





CONSENSO EN CPHEm

COMITÉ CIENTIFICO DE LA AEU

PANEL DE EXPERTOS:

| | |
|--------------------------------|---|
| JOSE LUIS ALVAREZ OSSORIO | Vocal Actividades Científicas de la AEU |
| JOSE MANUEL COZAR OLMO | Director del Patronato Rector de la FIU |
| MIGUEL RODRIGO ALIAGA | Coordinador del Grupo de Urología Oncológica AEU |
| ALFREDO RODRIGUEZ ANTOLIN | Ex vicepresidente de la AEU |
| MIGUEL UNDA URZAIZ | Ex Coordinador del Grupo de Urología Oncológica AEU |
| MIGUEL ANGEL CALLEJA | Ex Presidente Sociedad de Farmacia Hospitalaria |
| MARTA DE LA CRUZ RUIZ | Subdirectora Médica del Hospital Univ Son Espases. Mallorca |
| JUAN BLAS QUILEZ | Director Gerente del Hospital Virgen de la Salud de Toledo |
| IBRAHIM RAFAEL HENANDEZ MILLAN | Director Gerente del Hospital Univ. de Albacete |
| DANIEL SANCHEZ ZALABARDO | Director Médico del Hospital Reina Sofia de Tudela. Navarra |

PRESIDENTES SOCIEDADES Y ASOCIACIONES AUTONÓMICAS DE UROLOGÍA:

| | |
|------------------------------------|---|
| JUAN MORENO JIMENEZ | Asociación Andaluza de Urología |
| ENRIQUE CARMELO PIERAS AYALA | Asociación Balear de Urología |
| LUIS CALAHORRA | Asociación Castellano Manchega de Urología |
| JESUS GARCIA GARZON | Asociación de Urología de la Comunidad Extremeña |
| ENRIQUE BROSETA RICO | Asociación de Urología de la Comunidad Valenciana |
| FRANCISCO MONZON ALEBESQUE | Asociación de Urología Navarro-Aragonesa |
| RAMON LA IGLESIA CABRERIZO | Asociación Murciana de Urología |
| MIGUEL ALVAREZ MUGICA | Sociedad Asturiana de Urología |
| REINALDO MARRERO DOMINGUEZ | Sociedad Canaria de Urología |
| JOSE LUIS GUTIERREZ BAÑOS | Sociedad Cántabra de Urología |
| M ^a FERNANDA LORENZO | Sociedad Castellano-Leonesa de Urología |
| M ^a JOSE RIBAL CAPARROS | Sociedad Catalana de Urología |
| VENANCIO CHANTADA ABAL | Sociedad Gallega de Urología |
| FERNANDO MARTINEZ CASTELLANOS | Sociedad Riojana de Urología |
| VICTOR MANUEL CARRERO LOPEZ | Sociedad Urológica Madrileña |
| ROBERTO LLARENA IBARGUREN | Sociedad Vasca de Urología |

JUNTA DIRECTIVA AEU:

| | |
|---------------------------|-----------------------------------|
| MANUEL ESTEBAN FUERTES | Presidente AEU |
| ANTONIO GOMEZ RODRIGUEZ | Vicepresidente AEU |
| VENANCIO CHANTADA ABAL | Secretario AEU |
| LUIS PRIETO CHAPARRO | Tesorero AEU |
| JOSE LUIS ALVAREZ OSSORIO | Vocal Actividades Científicas AEU |
| ALVARO SERRANO PASCUAL | Vocal Actas AEU |



