



50

Preguntas clave en

CÁNCER DE PRÓSTATA

COORDINADORA:
PERLA PÉREZ PÉREZ



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com



50

Preguntas clave en

CÁNCER DE PRÓSTATA

COORDINADORA:

PERLA PÉREZ PÉREZ



PERMANYER MÉXICO
www.permayer.com

Autores

Diana Amellaly Ángeles

Ciudad de México

María Teresa Bourlon de los Ríos

*Departamento de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Ciudad de México*

Guadalupe Díaz Alvarado

*Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de
los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
Ciudad de México*

José Manuel Ruiz Morales

*Médica Sur
Ciudad de México*

Yuly Andrea Remolina Bonilla

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Ciudad de México*

Samuel Rivera Rivera

*Centro Médico ABC
Ciudad de México*

Sandra Vargas Melendez

*Centro Oncológico Estatal
Instituto de Seguridad Social del Estado de
México y Municipios (ISSEMYM)
Toluca, Estado de México*

Omar A. Zayas Villanueva

*Servicio de Oncología del Hospital
Universitario: "Dr. José Eleuterio González"
Centro Universitario Contra el Cáncer
Monterrey, Nuevo León*

Abreviaturas

ACTH	hormona adrenocorticotrópica
ADT	terapia de privación de andrógenos
ALP	
APE	antígeno prostático específico
APEDT	tiempo de duplicación del antígeno prostático específico
AR	receptor de andrógeno
AR-V7	variante 7 de procesamiento del ARNm del receptor de andrógeno
ARE	elemento de respuesta de andrógeno
ARNm	
ARPI	inhibidor de la vía del receptor de andrógeno
ARV7	vector 7 del receptor de andrógenos
AST	
CaP	cáncer de próstata
CPRC	cáncer de próstata resistente a la castración
CPRC	M0 cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico
CPRCm	cáncer de próstata resistente a la castración metastásico
CPSC	cáncer de próstata sensible a la castración
CT	tomografía computarizada
CYP	citocromo P450
CYP17	17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa
DBD	dominio de unión al ADN
DHEA	dehidroepiandrosterona
DHT	dihidrotestosterona
DRE	examen rectal digital
EA	evento adverso
ECOG	
ECV	enfermedad cardiovascular
EVA	
F-18 DCFPyL	
18F-NaF	18F-fluoruro de sodio
2-[18F]FDG	
FAP	fosfatasa ácida prostática
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
[68Ga]Ga-PSMA-11	
68Ga-PSMA	antígeno prostático específico de membrana marcado con 68Ga
68Ga-PSMA-11	antígeno prostático específico de membrana 11 marcado con 68Ga

HR	<i>hazard ratio</i>
HRD	deficiencia de la recombinación homóloga
HRR	reparación homóloga recombinante
IC	intervalos de confianza
iPARP	inhibidor de poli-ADP-ribosa polimerasa
ISUP	Sociedad Internacional de Patología Urológica
iv.	
177Lu-DOTMP	
177Lu-PSMA-617	177lutetium-PSMA-617
LBD	dominio de unión al ligando
LH	hormona luteinizante
LHRH	hormona liberadora de hormona luteinizante
Lu-PSMA	
MMR	reparador de desajustes
MRI	imagen por resonancia magnética
MRI-MP	imagen por resonancia magnética multiparamétrica
MSIh	inestabilidad de microsatélites elevada
NA	no alcanzado
NCCN	
NTD	dominio N-terminal
PD-1	proteína de muerte celular programada 1
PD-L1	
PD-L2	
PET	tomografía por emisión de positrones
PET-PSMA	tomografía por emisión de positrones- antígeno de membrana específico de próstata
PSMA	antígeno prostático específico de membrana
QT	quimioterapia
223Ra	radio-223
rh-PSMA-7.3	
153Sm	samaricio-153
89Sr	estroncio-89
SER	evento relacionado con el esqueleto
SG	supervivencia global
SLM	supervivencia libre de metástasis
SLP	supervivencia libre de progresión
SLP2	supervivencia libre de progresión secundaria
SLPr	supervivencia libre de progresión radiológica
SNC	sistema nervioso central
SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón único
99mTc	tecnecio-99m
TEE	tasa estandarizada por edad
TNM	tumor-nodo-metástasis
TRUS	(biopsia) transrectal guiada por ultrasonido
TRUS	ecografía transrectal
VPP	valor predictivo positivo

Índice

¿Qué es el cáncer de próstata?	1
¿Cuál es la epidemiología del cáncer de próstata a nivel mundial?	1
¿Cuál es la epidemiología del cáncer de próstata en México?	2
¿Existe alguna tendencia temporal en la incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata?	3
¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de próstata?	4
¿Cómo se realiza el diagnóstico del cáncer de próstata?	4
¿Qué métodos de imagen permiten evaluar la extensión de la enfermedad?	7
¿Qué técnicas de ultrasonidos hay?	7
¿Cuándo se recomienda el uso de imagen por resonancia magnética?	8
¿Es mejor la imagen por resonancia magnética para guiar una biopsia?	8
¿Qué es la tomografía por emisión de positrones?	8
¿Cuáles son los radiotrazadores disponibles para la PET?	9
¿Qué técnicas se utilizan para el rastreo óseo?	9
¿Cuáles son los principales tratamientos para el cáncer de próstata?	13
¿Cuál es la implicación de los andrógenos en el cáncer de próstata?	14
¿Cómo actúa la terapia de privación de andrógenos?	14
¿En qué consiste el tratamiento con quimioterapia?	15
¿Cuál es la base de la terapia dirigida en cáncer de próstata?	16
¿Qué mecanismo de acción tiene la inmunoterapia?	16
¿Qué es el cáncer de próstata hormonosensible?	19
¿Qué tratamientos de privación de andrógenos hay disponibles para el cáncer de próstata sensible a la castración?	19
¿Cuál es la eficacia de la abiraterona?	19
¿Cuáles son los principales efectos secundarios de la abiraterona?	20

¿Qué evidencias hay del uso de apalutamida?	20
¿Qué beneficios aporta la enzalutamida?	20
¿Cuál es la eficacia y la seguridad del tratamiento con docetaxel?	22
¿Qué estudios han mostrado la eficacia de la triple terapia?	23
¿Cómo se define el cáncer de próstata resistente a la castración?	25
¿Cuáles son los tratamientos recomendados en el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico?	25
¿Cuál es la eficacia de apalutamida?	26
¿Qué beneficios aporta enzalutamida?	27
¿Qué evidencia existe del uso de darolutamida?	27
¿Cuáles son los principales eventos adversos de apalutamida, enzalutamida y darolutamida?	28
¿Qué implicación tienen las mutaciones somáticas o germinales en genes de reparación homóloga recombinante en el cáncer de próstata?	31
¿Cuándo es recomendable realizar análisis genéticos?	31
¿Cuáles son los tratamientos disponibles para el cáncer de próstata con mutaciones de genes de reparación homóloga recombinante?	33
¿Cuál es la eficacia de los inhibidores poli-ADP-ribosa polimerasas en monoterapia?	34
¿Olaparib se puede usar en combinación?	35
¿Cuál es el último inhibidor de poli-ADP-ribosa polimerasa aprobado para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutaciones en genes de reparación homóloga recombinante?	36
¿Cuál es la incidencia de metástasis óseas en cáncer de próstata?	39
¿Qué complicaciones llevan asociadas las metástasis óseas?	39
¿Cómo se pueden prevenir las complicaciones esqueléticas asociadas con la presencia de metástasis óseas?	40
¿Qué opciones de tratamiento hay para los pacientes con metástasis óseas sintomáticas?	40
¿Cuáles son las opciones de tratamiento paliativo?	41
¿Cuáles son las opciones de tratamiento en el cáncer de próstata metastásico?	43
¿Cuál es el uso secuencial óptimo de los inhibidores de la vía del receptor de andrógenos?	44
¿Es mejor usar la quimioterapia antes que la terapia hormonal o después?	44
¿Qué biomarcadores pueden ayudar a elegir el tratamiento?	46
¿Cuál sería el algoritmo de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración?	46

Introducción y epidemiología mundial y en México

Guadalupe Díaz Alvarado

1. ¿QUÉ ES EL CÁNCER DE PRÓSTATA?

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad heterogénea que afecta a millones de hombres en todo el mundo, predominantemente en regiones con alto índice de desarrollo humano, con lo que representa un importante problema de salud pública^{1,2,11}.

La próstata se divide en tres zonas: central, de transición y periférica. Esta última es el sitio más común de origen del CaP, cerca del 80% de los casos.

La mayoría de los CaP en el momento del diagnóstico están localizados (enfermedad confinada a la próstata en el 80%) y una minoría de los pacientes tienen ganglios linfáticos locales positivos (metástasis locoregionales, 15%) y metástasis a distancia (5%)^{1,2,11}.

La supervivencia global a cinco años de los pacientes con enfermedad localizada es entre el 60 y 99%, mientras que la de los pacientes con metástasis a distancia es entre el 30 y 40%^{1,2,11}.

El pronóstico varía ampliamente de acuerdo a diversos factores como la edad, el origen étnico, los antecedentes genéticos y la etapa al diagnóstico¹¹.

2. ¿CUÁL ES LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA A NIVEL MUNDIAL?

Según los datos del GLOBOCAN 2020, el CaP ocupa el segundo lugar de incidencia (14.1%), sólo después del cáncer pulmonar, lo que representa que se diagnostican más de 1.2 millones de casos nuevos anualmente, y en mortalidad ocupa el quinto lugar, con un 6.8%. Las cifras superan las 350,000 muertes anualmente, lo que lo convierte en una de las principales causas de muerte asociada a cáncer en hombres^{2,11}.

El riesgo de CaP aumenta con la edad; más del 85% de las personas recién diagnosticadas tienen más de 60 años. En consecuencia, la incidencia es alta en regiones con una alta esperanza de vida como EE.UU. y el Reino Unido^{2,11,16}.

La incidencia mundial del CaP se correlaciona positivamente con el índice de desarrollo humano y el producto interno bruto, de modo que las naciones desarrolladas tienen una incidencia mayor que las naciones en desarrollo^{2,11}.

Las regiones con mayor incidencia son Australia, Nueva Zelanda, América del Norte y Europa, así como regiones de América del Sur como Brasil. Las regiones con menor incidencia son Asia meridional, Asia central y África subsahariana^{2,11}.

Algunos grupos étnicos que viven en EE.UU., como los de ascendencia africana o del Caribe, tienen un riesgo relativo dos veces mayor de presentar CaP a una edad más temprana y más agresivo que la población blanca. Los hombres de ascendencia asiática que

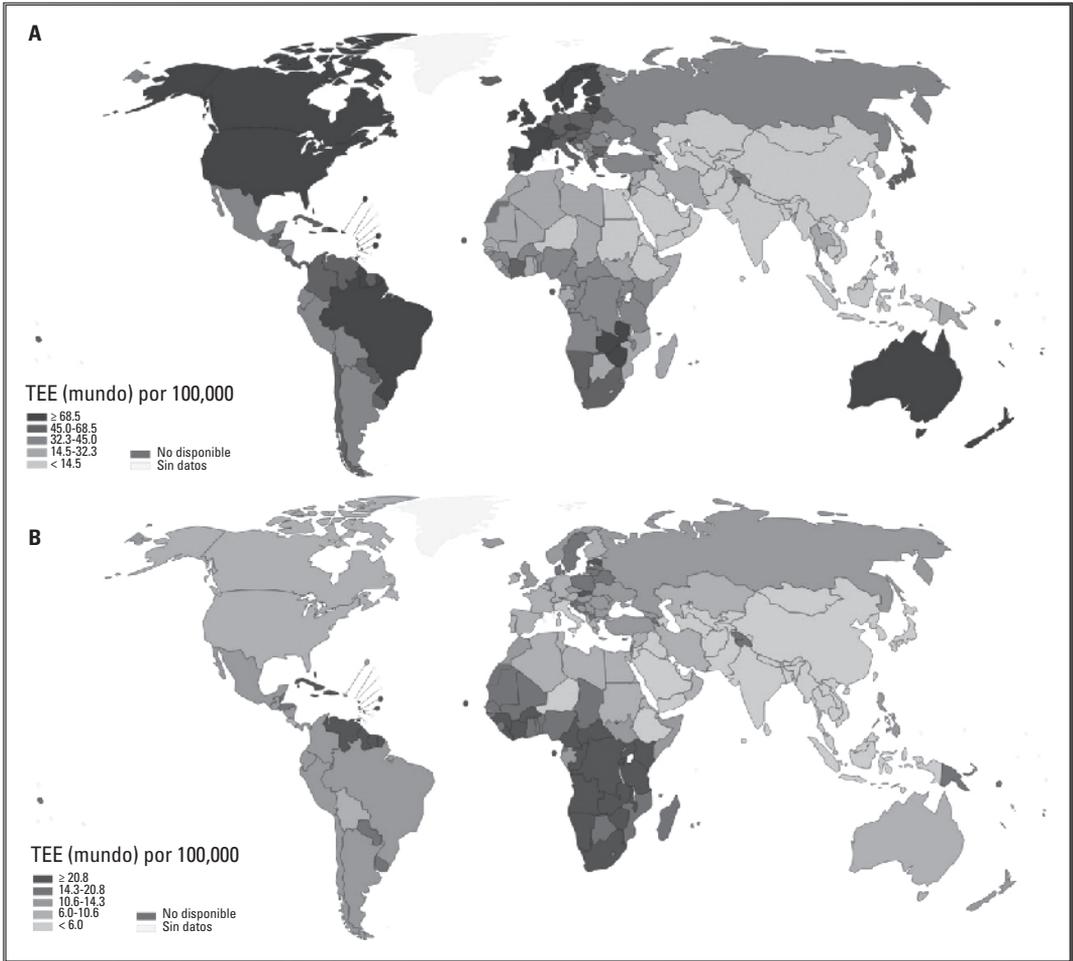


Figura 1. Tasas estimadas de incidencia (A) y mortalidad (B) del CaP estandarizadas por edad en 2020².

viven en EE.UU. tienen un riesgo similar a la población blanca, a diferencia de los hombres de ascendencia asiática que viven en Asia, que tienen un menor riesgo de tener CaP que la población blanca que vive en EE.UU.^{2,11}.

3. ¿CUÁL ES LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN MÉXICO?

Según datos del GLOBOCAN 2020, en Latinoamérica se diagnosticaron 214,522 nuevos casos de CaP, de los cuales 26,742 se registraron en México, donde fue el tipo de cáncer más común en los hombres. Asimismo, en Latinoamérica se registraron 57,415 fallecidos por CaP y una prevalencia a cinco años de 709,000 casos, mientras que en México hubo 7,457 muertes y una prevalencia a cinco años de 90,670 casos².

En un estudio realizado en México se mostró que las mayores tasas estandarizadas por edad (TEE) de incidencia se registraron en Sinaloa (85.2 por 100,000) y Baja California Sur (74.9 por 100,000), y las mayores TEE de mortalidad en Guerrero y Tlaxcala, con 29.8 y 14.2 muertes por 100,000, respectivamente (Fig. 2)³.

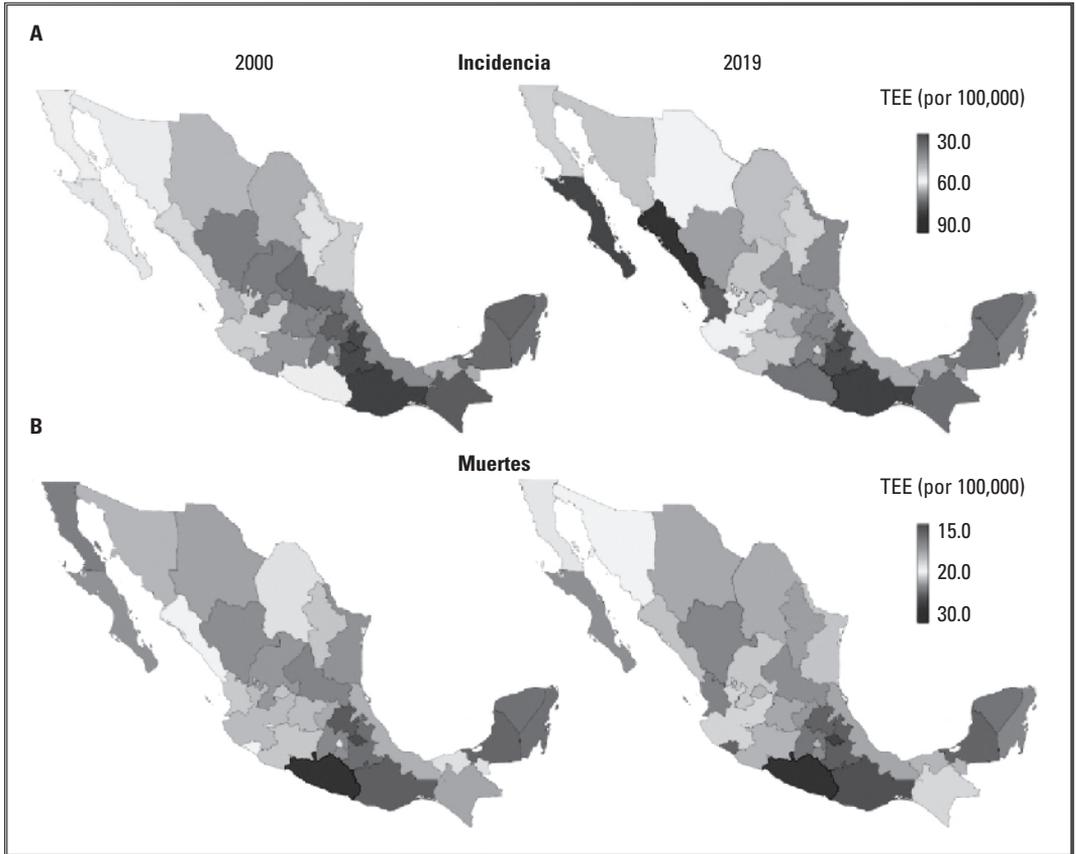


Figura 2. Cambio en la TEE de incidencia y muertes por CaP por 100,000 personas en México del año 2000 al 2019³.

México presentó una TEE de incidencia de 42.2 casos por cada 100,000 habitantes, siendo el quinto país de Latinoamérica con menor incidencia, y fue el cuarto país de Latinoamérica con menor TEE de mortalidad (10.6 por 100,000)².

4. ¿EXISTE ALGUNA TENDENCIA TEMPORAL EN LA INCIDENCIA Y LA MORTALIDAD DEL CÁNCER DE PRÓSTATA?

