidad inicial a la supresión androgénica, con los diferentes tratamientos más recientemente aprobados para la enfermedad hormonosensible y, posteriormente, los tratamientos para la enfermedad metastásica resistente a la castración. Es importante recalcar que las definiciones de enfermedad metastásica en las que se basan los estudios pivotaes del artículo hacen referencia a las diagnosticadas mediante técnicas de imagen convencionales (tomografía computarizada, resonancia magnética, gammagrafía, etc.) y que la influencia en la estadificación, tratamiento y los resultados de los diagnósticos realizados con las técnicas de imagen de nueva generación más precisas, como el PET colina o el PET PSMA, no está aún esclarecida. La reciente incorporación de estas nuevas pruebas de imagen a la práctica clínica ha impactado de manera significativa tanto en el estadiaje de los pacientes como en su manejo terapéutico posterior, haciendo que en la práctica asistencial deban tomarse decisiones de indicaciones terapéuticas en escenarios no contemplados en los ensayos clínicos pivotaes (5-7).

CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

Introducción y factores pronósticos

El concepto de cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) hace referencia a un grupo muy heterogé-

neo de pacientes, tanto por sus características clínicas como, sobre todo, por su pronóstico y esperanza de vida en función de diferentes factores; los más importantes quizá sean el volumen de la enfermedad, definido de acuerdo con los criterios CHAARTED (8) (presencia de enfermedad visceral, o en su ausencia, cuatro o más lesiones óseas, una de las cuales debía estar en el esqueleto extraaxial), así como el nadir de PSA alcanzado con el tratamiento y el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica: *de novo* vs. metacrónica, tras un tratamiento radical, con mejor pronóstico para estos últimos. Según los datos históricos que hacen referencia a la supervivencia con TSA exclusiva, esta varía desde los 8 años para aquellos de mejor pronóstico, los pacientes con diagnóstico metacrónico de bajo volumen, seguido de los pacientes con enfermedad metacrónica de alto volumen, con pronóstico intermedio de 4,6 años aproximadamente, los pacientes con enfermedad *de novo* (sincrónica) de bajo volumen con supervivencias alrededor de los 4,3 años, a aquellos de peor pronóstico, que son los pacientes *de novo* de alto volumen, con supervivencias que rondan los 3 años (9). Aunque estas cifras han quedado desactualizadas con los avances presentados en los últimos años y las terapias de combinación, sirven para resaltar la heterogeneidad de este grupo de pacientes, así como la importancia de intentar ofrecer siempre al paciente la mejor opción terapéutica desde un inicio, adaptada a su situación clínica, funcional, sus deseos y expectativas (10).

De acuerdo con los resultados del estudio SWOG 9346, los niveles de PSA tras 7 meses de TSA exclusiva se relacionaban con diferentes grupos pronósticos independientemente del nivel de partida de PSA: alcanzar un PSA < 4 ng/ml a los 7 meses se correlacionaba con menor riesgo de muerte ($p < 0,001$). Estos valores se han confirmado como marcadores pronósticos en el estudio CHAARTED, independiente de la adición de docetaxel, de tal manera que pacientes con un valor de PSA < 0,2 ng/ml a los 7 meses tenían una mediana de SG de 60,4 meses, valores de entre 0,2-4,0 ng/ml a los 7 meses se asociaban con medianas de SG de 51,9 meses, y valores de > 4 ng/ml con medianas de SG de 22,2 meses (11,12). De igual manera, tanto la profundidad de la respuesta por PSA como su duración se han establecido como factores pronósticos en pacientes tratados con abiraterona. Valores de PSA \leq 0,1 ng/ml a los 6 meses del tratamiento con abiraterona + TSA se relacionaban con una HR para progresión radiológica del 0,49 (0,37-0,64), para mortalidad del 0,44 (0,33-0,58) y para tiempo a progresión por PSA de 0,22 (0,16-0,30) (13).

Tratamiento de supresión androgénica (TSA)

Los fármacos más comúnmente utilizados para el TSA son los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), como la leuprorelina, goserelina y tripré-

torelina, y, por otro lado, los antagonistas de la LHRH (degarelix y relugolix). Aunque es cierto que carecemos de estudios con evidencia de alta calidad científica que orienten hacia un tipo u otro de TSA en cuanto a resultados oncológicos, también es cierto que hay algunas diferencias. El nivel de testosterona se reduce más rápidamente con la orquiectomía y con los antagonistas de LHRH, factor a considerar en aquellos pacientes con complicaciones inminentes relacionadas con el tumor. Hay algunos estudios que sugieren que los efectos secundarios cardiovasculares son menos frecuentes en aquellos pacientes tratados con antagonistas de LHRH que en aquellos tratados con agonistas de LHRH, por lo que en aquellos pacientes con comorbilidad cardiovascular relevante o factores de riesgo cardiovascular debería considerarse esta opción (14,15).

El tratamiento en monoterapia con TSA debería ser en la actualidad relegado a un subgrupo muy reducido de pacientes que, por sus elevadas comorbilidades o muy limitada esperanza de vida, no sean candidatos a recibir tratamientos de combinación, que actualmente es el tratamiento estándar para el cáncer de próstata metastásico (16).

Abiraterona-prednisona y TSA

Acetato de abiraterona es un profármaco que se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la síntesis de andrógenos. Desde el punto de vista farmacológico es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales (17). Debido a este mecanismo de acción, que puede ocasionar una hiperactivación del eje mineral-corticoide, se debe administrar en combinación con prednisona.

La eficacia de abiraterona (1000 mg diarios) en combinación con 5 mg diarios de prednisona, sumado a la TSA, se ha demostrado en dos grandes estudios aleatorizados fase III, LATITUDE (18,19) y STAMPEDE (20). El objetivo primario de ambos ensayos era demostrar un beneficio en supervivencia global (SG) frente a un tratamiento con TSA en monoterapia, y ambos consiguieron su objetivo.

El estudio LATITUDE, que fue el responsable de su aprobación en este escenario, incluía exclusivamente pacientes con CPHSm *de novo* de alto riesgo. Esta definición incluía a aquellos pacientes que cumplieran dos de tres de estos criterios: un valor de Gleason ≥ 8 , al menos tres lesiones óseas y la presencia de enfermedad visceral medible. Sus objetivos primarios eran demostrar un beneficio tanto en SG como en supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr).

Tras una mediana de seguimiento de 30,4 meses, abiraterona consiguió demostrar ese beneficio en SG con una HR de 0,62 (0,51-0,76; $p < 0,001$), con una mediana de SG aún no alcanzada (NA) para el brazo de abiraterona frente a 34,7 meses para placebo. Con una mediana de seguimiento mayor (51,8 meses) se mantuvo la HR para la SG, que fue de 0,66 (0,56-0,78), con medianas de SG de 53,3 meses para placebo y NA para abiraterona (19). Igualmente, consiguió demostrar beneficio en la SLPr, con una mediana de 33 meses para abiraterona frente a 14,8 m para placebo (HR 0,47; 0,39-0,55, $p < 0,001$). También en los objetivos secundarios de tiempo hasta la progresión por dolor, tiempo hasta la terapia subsiguiente, hasta el inicio de quimioterapia y hasta la progresión por PSA fueron superiores en el brazo de abiraterona frente a placebo ($p < 0,001$ para todos los objetivos), así como para el tiempo hasta el siguiente evento sintomático a nivel óseo ($p = 0,009$) (18). Con estos resultados abiraterona-prednisona consiguió su aprobación para la población exclusiva *de novo* de alto riesgo.

El estudio de STAMPEDE, por el contrario, incluía pacientes tanto no metastásicos como metastásicos de alto y de bajo riesgo, así como pacientes metastásicos *de novo* y metacrónicos. Consiguió demostrar beneficio en la SG tras una mediana de 40 meses de seguimiento para toda la población, con una HR de 0,61 (0,50-0,74) para la población metastásica. Aunque la aprobación de abiraterona-prednisona se ha centrado en la población de alto riesgo, un análisis *post hoc* del STAMPEDE demostró beneficio para toda la población, independientemente del volumen y del riesgo (HR 0,66, IC 95 %: 0,44-0,98) (21).