INDICE

| | |
|---|----|
| 1. Introducción | 4 |
| 2. Objetivos | 5 |
| 3. Metodología | 5 |
| 4. Recomendaciones actuales de las GPCs para el uso del diagnóstico por imagen en el cáncer de próstata | 6 |
| 5. Patrones de presentación de la enfermedad metastásica hormono-sensible: escenarios clínicos | 10 |
| 6. Opciones terapéuticas farmacológicas actuales de combinación | 14 |
| 7. Tratamiento del tumor primario | 26 |
| 8. Tratamiento dirigido a las metástasis | 29 |
| 9. Biomarcadores genéticos en CPHSm y sus implicaciones clínicas | 31 |
| 10. Seguimiento del paciente con CPHSm | 35 |
| 11. Salud ósea en CPHSm | 42 |
| 12. Cuidados paliativos | 49 |
| 13. Recomendaciones actuales de las Guías de Práctica Clínica | 53 |
| 14. Recomendaciones prácticas en la selección de tratamiento en los diferentes escenarios clínicos | 54 |
| 15. Toxicidad y evaluación de la calidad de vida | 59 |
| 16. CPHSM: Manejo en tiempo de COVID19 | 63 |
| 17. Conclusiones | 67 |



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata metastásico puede diagnosticarse de novo, es decir, las metástasis ya están presentes en el momento de ser diagnosticado del cáncer de próstata, algo que sucede en menos del 5% de los pacientes según el estudio de prevalencia realizado por la Asociación Española de Urología en 2010, o puede ser una progresión de un estadio localizado o localmente avanzado, que ha sido tratado con intención curativa con cirugía o radioterapia añadiéndole o no hormonoterapia.

Tanto en un caso como en el otro, el paciente se encuentra en una fase de hormonosensibilidad y por tanto susceptible de ser tratado con privación androgénica. Este tratamiento que se realiza desde hace más de 50 años, cuando C. Huggins descubrió la regresión tumoral de pacientes con metástasis al suprimirles la testosterona y por lo que recibió el Premio Nobel de Medicina en 1966, se ha modificado muy poco. Intentos de mejorar la calidad de vida percibida con inicio de la privación androgénica de forma diferida en asintomáticos y poco volumen tumoral, tratamientos intermitentes o no asociar antiandrógenos orales, han sido las únicas propuestas innovadoras hasta la aparición hace unos años de los primeros ensayos clínicos en los que se asociaba a la privación androgénica un taxano, Docetaxel.

Posteriormente se han ido publicando los resultados de otros estudios en los que a la privación androgénica se han ido asociando las moléculas dirigidas al receptor androgénico que en algunos casos estaban aprobadas en otras fases de la enfermedad, la de la resistencia a la castración. Así en 2017, en el escenario de cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm), se aprobó Abiraterona, en 2019 Apalutamida, y pendiente de aprobación por la EMA se encuentra Enzalutamida.

La supresión de testosterona con análogos u orquiectomía ya no puede ser un tratamiento universal para todos estos pacientes. Hay que individualizarlos dependiendo de las comorbilidades del paciente, del riesgo, del número de metástasis, del momento de aparición de éstas (de novo o tras tratamiento del primario): Todos estos cambios surgidos en muy poco espacio de tiempo, unido a la larga tradición de los análogos como única terapia para los pacientes metastásicos hormonosensibles, hace que sea necesaria una actualización de la evidencia científica junto



con recomendaciones que unifiquen los criterios para el manejo de esta patología.

2. OBJETIVO

Desarrollar un consenso de grupo nominal y realizar una serie de recomendaciones que unifiquen y mejoren el manejo de los pacientes con CPHSm diagnosticados y tratados en las consultas de urología.

3. METODOLOGÍA

Se diseñó una metodología que combina datos cuantitativos y cualitativos, y que se basa en la participación de un Comité Científico, de modo que el proceso se ha estructurado en 5 fases:

1. Reunión de planificación. Se realizó una primera reunión entre todos los participantes con una duración de 1 h. en la que se identificaron las necesidades, propuestas de acción y líneas de trabajo
2. Revisión crítica de literatura científica procedente de diferentes Guías de Práctica Clínica, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Asociación Europea (EAU) y Americana de Urología (AUA), así como una revisión sistemática de la literatura utilizando la base de datos de PubMed para artículos en idioma castellano e inglés hasta enero 2021 . La búsqueda incluyó las siguientes palabras: cáncer de próstata, deprivación androgénica, metástasis y hormonosensible. Se seleccionaron los artículos y los trabajos más relevantes sobre este tema
3. Redacción de un borrador. Este primer documento fue sometido a valoración por el Comité Científico de forma individual y revisado posteriormente de forma conjunta
4. Elaboración de recomendaciones. Estas recomendaciones se orientan a especialistas en Urología con competencia en el diagnóstico, la prescripción y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata avanzada redactadas de forma sencilla, práctica y didáctica.