La implementación de las pruebas generalizadas de cribado mediante el análisis de los niveles del antígeno prostático específico (APE) en países desarrollados como EE.UU., Australia, Canadá o países europeos llevó al aumento en las tasas de incidencia del CaP⁴. Sin embargo, el cribado generalizado basado en el APE se ha asociado con sobrediagnóstico y sobretratamiento, y en consecuencia la *US Preventive Services Task Force* anunció en 2012 una recomendación en contra del cribado generalizado, lo que llevó a la disminución de la incidencia del CaP en estadios tempranos⁵. Según un estudio realizado en EE.UU., la detección de casos con enfermedad localizada pasó del 78% en 2003 al 70% en 2017, mientras que los casos diagnosticados con enfermedad metastásica pasaron del 4% en 2003 al 8% en 2017⁶.

A pesar de la tendencia actual a reducir la incidencia en los países desarrollados, los datos indican que a nivel mundial existe una tendencia al aumento de la incidencia del CaP que podría estar relacionada con el aumento de la esperanza de vida, pero también con las mejoras en el acceso a los sistemas de salud o con el mayor uso de pruebas de detección con antígeno prostático específico (APE), principalmente en los países en vías de desarrollo, así como con el estilo de vida occidental, que ha llevado al aumento de la obesidad, la inactividad física y los cambios en la dieta^{4,7}.

Por el contrario, las tasas de mortalidad por CaP en los países occidentales se han mantenido estables a lo largo del tiempo, posiblemente debido a la detección temprana y a las mejoras en los tratamientos. En cambio, los países en desarrollo presentan tasas de mortalidad mayores, debido a la detección de la enfermedad en estadios más avanzados, pero con una tendencia a reducirse gracias a las mejoras en el cribado y los tratamientos^{4,7}.

Entre 2000 y 2019 México mostró una tendencia nacional creciente en el número de casos incidentes y muertes por CaP a lo largo del tiempo. Sin embargo, aunque las TEE de casos incidentes aumentaron, las TEE de mortalidad presentaron una leve reducción entre 2000 y 2010, y se mantuvieron estables hasta 2019³.

5. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA?

Aunque se desconocen las causas exactas del CaP, la edad, la historia familiar y las mutaciones en la línea germinal son factores de riesgo no modificables de desarrollar CaP. Asimismo, el síndrome metabólico, la obesidad y fumar se han identificado como factores de riesgo modificables. También se ha observado que otros factores como el estilo de vida y la dieta también pueden influir en la etiología del CaP^{8,9}.

El CaP se diagnostica con mayor frecuencia a partir de los 60 años y su incidencia sigue aumentando con la edad. Tal y como se reportó en una revisión sistemática de estudios de autopsias, la prevalencia del CaP sería del 5% en hombres menores de 30 años, mientras que aumentaría hasta el 59% en mayores de 79 años¹⁰.

Aunque es difícil determinar la asociación entre la historia familiar y el riesgo de desarrollar CaP, se ha visto que el número de familiares afectados, el grado de parentesco, su edad en el momento del diagnóstico y de la muerte por CaP, el grado de la enfermedad y la presencia de otros tipos de cáncer influyen en el riesgo de desarrollar CaP. Así, ser hermano o hijo de un hombre con CaP aumenta 2.5 veces el riesgo de ser diagnosticado con CaP, y tener un familiar de primer grado con cáncer de mama aumenta 1.2 veces el riesgo de CaP⁹.

La presencia de mutaciones en algunos genes como *HOXB13* y *BRCA2* se ha visto que aumenta la susceptibilidad al CaP. Otras alteraciones asociadas con un mayor riesgo de CaP incluyen mutaciones en genes implicados en la vía de reparación del ADN como *BRCA1*, *ATM* o *CHEK2*, *PI3K* o la vía de señalización *WNT*¹¹.

Entre los posibles factores de riesgo modificables, en algunos estudios se ha confirmado la asociación entre el CaP y tener una dieta con ingesta de proteínas de origen animal o el consumo de ácidos grasos trans⁹.

6. ¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA?

Las herramientas de diagnóstico estándar para detectar el CaP incluyen un examen rectal digital (DRE) para asignar el estadio clínico y el nivel del APE, así como una resonancia magnética^{1,11,16}.

El DRE consiste en una palpación física de la próstata para evaluar el agrandamiento, la textura y la rigidez de la glándula, que tiene un valor predictivo positivo en la detección del CaP del 5-30% en hombres con APE ≤ 2 ng/ml^{1,11,16}.

La medición de los niveles séricos del APE es un mejor predictor independiente de CaP que el DRE; sin embargo, tanto el DRE como el APE pueden ser anormales sin que exista CaP (falso positivo) y pueden ser normales a pesar de la presencia de CaP (falso negativo). El nivel del APE es un parámetro continuo que puede estar elevado también por la hipertrofia prostática benigna o infección; por lo tanto, se debe considerar un valor elevado de APE (de 3-10 ng/ml) en relación con el nivel inicial del paciente y confirmarlo con evaluaciones repetidas después de algunas semanas en condiciones estandarizadas para el individuo para evitar tomar biopsias innecesarias^{1,11,16}.

Cuando estas pruebas muestran indicios de CaP, es recomendable realizar más pruebas diagnósticas, que incluyen pruebas de imagen y biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal (TRUS) o por imágenes de resonancia magnética^{12,13}.

Las biopsias TRUS se emplean para el muestro sistemático de 10 a 12 núcleos para el diagnóstico histopatológico. Las muestras se toman de la zona periférica de forma bilateral, desde el ápice hasta la base del órgano, y especialmente de las zonas sospechosas; sin embargo, las biopsias TRUS tienden a pasar por alto los tumores ubicados anteriormente, por lo que las biopsias de mapeo transperineal se están volviendo preferidas a las biopsias TRUS, ya que obtienen muestras mediante aguja a través del perineo, en lugar de a través del recto, lo que reduce el riesgo de infecciones del tracto urinario, pero aumenta el riesgo de retención urinaria. Se ha demostrado que las biopsias guiadas por resonancia magnética multiparamétrica tienen una buena sensibilidad para la detección y localización de cánceres de grado Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) > 2, especialmente cuando su diámetro es mayor de 10 mm^{1,11,16}.

El análisis patológico de las muestras obtenidas en la biopsia permite determinar las características de las células cancerosas y asignar el tumor a un grupo de grado. Los grupos de grado están basados en la puntuación Gleason, van del 1 al 5 y aportan información de la probabilidad de progresión y diseminación de la enfermedad¹¹.

Asimismo, los estudios de imagen y las biopsias permiten realizar la estadificación clínica siguiendo el sistema tumor-nodo-metástasis (TNM), que valora el tamaño, la localización, el grado de diseminación a los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis^{1,11,16}.

Para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos en hombres con enfermedad de alto riesgo es de utilidad la tomografía por emisión de positrones- antígeno de membrana específico de próstata (PET-PSMA), ya que ha demostrado superioridad ante la tomografía convencional^{1,11,16}.

Con la combinación del grado TNM, los niveles de APE y el grupo de grado se puede clasificar el tumor en un grupo de riesgo, lo que servirá de guía para establecer el tratamiento a seguir^{11,12,16}.

El uso extendido de las pruebas de cribado basadas en la detección del APE ha permitido que en países como EE.UU. la mayoría de los casos sean diagnosticados cuando la enfermedad es localizada (80%) y sólo un 5% presenten metástasis distantes. En cambio, en México el 54% de los CaP que se diagnostican son localizados, mientras que el 33% presentan enfermedad metastásica^{14,15}.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients. Prostate Cancer Early stage; 2023.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2020.
3. Beltran-Ontiveros SA, Fernandez-Galindo MA, Moreno-Ortiz JM, Contreras-Gutierrez JA, Madueña-Molina J, Arambula-Meraz E, et al. Incidence, mortality, and trends of prostate cancer in Mexico from 2000 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancers*. 2022;14:3184.
4. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89.
5. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Chieh C, Brawley O, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA*. 2015;314:2054-61.
6. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity – United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1473-80.
7. Taitt HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *Am J Mens Health*. 2018;12(6):1807-23.
8. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenuk L, Adegoke A, Mashele S. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules*. 2022;27:5730.
9. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 update on prostate cancer epidemiology and risk factors – A systematic review. *Eur Urol*. 2023;84(2):191-206.
10. Bell KJL, del Mar C, Wright G, Dickinson K, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137:1749-57.
11. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):9.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Versión 3; 2023.
13. Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, Expert patient advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines. Presentado en el EAU Annual Congress Milan, 2023. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
14. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35.
15. Cayetano-Alcaraz AA, Ramírez-Rivera JA, Sotomayor-de-Zavaleta M, Castillejos-Molina RA, Gabilondo-Navarro F, Feria-Bernal G, et al. Características de los casos incidentes de cáncer de próstata en los últimos 5 años en un hospital de tercer nivel de México. *Rev Mex Urol*. 2016;76(2):76-80.
16. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, Meerleer G, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology; 2023.

Métodos de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad

Sandra Vargas Melendez

1. ¿QUÉ MÉTODOS DE IMAGEN PERMITEN EVALUAR LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD?

Las pruebas de imagen son de utilidad para detectar la presencia del cáncer de próstata (CaP), ayudar a observar su localización durante procedimientos como una biopsia o algunos tratamientos, o determinar si se ha propagado a otras partes del cuerpo como los huesos. Además, permiten evaluar parámetros tanto anatómicos como funcionales, lo que ayuda a caracterizar la enfermedad para elegir el tratamiento más adecuado, determinar si el tratamiento está siendo eficaz o valorar la progresión de la enfermedad^{1,2}.

En la actualidad, los estudios por imagen disponibles para el CaP utilizan ondas sonoras, rayos X, campos magnéticos o sustancias radiactivas para obtener imágenes del interior del cuerpo. Algunas de las técnicas utilizadas incluyen la radiografía convencional, la imagen por resonancia magnética (MRI), los ultrasonidos, la tomografía computarizada (CT), la tomografía por emisión de positrones (PET), la gammagrafía o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)^{1,2}.

2. ¿QUÉ TÉCNICAS DE ULTRASONIDOS HAY?

La ecografía transrectal (TRUS) es una prueba de imagen basada en la utilización de ultrasonidos emitidos por un transductor introducido en el recto. Los ultrasonidos entran en la próstata y crean ecos, que son detectados por la sonda y convertidos en imágenes. La obtención de imágenes de la próstata en tiempo real ayuda a guiar las agujas durante la realización de una biopsia. Sin embargo, la TRUS tiene una sensibilidad (18-96%) y una especificidad (46-91%) muy variables que dependen, en gran medida, de la experiencia del médico, lo que hace que no sea adecuado su uso generalizado para determinar el estadio de la enfermedad localizada².

La utilización de ultrasonidos de alta frecuencia (microultrasonidos) ha demostrado que mejora la resolución de las imágenes obtenidas un 300%, aunque limitando la penetración a 5 cm, lo que aumenta la sensibilidad y especificidad en comparación con la TRUS convencional^{2,3}. Otras técnicas como los ultrasonidos Doppler permiten visualizar la vascularización, mientras que el ultrasonido mejorado con contraste se ha visto que permite evaluar la microvascularidad y detectar el CaP con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 74%. Asimismo, la elastografía es una técnica de ultrasonido que permite visualizar la elasticidad y rigidez del tejido, y detectar el CaP con una sensibilidad y una especificidad del 72 y 76%, respectivamente. Además, se ha observado que las biopsias guiadas por elastografía mejoran la detección del cáncer comparado con la realización de biopsias sistemáticas y requieren la extracción de menos muestras².

3. ¿CUÁNDO SE RECOMIENDA EL USO DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA?

Las MRI permiten la caracterización de los tejidos blandos a partir de imágenes anatómicas tridimensionales de alto contraste obtenidas mediante el uso de imanes y corrientes de radiofrecuencia, y con la administración en algunos casos de material de contraste. Las MRI estándar se pueden utilizar en la evaluación inicial para examinar la pelvis y el abdomen, así como en el seguimiento posterior de la recurrencia y la progresión¹.

Por otro lado, la MRI multiparamétrica (MRI-MP) consiste en la combinación de secuencias de imágenes con características diferentes (potenciadas por T1 y T2, potenciadas en difusión y con contraste dinámico), lo cual aporta información anatómica del tejido, pero también del volumen, la celularidad y la vascularización. Esto permite detectar la enfermedad de mayor riesgo y tiene un uso potencial en la selección de los pacientes que se pueden beneficiar de la biopsia^{4,5}. La MRI-MP también permite la detección de la extensión extraprostática y la invasión de la vesícula seminal, lo que lleva a determinar el estadio de la enfermedad localmente invasiva con mayor precisión⁴. Se prefiere sobre la tomografía para etapificación de abdomen y pelvis. Cuenta con una sensibilidad para detectar extensión extracapsular del 13 al 95%.

Finalmente, la aparición de nuevas técnicas como la MRI de cuerpo entero permite la detección y cuantificación de las metástasis distantes, incluidos los huesos, los ganglios linfáticos y los tejidos blandos, lo que ayuda a valorar la respuesta al tratamiento y aporta información pronóstica⁴.

4. ¿ES MEJOR LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA GUIAR UNA BIOPSIA?

El uso de MRI en la valoración del riesgo de CaP antes de la biopsia y para la realización de biopsias dirigidas se ha mostrado superior a las biopsias guiadas por TRUS⁶, con una mayor efectividad en la detección de CaP clínicamente significativos y una reducción en la detección de CaP clínicamente no significativos⁵.

En un estudio se mostró que la biopsia guiada por MRI-MP era más precisa que la biopsia guiada por TRUS en términos de sensibilidad (93 vs. 48%) y valores predictivos negativos (89 vs. 74%), aunque era menos específica (41 vs. 96%) y con peor valor predictivo positivo (VPP) (51 vs. 90%). Como resultado, la MRI-MP permitió reducir la realización de biopsias innecesarias un 27%, así como el diagnóstico de CaP clínicamente no significativos un 5%. Asimismo, las biopsias guiadas por TRUS que utilizaron los hallazgos de la MRI-MP consiguieron detectar un 18% más de casos con CaP clínicamente significativos que las biopsias guiadas solamente por TRUS⁷.

Estas evidencias han llevado a la fusión de los protocolos de biopsia dirigida. Las biopsias guiadas por MRI-TRUS han permitido aumentar el diagnóstico de CaP de alto grado extrayendo menos cantidad de muestras, a la vez que han reducido el sobrediagnóstico de tumores de bajo grado e insignificantes¹.

5. ¿QUÉ ES LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES?

La PET es una técnica que permite detectar la actividad metabólica anómala gracias a un radiotrazador y puede ser más sensible que otras técnicas de imagen. Antes de realizar la PET se inyecta una sustancia que el cuerpo metaboliza, como la glucosa, la colina o un aminoácido, marcada con un trazador radiactivo. El trazador se acumula en los tejidos que utilizan la sustancia marcada, así que los que tengan una mayor actividad tendrán una mayor acumulación del radiotrazador y emitirán más radiación. Dado que en

los tumores hay un aumento de reacciones y procesos metabólicos y de síntesis de proteínas, las imágenes obtenidas con la PET permiten detectarlos. Por otro lado, las imágenes metabólicas obtenidas con PET se pueden combinar con las morfológicas obtenidas con CT o MRI, mejorando así la sensibilidad y la especificidad respecto a las diferentes técnicas de imagen individuales^{8,9}.

6. ¿CUÁLES SON LOS RADIOTRAZADORES DISPONIBLES PARA LA PET?

Uno de los agentes disponibles durante años ha sido el 18F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa. Este agente es un análogo de la glucosa que permite medir su metabolismo y se usa para evaluar la respuesta a la terapia en la enfermedad metastásica resistente a la castración. No obstante, su elevado costo y su moderada sensibilidad han limitado su uso en el CaP³.

El ¹⁸F-fluoruro de sodio (¹⁸F-NaF) es un radiotrazador que tiene como blanco la hidroxiapatita, y se usa para medir la remodelación ósea y detectar metástasis óseas. Los agentes como el ¹⁸F-fluoroacetato o ¹¹C-acetato, dirigidos a la sintasa de ácidos grasos, y los derivados de la colina (¹¹C y 18F colina), dirigidos a la cinasa de la colina, son de utilidad en la recurrencia bioquímica, aunque no permiten diferenciar el tejido prostático benigno del maligno³. Se ha demostrado que las imágenes con PET/CT-colina tienen una gran capacidad diagnóstica para detectar lesiones óseas, pero son menos sensibles que nuevos agentes como la ¹⁸F-fluciclovina, un análogo del aminoácido sintético L-leucina que, aunque es superior a la PET-colina, presenta una especificidad baja-moderada, con una tasa relativamente elevada de falsos positivos¹⁰. Otros agentes como los dirigidos al antígeno prostático específico de membrana (PSMA) han mostrado mejores resultados en la detección de pacientes con CaP que la ¹⁸F-fluciclovina, especialmente con valores muy bajos de antígeno prostático específico (APE) (Tabla 1)¹.

Los radioligandos dirigidos al PSMA revolucionaron las pruebas de imagen del CaP al presentar una mayor sensibilidad y especificidad en la detección del CaP tanto en estadios iniciales como en la enfermedad con recurrencia bioquímica. Los radiofármacos de PSMA recomendados actualmente por la *Food and Drug Administration* (FDA); piflufolastat F18 (F-18 DCFPyl); *radiohybrid prostate-specific membrane antigen* (rh-PSMA-7.3) y PSMA marcado con ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga-PSMA).

Uno de los agentes dirigidos al PSMA más utilizados es el PSMA-11 marcado con ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga-PSMA-11), aunque requiere un generador *in situ* que puede dificultar su uso generalizado. Una alternativa son los agentes dirigidos a PSMA marcados con ¹⁸F, como el piflufolastat (DCFpYl), que tienen una producción y distribución centralizada, lo que permite que hospitales locales pequeños sin radiofarmacias puedan ofrecer PSMA PET/CT a sus pacientes^{10,11}.

7. ¿QUÉ TÉCNICAS SE UTILIZAN PARA EL RASTREO ÓSEO?

Una proporción muy importante de los pacientes con CaP avanzado presentan metástasis distantes, y los huesos son el sitio más frecuente de colonización¹².