En cuanto a los efectos secundarios de especial interés, ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de abiraterona: hipertensión (41 % vs. 24 %), hipokalemia (24 % vs. 4 %), hepatotoxicidad (24 % vs. 18 %), edema o retención de líquidos (14 % vs. 12 %) y eventos cardíacos (16 % vs. 9 %) (19). No hubo diferencias en cuanto a las muertes relacionadas con el tratamiento entre abiraterona-prednisona + TSA frente a TSA en monoterapia (HR 1,37; 0,82-2,29). Sin embargo, el doble de pacientes discontinuó el tratamiento en el brazo de la combinación en el STAMPEDE (20 %) comparado con el LATITUDE (12 %) (22). Hay que tener en cuenta que, por su efecto mineralcorticoide, debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular mal controlada. Los ensayos fase III con abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) o fracción de eyección cardíaca < 50 % (17).

Enzalutamida y TSA

La enzalutamida es un antagonista de segunda generación del receptor androgénico (RA) que, a diferencia de los de primera generación, es capaz de inhibir varios puntos claves: la unión del andrógeno al RA, la translocación nuclear del RA activado y, por tanto, la unión del RA activado con el ADN, que finalmente es quien induce la proliferación celular (23).

El beneficio del tratamiento con enzalutamida quedó demostrado con los estudios fase III ARCHES (24-26) y ENZAMET (27-28). El estudio ARCHES, aleatorizado, doble ciego comparado con placebo, evaluaba la eficacia y seguridad de la enzalutamida (160 mg una vez al día) en combinación con TSA frente a placebo más TSA en pacientes con CPHSm. Permitía la inclusión de pacientes con CPHSm tanto *de novo* como metacrónicos. La estratificación se hizo en función del volumen de enfermedad de acuerdo con los criterios CHAARTED y de si habían recibido docetaxel previo o no. Se aleatorizaron un total de 1150 pacientes. Aproximadamente el 36 % de los pacientes tenían enfermedad de bajo volumen, un 25 % había recibido tratamiento local previo y un 18 % había recibido previamente docetaxel. El objetivo primario era la SLPr, y la SG uno de sus objetivos secundarios. En el primer análisis de los datos consiguió una HR de 0,39 para su objetivo primario (0,3-0,5, $p < 0,0001$), beneficio que se mantuvo para todos los subgrupos. En el análisis final, consiguió mostrar beneficio también para la SG, con una HR de 0,66 (0,53-0,81; $p = 0,0001$), manteniéndose el beneficio para la SLPr con una HR de 0,63 (IC 95 %: 0,52-0,76) (26). Se reportaron eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 en el 24,3 % de los pacientes que recibieron enzalutamida + TSA frente al 25,6 % que recibieron placebo + TSA. Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron (brazo experimental vs. brazo control): sofocos (27 % vs. 22 %), astenia (19,6 % vs. 15,3 %), artralgias (12,2 % vs. 10,6 %), hipertensión (8 % vs. 5,6 %), aumento de peso (6,1 % vs. 7,7 %), náuseas (6,5 % vs. 5,1 %), dolor musculoesquelético (6,3 % vs. 4 %) y mareo (5,1 % vs. 3,5 %). En cuanto a los EA de especial interés, se describieron con más frecuencia en el brazo de enzalutamida el deterioro cognitivo (4,5 % vs. 2,1 %), caídas (3,7 % vs. 2,6 %) y fracturas (6,5 % vs. 4,2 %). Hubo la misma incidencia de convulsiones en ambos brazos (0,3 %). No hubo ninguna muerte calificada como relacionada con enzalutamida.

El estudio abierto, aleatorizado de ENZAMET, evaluaba también la eficacia de enzalutamida (160 mg diarios) junto con TSA en 1125 pacientes con CPHSm, frente a TSA combinado con un antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida, nilutamida o flutamida). Tenía como objetivo primario la SG, y como objetivos secundarios la SLP según los

valores de PSA, la SLP clínica y la seguridad. Se permitía igual que en el ARCHES la administración previa de docetaxel y la inclusión de pacientes con enfermedad *de novo* o metacrónica. Los pacientes fueron estratificados igualmente por el volumen de enfermedad y el haber recibido previamente docetaxel o no, entre otros. Aproximadamente un 45 % de los pacientes había recibido docetaxel concomitante, un 40 % eran metacrónicos, y alrededor de un 50 % tenían enfermedad de bajo volumen (27). Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, el beneficio obtenido en el primer análisis de datos para la SG se mantuvo, con una HR de 0,70 (0,58-0,84, $p < 0,0001$), con una supervivencia a 5 años del 57 % en el brazo control frente al 67 % en el brazo experimental. Este beneficio se mantuvo en todos los subgrupos pronósticos predefinidos, incluido el subgrupo que utilizaba docetaxel concurrente. Cumplió también sus objetivos secundarios, con una SLP por PSA de 22 meses en el brazo control frente a 68 meses en el brazo de enzalutamida (HR 0,44, 0,38-0,52), así como de SLP clínica, con 25 meses frente a 81 meses para el brazo experimental (HR 0,45, 0,39-0,53) (27).

En cuanto a los efectos secundarios, los más frecuentes de grado 1-2 fueron (grupo control vs. brazo de enzalutamida): astenia (67 % vs. 79 %), alteraciones musculoesqueléticas (43 % vs. 45 %), sofocos (64 % vs. 69 %), hipertensión (10 % vs. 16 %), caídas (4 % vs. 14 % para enzalutamida), con más fracturas en el brazo de enzalutamida (2 % vs. 4 %). En cuanto a los EA de grado 3-4 presentados fueron: neutropenia febril relacionada con el docetaxel concurrente (6 % tanto en el grupo control como en el brazo experimental), astenia (1 % vs. 6 % para enzalutamida), hipertensión (6 % vs. 10 % para enzalutamida). Las convulsiones fueron más frecuentes en el grupo de enzalutamida (7 pacientes frente a 0 en el brazo control). No hubo ninguna muerte calificada como relacionada con enzalutamida. Un 17 % precisaron reducción de dosis de enzalutamida. Los pacientes con antecedentes de convulsiones o alguna condición médica que predispusiera a sufrirlas fueron excluidos del ensayo, así como antecedentes de accidente cerebrovascular transitorio en los últimos 12 meses y enfermedad cardiovascular significativa, no controlada, en los últimos 3 meses (28).

Apalutamida y TSA

Apalutamida es otro antagonista del RA de segunda generación. Es un inhibidor selectivo del RA que se une directamente al dominio de unión de ligando del RA. Apalutamida evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión al ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del receptor androgénico (29). Ha sido autorizada para el tratamiento del CPHSm en

combinación con TSA. El ensayo TITAN (30) es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, que comparaba el tratamiento de apalutamida (240 mg diarios) combinada con TSA frente a TSA con placebo. Como criterios de inclusión, los pacientes tenían que presentar al menos una lesión ósea metastásica, definida por gammagrafía ósea, y para los que solo tuvieran una metástasis ósea, esta debía ser confirmada mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética. Se permitía enfermedad tanto de alto como de bajo volumen (estos últimos representaban el 37 % de la población de ensayo) de acuerdo con los criterios CHAARTED, permitía también que hubieran recibido docetaxel previo (11 %) e iniciado TSA para la enfermedad hormonosensible dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento. Se permitían también pacientes metastásicos metacrónicos, pero que hubieran completado el tratamiento radical hace ≥ 1 año (26 %). La estratificación tuvo en cuenta tanto el Gleason ≤ 7 o > 7 y la administración de docetaxel previo. Los objetivos primarios del estudio fueron tanto la SG como la SLPr. En el primer corte de datos se consiguió demostrar un beneficio en la SLPr con una HR de 0,48 a favor de apalutamida (HR 0,48: 0,39-0,6), con una HR para la SG en el análisis final de 0,65 (0,53-0,79), sin tener en cuenta el crossover (31). El beneficio de apalutamida en SLPr fue consistente en todos los subgrupos analizados incluido el uso previo de docetaxel y tanto en enfermedad de bajo (HR 0,36: 0,22-0,57) como de alto volumen (HR 0,53: 0,41-0,67). No se encontraron tampoco diferencias significativas en cuanto a la SG de acuerdo con el volumen de enfermedad, favoreciendo tanto en el alto como en el bajo volumen el tratamiento con apalutamida.