5. Planificación del despliegue con definición de las acciones que se desarrollarán gradualmente para alcanzar el objetivo estratégico planteado.

4. RECOMENDACIONES ACTUALES DE LAS GPCs PARA EL USO DEL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.

EAU (2020)¹

Las pruebas de imagen estándar para el despistaje de metástasis a distancia son la tomografía computerizada (TC) y la gammagrafía ósea (GO). Para el estadiaje local, la prueba recomendada es la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp).

Las nuevas pruebas de imagen como la tomografía de emisión de positrones (PET) con colina o PSMA, o la resonancia magnética de cuerpo completo (RMNcc) o de eje axial (RMNa) han demostrado una mayor sensibilidad que las pruebas de imagen convencionales (TC y GO) para la detección de adenopatías patológicas y metástasis óseas. Sin embargo, a día de hoy, se desconoce el beneficio clínico de la detección precoz de metástasis a través de estas nuevas pruebas de imagen (NGI, new-generation imaging). Además, no está claro cuál debería ser el manejo de los pacientes con metástasis diagnosticadas exclusivamente a través de estas NGI, si serían candidatos a tratamiento local agresivo y terapias dirigidas a las metástasis, o deberían recibir exclusivamente un tratamiento sistémico análogamente a los pacientes diagnosticados de metástasis a través de pruebas de imagen convencionales.

Por esto, las recomendaciones de pruebas de imagen al diagnóstico de cáncer de próstata se basan en TC y GO, y su conveniencia se basa en el riesgo de metástasis al diagnóstico.

Clasificación de riesgo de desarrollar metástasis en cáncer de próstata de la EAU.

- Bajo riesgo: Gleason < 7 y cT1-cT2a y PSA < 10 ng/ml.
- Riesgo intermedio: Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml o cT2b.



- Alto riesgo: Gleason > 7 o PSA > 20 ng/ml o cT2c.
- Localmente avanzado: cT3-cT4 o N1.

Recomendaciones EAU de pruebas de imagen al diagnóstico de cáncer de próstata.

- Todos los grupos de riesgo: Usar RMNmp para el estadiaje local.
- Bajo riesgo: No se recomiendan pruebas de imagen para descartar metástasis.
- Riesgo intermedio: Se recomiendan TC y GO para descartar metástasis en caso de tumor ISUP ≥ 3 (Gleason 4+3).
- Riesgo alto / localmente avanzado: Se recomiendan TC y GO para descartar metástasis en todos los casos.

AUA– Localised prostate cancer (2017)²

Las guías clínicas de la AUA determinan la pertinencia de las pruebas de imagen al diagnóstico en función del riesgo de enfermedad.

Clasificación de riesgo de cáncer de próstata de AUA.

- Muy bajo riesgo: PSA < 10 ng/ml y ISUP 1 y cT1-T2a y $< 34\%$ de las muestras de biopsia positivas y ninguna muestra con $> 50\%$ tejido afectado y densidad de PSA (PSAd) $< 0,15$ ng/ml/cc.
- Bajo riesgo: PSA < 10 ng/ml y ISUP 1 y cT1-cT2a.
- Riesgo intermedio: PSA entre 10 y < 20 ng/ml o ISUP 2-3 o cT2b-cT2c:
 - Favorable: ISUP 1 + PSA entre 10 y < 20 ng/ml o ISUP 2 + PSA < 10 ng/ml.
 - Desfavorable: ISUP 2 + (PSA entre 10 y < 20 ng/ml o cT2b-cT2c) o ISUP 3 + PSA < 20 ng/ml.