La detección de las metástasis óseas habitualmente se ha realizado mediante técnicas de imagen tradicionales como la CT o con técnicas de imagen de medicina nuclear, como la SPECT con tecnecio-99m (^{99m}Tc). Una mayor detección de ^{99m}Tc implica una tasa de renovación del hueso más elevada, lo que indica la presencia de metástasis¹. Estas técnicas permiten evaluar el grado de renovación ósea antes de la terapia con radio-223; sin embargo, presentan una capacidad de diagnóstico pobre y un valor limitado para detectar metástasis óseas en pacientes con progresión bioquímica después de la prostatectomía^{12,13}.

Tabla 1. Radiotrazadores de PET autorizados por la FDA para el CaP¹

Agente PET	Mecanismo de acción	Excreción	Tasa de detección	Recomendación
¹¹ C-colina	Captación celular e incorporación en la síntesis de células de la membrana y lípidos	Hepática y renal	VPP del 53-96% en recurrencia bioquímica	Posible uso para la detección de enfermedad con recurrencia bioquímica y progresión de la enfermedad en huesos y tejidos blandos
¹⁸ F-NaF	Absorción en la matriz ósea por los osteoblastos	Renal	Sensibilidad del 77-94%; especificidad del 92-99%; VPP del 82-97% para metástasis óseas	Posible uso como alternativa a la gammagrafía ósea
¹⁸ F-fluciclovina (FACBC)	Captación celular mediante transportadores de aminoácidos ASCT2, LAT1 y SNAT2	Renal	Tasa de localización correcta del 87-91% en recurrencia bioquímica	Posible uso para la detección de enfermedad con recurrencia bioquímica y progresión de la enfermedad en huesos y tejidos blandos
⁶⁸ Ga-PSMA-11	Unión extracelular del epítipo de PSMA	Renal	Sensibilidad del 40% y especificidad del 95% en la detección de compromiso ganglionar en estadios primarios de pacientes con riesgo de enfermedad intermedio, alto y muy alto VPP del 92% en recurrencia bioquímica	Posible uso para la detección de enfermedad en estadios iniciales, recurrencia bioquímica y progresión de la enfermedad en huesos y tejidos blandos
¹⁸ F-piflufolastato (DCFPyL)	Unión extracelular del epítipo de PSMA	Renal	Sensibilidad del 31-42% y especificidad del 96-99% en la detección de compromiso ganglionar en estadios primarios de pacientes con riesgo de enfermedad desfavorable intermedio, alto y muy alto Tasa de localización correcta del 85-87% en recurrencia bioquímica	Posible uso para la detección de enfermedad en estadios iniciales, recurrencia bioquímica y progresión de la enfermedad en huesos y tejidos blandos

Las técnicas de imagen multimodal PET/CT o PET/MRI han supuesto una mejora importante en la detección del CaP. Radiotrazadores como la ¹¹C/¹⁸F-colina, el ¹¹C-acetato o el ¹⁸F-NaF han resultado ser de gran utilidad para medir la remodelación activa del hueso y detectar metástasis óseas². Asimismo, los radioligandos del PSMA como el ⁶⁸Ga-PSMA se han mostrado superiores a la gammagrafía ósea (Fig. 1) en la detección de metástasis óseas^{2,14}. En consecuencia, las imágenes obtenidas con PET/CT o PET/MRI pueden ser de utilidad cuando hay resultados ambiguos en el escáner óseo, y además los radiotrazadores dirigidos al PSMA pueden ser una alternativa al escáner óseo¹.

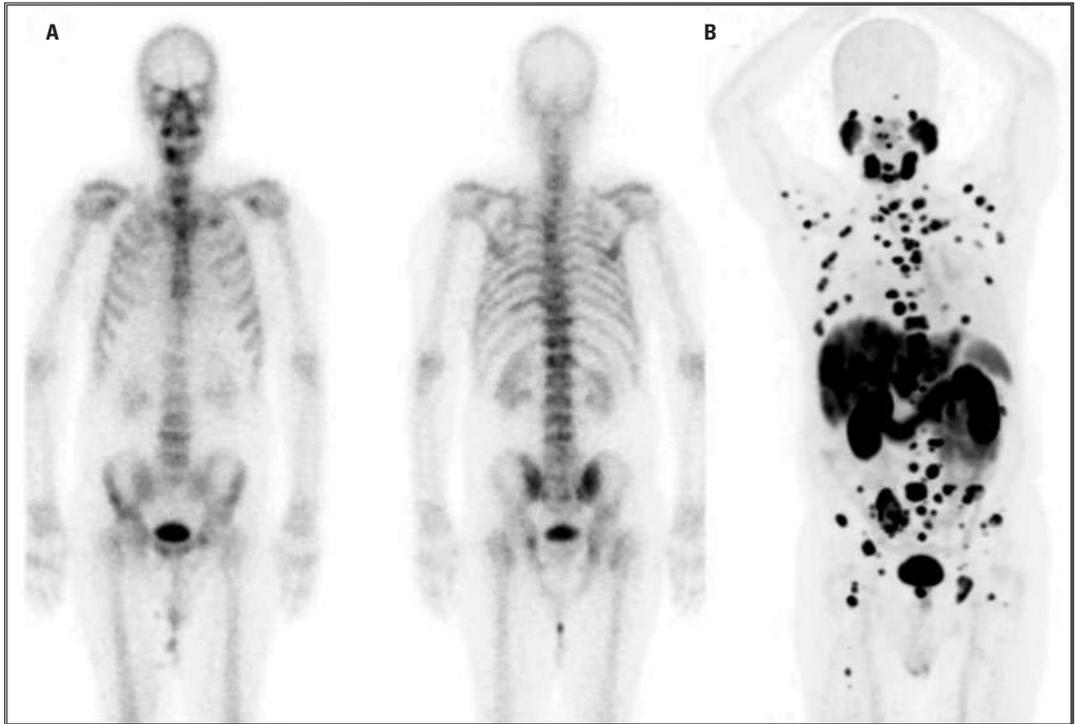


Figura 1. Pruebas de imagen de un hombre de 73 años con un CaP resistente a la castración metastásico. A: gammagrafía ósea. B: PSMA-PET¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Versión 4; 2023.
- Porfyrís O, Al-Awon A, Liatsikos E, Kallidonis P. Novel imaging in prostate cancer. *Urol Ann.* 2020;12(3):205-11.
- Bhanji Y, Rowe SP, Pavlovich CP. New imaging modalities for identifying higher grade prostate cancer in men on active surveillance. *World J Urol.* 2022;40(1):51-9.
- Fernandes MC, Yildirim O, Woo S, Vargas HA, Hricak H. The role of MRI in prostate cancer: current and future directions. *MAG-MA.* 2022;35(4):503-21.
- Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100-9.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panevianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767-77.
- Ahmed HU, Bosaily AES, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389:815-22.
- Jetty S, Loftus JR, Patel A, Gupta A, Puri S, Dogra V. Prostate cancer – PET imaging update. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):796.
- National Cancer Institute. Molecular and nuclear imaging (PET and SPECT). Última actualización 12 diciembre 2016. Disponible en: https://imaging.cancer.gov/imaging_basics/cancer_imaging/nuclear_imaging.htm
- Mena E, Black PC, Rais-Bahrami S, Gorin M, Allaf M, Choyke P. Novel PET imaging methods for prostate cancer. *World J Urol.* 2021;39(3):687-99.
- Murthy V, Aggarwal R, Koo PJ. The emerging role of next-generation imaging in prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(1):33-42.
- Kang J, La Manna F, Bonollo F, Sampson N, Alberts IL, Mingels C, et al. Tumor microenvironment mechanisms and bone metastatic disease progression of prostate cancer. *Cancer Lett.* 2022;530:156-69.
- Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology.* 2003;61:607-11.
- Liu FY, Sheng TW, Tseng JR, Yu KJ, Tsui KH, Pang ST, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) fusion imaging in prostate cancer: PET-CT vs PET-MRI. *Br J Radiol.* 2022;95(1131):20210728.

Mecanismos de acción de fármacos en cáncer de próstata

Guadalupe Díaz Alvarado y Omar A. Zayas Villanueva

1. ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA?

El tratamiento del cáncer de próstata (CaP) localizado contempla la probabilidad de fallo terapéutico local, así como estimaciones de riesgo de micrometástasis. Actualmente, se consideran grupos de riesgo basados en características del tumor –que se define por el estadio TNM, el nivel de antígeno prostático específico y características de enfermedad– basados en el sistema de graduación ISUP 2014 en grupos del 1 al 5, pero también incorpora en la evaluación de toma de decisiones terapéuticas la esperanza de vida del paciente. La diversidad en opciones de tratamiento incluye desde la observación, programas de vigilancia activa, cirugía y radioterapia. La piedra angular del manejo sistémico se basa en la terapia de privación de andrógenos (ADT), y de forma complementaria terapias sistémicas no hormonales¹⁻⁴.

En general, la observación se reserva para pacientes frágiles o adultos mayores con comorbilidades que comprometen la expectativa de vida a corto o mediano plazo, donde la probabilidad de fallecer por CaP es baja. Es una modalidad contemplada en el escenario asintomático y una esperanza de vida menor a cinco años. Esta modalidad persigue el objetivo de mantener la calidad de vida y evitar efectos secundarios de tratamientos primarios. Las intervenciones terapéuticas son reservadas y discutidas para momentos de síntomas relacionados con el CaP.

La vigilancia activa se recomienda para la mayoría de los pacientes con CaP con riesgo muy bajo, bajo o intermedio favorable con una esperanza de vida mayor a 10 años. El contexto «indolente» de la enfermedad permite aplazar el tratamiento, evitando así sus efectos secundarios, hasta que sea necesario.

La cirugía y la radioterapia son opciones de tratamiento curativo para la enfermedad localizada. El beneficio de la ADT previo a cirugía con un enfoque neoadyuvante no ha sido reproducido para los objetivos de supervivencia, por lo que no se recomienda actualmente⁵. La concurrencia con radioterapia deberá utilizarse en periodos cortos de 4-6 meses en el grupo de riesgo intermedio⁶. La extensión en sujetos de alto o muy alto riesgo debe contemplarse con un máximo de tres años⁷⁻⁹. El papel de la radioterapia puede ampliarse al enfoque adyuvante o de rescate tras prostatectomía^{1,2}.

Finalmente, la terapia sistémica no hormonal como la quimioterapia (QT), radiofármacos como ²²³Radium y ¹⁷⁷Lutecio, y la terapia dirigida a través de inhibidores de poli-ADP-ribosa polimerasa (iPARP). El papel de la inmunoterapia se limita a sipuleucel; los inhibidores de punto de control se mantienen en investigación fuera de indicaciones agnósticas. Cada una de estas son opciones de tratamiento para el CaP metastásico, y su selección dependerá de los tratamientos previos^{1,3}.

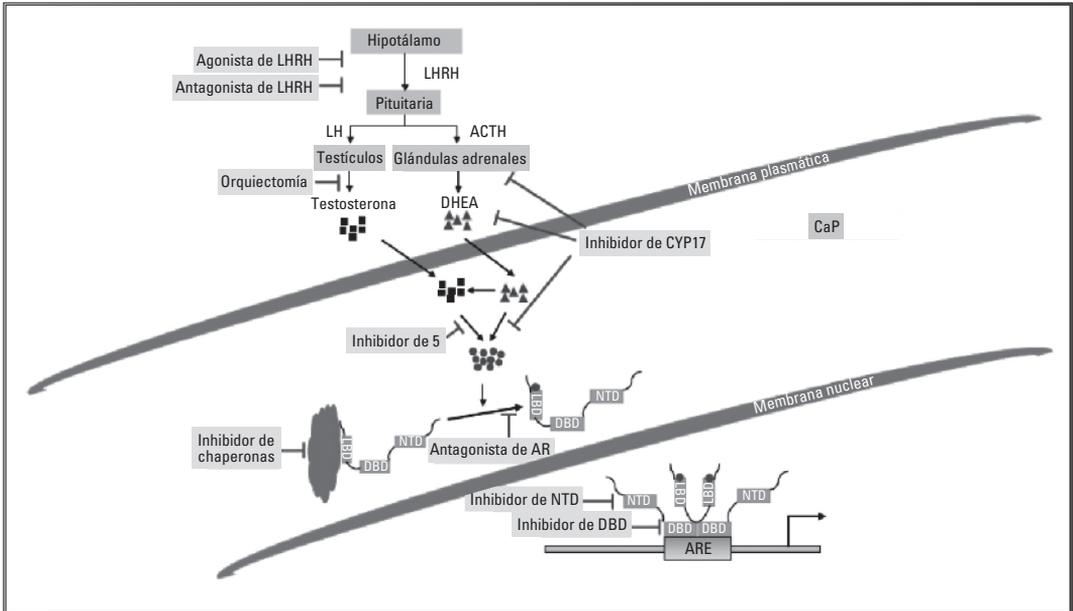


Figura 1. Mecanismos implicados en la transcripción mediada por el AR. Las líneas rojas señalan blancos terapéuticos actuales para inhibir la señalización del AR¹².

2. ¿CUÁL ES LA IMPLICACIÓN DE LOS ANDRÓGENOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA?

La diferenciación y desarrollo de la próstata depende de la dihidrotestosterona (DHT), derivado de la testosterona y principal andrógeno del tejido prostático. La DHT y la testosterona son los dos principales andrógenos en los hombres, y su unión directa con el receptor de andrógenos (AR) induce la transcripción de genes implicados en la regulación y proliferación del ciclo celular^{10,11}. El hipotálamo produce hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que induce la producción de hormona luteinizante (LH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la pituitaria. La LH y la ACTH estimulan la secreción de testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA) en los testículos y glándulas adrenales, respectivamente, las cuales son convertidas en DHT en las células blanco. La unión de la DHT al AR induce su homodimerización y translocación al núcleo, donde se une a elementos de respuesta de andrógenos (ARE) e induce la transcripción de genes blanco implicados en la regulación y proliferación del ciclo celular (Fig. 1)^{10,12}.

«En 1853, J. Adams, cirujano en *The London Hospital*, describió el primer caso de cáncer, descubierto bajo exploración histológica»¹³. En 1941, Charles Huggins y Clarence Hodges publicaron los primeros estudios que indicaban que la castración inducía la remisión del CaP metastásico, aunque no conseguía curarlo¹⁴. Desde entonces se ha desarrollado una gran cantidad de tratamientos para conseguir reducir la acción de andrógenos en las células malignas¹².

3. ¿CÓMO ACTÚA LA TERAPIA DE DEPRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS?

La terapia hormonal es un tratamiento enfocado en evitar la producción de andrógenos a nivel testicular y/o suprarrenal o mediante el bloqueo en los AR. Esto se puede

conseguir mediante la castración tanto quirúrgica como química (Fig. 1) y mediante fármacos antiandrogénos, respectivamente¹².

La castración quirúrgica se consigue realizando una orquiectomía bilateral o pulpectomía subcapsular, que disminuye los niveles de testosterona sérica a valores anorquídeos en menos de 12 h y lleva a la reducción rápida de la carga tumoral, la atrofia glandular y la involución de la próstata¹⁰.

La castración química se puede realizar mediante agonistas o antagonistas de la LHRH, bloqueadores de la acción de los andrógenos o con inhibidores del metabolismo de los andrógenos¹⁵.

Los agonistas de larga duración de LHRH, como la goserelina, leuprolida o triptorelina, se aplican como implantes subcutáneos cada uno, tres o seis meses. La primera aplicación induce un estímulo en la producción de LH y FSH, y por ende una elevación momentánea de testosterona o efecto *flare*. Las concentraciones elevadas y mantenidas de agonistas de LHRH producen la desensibilización de la hipófisis, que deja de producir LH, lo que detiene la producción de testosterona. Los antagonistas de la LHRH, como degarelix o relugolix, inhiben la síntesis de testosterona mediante el bloqueo de los receptores de la hipófisis previniendo el mencionado efecto *flare*. El tratamiento quirúrgico puede ser una elección atractiva en el contexto de contención de costos. Adicional a esto, en un análisis retrospectivo de 3,295 sujetos evaluados de la base de datos *Surveillance, Epidemiology, and End Results* se obtuvieron resultados de un mejor perfil de seguridad en eventos tales como fracturas (HR: 0.77; IC 95%: 0.62-0.94; p = 0.01), enfermedad arterial periférica (HR: 0.65; IC 95%: 0.49-0.87; p = 0.004) y complicaciones cardíacas (HR: 0.74; 0.58-0.94; p = 0.01). Los autores reconocen las limitantes de ser un estudio retrospectivo sin una metodología de aleatorización, por lo que sus resultados deben ser tomados con reserva¹⁶.

Los bloqueadores de la acción de los andrógenos no esteroideos pueden ser de primera generación, como la nilutamida, flutamida o bicalutamida, o de nueva generación, como la apalutamida, darolutamida o enzalutamida. Estos fármacos compiten con los andrógenos para unirse al AR, y como resultado los andrógenos tienen una menor capacidad de activar el AR. Finalmente, los inhibidores de la síntesis de andrógenos, como el acetato de abiraterona, consiguen disminuir la concentración de testosterona al inhibir la acción de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), una enzima necesaria para producir testosterona a partir de colesterol¹⁵.

4. ¿EN QUÉ CONSISTE EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA?

La QT es un tratamiento que utiliza fármacos que matan las células cancerosas o inhiben su multiplicación, con el objetivo de interrumpir el crecimiento del cáncer. El agente de QT más utilizado en CaP es docetaxel, y en segunda instancia, cabazitaxel¹⁵.

Docetaxel es un agente antimicrotubular que inhibe la despolimerización de los microtúbulos al unirse a la β -tubulina, lo que da como resultado la detención del ciclo celular, a la vez que inhibe la proteína antiapoptótica Bcl-2. Esto lleva a la supresión de la división mitótica de las células y al inicio de la apoptosis¹⁷. La dosis recomendada es de 75 mg/m² iv. cada 21 días, y puede ser indicado con o sin prednisona oral^{18,19}.

Asimismo, cabazitaxel es un taxano semisintético de segunda generación que se une a la tubulina y promueve la polimerización de los microtúbulos, inhibiendo la división celular de los microtúbulos y, por lo tanto, interrumpiendo el ciclo celular y la proliferación del tumor²⁰. La dosis recomendada es de 20 mg/m² iv. cada 21 días en combinación con prednisona 10 mg oral. La dosis de 25 mg/m² puede ser indicada a juicio del médico tomando en consideración su mayor tasa de toxicidad en esta recomendación²¹.

5. ¿CUÁL ES LA BASE DE LA TERAPIA DIRIGIDA EN CÁNCER DE PRÓSTATA?