En cuanto a EA, los más comunes fueron astenia (26 %), erupción cutánea (26 % de cualquier grado y 6 % de grado 3 o 4), hipertensión (22 %), sofocos (18 %), artralgias (17 %), diarrea (16 %), caídas (13 %) y disminución de peso (13 %). Otros EA importantes incluyeron fracturas (11 %) e hipotiroidismo (8 %). No se describió ninguna muerte relacionada con el tratamiento (31).

Conclusiones en la enfermedad hormonosensible

En conjunto podemos concluir que el añadir abiraterona y antiandrógenos de segunda generación a la TSA mejora los datos de supervivencia sin encontrar diferencias claras entre los subgrupos (32). Sin embargo, puesto que el estudio LATITUDE incluyó solo pacientes *de novo* de alto riesgo, la indicación de abiraterona queda restringida a esta población, a pesar de haber demostrado en otros estudios, como se ha mencionado previamente, beneficio también para la población de bajo riesgo (1,21). En cuanto a los estudios de enzalutamida y apalutamida, aunque es cierto que la mayoría de los pacientes incluidos eran metastási-

cos *de novo*, y por lo tanto la mayor evidencia la tenemos para esta población, estos estudios fase III también permitirían pacientes metacrónicos, y en el análisis de subgrupos el beneficio para esta población era consistente con el resto, por lo que deben considerarse igualmente como una opción válida en este escenario (33). De este modo, tal y como recogen las guías, apalutamida y enzalutamida son opciones válidas para el tratamiento de la enfermedad hormonosensible independientemente del volumen tumoral y de ser una enfermedad *de novo* o metacrónica (32,34,35) (Tabla I).

CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO

Como ya se ha definido en otro apartado anterior, el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) hace referencia a la progresión bioquímica del PSA o a la progresión radiológica de la enfermedad, manteniendo las cifras de testosterona en rango de castración (< 50 ng/dl). Los estudios clásicos definían la progresión radiológica con las técnicas convencionales de imagen (TC, gammagrafía). Sin embargo, como ya se ha comentado, las nuevas técnicas de imagen con mayor sensibilidad para detectar la enfermedad metastásica, aun con cifras bajas de PSA, son capaces de detectar antes la progresión radiológica. Sin embargo, actualmente se sigue sin saber qué valor y qué implicaciones clínicas y terapéuticas tiene el detectar precozmente esas metástasis no visibles con las técnicas convencionales, y sigue siendo tema de debate en los diferentes grupos de investigación. Por lo tanto, habrá que individualizar cada situación clínica.

En este apartado haremos referencia al tratamiento hormonal del CPRC metastásico (CPRCm), haciendo una división ficticia entre el escenario de agentes hormonales administrados como primera línea de CPRCm, previo a docetaxel, y en segunda línea, tras docetaxel. En este escenario de CPRCm, a pesar de los avances en los últimos años, las opciones terapéuticas siguen siendo limitadas en la práctica clínica real, donde se mantienen prácticamente las mismas medianas de SG que hace 7 años. Según datos de Estados Unidos, los pacientes con CPRCm tratados en primera línea en ensayos clínicos tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente 3 años; sin embargo, en la práctica clínica real, la mediana de supervivencia no alcanza los 2 años, con solo un 50 % de los pacientes que llegan a recibir una segunda línea de tratamiento para CPRCm. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad médica no cubierta de mejorar las opciones de tratamiento y resultados en esta población (36).

Tabla I. Resumen de ensayos fase III sobre agentes hormonales en CPHSm

	LATITUDE Abiraterona	STAMPEDE Abiraterona	ENZAMET Enzalutamida	TITAN Apalutamida
Pacientes incluidos	CPHSm <i>de novo</i>	CPHSm, localmente avanzado, alto riesgo	CPHSm	CPHSm
Objetivo primario	SG/SLPR	SG	SG	SG/SLPR
Metastásicos (M1)	100 %	52 %	100 %	100 %
Metastásicos <i>de novo</i>	100 %	96 % en M1	58 %	82 %
Alto volumen	82 %	55 % en M1	52 %	62 %
Mediana de seguimiento	52 m	40 m	34 m	23 m
OS	HR 0,66	HR 0,61	HR 0,67	HR 0,67
Alto volumen	HR 0,62 (0,52-0,74)	HR 0,60 (0,46-0,78)	HR 0,80 (0,59-1,07)	HR 0,68 (0,59-1,07)
Bajo volumen	HR 0,72 (0,47-1,10)	HR 0,64 (0,42-0,97)	HR 0,43 (0,26-0,72)	HR 0,67 (0,34-1,32)

*Adaptado de presentación de E. Gallardo en SEOM 2020.
OS: supervivencia global; m: meses.

Abiraterona y TSA para CPRCm

El ensayo que consiguió la aprobación de Abiraterona en este escenario de CPRCm fue el ensayo fase III COU-AA-301 en 2011 (37), donde 1195 pacientes que habían progresado a docetaxel administrado como primera línea de tratamiento para CPRCm fueron aleatorizados a recibir abiraterona con prednisona o placebo con prednisona. El objetivo primario del estudio quedó demostrado al conseguir un beneficio significativo en la SG con una mediana de 14,8 vs. 10,9 meses a favor del brazo de abiraterona (HR 0,65, $p < 0,001$). También consiguió demostrar beneficio para el brazo de abiraterona en el resto de objetivos secundarios (tasa de respuesta por PSA, tiempo hasta progresión de PSA, o SLP). Al igual que en la enfermedad hormonossensible, los EA presentados están relacionados en gran medida con el efecto mineralcorticoide, con el desarrollo de hipertensión arterial (10 %, y son de grado 3-4, el 1 %), hipopotasemia (17 %, de grado 3-4 3 %), y retención hídrica (33 %, de grado 3-4 el 2 %). La aparición de eventos cardiacos, fundamentalmente fibrilación auricular, fueron numéricamente más frecuentes en el brazo de abiraterona, pero no significativamente diferentes de lo observado en el brazo placebo.

Un año después del COU-AA-301, se publicaron los resultados del ensayo fase III COU-AA-302 (38), donde se incluían pacientes CPRCm que no hubieran recibido tratamiento de quimioterapia, con escasa carga sintomática. Se incluyeron un total de 1088 pacientes, los cuales fueron igualmente aleatorizados a recibir abiraterona con predni-

sona o placebo con prednisona, consiguiendo demostrar un beneficio tanto en SLPr (16,5 vs. 8,3 meses; HR 0,53, $p < 0,001$) como en SG a favor del brazo con abiraterona (34,7 vs. 30,3 meses, HR 0,81, $p = 0,0033$). Las toxicidades fueron similares a las presentadas en el escenario posquimioterapia, sin evidenciar una mayor frecuencia de las ya conocidas al tener una mayor exposición al fármaco. De esta manera, abiraterona-prednisona quedó establecida como una opción estándar de tratamiento para pacientes CPRCm, independientemente de si habían recibido o no quimioterapia previa.