Alto riesgo: PSA ≥ 20 ng/ml o ISUP 4-5 o cT3 o superior.

Recomendaciones AUA de pruebas de imagen al diagnóstico de cáncer de próstata.

- Muy bajo riesgo: No se recomiendan pruebas de imagen para descartar metástasis en pacientes asintomáticos al diagnóstico.
- Bajo riesgo: No se recomiendan pruebas de imagen para descartar metástasis en pacientes asintomáticos al diagnóstico.



- Riesgo intermedio: Se recomienda la realización de pruebas de imagen (TC o RMN + GO) en pacientes de riesgo intermedio desfavorable al diagnóstico.
- Alto riesgo: Se recomienda la realización de pruebas de imagen (TC o RMN + GO) a todos los pacientes de alto riesgo al diagnóstico.

NCCN (2020)³

Las guías NCCN recogen unos grupos de riesgo muy similares a los de AUA aunque con algún matiz, y determinan que las pruebas estándar son la GO y el TC o RMN, dejando claro que para el estadiaje locorregional es preferible la RMNmp al TC.

Clasificación de riesgo de cáncer de próstata según NCCN.

- Muy bajo riesgo: PSA < 10 ng/ml y ISUP 1 y cT1c y menos de tres muestras de biopsia positivas, estando en cada una $\leq 50\%$ del tejido afectado, y PSA_d < 0,15 ng/ml/cc.
- Bajo riesgo: PSA < 10 ng/ml y ISUP 1 y cT1-cT2a.
- Riesgo intermedio: Al menos uno de los tres siguientes factores de riesgo (FR): PSA entre 10 y 20 ng/ml o ISUP 2-3 o cT2b-cT2c.
De estos:
 - o Favorable: 1 FR + ISUP 1-2 + < 50% de las muestras afectadas.
 - o Desfavorable: 2-3 FR o ISUP 3 o $\geq 50\%$ de biopsias positivas.
- Alto riesgo: Al menos uno de los siguientes FR: PSA > 20 ng/ml o ISUP 4-5 o cT3a.
- Muy alto riesgo: cT3b-cT4 o Gleason primario de 5 o 2-3 FR o > 4 muestras con ISUP 4-5.

Recomendaciones NCCN de pruebas de imagen al diagnóstico de cáncer de próstata.

- Riesgo bajo o muy bajo: No se recomiendan pruebas de imagen para descartar metástasis al diagnóstico de cáncer de próstata.
- Riesgo intermedio:
 - o Favorable: No se recomienda GO. TC/RMN abdominopélvico recomendado si los nomogramas predicen una probabilidad de afectación ganglionar > 10%.
 - o Desfavorable: GO recomendada si cT2 y PSA > 10 ng/ml. TC/RMN abdominopélvico recomendado si los nomogramas predicen una probabilidad de afectación ganglionar > 10%.



- Alto riesgo: GO recomendada. TC/RMN abdominopélvico recomendado si los nomogramas predicen una probabilidad de afectación ganglionar > 10%.
- Muy alto riesgo: GO recomendada. TC/RMN abdominopélvico recomendado si los nomogramas predicen una probabilidad de afectación ganglionar > 10%.

ESMO (2020)⁴

Las guías de ESMO incluyen las pruebas de imagen de nueva generación (NGI), como el PET- colina, la RMN de cuerpo completo y el PET-PSMA como alternativas a las pruebas estándar, dada su superior sensibilidad y especificidad. Sin embargo, dado que no ha demostrado una mejoría en los resultados en salud, apuntan que a ningún paciente debería negársele un tratamiento local radical en base a lesiones a distancia diagnosticadas únicamente con estas NGI. Además, establece la RMNmp como herramienta clave para el estadiaje local en el cáncer de próstata localizado independientemente del riesgo.

Clasificación de riesgo de cáncer de próstata de ESMO.