La terapia dirigida es un tipo de tratamiento que utiliza medicamentos diseñados para actuar sobre células con un perfil molecular específico. Un ejemplo de ello son los iPARP, como olaparib, rucaparib y talazoparib, disponibles para el tratamiento del CaP resistente a la castración metastásico con mutaciones en genes implicados en la reparación por recombinación homóloga como *BRCA1* y *BRCA2*¹⁵.

Se ha observado que las vías de respuesta al daño del ADN podrían contribuir a la progresión del CaP y estar asociadas a un peor pronóstico, así que la presencia de alteraciones en genes implicados en la reparación del ADN llevaría a depender de las poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP) para la reparación del ADN²².

Las PARP son una familia de proteínas implicadas en numerosos procesos celulares como la respuesta al estrés, la remodelación de la cromatina, la reparación del ADN o la apoptosis. Una de estas proteínas es la PARP1, que interviene en la detección y reparación de las roturas de cadena simple del ADN, así como en la reparación de la escisión de nucleótidos, la unión de extremos no homóloga, la recombinación homóloga o la reparación de desajustes del ADN. Las proteínas PARP2 y PARP3 también están implicadas en los procesos de reparación del ADN, y se ha observado que presentan ciertas redundancias con las funciones de la PARP1²³.

Los iPARP compiten con el dinucleótido de nicotinamida adenina por el sitio activo de la PARP. Esto hace que la PARP no se pueda disociar del ADN y quede atrapada, lo que da como resultado lesiones de cadena simple que no se pueden reparar que durante la replicación se convierten en roturas de doble cadena de ADN. Cuando los iPARP se utilizan en células con reparación homóloga deficiente, inducen un efecto letal sinérgico y aumentan la inestabilidad genómica, lo que lleva a la muerte de las células del tumor^{22,23}.

6. ¿QUÉ MECANISMO DE ACCIÓN TIENE LA INMUNOTERAPIA?

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento que consiste en la estimulación del sistema inmune para actuar contra las células cancerosas mediante el reconocimiento de las células T o los anticuerpos^{1,24}. Esto se puede conseguir mediante la vacuna sipuleucel-T, que está diseñada para inducir la respuesta inmunitaria frente a la fosfatasa ácida prostática (FAP), un antígeno expresado en la mayoría de los CaP. Esta vacuna se obtiene a partir de células mononucleares autólogas de sangre periférica incubadas *ex vivo* con células presentadoras de antígeno activadas con FAP unida al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Las células son reinfundidas al paciente, que genera linfocitos T específicos frente a FAP y, por lo tanto, respuesta antitumoral²⁵.

Otro tipo de inmunoterapia son los inhibidores de punto de control inmunitario, aunque el CaP metastásico resistente a la castración parece menos susceptible a este tipo de tratamiento²⁴. Sin embargo, pembrolizumab es un anticuerpo inhibidor de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) que se ha mostrado efectivo contra tumores sólidos con alta inestabilidad de microsatélites o deficiencia de reparación de discrepancias, incluido el CaP¹.

El receptor PD-1 ayuda a prevenir la autoinmunidad; sin embargo, algunos tumores tienen una elevada expresión del PD-L1, que, al unirse con PD-1, inhibe la función de las células T. Los anti-PD-1 se unen al receptor de PD-1 y bloquean su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, lo que permite activar la respuesta inmunitaria, incluida la respuesta antitumoral^{26,27}.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Versión 3; 2023.
2. Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, Expert patient advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines. Edn. Presentado en el EAU Annual Congress, Milán 2023. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> [acceso el 15 de agosto 2023].
3. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-344.
4. Epstein JI, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69:428.
5. Liu W, et al. Neoadjuvant hormone therapy for patients with high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2021;23:429.
6. Preisser F, et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol.* 2020;3:270.
7. Bolla M, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:2516.
8. Sargos P, et al. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. *BJU Int.* 2020;125:810.
9. Bolla M, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1066.
10. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009;6(2):76-85.
11. Estébanez-Perpiñá E, Bevan CL, McEwan IJ. Eighty years of targeting androgen receptor activity in prostate cancer: the fight goes on. *Cancers.* 2021;13:509.
12. Kumari S, Senapati D, Heemers HV. Rationale for the development of androgen deprivation therapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(8):R275-95.
13. Denmeade SR, et al. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):389-96.
14. Huggins CB, et al. Studies on prostate cancer: 1. The effect of castration and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:203.
15. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenu L, Adegoke A, Mashele S. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules.* 2022;27:5730.
16. Maxine Sun, MPH, et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy. Effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):500-7.
17. Shenoy N, Kohli M. Role of systemic chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Indian J Urol.* 2016;32(4):257-61.
18. Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM.* 2004;351:1502-12.
19. Sweeney CJ, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *NEJM.* 2015;372:737-46.
20. Nightingale G, Ryu J. Cabazitaxel (jevтана): a novel agent for metastatic castration-resistant prostate cancer. *P T.* 2012; 37(8):440-8.
21. Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM.* 2004;351:1502-12.
22. 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;14:51.
23. Rose M, Burgess JY, O'Bryne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP inhibitors: clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:564601.
24. Wang I, Song L, Wang BY, Kalebasty AR, Uchio E, Zi X. Prostate cancer immunotherapy: a review of recent advancements with novel treatment methods and efficacy. *Am J Clin Exp Urol.* 2022;10(4):210-33.
25. Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (Provenge) injection. *P T.* 2011;36(4):197-202.
26. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab (actualizado el 27 junio de 2022). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/>
27. Agencia Europea del Medicamento. Keytruda. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf. [acceso el 8 de agosto de 2023].

avanzado de alto riesgo. La abiraterona más prednisona aumentó la SG (HR: 0.63; IC 95%: 0.48-0.82; $p < 0.001$) y la supervivencia libre de metástasis (SLM) (HR: 0.54; IC 95%: 0.43-0.68; $p < 0.0001$) respecto al placebo. Asimismo, la supervivencia libre de fallo, definida como fallo bioquímico, progresión de las metástasis locales o distantes o muerte, fue mayor para el grupo tratado con abiraterona (HR: 0.29; IC 95%: 0.25-0.34; $p < 0.001$). Otras medidas de eficacia como la SLP (HR: 0.40; IC 95%: 0.34-0.47; $p < 0.001$) o los eventos esqueléticos sintomáticos (HR: 0.46; IC 95%: 0.37-0.58; $p < 0.001$) también fueron favorables a la combinación^{7,8}. El estudio STAMPEDE también valoró la eficacia de intensificar el tratamiento añadiendo enzalutamida a la combinación abiraterona más prednisona, pero los resultados de la SG y la SLM fueron similares a los observados con abiraterona más prednisona, lo que indicó que enzalutamida no aportaba ningún beneficio añadido⁸.

4. ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS DE LA ABIRATERONA?

Los estudios LATITUDE y STAMPEDE mostraron que el acetato de abiraterona más prednisona tiene un perfil de seguridad manejable^{6,8}.

En ambos estudios la incidencia de eventos adversos (EA) fue mayor en los pacientes tratados con abiraterona más prednisona, aunque en general fueron leves (Tabla 1). Los EA más frecuentes fueron hipertensión, elevación de las transaminasas, hipocalemia, hiperglicemia y fatiga. El estudio STAMPEDE presentó una mayor incidencia de EA de grado \geq III en el grupo tratado con abiraterona, posiblemente debido a la mayor proporción de pacientes de mayor edad^{2,8}.

5. ¿QUÉ EVIDENCIAS HAY DEL USO DE APALUTAMIDA?

La eficacia y la seguridad de apalutamida fueron evaluadas en el estudio TITAN⁹, un estudio de fase III que aleatorizó 1,052 pacientes con CPSC metastásico a recibir ADT más apalutamida o ADT más placebo. Después de 44 meses de seguimiento, apalutamida redujo significativamente el riesgo de muerte un 35% (HR: 0.65; IC 95%: 0.53-0.79; $p < 0.0001$), con una SG mediana no alcanzada en el grupo tratado con apalutamida frente a los 52.2 meses en el grupo de control. Asimismo, la apalutamida redujo el riesgo de iniciar la quimioterapia citotóxica y aumentó el tiempo hasta la progresión del APE, la SLP secundaria (SLP2) y la resistencia a la castración (Fig. 1)⁹.

El tratamiento con apalutamida mantuvo la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y se asoció con incidencias de EA de grado III o IV, EA graves y EA relacionados con el tratamiento similares a los observados con placebo. La erupción cutánea de cualquier grado fue el EA más frecuente, afectando al 24.4% de los pacientes del grupo tratado con apalutamida frente al 8.3% del grupo de placebo⁹.

6. ¿QUÉ BENEFICIOS APORTA LA ENZALUTAMIDA?

La enzalutamida se ha asociado con mejoras en la supervivencia de los pacientes con CPSC metastásico y es bien tolerada, a la vez que mantiene la calidad de vida. Estos beneficios fueron demostrados en los estudios ARCHES^{10,11} y ENZAMET^{12,13}.

En el estudio ARCHES se comparó la eficacia y la seguridad de añadir enzalutamida a la ADT en 1,150 pacientes con CPSC metastásico. La enzalutamida redujo un 34% el riesgo de muerte respecto al placebo (HR: 0.66; IC 95%: 0.53-0.81; $p < 0.001$), con el 86, 78 y 71% de los pacientes tratados con enzalutamida vivos a los 24, 36 y 48 meses, respectivamente, frente al 82, 69 y 57% del grupo de placebo. Asimismo, los pacientes tratados con enzalutamida mejoraron la SLP radiográfica (40.8 vs. 38.9 meses; HR: 0.63; IC 95%:

Tabla 1. Eventos adversos de interés reportados en el estudio LATITUDE⁵

EA	Grupo de abiraterona (n = 597)			Grupo de placebo (n = 602)		
	Número de pacientes (porcentaje)					
Cualquier EA		558 (93)			557 (93)	
EA de grado III o IV		374 (63)			287 (48)	
Cualquier EA grave		165 (28)			146 (24)	
Cualquier EA grave que lleva a la interrupción del tratamiento		73 (12)			61 (10)	
EA que lleva a la muerte		28 (5)			24 (4)	
	Todos los grados	Grado III	Grado IV	Todos los grados	Grado III	Grado IV
EA clasificados						
Hipertensión	219 (37)	121 (20)	0	133 (22)	59 (10)	1 (< 1)
Hipocalcemia	122 (20)	57 (10)	5 (1)	22 (4)	7 (1)	1 (< 1)
ALT aumentada	98 (16)	31 (5)	2 (< 1)	77 (13)	8 (1)	0
Hiperglicemia	75 (13)	26 (4)	1 (< 1)	68 (11)	18 (3)	0
AST aumentada	87 (15)	25 (4)	1 (< 1)	68 (11)	9 (1)	0
Dolor óseo	74 (12)	20 (3)	0	88 (15)	17 (3)	0
Trastorno cardíaco						
Cualquier	74 (12)	15 (3)	5 (1)	47 (8)	6 (1)	0
Fibrilación auricular	8 (1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0
Anemia	54 (9)	12 (2)	3 (1)	85 (14)	26 (4)	1 (< 1)
Dolor de espalda	110 (18)	14 (2)	0	123 (20)	19 (3)	0
Fatiga	77 (13)	10 (2)	0	86 (14)	14 (2)	0
Compresión de la columna vertebral	14 (2)	12 (2)	0	12 (2)	7 (1)	3 (< 1)

0.52-0.76; $p < 0.001$) y retrasaron la progresión del APE, el primer evento esquelético sintomático y la aparición de resistencia a la castración, respecto al placebo¹¹.

La enzalutamida fue bien tolerada, con una incidencia de EA de grado \geq III, EA graves y EA que llevaron a una interrupción del tratamiento similar en los dos grupos de tratamiento. Los EA más frecuentes fueron sofocos, fatiga, artralgia, dolor de espalda e hipertensión¹⁰.

En el estudio ENZAMET se evaluó el beneficio de añadir enzalutamida al tratamiento antiandrogénico no esteroideo estándar en 1,125 pacientes con CPSC metastásico. Se

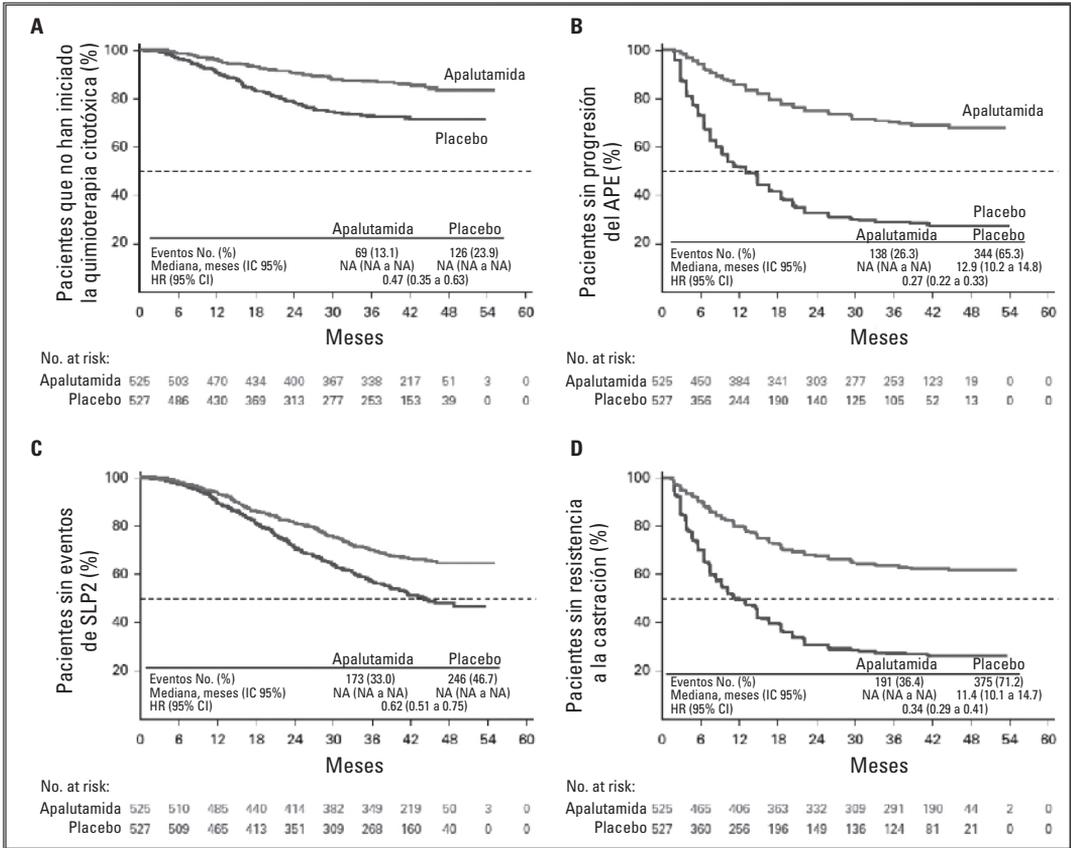


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (A), tiempo hasta la progresión del APE (B), SLP2 (C) y tiempo hasta la resistencia a la castración (D)⁹.

mostró que enzalutamida mejoraba la SLP (HR: 0.44; IC 95%: 0.38-0.52; $p < 0.001$), la SG (HR: 0.70; IC 95%: 0.58-0.84; $p < 0.0001$) y la SLP del APE (HR: 0.45; IC 95%: 0.39-0.53). Los beneficios de enzalutamida se observaron en la mayoría de los subgrupos, con independencia del volumen de la enfermedad¹³.

La incidencia de EA y la tasa de EA graves durante la exposición al tratamiento fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La enzalutamida se asoció con una mayor frecuencia de fatiga, caídas, síncope, dolor de espalda, problemas de memoria e hipertensión. Además, se observó una mayor frecuencia de efectos tóxicos como la neuropatía periférica, que se asoció con el uso concomitante de docetaxel^{12,13}.

7. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOCETAXEL?

El estudio GETUG-AFU 15 fue el primer estudio de fase III en evaluar el uso de docetaxel en pacientes con CPSC metastásico. Este estudio no mostró ningún beneficio en la supervivencia de los pacientes tratados con docetaxel, aunque el seguimiento a largo plazo mostró una tendencia a mejorar la SG, especialmente en los pacientes con enfermedad de gran volumen¹⁴.

En concordancia con estos resultados, el estudio CHARTED¹⁵ demostró que añadir docetaxel a la ADT mejoraba la SG (HR: 0.63; IC 95%: 0.50-0.79; $p < 0.001$), el tiempo hasta la aparición de resistencia a la castración (HR: 0.58; IC 95%: 0.47-0.71; $p < 0.001$) y el tiempo hasta la progresión clínica (HR: 0.53; IC 95%: 0.42-0.67; $p < 0.001$) de los pacientes con enfermedad de gran volumen (definida por la presencia de cuatro o más metástasis óseas, de las cuales al menos una está fuera de la columna o la pelvis, o la presencia de cualquier enfermedad visceral). En cambio, aquellos pacientes con baja carga tumoral no se beneficiaron de docetaxel¹⁵.

Por otro lado, en el estudio STAMPEDE¹⁶ se mostró que docetaxel más ADT mejoraba la SG (HR: 0.81; IC 95%: 0.69-0.95; $p = 0.003$), así como la supervivencia libre de fracaso del tratamiento (HR: 0.66; IC 95%: 0.57-0.76; $p < 0.001$), la SLP (HR: 0.69; IC 95%: 0.59-0.81; $p < 0.001$) y la SLP metastásica (HR: 0.72; IC 95%: 0.62-0.84; $p < 0.001$), con independencia de la carga tumoral.

La adición de docetaxel a la ADT se asoció con una mayor toxicidad, principalmente durante los primeros tres meses de tratamiento. Los EA más frecuentes incluyeron neutropenia febril, neutropenia y trastornos gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, estreñimiento y vómitos¹⁷.

En un estudio se comparó la eficacia del acetato de abiraterona respecto a docetaxel añadidos a la ADT. No se observaron diferencias entre tratamientos en la SG, SLM, supervivencia específica del CaP y eventos esqueléticos sintomáticos, aunque la abiraterona presentó una mejor SLP y supervivencia libre de fracaso. La incidencia de EA fue similar entre tratamientos, con más neutropenia, neutropenia febril y fatiga para los pacientes tratados con docetaxel, y una mayor proporción de trastornos musculoesqueléticos, cardiovasculares y hepáticos para aquellos tratados con abiraterona¹⁸.

8. ¿QUÉ ESTUDIOS HAN MOSTRADO LA EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA?