Enzalutamida y TSA para CPRCm

El primer ensayo fase III en demostrar la eficacia de enzalutamida en CPRCm tras progresión a docetaxel fue el estudio AFFIRM (39) en 2012. El estudio incluyó un total de 119 pacientes que fueron aleatorizados a recibir enzalutamida o placebo, consiguiendo un beneficio significativo para su objetivo primario de SG para el brazo de enzalutamida (18,4 vs. 13,6 meses; HR 0,63, $p < 0,001$). Se demostró una superioridad también para el resto de objetivos secundarios en el brazo experimental, como la tasa de respuesta por PSA, el tiempo hasta progresión por PSA, o la SLPr. En cuanto a la seguridad, debemos destacar nuevamente la ya mencionada toxicidad neurológica, con la aparición de convulsiones (aunque con una incidencia < 1 %), y cierto aumento de astenia (34 % vs. 29 %), sofocos (20 % vs. 10 %) e hipertensión arterial (6 % vs. 3 %).

Posteriormente, en 2014 se publicaron los resultados del ensayo fase III PREVAIL (40), donde se evaluaba la eficacia de enzalutamida en el escenario previo a docetaxel. El estudio resultó ser positivo, con un beneficio en SLP a los 12 meses (65 % vs. 14 %; HR 0,19, $p < 0,001$) y en SG (32,4 vs. 30,2 meses; HR 0,7, $p < 0,001$). Igualmente, los RA más frecuentemente reportados fueron astenia, sofocos e hipertensión arterial, sin observarse un claro aumento de convulsiones en el brazo tratado con enzalutamida. De esta manera, enzalutamida también consiguió posicionarse como un tratamiento hormonal estándar en pacientes con CPRCm, independientemente de si los pacientes habían recibido quimioterapia previamente con docetaxel o no.

Secuenciación de agentes hormonales

La secuenciación de agentes hormonales debe desaconsejarse en términos generales. La evidencia disponible con ensayos fase II para el uso secuencial de abiraterona y enzalutamida muestra que es una maniobra de escaso rendimiento terapéutico, que se asocia con pobres respuestas por PSA y a una escasa SLP (41). Estos mismos datos se corroboran en el estudio fase III CARD, que aleatorizaba a pacientes CPRCm que hubieran recibido abiraterona o enzalutamida y docetaxel a recibir el otro agente hormonal no utilizado previamente, o cabazitaxel. Las tasas de SG, SLP, respuesta por PSA y control del dolor fueron superiores en el brazo de cabazitaxel, demostrando nuevamente la futilidad de la secuenciación hormonal (42).

Conclusiones en la enfermedad resistente a castración

Los estudios comentados previamente nos confirman que el término utilizado clásicamente de cáncer de próstata "hormonorresistente" no se corresponden con la realidad, pues en esta fase de la enfermedad el tratamiento hormonal sigue teniendo un papel muy relevante. Sin embargo, el uso de estos agentes en fases más precoces de la enfermedad, y la escasa eficacia de la secuenciación de estos tratamientos, hace que actualmente, y probablemente aún más en el futuro, su empleo en CPRCm sea cada vez más reducido, y ganen protagonismo otras alternativas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maiorano BA, De Giorgi U, Roviello G, et al. Addition of androgen receptor targeted agents to androgen deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022;7(5):100575. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100575

2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/imagenes/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E701-7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11504.x
4. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen signaling in prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7:1-18. DOI: 10.1101/cshperspect.a030452
5. Arafa A, Jain A, Skrobaneck P, et al. The impact of F-18 PSMA PET imaging on clinical decision-making in prostate cancer across disease states. *Prostate* 2023;83(9):863-70. DOI: 10.1002/pros.24527
6. Sonni I, Eiber M, Fendler WP, et al. Management of prostate cancer patients in various clinical settings: A prospective single-center study. *J Nucl Med* 2020;61(8):1153-60 (2020) DOI: 10.2967/jnumed.119.237602
7. Turpin A, Girard E, Baillet C, et al. Imaging for metastasis in prostate cancer: A review of the literature. *Front Oncol* 2020;31:10:55. DOI: 10.3389/fonc.2020.00055
8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
9. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018;78(12):889-95. DOI: 10.1002/pros.23645
10. Spratt DE, Shore N, Sartor O, et al. Treating the patient and not just the cancer: therapeutic burden in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24:647-61. DOI: 10.1038/s41391-021-00328-1
11. Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel. *J Clin Oncol* 2018;36(4):376-82. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3921
12. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-90. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4246
13. Matsubara N, Chi KN, Özgüroglu M, et al. Correlation of prostate-specific antigen kinetics with overall survival and radiological progression-free survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with abiraterone acetate plus prednisone or placebos added to androgen deprivation. *Eur Urol* 2020;77:494-500. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.11.021
14. Davey P, Kirby MG. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. *World J Urol* 2021;39:307-15. DOI: 10.1007/s00345-020-03433-3
15. Shore ND, Saad F, Cookson M, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187-96. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325
16. Mottet N, De Santis M, Briers E, et al. Updated guidelines for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Abiraterone acetate combined with castration is another standard. *Eur Urol* 2018;73(3):316-21. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.029
17. Ficha técnica de Zytiga® (abiraterona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111714003/FT_111714003.pdf (Acceso noviembre 2023).
18. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
19. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):686-700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
20. James ND, Jono JS, Speras MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900

21. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in "high-" and "low-risk" metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76:719-28.
22. Rydzewska LHM, Burden S, Vale CL, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;84:88-101. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.003
23. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324(5928):787-90. DOI: 10.1126/science.1168175. DOI: 10.1126/science.1168175
24. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, et al. LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Ann Oncol* 2021;32:S1300-S1301. DOI: <https://doi.org/10.1016/jannonc.202108.2101>
25. Armstrong AJ, Szmilewitz RZ, Petrylak DP, et al. Archives: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974-86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
26. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(15):1616-23.
27. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121-31. DOI: 10.1200/JCO.2019.00193
28. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:323-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3
29. Ficha técnica de Erleada® (apalutamida). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2023].
30. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
31. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2294-2303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488
32. Harada K, Shiota M, Minato A, et al. Treatment strategies for metastatic castration-sensitive prostate cancer: From "all-comers" to "personalized" approach. *Onco Targets Ther* 2021;14:2967-74. DOI: 10.2147/OTTS.306345
33. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Overall survival of men with metachronous metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide and androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2021;80(3):275-95. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.016
34. Wang L, Paller CJ, Hong H, et al. Comparison of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(3):412-20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6973
35. Kessel A, Kohli M, Swami U. Current management of metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2021;28:100384.
36. Freedland SJ, Davis M, Epstein AJ, et al. Real-world treatment patterns and overall survival among men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the US Medicare population. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;1-7. DOI: 10.1038/s41391-023-00725-8
37. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;266(21):1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
38. 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. (2013). DOI: 10.1056/NEJMx130004
39. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
40. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
41. Lorente D, Mateo J, Pérez-López R, et al. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2015;16:e279-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70033-1
42. De Wit R, de Bono JS, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2506-18.

Líneas de investigación clínica en el tratamiento del cáncer de próstata

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

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

Palabras clave:

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

Resumen

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

Abstract

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

Keywords:

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00051

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

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

AVANCES EN EL TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

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

Tratamiento perioperatorio del cáncer de próstata no metastásico

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

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

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

Recidiva bioquímica de alto riesgo tras tratamiento radical

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

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

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

Cáncer de próstata hormono-sensible metastásico

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

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

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

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

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

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

Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico

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

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

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

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

Modificaciones estructurales del RA

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

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

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

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

Complejos coreguladores

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

Regulación postranscripcional

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

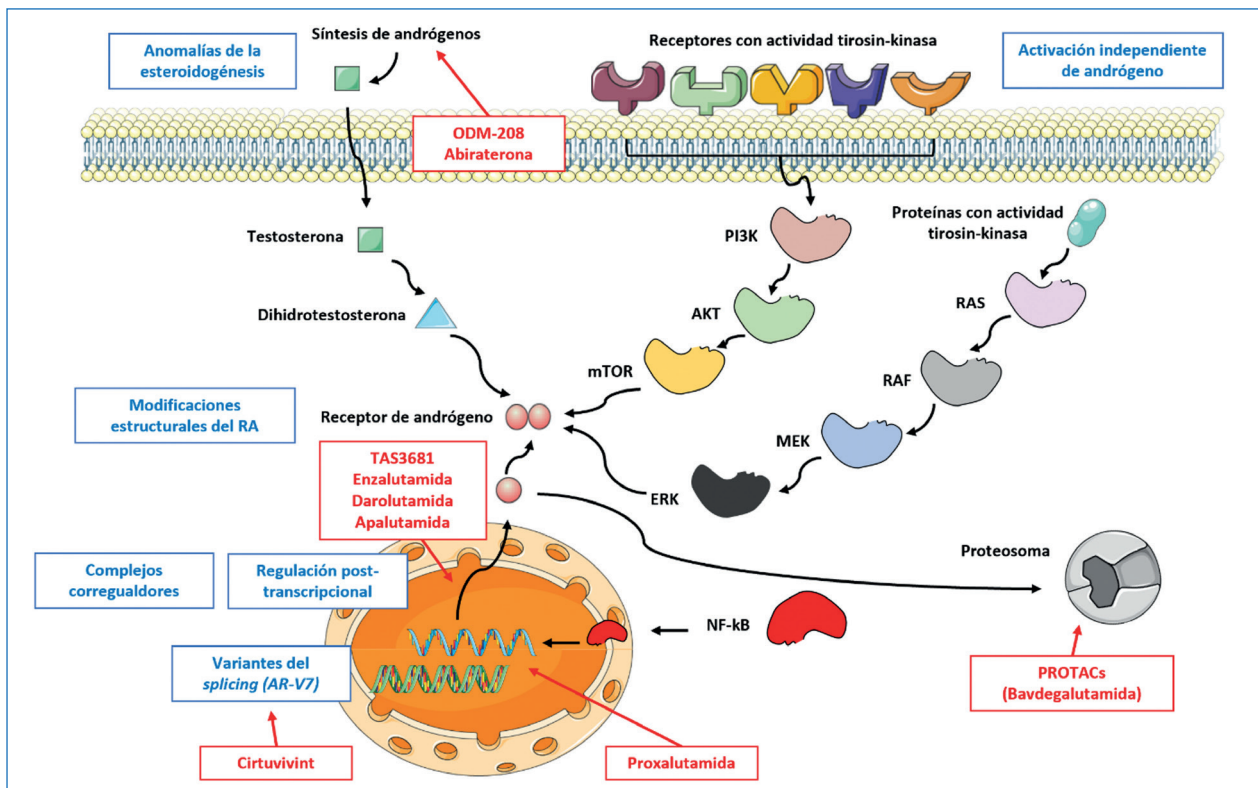


Fig. 1. Mecanismos de resistencia a andrógenos y dianas de ISRA de segunda generación y nuevas terapias hormonales.

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

Anomalías de la esteroidogénesis

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

Activación independiente de andrógeno

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

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

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

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

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

TAS3681

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

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

ODM-208 (MK5684)

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

Proxalutamida (GT0918)

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

Cirtuvivint (SM08502)

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

Masofaniten (EPI-7386)

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

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

Proteolysis-Targeting Chimeras (PROTAC)

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

Terapia androgénica bipolar (TAB)

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

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON RADIOLIGANDOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

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

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

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

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

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

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

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

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

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

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

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

Inhibidores de *checkpoint* en monoterapia

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

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

Inhibidores de *checkpoint* en combinación

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

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

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

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

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

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

Quimioterapia e inhibidores de *checkpoint*

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

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

Radionúclidos e inhibidores de *checkpoint*

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

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

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

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

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

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

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

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

Vacunas

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

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

Otras líneas de investigación

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

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

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

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

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

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

Perfil genómico del cáncer de próstata

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Intervención sobre el ciclo celular: inhibidores de CDK4/6

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

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

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

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

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

Alteraciones epigenéticas

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

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

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

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

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

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

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

(Continúa en página siguiente)

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

	Intervención	Ensayo clínico	Fase	Enfermedad
Inmunoterapia	Cabozantinib + atezolizumab vs. terapia hormonal secuencial	CONTACT-02 (NCT04446117)	III	CPRCm
	ADX531-142 + pembrolizumab vs. ADX531-142	KEYNOTE-046 (NCT02325557)	I/II	CPRCm
Terapia dirigida	Olaparib + acetato de abiraterona vs. placebo + acetato de abiraterona	PROpel (NCT03732820)	III	1ª línea en CPRCm
	Rucaparib vs. acetato de abiraterona o enzalutamida o docetaxel	TRITON3 (NCT02975934)	III	CPRCm con deficiencia de HRR
	Talazoparib + enzalutamida vs. enzalutamida	TALAPRO-2 (NCT03395197)	III	CPRCm
	Niraparib + AAP vs. AAP	AMPLITUDE (NCT04497844)	III	CPHSm con deficiencia de HRR
	Abemaciclib + AAP vs. AAP	CYCLONE 2 (NCT03706365)	II/III	CPRCm
	Ribociclib + enzalutamida vs. enzalutamida	NCT02555189	Ib/II	CPRCm no pretratado con quimioterapia RB-positivo
	Capivasertib + docetaxel vs. placebo + docetaxel	CAPItello-280 (NCT05348577)	III	CPRCm pretratados con ISRA
	Capivasertib + acetato de abiraterona vs. placebo + acetato de abiraterona	CAPItello-281 (NCT04493853)	III	CPHSm con deficiencia en PTEN detectada por IHQ
	Ipatasertib + AAP vs. placebo + AAP	IPATential150 (NCT03072238)	III	CPRCm
	Talazoparib + enzalutamida vs. enzalutamida	TALAPRO-3 (NCT04821622)	III	CPHSm con deficiencia de HRR