- Bajo riesgo: PSA \leq 10 ng/ml y Gleason \leq 6 y cT1-cT2a.
- Riesgo intermedio: cT2b y Gleason = 7 y/o PSA entre 10 y 20 ng/ml.
- Alto riesgo: \geq cT2c o PSA > 20 ng/ml o Gleason \geq 8.

Recomendaciones ESMO de pruebas de imagen al diagnóstico de cáncer de próstata.

- Todos los pacientes: RMN para estadiaje local.
- Bajo riesgo: No se recomiendan pruebas de imagen para descartar metástasis al diagnóstico de cáncer de próstata.
- Riesgo intermedio: Se recomiendan RMN o TC abdominopélvico y GO para descartar metástasis en todos los casos.
- Alto riesgo: Se recomiendan TC toracoabdominopélvico y GO para descartar metástasis en todos los casos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Monet N, Conford P, Bergh RCN van den, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Published 2020.



- 2- Sanda MG, Chen RC, Crispino T, et al. CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER : American Urological Association (AUA) / American Society for Radiation Oncology (ASTRO) / Society of Urologic Oncology (SUO) Clinically Localized Prostate Cancer. Am Urol Assoc. 2017;(April):1-56.
- 3- Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. NCCN Guidelines in Prostate Cancer. NCCN. 2020;(Version 2):1-167. doi:10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9
- 4- Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. June 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011

5. PATRONES DE PRESENTACION DE LA ENFERMEDAD METASTASICA HORMONOSENSIBLE: ESCENARIOS CLINICOS.

Como hemos comentado anteriormente, no todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico se comportan igual y por tanto no deben recibir el mismo tratamiento. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la presentación de las metástasis, así como el volumen tumoral, fue descrito por Francini (1) en un estudio retrospectivo en 2016, como factores pronósticos para supervivencia en los pacientes con CPHSm.

De los pacientes que fallecen por cáncer de próstata, el 56% son diagnosticados con metástasis de novo, siendo el 44% restante los que llegan por progresión desde enfermedad localizada o localmente avanzada (2). También se sabe que un 20% de los pacientes con estadios localizados tratados con prostatectomía radical desarrollarán metástasis (3).

Por todo ello, debemos identificar los distintos escenarios que se pueden presentar dependiendo del riesgo, alto o bajo siguiendo los criterios del ensayo clínico Latitude, (4) o volumen tumoral, alto o bajo siguiendo los criterios del ensayo clínico Chaarted (5) (Tabla 1) y de si el paciente es diagnosticado ya con metástasis, cuya situación clínica debe diferenciarse del que progresa desde un cáncer de próstata localizado y tratado en primera instancia con intención curativa, bien sea cirugía o radioterapia, ya que los pacientes con enfermedad metacrónica tienen una supervivencia global muy superior a los diagnosticados de novo (2).



Tabla 1. Definición del riesgo

| | Alto | Bajo |
|-------------------|--|----------|
| Latitude (riesgo) | ≥ 2 de los siguientes items <ul style="list-style-type: none">• ≥ 3 metástasis óseas• Metástasis viscerales• \geqISUP4 | El resto |
| Charted (volumen) | ≥ 4 metástasis óseas incluyendo ≥ 1 fuera del esqueleto axial o Metástasis viscerales | El resto |

5.1. ESCENARIO CLÍNICO 1

Paciente que progresa a un tratamiento de intención curativa con bajo riesgo por el número de metástasis. Se trata de una situación frecuente ya que estos pacientes en general son seguidos de cerca en las consultas de urología. Son pacientes de alto riesgo de progresión cuando se les diagnostica con un cáncer localmente avanzado o localizado, pero con características clínicas que nos pueden hacer sospechar una mala evolución, como puede ser un tacto rectal sospechoso, PSA muy elevado, ISUP 4 ó 5, número alto de cilindros positivos en la biopsia, etc. Este seguimiento cercano hace que las metástasis se diagnostiquen de manera precoz.

En el estudio retrospectivo de Francini (1) la supervivencia global de este grupo fue de 92.4 meses (PLT- Prior local treatment/LV-Low volume).