Los pacientes con CPSC metastásico de gran volumen también pueden ser considerados para recibir triple terapia con ADT más docetaxel más abiraterona o darolutamida. Esta recomendación se basa en los resultados de los estudios PEACE-1¹⁹ y ARASENS²⁰, respectivamente.

En el estudio PEACE-1 se mostró que la adición de abiraterona más prednisona al tratamiento estándar (ADT con docetaxel) conseguía mejorar la SLP radiográfica (HR: 0.50; IC 99.9%: 0.34-0.71; $p < 0.0001$) y la SG (HR: 0.75; IC 95.1%: 0.59-0.95; $p = 0.017$) comparado con el tratamiento sin abiraterona, además de retrasar la aparición de resistencia a la castración (HR: 0.38; IC 95%: 0.31-0.47; $p < 0.0001$). La triple terapia no se asoció con una mayor incidencia de EA graves o fatales comparado con ADT más docetaxel. Los EA graves de grado \geq III fueron similares entre los pacientes que recibieron abiraterona y los que no, excepto la hipertensión (29 vs. 16%) y la hepatotoxicidad con aumento de las aminotransferasas (6 vs. 1%), que fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con abiraterona¹⁹.

Por su parte, en el estudio ARASENS se mostró que la combinación de darolutamida más ADT más docetaxel conseguía reducir el riesgo de muerte un 32% (HR: 0.68; IC 95%: 0.57-0.80; $p < 0.001$) respecto a ADT más docetaxel. Darolutamida también mostró mayores beneficios que el placebo en el tiempo hasta el desarrollo de resistencia a la castración (HR: 0.36; IC 95%: 0.30-0.42; $p < 0.001$), el tiempo hasta la progresión del dolor (HR: 0.79; IC 95%: 0.66-0.95; $p = 0.01$), la supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (HR: 0.61; IC 95%: 0.52-0.72; $p < 0.001$), el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (HR: 0.71; IC 95%: 0.54-0.94; $p = 0.02$) y el tiempo hasta el inicio de la siguiente terapia antineoplásica sistémica (HR: 0.39; IC 95%: 0.33-0.46;

$p < 0.001$). La adición de darolutamida no se asoció con una mayor toxicidad, con una incidencia de EA similar entre tratamientos, a excepción de la erupción (16.6 vs. 13.5%) y la hipertensión (13.7 vs. 9.2%), que fueron más frecuentes en el grupo tratado con darolutamida²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumari S, Senapati D, Heemers HV. Rationale for the development of androgen deprivation therapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(8):R275-95.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Versión 3; 2023.
3. Álvarez Ossorio JL, Rodrigo Aliaga M, Rodríguez Antolin A, Unda Urzaiz M, Calleja MA, de la Cruz Ruiz M, et al. Hormone sensitive protocol for metastatic prostate cancer, an update. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2023;47:244-9.
4. VIGO KS, Rumble RB, Talcott J. Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(20):3652-6.
5. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-60.
6. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolin A, Alekseev BY, 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*. 2019;20(5):686-700.
7. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338-51.
8. 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;399:447-60.
9. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, 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):2294-303.
10. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: 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;37:2974-86.
11. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz R, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1616-22.
12. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:121-31.
13. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Cheung L, Chi KN, 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.
14. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256-62.
15. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, 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;36:1080-7.
16. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, 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;30:1992-2003.
17. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multi-stage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163-77.
18. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1235-48.
19. Fizazi K, Foulon S, Roubaud G, McDermott R, Flécon A, Tombal B, 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;399:1695-707.
20. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1132-42.

Opciones de tratamiento para cáncer de próstata resistente a la castración MO

José Manuel Ruiz Morales

1. ¿CÓMO SE DEFINE EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN?

El cáncer de próstata (CaP) es un tipo de tumor con una alta dependencia a los andrógenos. La mayoría de los CaP responden a la terapia de privación de andrógenos (ADT), pero alrededor del 10-20% de los casos presentan progresión dentro de los cinco años después de la ADT. Esta progresión indica que el tumor ya no responde al tratamiento porque ha desarrollado resistencia a la castración¹.

El CaP se define como resistente a la castración (CPRC) cuando los niveles de testosterona en suero son < 50 ng/dl o 1.7 nmol/l y se observa progresión bioquímica o radiológica. Aunque no existe una definición consensuada, se considera la progresión bioquímica por el aumento tres veces consecutivas del antígeno prostático específico (APE) con al menos una semana de separación entre ellos, lo que da como resultado dos aumentos del 50% respecto al nadir y un APE > 2 ng/ml. La progresión radiológica se define por la aparición de nuevas lesiones. Éstas pueden ser dos o más lesiones óseas nuevas observadas en el escáner óseo o una lesión en tejido blando mediante los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*. La progresión de los síntomas por sí sola no es suficiente para diagnosticar CPRC².

Cuando se observan niveles crecientes de APE que se duplican en menos de 10 meses a pesar del tratamiento con ADT y no hay signos de enfermedad metastásica en las pruebas de imagen rutinarias, se considera que el paciente tiene CPRC no metastásico (CPRC MO). Estos casos se presentan cuando hubo un uso temprano y de larga duración de la ADT para tratar el CaP no metastásico. En cambio, los pacientes que reciben la terapia hormonal después del fracaso del tratamiento radical generalmente presentan resistencia a la castración, una vez se han detectado metástasis^{3,4}.

2. ¿CUÁLES SON LOS TRATAMIENTOS RECOMENDADOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO?

El tratamiento del CPRC MO depende de la velocidad de duplicación del APE, aunque es imperativo que todos los pacientes continúen con ADT, ya sea con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante para mantener los niveles séricos de testosterona en niveles de castración (< 50 ng/dl). Cuando el tiempo de duplicación del APE (APEDT) es > 10 meses, es recomendable solamente mantener la ADT, analizando los niveles de APE y realizando pruebas de imagen de forma periódica.

Cuando el APEDT es ≥ 10 meses, se considera que hay un alto riesgo de desarrollar metástasis, y por lo tanto es recomendable añadir una terapia hormonal a la ADT. Los medicamentos recomendados son: apalutamida, enzalutamida y darolutamida^{4,5}.

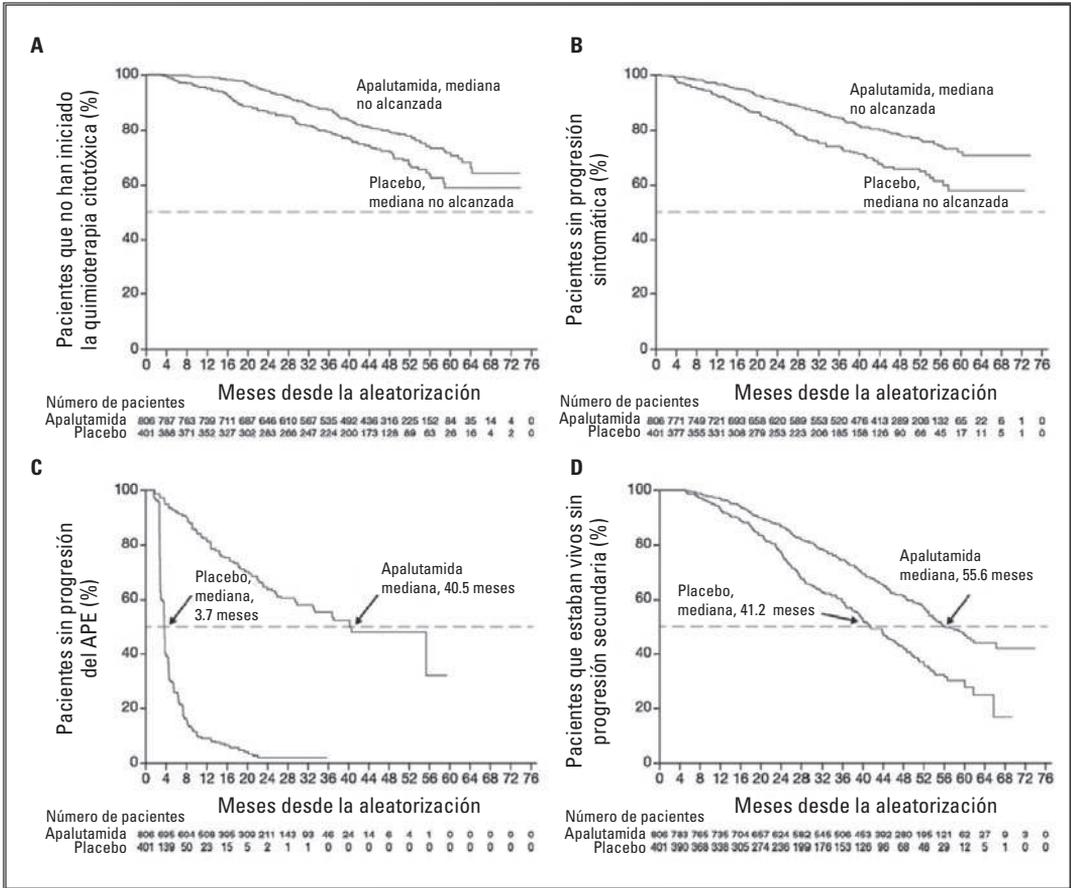


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (A), del tiempo hasta la progresión sintomática (B), del tiempo hasta la progresión del APE (C) y de la SLP2 (D)⁷.

3. ¿CUÁL ES LA EFICACIA DE APALUTAMIDA?

En el estudio SPARTAN se evaluó la eficacia de apalutamida en 1,207 hombres con CPRC M0 con un APEDT ≤ 10 meses^{6,7}.

Los pacientes tratados con apalutamida presentaron una mayor supervivencia global (SG) (73.9 vs. 59.9 meses; *hazard ratio* [HR]: 0.78; intervalos de confianza [IC] 95%: 0.64-0.96; p = 0.016) y supervivencia libre de metástasis (SLM) (40.5 vs. 16.2 meses; HR: 0.28; IC 95%: 0.23-0.35; p < 0.001). Además, apalutamida se asoció con aumento del tiempo al inicio de quimioterapia citotóxica (HR: 0.63; IC 95%: 0.49-0.81; p = 0.0002), progresión sintomática (HR: 0.57; IC 95%: 0.44-0.73; p < 0.0001), progresión del APE (HR: 0.07; IC 95%: 0.06-0.09; p < 0.0001) y supervivencia libre de progresión secundaria (SLP2) (HR: 0.55; IC 95%: 0.46-0.66; p < 0.0001) comparado con placebo (Fig. 1)^{6,7}.

Los beneficios observados en la supervivencia, tiempo hasta la progresión y aparición de metástasis con apalutamida no afectaron a la calidad de vida de los pacientes, la cual se mantuvo en niveles basales durante todo el tratamiento y sin diferencias entre ambos grupos⁸.

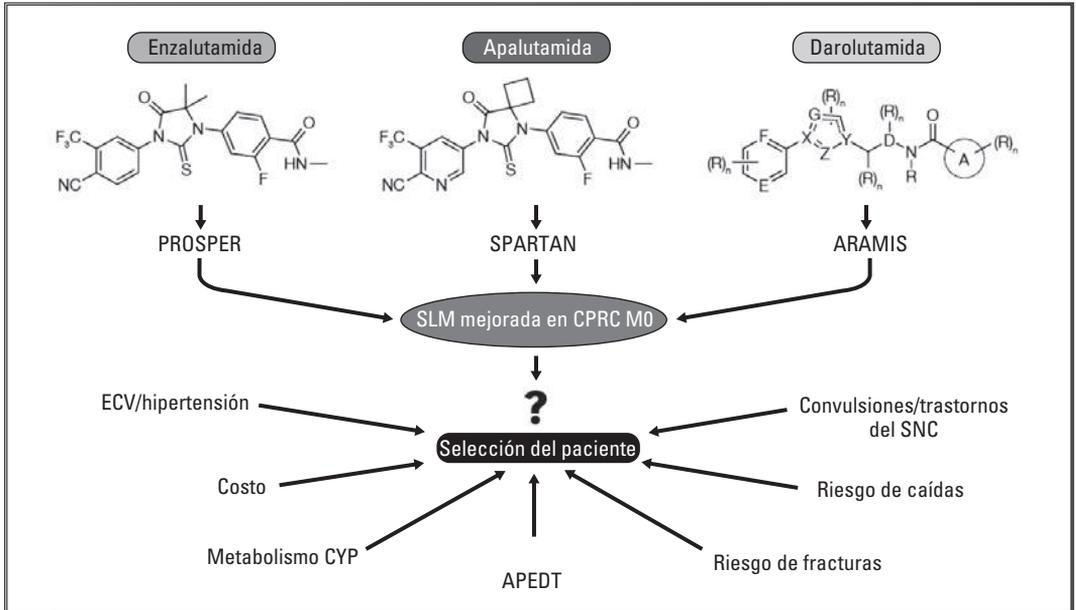


Figura 2. Selección del paciente y opciones de tratamiento del CPRC MO¹⁴.

4. ¿QUÉ BENEFICIOS APORTA ENZALUTAMIDA?

El uso de enzalutamida en pacientes con CPRC MO fue evaluado en el estudio PROSPER^{9,10}. Un total de 1,401 pacientes con un APEDT ≤ 10 meses en tratamiento con ADT fueron asignados 2:1 a recibir enzalutamida versus placebo.

Los pacientes que recibieron enzalutamida alcanzaron una SG mediana de 67.0 meses frente a los 56.3 meses del grupo de placebo, lo que supuso una reducción del 27% en el riesgo de muerte (HR: 0.73; IC 95%: 0.61-0.89; p = 0.001). Además, enzalutamida se asoció con la mejora de la SLM (36.6 vs. 14.7 meses; HR: 0.29; IC 95%: 0.24-0.35; p < 0.001), el tiempo hasta la subsiguiente terapia antineoplásica (39.6 vs. 17.7 meses; HR: 0.21; IC 95%: 0.17-0.26; p < 0.001) y tiempo hasta la progresión del APE (37.2 vs. 3.9 meses; HR: 0.07; IC 95%: 0.05-0.08; p < 0.001)^{9,10}.

Asimismo, los reportes de los pacientes indicaron que enzalutamida mantenía niveles basales bajos de evaluación del dolor y buena calidad de vida. En comparación con placebo, enzalutamida aumentó el tiempo hasta la progresión clínicamente importante de dolor, deterioro de la calidad de vida y empeoramiento de los síntomas¹¹.

5. ¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE DEL USO DE DAROLUTAMIDA?

El estudio ARAMIS^{12,13} fue el encargado de evaluar la eficacia de darolutamida en 1,509 pacientes con CPRC MO y alto riesgo de metástasis.

En el análisis preliminar, los pacientes tratados con darolutamida aumentaron la SLM, que fue de 40.4 meses comparado con los 18.4 meses del grupo de placebo (HR: 0.41; IC 95%: 0.34-0.50; p < 0.001). En el análisis final, darolutamida se asoció con una reducción del 31% en el riesgo de muerte (HR: 0.69; IC 95%: 0.53-0.88; p = 0.003), con una SG a los tres años del 83% para los pacientes tratados con darolutamida frente al

77% del grupo de placebo. Otros criterios de valoración secundarios también fueron favorables para el tratamiento con darolutamida: como el tiempo a la progresión del dolor (HR: 0.65; IC 95%: 0.53-0.79; $p < 0.001$), el tiempo hasta el uso de quimioterapia citotóxica (HR: 0.58; IC 95%: 0.44-0.76; $p < 0.001$) o el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (HR: 0.48; IC 95%: 0.29-0.82; $p = 0.005$)^{12,13}.

6. ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS DE APALUTAMIDA, ENZALUTAMIDA Y DAROLUTAMIDA?

En la actualidad no existen comparaciones directas de la eficacia y seguridad de los tres agentes en el tratamiento del CPRC MO con alto riesgo de metástasis. Dado que apalutamida, enzalutamida y darolutamida han demostrado tener una eficacia similar, con beneficios en la SG y la SLM, la elección del tratamiento dependerá de otros factores como el costo, perfil de seguridad y comorbilidades preexistentes del pacientes, como la hipertensión arterial sistémica, convulsiones, historial de caídas o riesgo de fracturas (Fig. 2)¹⁴.

En el estudio SPARTAN se mostró que los pacientes tratados con apalutamida tuvieron una mayor incidencia de eventos adversos (EA) de grado III o IV comparado con placebo. Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento incluyeron: fatiga, hipertensión arterial sistémica, diarrea, caídas, náuseas, artralgia, pérdida de peso, dolor de espalda, sofocos, hipotiroidismo y convulsiones^{6,7}.

Los resultados de seguridad del estudio PROSPER mostraron que la incidencia de EA en los primeros 3-6 meses fue mayor en el grupo tratado con enzalutamida; en cambio, la incidencia acumulativa de EA de grado III o IV y EA graves fue similar entre los grupos tratados con enzalutamida y placebo. Los EA de especial interés más frecuentes asociados con enzalutamida fueron: fatiga, eventos musculoesqueléticos, fracturas, hipertensión, caídas y eventos cardiovasculares^{9,10}.

En el estudio ARAMIS se reportaron una mayor proporción de EA en el grupo tratado con darolutamida, con el aumento de la incidencia a medida que aumentaba el tiempo de exposición a darolutamida. El EA más frecuente asociado con darolutamida fue la fatiga. Otros EA incluyeron: diarrea, hipertensión arterial sistémica, pérdida de peso, erupciones cutáneas y eventos cardíacos^{12,13}.

Las altas tasas de caídas, fracturas, fatiga, eventos cardiovasculares e incluso eventos mortales reportados en los ensayos clínicos comparado con placebo están asociados como un efecto de esta clase de medicamentos. Las erupciones cutáneas y el hipotiroidismo están más asociados con apalutamida, mientras que la hipertensión arterial sistémica y los EA relacionados con el sistema nervioso central (SNC) están más relacionados con enzalutamida o apalutamida. Asimismo, enzalutamida y apalutamida tienen una estructura molecular y un mecanismo de acción similar, con una capacidad de inhibición parecida del citocromo P450 (CYP), y tienen potenciales interacciones mediadas por CYP, que conlleva la alteración de la actividad de medicamentos como anticoagulantes, antihipertensivos, opioides e inhibidores de bombas de protones¹⁵.