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

CONCLUSIONES

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

- and prednisone in patients (pts) with abiraterone acetate (abi) or enzalutamide (enza)-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 cohort B efficacy, safety and, biomarker results. *JCO* 2020;38(Suppl 15):5550-5550. DOI: 10.1200/JCO2020.38.15_suppl.5550
34. Petrylak DP, Ratta R, Matsubara N, Korbenfeld EP, Gafanov R, Mourey L, et al. Pembrolizumab plus docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Randomized, double-blind, phase 3 KEYNOTE-921 study. *JCO* 2023;41(Suppl 6):19-19. DOI: 10.1200/JCO2023.416_suppl.19
 35. Corn PG, Heath EI, Zurita A, Ramesh N, Xiao L, Sei E, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: A randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1432-43
 36. Aggarwal R, Starzinski S, Kouchkovsky I de, Koshkin V, Bose R, Chou J, et al. Single-dose 177Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(11):1266-76
 37. Sandhu SK, Joshua AM, Emmett L, Spain L, Horvath LG, Crumbaker M, et al. 577O PRINCE: Interim analysis of the phase Ib study of 177Lu-PSMA-617 in combination with pembrolizumab for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 2021;32:S626-7. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1090
 38. Karzai F, Vander Weele D, Madan RA, Owens H, Cordes LM, Hankin A, et al. Activity of durvalumab plus olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer in men with and without DNA damage repair mutations. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):141
 39. Antonarakis ES, Park SH, Goh JC, Shin SJ, Lee JL, Mehra N, et al. Pembrolizumab plus olaparib for patients with previously treated and biomarker-unselected metastatic castration-resistant prostate cancer: The randomized, open-label, Phase III KEYLYNK-010 Trial. *JCO* 2023;41(22):3839-50
 40. Agarwal N, McGregor B, Maughan BL, Dorff TB, Kelly W, Fang B, et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results from an expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial (COSMIC-021). *Lancet Oncol* 2022;23(7):899-909
 41. Agarwal N, Azad A, Carles J, Chowdhury S, McGregor B, Merseburger AS, et al. A phase III, randomized, open-label study (CONTACT-02) of cabozantinib plus atezolizumab versus second novel hormone therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2022;18(10):1185-98
 42. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N England J Med* 2010;363(5):411-22
 43. Madan RA, Mohebtash M, Arlen PM, Vergati M, Rauckhorst M, Steinberg SM, et al. Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):501-8
 44. Stein MN, Fong L, Mega AE, Lam ET, Heyburn JW, Gutierrez AA, et al. KEYNOTE-046 (Part B): Effects of ADXS-PSA in combination with pembrolizumab on survival in metastatic, castration-resistant prostate cancer patients with or without prior exposure to docetaxel. *JCO* 2020;38(Suppl 6):126-126. DOI: 10.1200/JCO2020.386_suppl.126
 45. Hummel HD, Kufer P, Grüllich C, Seggewiss-Bernhardt R, Deschler-Baier B, Chatterjee M, et al. Pasotuzumab, a BiTE® immune therapy for castration-resistant prostate cancer: Phase I, dose-escalation study findings. *Immunotherapy* 2021;13(2):125-41
 46. Tran B, Horvath L, Dorff T, Rettig M, Lolkema MP, Machiels JP, et al. 609O Results from a phase I study of AMG 160, a half-life extended (HLE), PSMA-targeted, bispecific T-cell engager (BiTE®) immune therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 2020;31:S507. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.869
 47. He Y, Xu W, Xiao YT, Huang H, Gu D, Ren S. Targeting signaling pathways in prostate cancer: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):198
 48. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2022;40(11):1231-58
 49. Fraser M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, Heisler LE, Livingstone J, Huang V, et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature* 2017;541(7637):359-64
 50. Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS, et al. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):51
 51. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091-102
 52. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10398):291-303
 53. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 2023;34(9):772-82
 54. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): Final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094-108
 55. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2023;388(8):719-32
 56. Mei L, Zhang J, He K, Zhang J. Ataxia telangiectasia and Rad3-related inhibitors and cancer therapy: where we stand. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):43
 57. Abel ML, Takahashi N, Peer C, Redon CE, Nichols S, Vilimas R, et al. Targeting replication stress and chemotherapy resistance with a combination of sacituzumab govitecan and berzosertib: A Phase I Clinical Trial. *Clin Cancer Res* 2023;29(18):3603-11
 58. Sandhu S, Joshua AM, Emmett L, Crumbaker M, Bressel M, Huynh R, et al. LuPARP: Phase 1 trial of 177Lu-PSMA-617 and olaparib in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *JCO* 2023;41(Suppl 6):5005-5005. DOI: 10.1200/JCO2023.41.16_suppl.5005
 59. Guney Eskiler G, Deveci Ozkan A, Hacıefendi A, Bilir C. Mechanisms of abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, induced apoptotic cell death in prostate cancer cells in vitro. *Transl Oncol* 2022;15(1):101243
 60. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, Sandhu S, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10295):131-42

Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata

Pablo Maroto Rey, Freya Bosma Ainaud, Georgia Anguera Palacios

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Resumen

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia en varones en el mundo, y la quinta causa de muerte por cáncer. En la última década la aprobación de nuevos tratamientos en la fase hormonosensible ha cambiado totalmente el tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, y a pesar de la prolongación en supervivencia que se ha conseguido, el cáncer de próstata metastásico sigue siendo una enfermedad incurable. Por otra parte, una consecuencia de la incorporación de nuevos tratamientos a la fase hormonosensible es la falta de terapias que no muestren resistencia cruzada para la fase refractaria a castración. A pesar de que el cáncer de próstata es, *a priori*, un tumor atractivo para un tratamiento con inmunoterapia ya que expresa múltiples antígenos, el microambiente del cáncer de próstata es relativamente inmunosupresor y podría ser la causa de los múltiples fracasos con diferentes agentes inmunoterápicos. Hasta la fecha, solo el sipuleucel-T en pacientes no seleccionados ha mostrado actividad clínica, si bien su coste, complejidad y algunas dudas en el diseño de los ensayos han impedido su uso generalizado. En la actualidad, solo aquellos pacientes con cáncer de próstata con inestabilidad de microsatélites se benefician de un tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitarios. En el texto se resumen los ensayos más importantes y potenciales vías para aumentar la eficacia de la inmunoterapia.

Palabras clave:

Cáncer próstata.
Inmunoterapia.
Tratamiento.

Abstract

Prostate cancer is the second most common malignant neoplasm in men worldwide and the fifth cause of cancer-related death. Multiple new agents have been approved for metastatic hormone sensitive prostate cancer over the last decade, making prostate cancer castrate resistant state more difficult to treat. Furthermore, metastatic prostate cancer it is still an incurable disease; as a result, new strategies to improve cancer control are needed and agents targeting the immune system have shown encouraging results in many tumor types. Despite being attractive for immunotherapies due to the expression of various tumor associated antigens, the microenvironment in prostate cancer is relatively immunosuppressive and may be responsible for the failures of various agents targeting the immune system. To date, sipuleucel-T is the only immunotherapy that has shown significant clinical efficacy in non-selected patients with metastatic castrate resistant prostate cancer, although the high cost and potential trial flaws have precluded its widespread incorporation into clinical practice. Up to now, a special subgroup of patients with prostate cancer with high PD-L1 tumor expression, CDK12 mutations, tumors with microsatellite instability and mismatch repair-deficient have recently demonstrated excellent responses to immune checkpoint inhibitors and/or their combinations with other agents. We have reviewed the immune therapy trials in prostate cancer and highlight important considerations for the next generation of clinical trials.

Keywords:

Immunotherapy.
Prostate cancer.
Review.

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

Maroto Rey P, Bosma Ainaud F, Anguera Palacios G. Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(6):326-330

DOI: 10.20960/revcancer.00048

Correspondencia:

Pablo Maroto Rey, Servicio de Oncología
Médica. Hospital Sant Pau. C. de Sant Quintí,
89 08025 Barcelona
e-mail: jmaroto@santpau.cat

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en varones y la quinta causa de muerte por cáncer, lo que representa el 6,6 % de las muertes en varones (1). Aunque la mayoría de los pacientes se diagnostican en fases precoces, el 40 % de los pacientes que fallecen por cáncer de próstata han debutado con metástasis, subgrupo que presenta un pronóstico especialmente malo (2).

El tratamiento sistémico del cáncer de próstata ha experimentado un cambio sustancial, pasando de una estrategia de secuenciación a una estrategia de uso concomitante de diferentes fármacos en dobletes o tripletes en la fase hormonossensible, lo que ha conllevado una mejora en supervivencia, y un retraso en la aparición de la fase resistente a castración, si bien, como consecuencia, la fase resistente a castración es más corta y disponemos de un menor número de opciones terapéuticas (3). A pesar de la mejora en supervivencia, el cáncer de próstata sigue siendo letal en su fase metastásica.

MICROAMBIENTE EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El microambiente del cáncer de próstata es predominantemente inmunosupresor. Entre otros factores, la actividad de las células *natural killer* (NK) en el lecho prostático muestran una baja actividad citolítica (4), hay una alta secreción de TGF-beta por el tejido prostático, que tiene una actividad inhibitoria de las funciones linfocitarias y de las células NK, e incrementa el reclutamiento de células T reguladoras y linfocitos que disminuyen la actividad antitumoral (5). Los niveles de TGF-beta se asocian con un peor pronóstico: Gleason altos, estadios patológicos más avanzados y en pacientes metastásicos con una mayor carga tumoral.

El microambiente, sin embargo, es dinámico, y cambia a lo largo del tiempo y como consecuencia de los tratamientos. El tratamiento de deprivación androgénica incrementa la infiltración por linfocitos (TIL) (6), y los tumores resistentes a enzalutamida presentan elevados niveles de expresión de PD-L1 y PD-L2 (7).

INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es un tumor *a priori* atractivo para un tratamiento con inmunoterapia. Con tratamientos poco tóxicos hormonales pueden conseguirse controles prolongados de enfermedad; además, muchos tumores

tienen ya, de por sí, una cinética de crecimiento lenta, lo que permitiría dar el tiempo suficiente para la activación del sistema inmune. Por otra parte, el cáncer de próstata expresa antígenos asociados de tumores que, aunque no de expresión exclusiva en el tumor, son bastante específicos, como el PSA, el PSMA, la fosfatasa ácida prostática, PSCA, MUC-1, AKAP4 y MAGE4, entre otros (8).