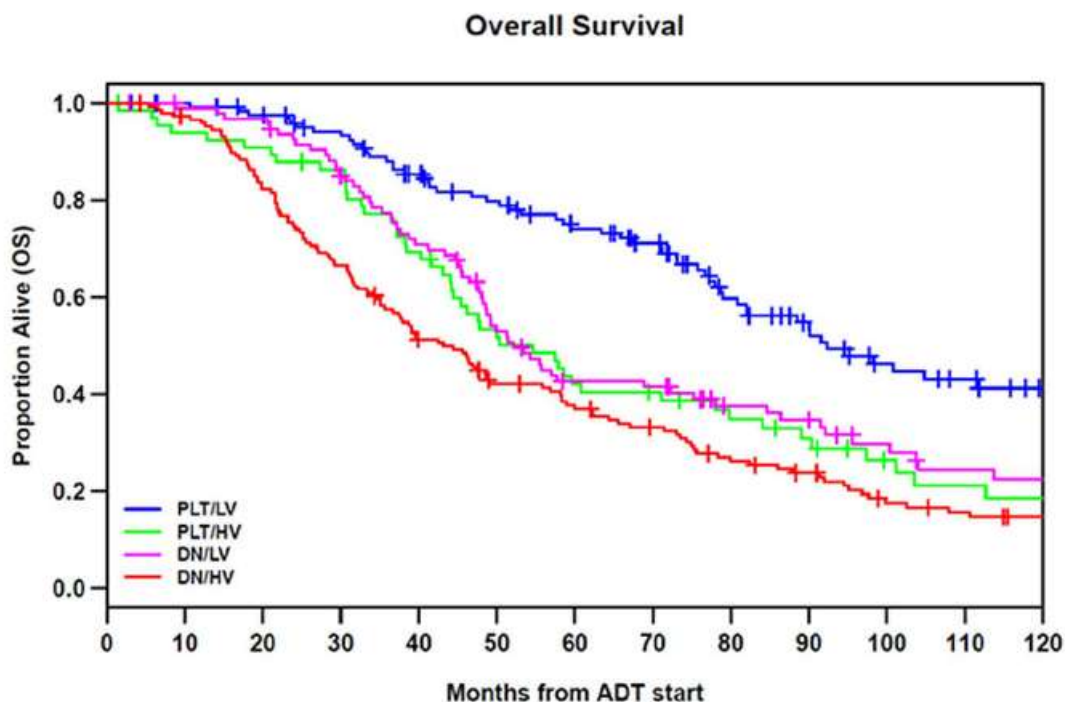


Figura 1. Supervivencia global según los 4 grupos descritos por Francini et al.¹

5.2. ESCENARIO CLÍNICO 2

Paciente que progresa a un tratamiento de intención curativa y que presenta un número alto de metástasis óseas y/o viscerales. Suelen ser pacientes con una evolución rápida después del tratamiento del tumor primario.

En el brazo control del estudio STAMPEDE con Abiraterona, a los 5 años la supervivencia global fue algo inferior al 25% (6). La supervivencia global del brazo control del estudio Chartered (5) para estos pacientes fue de 51.7 meses.

En el estudio retrospectivo de Francini (1) la supervivencia global para estos pacientes fue de 55.2 meses (PLT/HV- High Volume).



5.3. ESCENARIO CLÍNICO 3

Paciente diagnosticado de novo con pocas metástasis. Se trata de un paciente que se puede definir como oligometastásico. En este caso además del tratamiento de deprivación androgénica, se puede contemplar, dependiendo de las características clínicas, un tratamiento local para el tumor primario.

La supervivencia global de este grupo de pacientes en el brazo control del estudio STAMPEDE con radioterapia (7) fue de 44.5 meses, mientras que la del brazo control del estudio Chaarted (5) de 59.8 meses.

En el estudio retrospectivo de Francini (1) la supervivencia global fue de 51.6 meses (DN- De novo/LV).