En cambio, darolutamida tiene una estructura molecular distinta que hace que no tenga ningún efecto relevante sobre el CYP, y por lo tanto que no tenga interacciones potenciales con medicaciones metabolizadas con enzimas CYP. Asimismo, darolutamida tiene una penetración limitada en la barrera hematoencefálica, a diferencia de apalutamida y enzalutamida, lo que implica un menor riesgo de EA en el cerebro, comparado con los otros dos fármacos. Esto explica el poco efecto de darolutamida sobre el estado mental, y además es considerada segura para pacientes con historia de convulsiones¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vellky JE, Ricke WA. Development and prevalence of castration-resistant prostate cancer subtypes. *Neoplasia*. 2020;22(11):566-75.
2. Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, Expert patient advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines. Presentado en el EAU Annual Congress Milan, 2023. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
3. Rebello RJ, Qing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):9.
4. 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.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Versión 3; 2023.
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1408-18.
7. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol*. 2021;79(1):150-8.
8. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1404-16.
9. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2465-74.
10. Stenberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgo U, Penson DF, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382: 2197-206.
11. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):556-69.
12. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1235-46.
13. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383:1040-9.
14. Lokeshwar SD, Klaassen Z, Saad F. Treatment and trials in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2021;18(7):433-42.
15. Figueiredo A, Costa L, Maurício MJ, Figueira L, Ramos R, Martins-da Silva C. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: current challenges and trends. *Clin Drug Investig*. 2022;42(8):631-42.

Manejo de pacientes con mutaciones somáticas o germinales en el gen de reparación homóloga recombinante

Yuly Andrea Remolina Bonilla

1. ¿QUÉ IMPLICACIÓN TIENEN LAS MUTACIONES SOMÁTICAS O GERMINALES EN GENES DE REPARACIÓN HOMÓLOGA RECOMBINANTE EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA?

Uno de los principales causantes de la formación de tumores es la inestabilidad genómica y la reparación deficiente del ADN. La reparación homóloga recombinante (HRR) es parte de la vía de reparación del ADN que actúa en las roturas de la doble cadena de ADN y los enlaces cruzados. Los genes de HRR están implicados en mecanismos de estabilidad genética, al reparar las aberraciones del ADN durante el ciclo celular, lo que evita la acumulación de alteraciones genómicas. Cuando el daño del ADN no se puede reparar, se activa una vía de señalización que lleva a la apoptosis de la célula mutada potencialmente peligrosa^{1,2}.

La deficiencia en la vía de HRR se denomina deficiencia de la recombinación homóloga (HRD) y se ha asociado con varios tumores, incluido el cáncer de próstata (CaP). Además, se ha observado que la HRD es un marcador pronóstico y con implicaciones terapéuticas en múltiples neoplasias¹.

La HRD está asociada con alteraciones en genes implicados tanto en la vía de HRR como en la inestabilidad genómica. Entre el 5 y 10% de los casos de CaP localizado y casi el 20% de CaP avanzado, resistente a la castración (CPRC) o metastásico (CPRCm) presentan mutaciones en las enzimas involucradas en la reparación del ADN. Algunas de las alteraciones asociadas con el CaP se encuentran en los genes *BRCA2*, *ATM*, *RAD51C*, *CKD12*, *BRCA1* y *FANCA* (Tabla 1)^{3,4}, siendo las mutaciones en el gen *BRCA2* las más frecuentes. Las mutaciones heredadas en los genes *BRCA* confieren un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, ovario o próstata, entre otros, y su presencia está asociada con fenotipos más agresivos y mal pronóstico².

2. ¿CUÁNDO ES RECOMENDABLE REALIZAR ANÁLISIS GENÉTICOS?

El CaP es una enfermedad heterogénea con espectro clínico amplio, desde la enfermedad indolente hasta variantes altamente agresivas, por lo que los pacientes suelen presentar respuestas variables a los tratamientos, lo que puede reflejar las diferencias moleculares. En consecuencia, conocer el perfil molecular puede ayudar a determinar el

Tabla 1. Genes germinales versus somáticos con potencial clínico establecido o nuevo⁴

Gen	Asociación con riesgo aumentado de CaP	Prevalencia de mutaciones germinales en CPRCm	Prevalencia de mutaciones germinales en CaP con sospecha clínica	Considerado para agentes que dañan el ADN: ensayos iPARP, platino	Considerado para inhibidores de punto de control inmune: inhibidores de PD-1
ATM	X	1.6%	2.0%	X	
ATR		0.3%	No evaluado		
BRCA1	X	0.9%	0.7%	X	
BRCA2	X	5.4%	4.7%	X	
BRIP1		0.2%	0.3%		
CDK12 (Sólo somático)		–	–		X
CHEK2	X	1.9%	2.9%	X	
FAM175A		0.2%	No evaluado		
FANCA		–	No evaluado	X	
HOXB13 (Germline only)	X	No evaluado	1.1%		
MLH1	X	–	0.06%		X
MRE11A		0.14%	No evaluado		
MSH2	X	0.14%	0.69%		X
MSH6	X	0.14%	0.45%		X
NBN	a	0.3%	0.32%	X	
PALB2	a	0.4%	0.56%	X	
PMS2	X	0.3%	0.54%		X
RAD51C		0.14%	0.21%		
RAD51D		0.4%	0.15%		

pronóstico, elegir tratamiento dirigido, consejo genético y potencial participación en ensayos clínicos².

Por lo tanto, las guías recomiendan realizar pruebas genéticas para detectar mutaciones germinales cuando pueda tener un impacto en el tratamiento del CaP, el manejo del riesgo en otros tipos de cáncer o exista un riesgo potencial de cáncer en otros miembros de la familia⁵. Según estos supuestos, es recomendable hacer pruebas genéticas de la línea germinal en pacientes con CaP y antecedentes familiares de CaP u otros tipos de cáncer, ascendencia judía asquenazí o historia personal de cáncer de mama. También son recomendables las pruebas en aquellos pacientes con CaP de alto riesgo, muy alto

riesgo, con enfermedad ganglionar regional o compromiso metastásico, independientemente de la historia familiar. Asimismo, se deben considerar en pacientes con CaP con histología intraductal o cribriforme⁴⁻⁶.

Las pruebas deben considerar los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13*, *CHEK2*, *ATM*, *NBN*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*, *PALB2*, *BRIP1*, *TP53* y *FANCA* (genes de la anemia de Fanconi)⁴⁻⁶.

Por otro lado, las pruebas genéticas para detectar alteraciones somáticas se deben realizar en función del grupo de riesgo del tumor. Las guías recomiendan realizar pruebas para detectar mutaciones en genes de HRR en pacientes con enfermedad metastásica^{4,5}. Los resultados de las pruebas genéticas deben permitir determinar posibles blancos terapéuticos y ayudar en la elección del tratamiento⁴.

3. ¿CUÁLES SON LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA CON MUTACIONES DE GENES DE REPARACIÓN HOMÓLOGA RECOMBINANTE?

Los tumores con mutaciones en genes de HRR han perdido la capacidad de reparar las rupturas de cadena doble del ADN mediante recombinación homóloga. Esto implica que sean más susceptibles a tratamientos que actúan sobre los mecanismos de reparación del ADN, como los inhibidores de poli-ADP-ribosa polimerasa (iPARP) y la quimioterapia basada en platinos³.

La quimioterapia basada en platino actúa causando daño al ADN durante la fase G2 del ciclo celular, a través de la formación de aductos en las cadenas de ADN y posterior apoptosis. En varios tipos de cáncer se ha visto que la respuesta a la quimioterapia basada en platinos es mejor en aquellos pacientes con alteraciones subyacentes de la reparación de la doble cadena de ADN, dando como resultado letalidad sintética⁷.

La evidencia del uso de agentes platinados en CPRC demuestra actividad prometedora; sin embargo, no existen reportes de estudios aleatorizados en este escenario⁸. En una serie de casos multicéntrica, con más de 500 pacientes con resistencia a la castración tratados con quimioterapia basada en platino, se evidenció actividad antitumoral relevante en la población de pacientes con CaP avanzado, especialmente en aquellos con alteraciones en genes de la reparación del ADN, y además se demostró respuesta variable del antígeno prostático específico (APE) de acuerdo a la presencia de mutaciones específicas, donde pacientes con mutaciones en *BRCA2* y *ATM* tuvieron mayor tasa de respuesta bioquímica. A su vez, en 2019 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó estudios prospectivos del uso de platinos en CPRC, y se encontró una tasa de respuesta objetiva superior cuando se usaron en combinación con otro agente de quimioterapia que en monoterapia (23-78 vs. 0-29%); sin embargo, los resultados en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) no fueron concluyentes⁹. Estos resultados indican que el tratamiento basado en platinos es una opción activa de tratamiento sistémico, particularmente en los pacientes portadores de mutaciones en la vía de reparación del ADN⁷.

Las poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP), en especial la PARP1, pueden estar implicadas en una vía alternativa de reparación del ADN, incluyendo la reparación de la escisión de nucleótidos, la unión de extremos no homóloga, la recombinación homóloga y la reparación de desajustes del ADN¹⁰.

En la actualidad, los iPARP han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del CPRC con mutaciones en genes implicados en la HRR en monoterapia: olaparib, rucaparib y en combinación: olaparib con abiraterona, niraparib con abiraterona y talazoparib en combinación con enzalutamida, en primera línea en CPRC⁵.

4. ¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LOS INHIBIDORES POLI-ADP-RIBOSA POLIMERASAS EN MONOTERAPIA?

Las guías recomiendan olaparib en pacientes con CPRCm con mutaciones patogénicas (germinales o somáticas) en algunos de los genes de HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* o *RAD54L*) que han progresado durante el tratamiento con enzalutamida o abiraterona, independientemente del uso de docetaxel previo, basados en los resultados del estudio *PROfound*^{5,11}.

En este estudio fase III y aleatorizado, se comparó la eficacia de olaparib respecto a enzalutamida o abiraterona en pacientes con al menos una alteración en *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM* (cohorte A) y en pacientes con alguna de las otras 12 mutaciones somáticas o germinales en genes de HRR preespecificadas (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* o *RAD54L*) (cohorte B). El objetivo primario fue la SLP radiológica en la cohorte A^{12,13}.

En la cohorte A, olaparib mejoró tanto la SLP radiológica (7.4 vs. 3.6 meses; HR: 0.34; IC 95%: 0.25-0.47; $p < 0.0001$) como la SG (19.1 vs. 14.7 meses; HR: 0.69; IC 95%: 0.50-0.97; $p = 0.0175$) en comparación con enzalutamida o abiraterona. Asimismo, la tasa de respuesta objetiva y el tiempo hasta la progresión del dolor fueron favorables con olaparib. El análisis de la SLP radiológica en toda la población (cohorte A + B) mostró superioridad del olaparib (5.8 vs. 3.5 meses; HR: 0.49; IC 95%: 0.38-0.63; $p < 0.001$). Sin embargo, los resultados del análisis exclusivo de la cohorte B no demostraron beneficio del olaparib en la SLP radiológica (4.8 vs. 3.3 meses; HR: 0.88; IC 95%: 0.58-1.36) ni diferencias en la SG entre tratamientos (14.1 vs. 11.5 meses; HR: 0.96; IC 95%: 0.63-1.49)^{12,13}.

Olaparib ha mostrado tener un perfil de seguridad manejable, lo que permite que la mayoría de los pacientes puedan seguir recibiendo el tratamiento mientras obtengan beneficio clínico. Los principales eventos adversos (EA) asociados con olaparib en los estudios clínicos fueron anemia, náuseas y fatiga o astenia¹⁶.

Otro iPARP aprobado en monoterapia es rucaparib, que ha demostrado tener actividad antitumoral en pacientes con CPRCm y alteraciones deletéreas en los genes *BRCA*.

Los resultados del estudio TRITON2¹⁹, fase II y de un brazo en pacientes con CPRCm con progresión a taxanos y antiandrógenos de nueva generación y portadores de mutaciones patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*, demostraron que rucaparib ofrece una tasa de respuesta objetiva del 43.5% (IC 95%: 31.0-56.7) y una duración de la respuesta ≥ 6 meses en el 56% de los pacientes con respuesta objetiva confirmada. Además, el 54.8% (IC 95%: 45.2-64.1) de los pacientes presentaron respuesta del APE, con una tasa mayor para los pacientes con alteraciones del gen *BRCA2* (59.8%; IC 95%: 49.6-69.4)²⁰.

Posteriormente, en el estudio TRITON3¹⁸, fase III y aleatorizado, se demostró en pacientes con CPRCm con alteraciones en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *ATM* que progresaron a antiandrógenos de segunda generación y sin docetaxel previo que rucaparib mejoraba la SLP radiológica en el subgrupo de pacientes con mutaciones en el gen *BRCA1* o *BRCA2* (11.2 vs. 6.4 meses; HR: 0.50; IC 95%: 0.36-0.69; $p < 0.001$), en comparación con los tratados con docetaxel, abiraterona o enzalutamida, mientras que los pacientes con el gen *ATM* mutado no presentaron diferencias (8.1 vs. 6.8 meses; HR: 0.95; IC 95%: 0.59-1.52)²¹.

En estos estudios se mostró que rucaparib tiene un perfil de seguridad manejable, con la anemia como principal EA grado \geq III, seguida de la fatiga y la neutropenia^{20,21}.

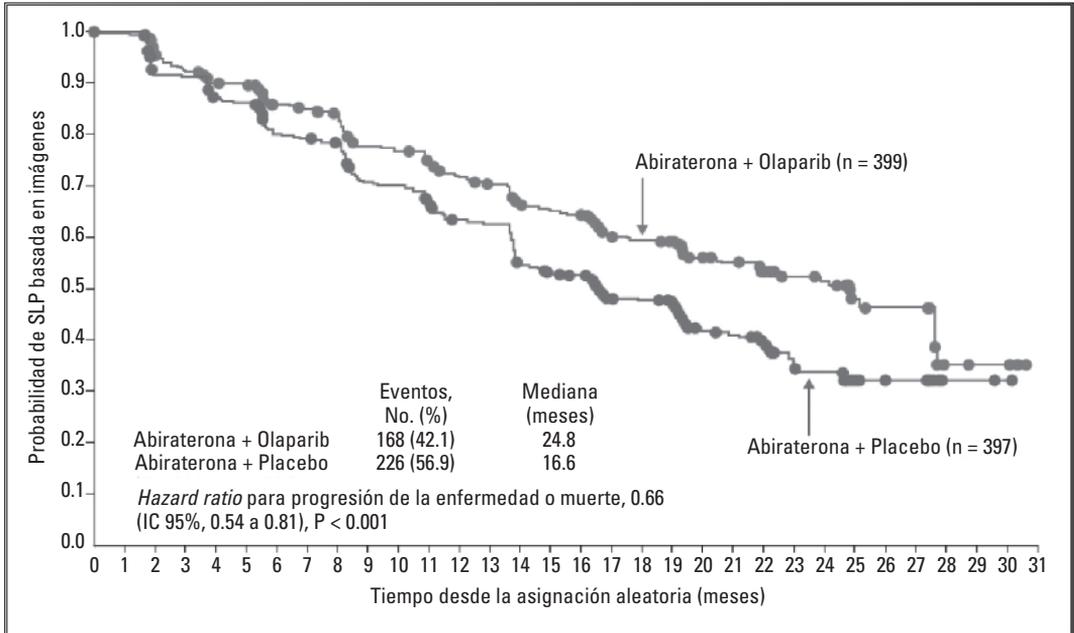


Figura 2. Supervivencia libre de progresión basada en imágenes de los pacientes tratados con abiraterona más olaparib y abiraterona más placebo en la población general¹⁶.

5. ¿OLAPARIB SE PUEDE USAR EN COMBINACIÓN?

El estudio *PROpel* llevó a la aprobación por la FDA de olaparib en combinación con abiraterona y prednisona en pacientes con CPRcm con mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas del gen *BRCA*¹¹.

En el estudio *PROpel*, fase III, aleatorizado y doble ciego, se evaluó el efecto combinado de abiraterona más olaparib en primera línea para pacientes con CPRcm¹⁶. La combinación aumentó la SLP radiológica en toda la población del estudio (24.8 vs. 16.6 meses) respecto a abiraterona sola (HR: 0.66; IC 95%: 0.54-0.81; $p < 0.001$) (Fig. 2). En el análisis por subgrupos, la SLP radiológica de los pacientes con mutaciones en HRR fue superior en la combinación con mediana no alcanzada (HR: 0.50; IC 95%: 0.34-0.73) y también en el subgrupo de mutaciones en *BRCA* (HR: 0.23; IC 95%: 0.12-0.43). En cuanto a la SG, no se encontraron diferencias significativas en la población general en el análisis final, con una mediana de 42.1 versus 34.7 meses en la combinación en comparación con abiraterona en monoterapia, (HR: 0.81; IC 95%: 0.67-1.00; $p = 0.054$)^{17, 18}. La SG de los pacientes con mutaciones HRR sí demostró diferencias significativas (HR: 0.66; IC 95%: 0.45-0.95), especialmente en la población *BRCA* mutada (HR: 0.29; IC 95%: 0.14-0.56), ambas sin lograr alcanzar medianas^{17,19}. Estos resultados sugieren que el beneficio observado en la cohorte general podría atribuirse a los pacientes con *BRCA* mutado, y es por esta razón que la FDA sólo aprobó la combinación en esta población.

El perfil de seguridad de la combinación abiraterona más olaparib fue consistente con las toxicidades individuales de cada uno de los fármacos, con la anemia como el EA más frecuentemente asociado con la combinación¹⁶.

6. ¿CUÁL ES EL ÚLTIMO INHIBIDOR DE POLI-ADP-RIBOSA POLIMERASA APROBADO PARA TRATAR EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO CON MUTACIONES EN GENES DE REPARACIÓN HOMÓLOGA RECOMBINANTE?

En junio de 2023, la FDA aprobó talazoparib en combinación con enzalutamida para el tratamiento en primera línea del CPRCm con mutaciones en genes de HRR, según los resultados de eficacia demostrados en el estudio TALAPRO-2, en fase III, aleatorizado y doble ciego. Este estudio incluyó tanto población mutada como no mutada para HRR²².

La combinación de talazoparib con enzalutamida se asoció con superioridad en la SLP radiográfica (HR: 0.63; IC 95%: 0.51-0.78; $p < 0.0001$) comparada con la enzalutamida sola. Este beneficio se observó con independencia de la presencia de alteraciones en genes de HRR, aunque fue mayor en los pacientes con HRR deficiente, con una mediana de supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) de 27.9 versus 16.4 meses con enzalutamida en monoterapia (HR: 0.46; IC 95%: 0.30-0.70; $p = 0.0003$). De los pacientes con HRR deficiente, aquellos con alteraciones en los genes *BRCA* presentaron mayor beneficio en la SLP radiológica (HR: 0.23; IC 95%: 0.10-0.53; $p = 0.0002$). Además, la combinación de talazoparib más enzalutamida aumentó el tiempo hasta la progresión del antígeno prostático específico (APE), el tiempo a inicio de quimioterapia citotóxica y el tiempo a progresión o muerte con la primera terapia antineoplásica siguiente²².