Vacunas

Vacunas autólogas

Sipuleucel-T es la única inmunoterapia aprobada en el tratamiento del cáncer de próstata para pacientes no seleccionados por la FDA, sin aprobación de la EMA. Sipuleucel-T es una vacuna autóloga individualizada a partir de células dendríticas recogidas por leucoaféresis e incubadas con factores de crecimiento y fosfatasa alcalina prostática. Tras un período de 36-44 horas, las células dendríticas ya primadas son reinfundidas en el paciente para generar linfocitos CD4+ y CD8+ específicos contra PAP. En el ensayo IMPACT fueron aleatorizados 512 pacientes con cáncer de próstata resistente a castración y se demostró una mejora en 4,1 meses de mediana de supervivencia y una reducción del 22 % del riesgo de muerte. No hubo diferencias en el tiempo a progresión, algo coherente con otros ensayos realizados con inmunoterapia (9). Además de ser un ensayo realizado antes de la aprobación de los nuevos tratamientos dirigidos contra el RA, el ensayo IMPACT recibió múltiples críticas, entre otras que la rama control tuvo que padecer una leucoaféresis-placebo que podría haber disminuido la supervivencia en una población añosa, al no estar exento de efectos secundarios. Como dato positivo, los pacientes tratados en IMPACT que mostraban un título de anticuerpos más alto lograron una mayor supervivencia.

Vacunas heterólogas

Diversos intentos de desarrollar vacunas heterólogas han concluido con resultados negativos. GVAX es una vacuna compuesta de células de líneas de cáncer de próstata tanto hormonossensible como resistente a castración, transducidas con un retrovirus genéticamente modificado para transportar GM-CSF con el objetivo de facilitar la activación de células presentadoras de antígenos. Dos ensayos fase III (VITAL-1 y VITAL-2) fueron negativos en el contexto de enfermedad resistente a castración (10,11).

Vacunas basadas en vectores

Dentro de este grupo se encuentran las vacunas basadas en ADN, vacunas basadas en vectores virales y vacunas

con péptidos personalizadas. De todas ellas, la que tuvo un desarrollo más extenso fue PROSTVAC-VF, una vacuna basada en un virus de la viruela cuya diana es PSA. En estudios preliminares sugerían prolongar el tiempo de doblaje de PSA, pero los ensayos fase III no demostraron ningún beneficio en supervivencia respecto a placebo en pacientes con carcinoma de próstata metastásico resistente a castración (12).

INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL

Anti-CTLA-4

Los primeros estudios en carcinoma de próstata refractario a castración vinieron de la mano de ipilimumab, anticuerpo que bloquea CTLA-4, un inhibidor de la respuesta inmunitaria. Un ensayo de fase I mostró en 2 de 14 pacientes con cáncer de próstata refractario a castración reducciones de PSA superior al 50 % (13). Un segundo ensayo realizado con tremelimumab mostró también respuesta en 3 de 11 pacientes (14). Otro ensayo de fase III con 799 pacientes que habían progresado tras un tratamiento con docetaxel fueron aleatorizados a ipilimumab o placebo. No se objetivaron diferencias en supervivencia global y solo un beneficio muy modesto en supervivencia libre de progresión (4 vs. 3,1 meses), si bien la respuesta por PSA superior al 50 % fue numéricamente más frecuente en los pacientes tratados con ipilimumab. Un análisis *post-hoc* describió un grupo de pacientes con una mayor probabilidad de beneficiarse, aquellos con factores de buen pronóstico como hemoglobina por encima de 11 g/dl, fosfatasas alcalinas por debajo de 1,5 veces lo normal y no metástasis viscerales. Finalmente, cuando se analizó con un mayor seguimiento la probabilidad de estar vivo a 3 o 4 años, esta fue superior para el grupo de pacientes tratado con ipilimumab (a 3 años 15,3 vs. 7,9 %, a 4 años 10,1 % vs. 3,3 %) (15). Un segundo ensayo, sin embargo, que evaluaba el papel de ipilimumab en el contexto predocetaxel no objetivó diferencias en supervivencia global, con, nuevamente, un beneficio modesto en supervivencia libre de progresión (16).

Anti-PD1/PD-L1 y combinaciones

Anti-PD1/PD-L1 +/- docetaxel

Si bien desconocemos el valor pronóstico o predictivo de la expresión de PD-L1 en el cáncer de próstata, PD-L1 es detectable en el 29 % de los tumores (17). Pembrolizumab, un anticuerpo anti-PD1, mostró en el ensayo multicohorte KEYNOTE-199, realizado en 258 pacientes previamente tratados con docetaxel, una tasa de respuesta

del 5 %, con una mediana de supervivencia de 9,5 meses si los tumores expresaban PD-L1 o 7,9 meses si eran negativos (18). Un segundo estudio sobre pacientes PD-L1 positivos mostró una tasa de respuesta del 17,4 % con una supervivencia de 7,9 meses (19).

Los resultados negativos en monoterapia impulsaron la búsqueda de combinaciones, con quimioterapia y terapias dirigidas al receptor androgénico, especialmente enzalutamida. En el ensayo de fase Ib/II KEYNOTE-365 (NCT-02861573), pembrolizumab más docetaxel y prednisona demostraron una tasa de respuesta por PSA del 34 %, con una ORR del 23 %, un tiempo a progresión radiológica de 8,5 meses, y 20,2 meses de supervivencia global en pacientes que no habían estado expuestos a quimioterapia (20). Un ensayo de fase III está actualmente reclutando pacientes de docetaxel más pembrolizumab vs. una monoterapia con docetaxel (21).

Combinaciones de ARSI/PDL1/PD1

A pesar de cierta evidencia preclínica de un efecto sinérgico de una combinación de enzalutamida con anti-PD1/PD-L1, la combinación con enzalutamida de atezolizumab o pembrolizumab en diferentes ensayos no ha mostrado una mayor eficacia. En el ensayo IMbassador 250, atezolizumab en combinación con enzalutamida se comparó contra enzalutamida en 759 pacientes con carcinoma de próstata resistente a castración metastásico que habían progresado a abiraterona y docetaxel. El ensayo no alcanzó el objetivo de supervivencia global, aunque sugería que, en aquellos pacientes con elevada expresión de PD-L1 y niveles elevados de células CD8+, podría ser más activo (22). Recientemente se han comunicado también resultados negativos de un combo de enzalutamida y pembrolizumab (ESMO 2023), tanto en fase hormonossensible como resistente a castración (23,24).

Los resultados negativos hasta ahora con las monoterapias con anti-CTLA4 y anti-PD-L1 o en combinación con hormonoterapia han obligado a buscar alternativas. Cabozantinib es un fármaco que inhibe múltiples tirosina cinasas, entre otras MET y AXL, a través de lo cual puede aumentar la respuesta inmune de los inhibidores de los puntos de control. La combinación de fármacos inhibidores de tirosina cinasa con inhibidores de puntos de control se ha demostrado eficaz en otras neoplasias como el carcinoma renal (25). Cabozantinib inhibe AXL, lo que en modelos preclínicos facilita la infiltración por linfocitos T CD8+. La combinación de atezolizumab más cabozantinib, en un ensayo de fase II ha proporcionado según resultados preliminares: un superior tiempo a pro-

gresión comparado con el brazo comparador con enzalutamida (26). Ensayos de fase I y II de combinación de pembrolizumab con vacunas como ADXS31-142 (una vacuna con una cepa atenuada de *Listeria monocytogenes* en la que se ha integrado una proteína fusionada de PSA y un inmunoestimulante) mostraban respuestas, algunas duraderas, si bien no se ha validado en ensayos de fase III (27).

Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos son una nueva familia de fármacos con capacidad para unirse a la vez a la diana, en cáncer de próstata PSMA y a las células T, generalmente CD3, activando las células T. AMG 212 mostró una alta tasa de respuestas bioquímicas en un ensayo de fase I en un tercio de los pacientes previamente tratados con quimioterapia y una terapia dirigida al receptor androgénico incluidos en un ensayo (28). Actualmente, AMG 212 ha sido modificado a AMG 160, con mayor vida media y una menor capacidad de inducir anticuerpos, y está siendo testado en diferentes ensayos (29). Hay otros potenciales blancos en estudio, como la molécula de adhesión relacionada con el antígeno carcinoma embrionario y la proteína DLL3 (30,31).

SITUACIONES ESPECIALES. CÁNCER DE PRÓSTATA CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES. MUTACIONES *CDK12*

Se puede detectar inestabilidad de microsatélites en un 5 % de los pacientes con cáncer de próstata. Pembrolizumab fue el primer fármaco aprobado por la FDA con la indicación específica de pacientes con inestabilidad de microsatélites, independiente del tipo tumoral (32). En un ensayo de fase II, 17 pacientes recibieron pembrolizumab, con 15 evaluables para respuesta bioquímica, de los cuales 8 (53 %) presentaron reducciones superiores al 50 % (CI 95 %: 1,87-NR mos), con una supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 64,1 % (CI 95 %: 33,7 %-83,4 %). De los pacientes que respondieron, 7 (87,5 %) seguían en remisión y en tratamiento más de 12 meses (rango 3-20 meses) (33).

Un 2-4 % de los cánceres de próstata presentan una pérdida bialélica de *CDK12*, que está asociada a un peor pronóstico. Los cánceres de próstata con mutación *CDK12* presentan una incidencia más elevada de mutaciones, fusiones de genes y neoantígenos, así como de infiltración por TILS (34). Varios estudios y casos de pacientes reportaron respuestas excepcionales con inhibidores de puntos de control (35,36).

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata presenta muchas características inmunosupresivas que lo definen como un tumor inmunológicamente frío. Sin embargo, la inmunoterapia continúa siendo un tratamiento prometedor, al menos para un subgrupo de pacientes. Para aquellos pacientes sin inestabilidad de microsatélites o mutaciones en *CDK12*, precisamos encontrar maneras diferentes a otras neoplasias para revertir el ambiente inmunosupresor y conseguir inducir una respuesta inmunitaria. Los BiTE y CART han mostrado resultados en pequeños ensayos de fase II, si bien, probablemente, el futuro pase por la identificación y comprensión de los mecanismos subyacentes en la resistencia del tumor a la manipulación inmunológica y en la modificación del microambiente inmunosupresor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30. DOI: 10.3322/caac.21332
2. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Prostate* 2018;12:889-95. DOI: 10.1002/pros.23645
3. James ND, de Bono JS, Spears M, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
4. Pasero C, Gravis G, Guerin M, et al. Inherent and tumor-driven immune tolerance in the prostate microenvironment impairs natural killer cell antitumor activity. *Cancer Res*. 2016;76:2153-65. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1965
5. Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, et al. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta. *Nat Rev Immunol* 2010;10:554-67. DOI: 10.1038/nri2808
6. Gannon PO, Poisson AQ, Delvoye N, et al. Characterization of the intra-prostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods* 2009; 48:9-17. DOI: 10.1016/j.jim.2009.06.004
7. Bishop JL, Sio, A, Angeles A, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6:234-42. DOI: 10.18632/oncotarget.2703
8. Westdorp H, Sköld AE, Snijer BA, et al. Immunotherapy for prostate cancer: lessons from responses to tumor-associated antigens. *Front Immunol* 2014;5:1-15.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294
10. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1099-105. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0597
11. Small E, Demkow T, Gerritsen W, et al. A Phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel vs docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration resistant prostate cancer. *Genitourinary Cancer Symposium*; 2009.
12. Stenzl A. Phase III trial of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2020;77:131-2. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.025
13. Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-re-

- fractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1810-5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2318
14. McNeel DG, Smith HA, Eickhoff JC, et al. Phase I trial of tremelimumab in combination with short-term androgen deprivation in patients with PSA-recurrent prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(7):1137-47. DOI: 10.1007/s00262-011-1193-1
 15. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-12. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5
 16. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:40-7. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1584
 17. Palicelli A, Bonacini M, Croci S, et al. What do we have to know about PD-L1 expression in prostate cancer? A systematic literature review. Part 1: focus on immunohistochemical results with discussion of pre-analytical and interpretation variables. *Cells* 2021;10:3165-87. DOI: 10.3390/cells10113165
 18. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38:395-405. DOI: 10.1200/JCO.19.01638
 19. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29:1807-13. DOI: 10.1093/annonc/mdy232
 20. Yu EY, Kolinsky MP, Berry WR, et al. Pembrolizumab plus docetaxel and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 Cohort B study. *Eur Urol* 2022;82:22-30. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.02.023
 21. Petrylak DP, Ratta R, Gafanov R, et al. Phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17:3291-9. DOI: 10.2217/fon-2020-1133
 22. Powles T, Yuen KC, Gillessen S, et al. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28:144-53. DOI: 10.1038/s41591-021-01600-6
 23. Graff JN, Burotto M, Fong PC, et al. Pembrolizumab plus enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Randomized double-blind phase III KEYNOTE-641 study. *Ann Oncol* 2023;34(S2):S957. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2721
 24. Gratzke CJ, Portland ME, et al. Pembrolizumab plus enzalutamide and androgen deprivation therapy for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: randomized double-blind phase 3 KEYNOTE-991 study. *ESMO Congress 2023*, Abstract 1772MO.
 25. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus Sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
 26. Exelixis and Ipsen announce positive results from phase 3 CONTACT-02 pivotal trial evaluating cabozantinib in combination with atezolizumab in metastatic castration-resistant prostate cancer. News release. Exelixis, Inc. August 21, 2023 [Accessed: August 21, 2023].
 27. Stein MN, Fong L, Tutrone R, et al. ADXS31-142 immunotherapy ± pembrolizumab treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: open-label phase I/II KEYNOTE-046 study. *Oncologist* 2022;27:453-61. DOI: 10.1093/oncolo/oyac048
 28. Hummel HD, Kufer P, Grüllich C, et al. Pasotuxizumab, a BiTE® immune therapy for castration-resistant prostate cancer: Phase I, dose-escalation study findings. *Immunotherapy* 2021;13:125-41. DOI: 10.2217/imt-2020-0256
 29. Deegen P, Thomas O, Nolan-Stevaux O, et al. The PSMA-targeting half-life extended BiTE Therapy AMG 160 has potent antitumor activity in preclinical models of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:2928-37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3725
 30. Lin TY, Park JA, Long A, et al. Novel potent anti-STEAP1 bispecific antibody to redirect T cells for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2021;9:e003114. DOI: 10.1136/jitc-2021-003114
 31. Dorff TB, Narayan V, Forman SJ, et al. Novel redirected T-cell immunotherapies for advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2022;28:576-84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1483
 32. FDA converts to full approval indication for KEYTRUDA® (pembrolizumab) for certain adult and pediatric patients with advanced microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient solid tumors. News release. Merck. March 29, 2023.
 33. Graham LS, Montgomery B, Cheng HH, et al. Mismatch repair deficiency in metastatic prostate cancer: Response to PD-1 blockade and standard therapies. *Plos One* 2020;15:e0233260. DOI: 10.1371/journal.pone.0233260
 34. Wu YM, Cieřlik M, Lonigro RJ. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer. *Cell* 2018;173:1770-82, e14. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.034
 35. Antonarakis ES, Isaacsson Velho P, Fu W. CDK12-altered prostate cancer: clinical features and therapeutic outcomes to standard systemic therapies, poly (ADPribose) polymerase inhibitors, and PD-1 inhibitors. *JCO Precis Oncol* 2020;4:370-81.
 36. Gongora ABL, Marshall CH, Velho PI, et al. Extreme responses to a combination of DNA-damaging therapy and immunotherapy in CDK12-Altered metastatic castration-resistant prostate cancer: a potential therapeutic vulnerability. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20:183-8. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.11.015