Finalmente, los datos de SG son inmaduros. No obstante, la combinación de talazoparib más enzalutamida también se asoció con una tendencia a mejorar la SG en la población con alteraciones en la vía HRR (HR: 0.69; IC 95%: 0.46-1.03; $p = 0.07$)²³.

La adición de talazoparib a enzalutamida mostró un perfil de seguridad manejable, con anemia, neutropenia, fatiga y trombocitopenia como los EA más frecuentes, y no impactó negativamente en la calidad de vida²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart MD, Vega DM, Arend RC, Baden JF, Barbash O, Beaubier N, et al. Homologous recombination deficiency: concepts, definitions, and assays. *Oncologist*. 2022;27(3):167-74.
2. Messina C, Cattrini C, Soldato D, Vallome G, Caffo O, Castro E, et al. BRCA mutations in prostate cancer: prognostic and predictive implications. *J Oncol*. 2020;2020:4986365.
3. Grypari IM, Tzelepi V, Gyftopoulos K. DNA damage repair pathways in prostate cancer: a narrative review of molecular mechanisms, emerging biomarkers and therapeutic targets in precision oncology. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11418.
4. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):515-21.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Versión 3.2023.
6. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA, Cookson MS, et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2798-811.
7. Schmid S, Omlin A, Higano C, Sweeney C, Martinez Chanza N, Mehra N, et al. Activity of platinum-based chemotherapy in patients with advanced prostate cancer with and without DNA repair gene aberrations. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2021692.
8. Catalano M, Lapucci A, Nobili S, De Gennaro A, Vascotto I, Antonuzzo L, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer: what possibilities?. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024;93(1):1-9.
9. Leal F, García-Perdomo HA. Effectiveness of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(3):e627-e644.
10. Rose M, Burgess JY, O'Bryne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP inhibitors: clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:564601.
11. US Food & Drug Administration. FDA approves olaparib for HRR gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-hrr-gene-mutated-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer> [acceso el 13 de agosto 2023].
12. 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.
13. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2345-57.
14. Roubaud G, Özgüröglü M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolinsky MP, et al. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Further analyses from the PROfound study. *Eur J Cancer*. 2022;170:73-84.
15. US Food & Drug Administration. FDA approves olaparib with abiraterone and prednisone (or prednisolone) for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-olaparib-abiraterone-and-prednisone-or-prednisolone-brca-mutated-metastatic-castration> [acceso el 13 de agosto 2023].
16. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredi E, et al. Abiraterone and Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(9).
17. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore ND, Procopio G, et al. 13570 - Biomarker analysis and updated results from the Phase III PROpel trial of abiraterone (abi) and olaparib (ola) vs abi and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol*. 2022;33(suppl_7):S616-52.

18. 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):1094-1108.
19. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore ND, Procopio G, et al. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl 6):LBA16.
20. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763-72.
21. Fizazi K, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, Pintus E, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023;388:719-32.
22. 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 randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10398):291-303.
23. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl 16):5004.

Manejo de metástasis óseas en cáncer de próstata resistente a la castración

Samuel Rivera Rivera y Diana Amellaly Ángeles

1. ¿CUÁL ES LA INCIDENCIA DE METÁSTASIS ÓSEAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA?

El cáncer de próstata (CaP) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en hombres a nivel global, representado el 3.8% de los fallecimientos por cáncer. Aunque la mayoría de los pacientes con CaP reciben terapias curativas, en cerca de un tercio de los casos la enfermedad progresa hasta presentar CaP avanzado metastásico^{1,2}. En los hombres latinoamericanos, se ha observado mayor incidencia de CaP metastásico en comparación con otras regiones del mundo³.

En las fases tempranas de la enfermedad avanzada, las células malignas migran desde el tumor primario e invaden los vasos sanguíneos, por donde pueden diseminarse a todo el cuerpo. Se ha visto que las células del CaP que se dispersan fuera de la próstata tienen atracción por el tejido óseo. Como consecuencia, más del 90% de los pacientes con CaP resistente a la castración metastásico (CPRCm) presenta evidencias radiológicas de metástasis óseas⁴.

Las metástasis óseas son una de las principales causas de incapacidad, pérdida de calidad de vida e incremento del costo del tratamiento, y se asocian con un pronóstico pobre, dolor óseo y fracturas patológicas^{5,6}.

2. ¿QUÉ COMPLICACIONES LLEVAN ASOCIADAS LAS METÁSTASIS ÓSEAS?

Las metástasis óseas se caracterizan por la interacción entre las células del tumor con los osteoblastos y osteoclastos, que provoca una respuesta que puede ser osteolítica, osteoblástica o mixta. En el CaP, la mayoría de las metástasis óseas suelen ser osteoblásticas, lo que implica que haya una actividad excesiva de los osteoblastos que da como resultado la formación de tejido óseo irregular, reticulado y poco mineralizado. En consecuencia, se forma tejido óseo muy frágil y propenso a las fracturas. Asimismo, las áreas con formación osteoblástica de metástasis óseas suelen presentar áreas con una mayor actividad osteoclástica, que llevan a la formación de áreas osteopénicas y osteodensas en la misma lesión⁷.

Por otro lado, las metástasis osteolíticas son el resultado de la hiperactividad de los osteoclastos y se caracterizan por la degradación ósea excesiva. En estas lesiones, las células del CaP secretan factores que potencian la diferenciación y actividad de los osteoclastos, que a la vez secretan sustancias que facilitan la supervivencia y crecimiento de las células del CaP⁴.

Las metástasis óseas, junto con la pérdida de densidad mineral debida al tratamiento con terapia de privación de andrógenos y la edad, dan como resultado una hematopoyesis inefectiva, dolor óseo y eventos relacionados con el esqueleto (SRE) como las fracturas patológicas y la compresión de la médula espinal⁸.

3. ¿CÓMO SE PUEDEN PREVENIR LAS COMPLICACIONES ESQUELÉTICAS ASOCIADAS CON LA PRESENCIA DE METÁSTASIS ÓSEAS?

Existen varios tratamientos que ayudan a mejorar la salud ósea y prevenir la aparición de complicaciones como las fracturas, la compresión de la columna vertebral o la necesidad de cirugía o radioterapia para aliviar el dolor óseo, pero que no previenen la aparición de metástasis.

Tanto denosumab como el ácido zoledrónico han demostrado ser eficaces en la prevención o retraso de las complicaciones esqueléticas relacionadas con el CPRcm⁹.

El ácido zoledrónico es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. El tratamiento de larga duración con ácido zoledrónico se asoció con una reducción de los SRE respecto al placebo (38 vs. 49%; $p = 0.028$) y alargó el tiempo hasta el primer SRE (488 vs. 321 días; $p = 0.009$). Comparado con el placebo, el ácido zoledrónico reduce el riesgo de SRE y ha mostrado ser un tratamiento seguro¹⁰.

Por su parte, denosumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el ligando de receptor activador para el factor nuclear κB , inhibiendo así la formación de osteoclastos. Su uso se asoció con el aumento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar respecto al placebo (5.6 vs. 1.0%; $p < 0.001$), así como en la cadera, el cuello del fémur y el tercio distal del radio. Además, denosumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (1.5 vs. 3.9%; riesgo relativo 0.38; IC 95%: 0.19-0.78; $p = 0.006$)¹¹.

Al comparar con el ácido zoledrónico, denosumab se ha mostrado superior en la prevención de SRE, con un tiempo hasta el primer SRE de 20.7 meses comparado con los 17.1 meses del ácido zoledrónico (HR: 0.82; IC 95%: 0.71-0.95; $p < 0.001$). En cambio, denosumab se ha asociado con una mayor incidencia de hipocalcemia, mientras que ambos fármacos se han asociado con osteonecrosis de la mandíbula, que puede afectar especialmente después de intervenciones dentales o en personas con mala salud bucal¹².

Aunque denosumab es la opción preferente, la elección del tratamiento dependerá de las comorbilidades subyacentes, los tratamientos previos o los costos⁹.

4. ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO HAY PARA LOS PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEAS SINTOMÁTICAS?

El primer tratamiento específico para tratar metástasis óseas en pacientes con CPRcm fue el radio-223 (²²³Ra). Este radiofármaco se une de forma selectiva a las áreas con mayor remodelación ósea de las metástasis y emite partículas α de alta energía de corto alcance. El ²²³Ra imita al calcio y se une selectivamente al hueso, formando nuevo tejido óseo en la zona de las metástasis, a la vez que tiene efectos citotóxicos al causar roturas de la doble cadena de ADN de las células tumorales adyacentes⁵.

En el estudio ALSYMPCA⁵ se evaluó la eficacia y la seguridad de añadir ²²³Ra al tratamiento estándar. Los pacientes tratados con ²²³Ra presentaron una mayor SG que los del grupo de placebo (14.9 vs. 11.3 meses), con una reducción en el riesgo de muerte del 30% (HR: 0.70; IC 95%: 0.58-0.83; $p < 0.001$). El efecto del ²²³Ra fue consistente en la mayoría de los subgrupos de pacientes (Fig. 1). Todas las variables secundarias de eficacia mostraron el beneficio del ²²³Ra respecto al placebo, con aumento del tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (15.6 vs. 9.8 meses; HR: 0.66; IC 95%: 0.52-0.83; $p < 0.001$), incremento de los niveles de fosfatasa alcalina (7.4 vs. 3.8 meses; HR: 0.17; IC 95%: 0.13-0.22; $p < 0.001$) y aumento de los niveles de antígeno prostático específico (3.6 vs. 3.4 meses; HR: 0.64; IC 95%: 0.54-0.77; $p < 0.001$). El ²²³Ra no se asoció con un aumento de los eventos adversos (EA); en cambio, una mayor proporción de pacientes tratados con ²²³Ra tuvieron una mejora importante de la calidad de vida⁵.

Actualmente el ²²³Ra está indicado en hombres con CPRcm sintomático con predominancia ósea y sin metástasis viscerales⁹.

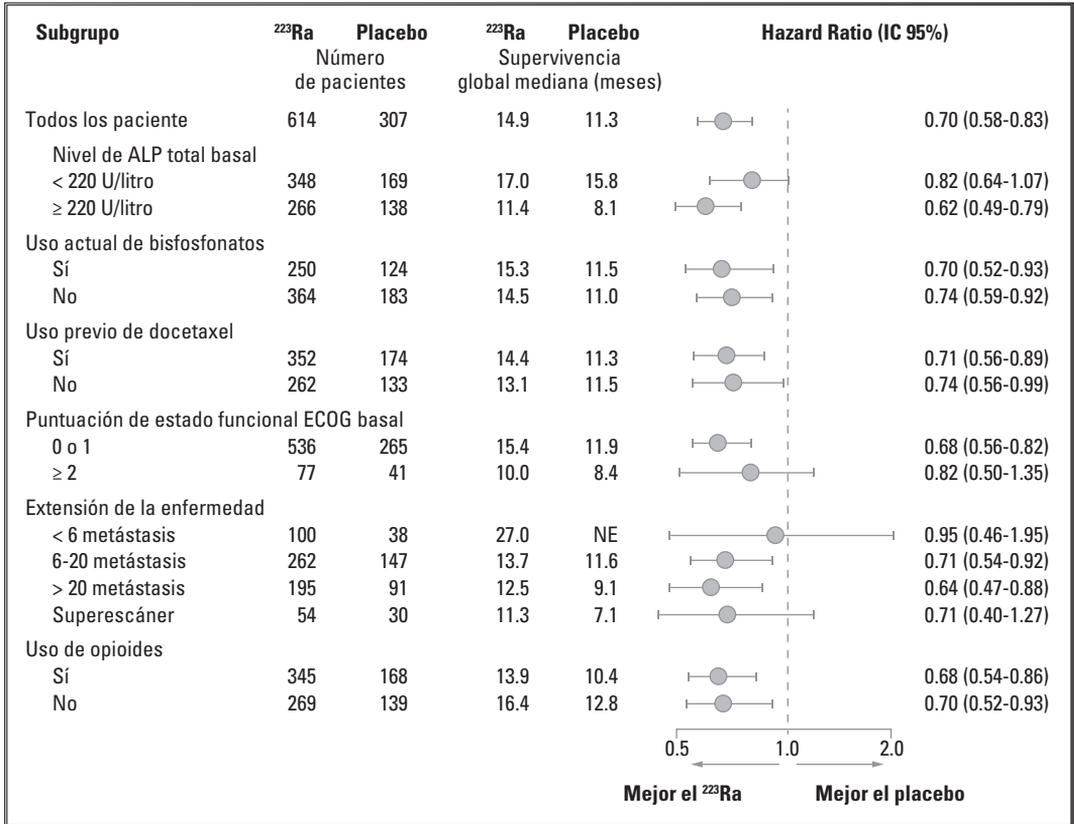


Figura 1. Análisis de subgrupos del riesgo de muerte en los dos grupos de estudio³.

Otro radiofármaco disponible para el tratamiento del CPRcm es el ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617), aunque sólo está indicado para pacientes con antígeno prostático específico de membrana (PSMA) positivo tratados previamente con inhibición de la vía del receptor de andrógenos y quimioterapia basada en taxanos¹³. El ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 libera de forma selectiva partículas β a las células positivas para PSMA y el microambiente de su entorno.

En el estudio VISION se evaluó la eficacia y la seguridad del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 más la terapia estándar. El radiofármaco mejoró la SG (15.3 vs. 11.3 meses; HR: 0.62; IC 95%: 0.52-0.74; p < 0.001) y la SLP (8.7 vs. 3.4 meses; HR: 0.40; IC 95%: 0.29-0.57; p < 0.001) comparado con el placebo. El ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 también mejoró otras variables como el tiempo hasta el deterioro o la puntuación de intensidad del dolor¹⁵. Además, en el estudio TheraP se mostró que, en comparación con cabazitaxel, los pacientes en los que se usó ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 tenían una menor incidencia de EA de grado ≥ III y una mejora de la calidad de vida¹⁵.

5. ¿CUÁLES SON LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO PALIATIVO?

Uno de los tratamientos efectivos para paliar el dolor de las metástasis óseas aisladas es la radioterapia de haz externo. La radiación con un ciclo corto de 8 Gy ha mostrado

tener una eficacia similar en la reducción del dolor al uso de 30 Gy en 10 fracciones y con menor toxicidad, pero con tasas de retratamiento más altas¹⁶. El tratamiento con una sola fracción de 8 Gy también parece reducir el dolor de forma similar al tratamiento con cinco fracciones de 20 Gy y con menos toxicidad^{17,18}.

Los radiofármacos emisores de partículas β son opciones de tratamiento para pacientes con enfermedad metastásica dispersa, aunque pueden reducir la médula ósea de forma permanente, así que sólo se deben considerar en aquellos pacientes que ya no son candidatos a la quimioterapia efectiva^{9,19}.

Los β -emisores como el samario-153 (¹⁵³Sm) y el estroncio-89 (⁸⁹Sr) no confieren ninguna ventaja en la supervivencia, pero se pueden usar con fines paliativos para tratar las metástasis óseas dolorosas⁹. En un estudio se evaluó la utilidad de añadir radiofármacos a los bisfosfonatos sobre los SRE. Aunque los radiofármacos (¹⁵³Sm o ⁸⁹Sr) no redujeron la incidencia de SRE ni mejoraron la SG, los pacientes que recibieron radiofármacos presentaron menos dolor después de un mes de su administración²⁰.

Se están explorando otros radionúclidos como el ¹⁷⁷Lu-DOTMP, que ha mostrado reducir el dolor óseo en pacientes con metástasis esqueléticas según un estudio realizado recientemente, en el que se documentó una respuesta global en el 77.8%, con mejoría significativa en la mediana de EVA y puntuación analgésica media, así como cambio en la puntuación ECOG de 3.07 ± 0.67 al inicio del estudio a 2.6 ± 0.9 tras dos meses de administración del tratamiento²¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kang J, La Manna F, Bonollo F, Sampson N, Alberts IL, Mingels C, et al. Tumor microenvironment mechanisms and bone metastatic disease progression of prostate cancer. *Cancer Lett.* 2022;530:156-69.
2. De Velasco Oria de Rueda G, Plata Bello AC, Landeira M, Mateo M, Anguita P, Pranzo A, et al. Incidencia, prevalencia y patrones de tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible en España: Estudio ECHOS. *Actas Urológicas Españolas.* 2022;46(9):557-64.
3. Reis RB dos, Alias-Melgar A, Martínez-Cornelio A, Neciosup SP, Sade JP, Santos M, et al. Prostate Cancer in Latin America: Challenges and Recommendations. *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820915720.
4. Wong SK, Mohamad NV, Giaze TR, Chin KY, Mohamed N, Ima-Nirwana S. Prostate cancer and bone metastases: the underlying mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2587.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossá SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23.
6. Liu D, Kuai Y, Zhu R, Tao Y, Han W, Chen Q. Prognosis of prostate cancer and bone metastasis pattern of patients: a SEER-based study and a local hospital based study from China. *Sci Rep.* 2020;10:9104.
7. Goode EA, Wang N, Munkley J. Prostate cancer bone metastases biology and clinical management (Review). *Oncol Lett.* 2023;25(4):163.
8. Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, van Moorselaar JA, van Oort IM, Tascilar M, 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.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Versión 3; 2023.
10. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedjian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-82.
11. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745-55.
12. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.
13. Garje R, Rumble B, Parikh RA. Systemic therapy update on ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO rapid recommendation. *J Clin Oncol.* 2022;40(31):3664-7.
14. 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.
15. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani 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.
16. Hartsell WF, Scott CB, Watkins D, Scarantino CW, Inker RA, Roach 3rd M, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11):798-804.
17. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell W, Hoskin P, Wu JSY, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):164-71.
18. Hoskin PJ, Hopkins K, Misra V, Holt T, McMenemin R, Dubois D, et al. Effect of single-fraction vs multifraction radiotherapy on ambulatory status among patients with spinal canal compression from metastatic cancer. *JAMA.* 2019;322(21):2084-94.
19. Saylor PJ, Rumble RB, Michalski JM. Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement summary of a cancer care Ontario guideline. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(7):389-93.
20. Seider MJ, Pugh SL, Langer C, Wyatt G, Demas W, Rashtian A, et al. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and zoledronic acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer: report of the NRG Oncology RTOG 0517 trial. *Ann Nucl Med.* 2018;32(8):553-60.
21. Bollampally N, Shukla J, Mittal BR, Sood A, Mohanty M, Kapoor R, et al. Efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-DOTMP in palliative treatment of symptomatic skeletal metastases: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2021;42(9):964.

Secuenciación del tratamiento en cáncer de próstata metastásico

Nora Sobrevilla Moreno

1. ¿CUÁLES SON LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO?

Durante la última década las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) han aumentado de forma considerable, y en la actualidad incluyen quimioterapia (QT), terapia hormonal de nueva generación, terapias dirigidas como los inhibidores de poli-ADP-ribosa polimerasa (iPARP), inmunoterapia y radiofármacos. Sin embargo, no se conoce cuál es la secuencia óptima de tratamientos, así que su elección se basa en el perfil de toxicidad de los agentes, las características del paciente, su perfil molecular o la experiencia individual del médico¹⁻⁴.

Docetaxel fue el primer fármaco en demostrar beneficios en la supervivencia de los pacientes con CPRCm⁵. Este fármaco desestabiliza los microtúbulos, pero también actúa inhibiendo el receptor de andrógenos (AR), principal causante de la progresión del cáncer de próstata, al inhibir parcialmente su translocación al núcleo⁵.

Otros agentes que actúan sobre el AR son los inhibidores de la vía del AR (ARPI), que incluyen el inhibidor del CYP17 acetato de abiraterona y el inhibidor directo del AR enzalutamida. Tanto el acetato de abiraterona, administrado con prednisona, como la enzalutamida han demostrado beneficios retrasando la progresión de la enfermedad y aumentando la supervivencia de los pacientes con CPRCm, antes y después de la QT⁶⁻¹⁰.

Otro agente de QT es cabazitaxel, un taxano que ha mostrado beneficios en la supervivencia en pacientes con CPRCm sintomáticos que han progresado con docetaxel o terapia hormonal de nueva generación¹¹.

Los iPARP olaparib con o sin acetato de abiraterona, rucaparib y las combinaciones de talazoparib más enzalutamida y niraparib más abiraterona tienen actividad antitumoral en pacientes con CPRCm con mutaciones en genes implicados en la reparación por recombinación homóloga (HRR), especialmente los genes *BRCA*¹²⁻¹⁸.

Sipuleucel-T fue la primera vacuna terapéutica aprobada para tratar cáncer. Este agente de inmunoterapia se ha asociado con mejoras en la supervivencia de los pacientes con CPRCm asintomático o mínimamente sintomático no tratados previamente con docetaxel o una terapia hormonal de nueva generación, especialmente en aquellos con valores de antígeno prostático específico (APE) bajos^{19,20}. Otro agente de inmunoterapia es pembrolizumab, el cual ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con inestabilidad de microsatélites elevada (MSIh), deficiencia de reparadores de desajustes (MMR) o alta carga tumoral que han progresado después de una primera línea de tratamiento y no tienen una alternativa terapéutica satisfactoria²¹.

Finalmente, el radiofármaco ^{223}Ra ha demostrado aumentar la supervivencia y retrasar la progresión de los pacientes con CPRCm con predominio de metástasis óseas, sin enfermedad ganglionar > 20 mm o metástasis viscerales²², mientras que el ^{177}Lu -PSMA-617 (^{177}Lu -PSMA-617) tiene beneficios en la supervivencia y la progresión de los pacientes con CPRCm, aunque sólo está indicado para los que tienen APE de membrana (PSMA) positivo tratados previamente con ARPI y QT basada en taxanos²³⁻²⁵.

2. ¿CUÁL ES EL USO SECUENCIAL ÓPTIMO DE LOS INHIBIDORES DE LA VÍA DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS?

Los agentes hormonales de nueva generación se suelen usar antes de la QT, en base a la toxicidad y perfil de efectos secundarios de las diferentes terapias, o porque muchos pacientes no pueden recibir QT debido a su fragilidad o comorbilidades. En consecuencia, se suelen usar ARPI de forma consecutiva⁴.

Algunos estudios han evaluado el uso secuencial de enzalutamida y abiraterona. La abiraterona después de la progresión con enzalutamida se ha asociado con tasas de respuesta modestas y una duración corta del efecto antitumoral²⁶. De igual modo, algunos pacientes que han progresado después del tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona parece que se pueden beneficiar de la enzalutamida²⁷.

En un estudio se aleatorizó a 202 pacientes con CPRCm a recibir acetato de abiraterona más prednisona hasta la progresión seguido de enzalutamida o la secuencia opuesta. Los pacientes que recibieron enzalutamida como segunda terapia presentaron un mayor tiempo hasta la segunda progresión del APE que los tratados con abiraterona (19.3 vs. 15.2 meses; *hazard ratio* [HR]: 0.66; intervalos de confianza [IC] 95%: 0.45-0.97; $p = 0.036$), mientras que no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global (SG) entre tratamientos (28.8 vs. 24.7 meses; HR: 0.79; IC 95%: 0.54-1.16; $p = 0.23$). La primera línea de tratamiento no mostró diferencias en la SG o la progresión del APE entre abiraterona y enzalutamida; en cambio, el tiempo hasta la segunda progresión del APE durante la segunda línea de tratamiento fue mayor para enzalutamida (3.5 vs. 1.7 meses; HR: 0.42; IC 95%: 0.28-0.65; $p < 0.0001$). En este estudio se mostró que, a diferencia del acetato de abiraterona, la enzalutamida tiene actividad antitumoral como terapia de segunda línea, lo que sugiere que el mayor beneficio clínico se obtendría con el acetato de abiraterona de primera línea seguido de enzalutamida de segunda línea²⁸. La adición de enzalutamida al acetato de abiraterona más prednisona como segunda línea de tratamiento después de la progresión de APE con enzalutamida no supone un beneficio respecto al acetato de abiraterona más prednisona sólo de segunda línea²⁹.

En la actualidad, múltiples agentes con beneficio en la SG en comparación con un ARPI han sido introducidos para el tratamiento de los pacientes con CPRCm previamente tratados con un ARPI³⁰⁻³². Considerando el corto beneficio de la secuencia ARPI-ARPI en comparación con el resto de los agentes, esta estrategia solamente debe ser utilizada en pacientes no candidatos al resto de las terapias.

3. ¿ES MEJOR USAR LA QUIMIOTERAPIA ANTES QUE LA TERAPIA HORMONAL O DESPUÉS?

Los pacientes que son elegibles para QT pueden recibir tanto QT como terapia hormonal de primera línea, lo que determinará la segunda línea de tratamiento. Se debe tener en cuenta que la actividad de los agentes disminuye con las líneas de tratamiento, así que es importante determinar cuál es la mejor terapia inicial⁴.

En un estudio de la vida real se reportó que los pacientes tratados con enzalutamida o abiraterona de primera línea presentaban un tiempo hasta el fallo del tratamiento superior a docetaxel³³. En cambio, cabazitaxel de primera línea se asoció con mejores tasas de beneficio clínico que enzalutamida o abiraterona en pacientes con mal pronóstico³⁴. Sin embargo, estas terapias no han sido comparadas cara a cara en un ensayo clínico de fase III, por lo que no se puede llegar a una conclusión de superioridad de cualquiera de los tratamientos.

Un punto a tomar en cuenta al elegir entre QT o ARPI es la calidad de vida. Un análisis retrospectivo del estudio STAMPEDE evaluó la calidad de vida de pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración metastásico tratados con acetato de abiraterona o docetaxel. La calidad de vida de los pacientes tratados con abiraterona fue superior a la de los que fueron tratados con docetaxel en el primer año de seguimiento³⁵. Estos datos pueden extrapolarse a los pacientes con CPRCm. A pesar de que las tasas de eventos adversos serios con QT pueden ser mayores que con ARPI, es importante tomar en cuenta que estos últimos también pueden conllevar toxicidades importantes, entre las que destacan la hipertensión, la presencia de arritmias cardíacas y la elevación de enzimas hepáticas con abiraterona, y la hipertensión, la fatiga, las caídas y el deterioro neurológico con enzalutamida³⁶⁻³⁸.

En la segunda línea, la enzalutamida y el acetato de abiraterona han mostrado beneficios en la supervivencia de los pacientes con CPRCm que han progresado con docetaxel^{6,8}, y a la vez docetaxel ha mostrado tener actividad antitumoral en pacientes pretratados con un ARPI^{39,40}.

En un estudio retrospectivo se comparó el uso de docetaxel seguido de terapia de privación de andrógenos (ADT) de nueva generación (abiraterona o enzalutamida) respecto a la ADT de nueva generación seguida de docetaxel, en pacientes con CPRCm. La tasa de supervivencia específica de cáncer a tres años fue del 88.0% para los pacientes tratados con docetaxel seguido de ADT de nueva generación frente al 64.1% de los tratados con ADT de nueva generación seguido de docetaxel (HR: 3.61; IC 95%: 1.6-9.5; $p = 0.01$). Asimismo, la tasa de SG a tres años fue favorable al tratamiento con docetaxel de primera línea y ADT de nueva generación de segunda línea (HR: 2.29; IC 95%: 1.1-4.8; $p = 0.03$). Este estudio indicaría que el uso temprano de la QT con docetaxel aporta beneficios a los pacientes⁴¹.

Por otro lado, el uso de docetaxel en pacientes que han progresado con un ARPI ofrece mayores beneficios a los pacientes con CPRCm que tratarlos con un segundo ARPI^{42,43}.

En cuanto a la tercera línea de tratamiento, en el estudio CARD se mostró que cabazitaxel mejoraba la SLP radiográfica (HR: 0.54; IC 95%: 0.40-0.73; $p < 0.001$) y reducía el riesgo de muerte (HR: 0.64; IC 95%: 0.46-0.89; $p = 0.008$) comparado con abiraterona o enzalutamida, en pacientes que habían recibido previamente docetaxel y uno de los dos ARPI con progresión dentro de los primeros 12 meses de haber utilizado este tratamiento⁴⁴. El uso de cabazitaxel como tercera línea de tratamiento podría mejorar el pronóstico de los pacientes con CPRCm⁴⁵. Un estudio similar fue el ensayo clínico VISION, en el cual se mostró superioridad del radiofármaco Lu-PSMA sobre la terapia estándar, con una reducción del 38% en el riesgo de mortalidad y una mejora significativa en la SLP, con una mediana de SG de 15.3 meses en el grupo de tratamiento con Lu-PSMA en comparación con 11.3 meses en el grupo de terapia estándar³¹.

En el ensayo clínico de fase II TheraP se comparó cabazitaxel versus Lu-PSMA en pacientes previamente tratados con docetaxel. Lu-PSMA demostró superioridad en términos de respuestas de APE en comparación con el grupo tratado con cabazitaxel (65 vs. 37 respuestas de APE; 66 vs. 37% por intención de tratar –diferencia del 29% [IC 95%:

16-42; $p < 0.0001$ – y 66 vs. 44% por tratamiento recibido –diferencia del 23% [9-37]–; $p = 0.0016$), con menores tasas de eventos adversos de grado III-IV; sin embargo, no demostró superioridad en la SG (mediana de supervivencia del tiempo hasta el evento de 19.1 meses [IC 95%: 16.9-21.4] vs. 19.6 meses [17.4-21.8]; diferencia de –0.5 meses [IC 95%: –3.7-2.7]; $p = 0.77$)⁴⁶.

Estos datos parecen favorecer a Lu-PSMA; sin embargo, es importante recordar que los estudios con este radiofármaco requerían un estudio de PET con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 y 2-[¹⁸F]FDG que demostrara enfermedad PSMA positiva sin sitios metastásicos discordantes 2-[¹⁸F]FDG positivos y PSMA negativos.

4. ¿QUÉ BIOMARCADORES PUEDEN AYUDAR A ELEGIR EL TRATAMIENTO?

Los biomarcadores predictivos pueden ser de utilidad en la toma de decisiones, ya que pueden ayudar a predecir la respuesta a las diferentes opciones terapéuticas en función de las características del paciente. Algunos de estos biomarcadores incluyen las mutaciones en genes implicados en la HRR, especialmente el gen *BRCA2*, el PSMA, la MSIh, la deficiencia de MMR, la duración de la respuesta a la primera ADT o la presencia de la variante 7 de procesamiento del ARNm del AR (AR-V7)⁴.

Las mutaciones en genes de HRR están asociadas con la respuesta al tratamiento con los iPARP olaparib, rucaparib, niraparib y talazoparib. La positividad en el PSMA es indicativa de respuesta al ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, y la MSIh o deficiencia de MMR están asociadas con la respuesta a pembrolizumab. Una duración de la respuesta corta con la primera ADT podría indicar un mayor riesgo de resistencia a los ARPI⁴.

Asimismo, la AR-V7 es un mecanismo de resistencia al tratamiento con agentes dirigidos al AR. La falta de respuesta a los ARPI después de la progresión con abiraterona o enzalutamida se ha asociado con la detección de esta variante. Se ha visto que los pacientes que presentan AR-V7 consiguen mayores beneficios en la supervivencia y la progresión al ser tratados con taxanos que con abiraterona o enzalutamida⁴⁷. Además, en un estudio se reportó que los pacientes tratados con abiraterona o enzalutamida AR-V7 positivos tenían una menor SLP (3.7 vs. 7.2 meses; HR ajustada: 1.7; IC 95%: 1.0-2.9) y SG (11.1 vs. 24.8 meses; HR ajustada: 3.3; IC 95%: 1.7-6.3) que los AR-V7 negativos⁴⁸. La positividad en la AR-V7 es un marcador de falta de respuesta a abiraterona y enzalutamida; sin embargo, la determinación de esta variante no está indicada en la práctica clínica para toma de decisiones terapéuticas.

5. ¿CUÁL SERÍA EL ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN?

Aunque existen pocos estudios en los que se hayan evaluado diferentes secuencias de tratamiento o se hayan hecho comparaciones directas entre fármacos, las evidencias disponibles y los análisis retrospectivos evidencian algunas tendencias que pueden servir de guía para elegir la secuencia de tratamiento más adecuada (Fig. 1)^{1,40,49}. Factores como la presencia o ausencia de síntomas y la presencia o ausencia de metástasis viscerales y las comorbilidades pueden ser una ayuda para elegir la opción más adecuada para el paciente.

La complejidad en la elección de la primera línea para pacientes con CPRcm ha aumentado con los resultados de múltiples terapias en el contexto de enfermedad metastásica sensible a la castración, y el tratamiento sistémico previo debe ser tomado en cuenta para elegir las líneas subsecuentes en la enfermedad resistente a la castración.

8. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-97.
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424-33.
10. Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, et al. Five-year survival prediction and safety outcomes with enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol.* 2020;78(3):347-57.
11. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozgüroglu M, Hansen S, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2402-8.
12. 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.
13. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-57.
14. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredo E, et al. Abiraterone and Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(9).
15. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763-72.
16. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, et al. MAGNITUDE Principal Investigators. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(18):3339-51.
17. 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 randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10398):291-303.
18. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl 16):5004.
19. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-22.
20. Higano CS, Armstrong AJ, Sartor AO, Vogelzang NJ, Kantoff PW, McLeod DG, et al. Real-world outcomes of sipuleucel-T treatment in PROCEED, a prospective registry of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2019;125:4172-80.
21. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, 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.
22. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23.
23. Garje R, Rumble B, Parikh RA. Systemic therapy update on ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO rapid recommendation. *J Clin Oncol.* 2022;40(31):3664-7.
24. 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.
25. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani 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.
26. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol.* 2013;24:1802-7.
27. De Bono JS, Chowdhury S, Feyereabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, et al. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥24 weeks in Europe. *Eur Urol.* 2018;74:37-45.
28. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:1730-9.
29. Attard G, Borre M, Gurney H, Loriot Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2639-46.
30. De Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, et al. CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506-18.
31. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, et al. VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103.
32. Matsubara N, de Bono J, Olmos D, Procopio G, Kawakami S, et al. Olaparib Efficacy in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and BRCA1, BRCA2, or ATM Alterations Identified by Testing Circulating Tumor DNA. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):92-9.
33. Anton A, Pillai S, Semira MC, Wong S, Shapiro J, Weickhardt A, et al. Real-world first-line systemic therapy patterns in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJUI Compass.* 2022;3(3):205-13.
34. Chi KN, Taavitsainen S, Iqbal N, Ferrario C, Ong M, Wadhwa D, et al. Updated results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CAB) versus abiraterone (ABI) or enzalutamide (ENZ) in poor prognosis metastatic CRPC. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl 15):5003.
35. Rush HL, Murphy L, Morgans AK, Clarke NW, Cook AD, Attard G, et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(8):825-36.
36. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, et al. COU-AA-301 Investigators. 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.
37. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
38. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
39. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: Clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol.* 2012;23:2943-7.
40. Chi K, Hotte SJ, Joshua AM, North S, Wyatt AW, Collins LL, et al. Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistant state. *Ann Oncol.* 2015;26:2044-56.

41. Andrews JR, Ahmed ME, Karnes RJ, Kwon E, Bryce AH. Systemic treatment for metastatic castrate resistant prostate cancer: Does sequence matter? *Prostate*. 2020;80(5):399-406.
42. Miyake H, Sugiyama T, Aki R, Matsushita Y, Tamura K, Motoyama D, et al. Comparison of alternative androgen receptor-axis-targeted agent (ARATA) and docetaxel as second-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after initial ARATA in real-world clinical practice in Japan. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(3):219-25.
43. Oh WK, Cheng WY, Miao R, Vekeman F, Gauthier-Loiselle M, Duh MS, et al. Real-world outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving second-line chemotherapy versus an alternative androgen receptor-targeted agent (ARTA) following early progression on a first-line ARTA in a US community oncology setting. *Urol Oncol*. 2018;36:500.e1-9.
44. De Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2506-18.
45. Miyake H, Sato R, Watanabe K, Matsushita Y, Watanabe H, Motoyama D, et al. Prognostic significance of third-line treatment for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparative assessments between cabazitaxel and other agents. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(9):1745-51.
46. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, et al. TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [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.
47. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):582-91.
48. Armstrong AJ, Luo J, Nanus DM, Giannakakou P, Szmulewitz RZ, Danila DC, et al. Prospective multicenter study of circulating tumor cell AR-V7 and taxane versus hormonal treatment outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:1285-301.
49. Handy CE, Antonarakis ES. Sequencing treatment for castration-resistant prostate cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. 2016;17(12):64.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2024 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN:

Ref.: 10206AMEX240

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.