5.4. ESCENARIO CLÍNICO 4

Paciente diagnosticado de novo con gran carga metastásica. Esta situación se produce con frecuencia dentro de un contexto clínico desfavorable, siendo diagnosticado en muchas ocasiones por las complicaciones que las metástasis producen.

La supervivencia global de estos pacientes en el brazo control del estudio Latitude(4) fue de 36 meses, en el brazo control del estudio STAMPEDE con radioterapia fue de 38.8 meses, en el estudio CHAARTED de 33.1 meses y en el estudio retrospectivo de Francini (1) de 43.2 meses (DN/HV)

Para la elección del fármaco, además de tener en cuenta estos escenarios clínicos, deberemos considerar las características basales del paciente (edad, estado de salud, comorbilidades), las propiedades de los fármacos (mecanismos de acción, interacciones, toxicidad, perfil de seguridad) y por último las preferencias del paciente (accesibilidad al fármaco, vía de administración, perfil y duración de toxicidad, alteración de la calidad de vida).



6. OPCIONES TERAPÉUTICAS FARMACOLÓGICAS ACTUALES DE COMBINACIÓN

Desde la publicación en 2015 del estudio que demostró un aumento de supervivencia en un grupo de pacientes diagnosticados de CPHSm añadiendo docetaxel a la terapia de deprivación androgénica (TDA), se ha producido una verdadera revolución en el tratamiento de estos pacientes metastásicos en los que, sin abandonar el tratamiento supresor del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, se combina con otros tratamientos utilizados hasta ahora para estadios más avanzados de la enfermedad.

Estas opciones de combinación, en la actualidad son la Quimiohormonoterapia, TDA+ Acetato de Abiraterona, TDA+Apalutamida y TDA+ Enzalutamida.

6.1.- Quimiohormonoterapia.

El estudio CHARTED (5) incluyó a pacientes diagnosticados de CPHSm a los que se les aleatorizaba a recibir tratamiento con TDA + docetaxel (6 ciclos) o + placebo (grupo control). El objetivo principal del estudio era la supervivencia global (SG) de estos pacientes. Además se propusieron otros objetivos secundarios como el tiempo hasta la resistencia a la castración, tiempo a la progresión clínica, % de pacientes con respuesta completa de PSA a los 6 y a los 12 meses y la variación de la calidad de vida a los 3 meses del tratamiento.

Para su inclusión en el estudio los pacientes tenían que presentar un ECOG-PS 0-2, además de características adecuadas para el tratamiento con Docetaxel (Neutrófilos $\geq 1,500/\text{mm}^3$, Plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$, Bilirubina \leq límite alto de la normalidad, ALT y AST ≤ 2.5 veces el límite alto de la normalidad, Aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min, INR ≤ 1.5 veces el límite alto de la normalidad, PTT ≤ 1.5 veces el límite alto de la normalidad).

Tras una mediana de seguimiento de 28,9 meses, los pacientes del grupo de Docetaxel presentaron una mediana de supervivencia de 57 meses frente a los 44 meses del grupo control. Esto suponía una disminución del riesgo relativo de muerte del 39% en el grupo de tratamiento con Docetaxel. Cuando se estratificó a los pacientes en alto volumen tumoral (definido con pacientes con alguna metástasis visceral

(no ganglionar) o con 4 o más metástasis óseas al menos una de ellas fuera del esqueleto axial) o bajo volumen tumoral, se observó que este aumento de supervivencia se mantenía en los pacientes con alta carga tumoral pero no en los pacientes con baja carga tumoral.

Estos excelentes resultados en supervivencia global se vieron ratificados en un posterior seguimiento a 53 meses en el global de la población. Es interesante comprobar, sin embargo, que esta mejoría significativa no se produjo en los pacientes con progresión a terapia curativa, siendo visible solamente en los pacientes con metástasis de novo. Igualmente, el aumento de supervivencia solamente se constató en los pacientes de alto volumen, siendo idénticas las curvas en pacientes con bajo volumen independientemente de la adición, o no, de docetaxel. (8)

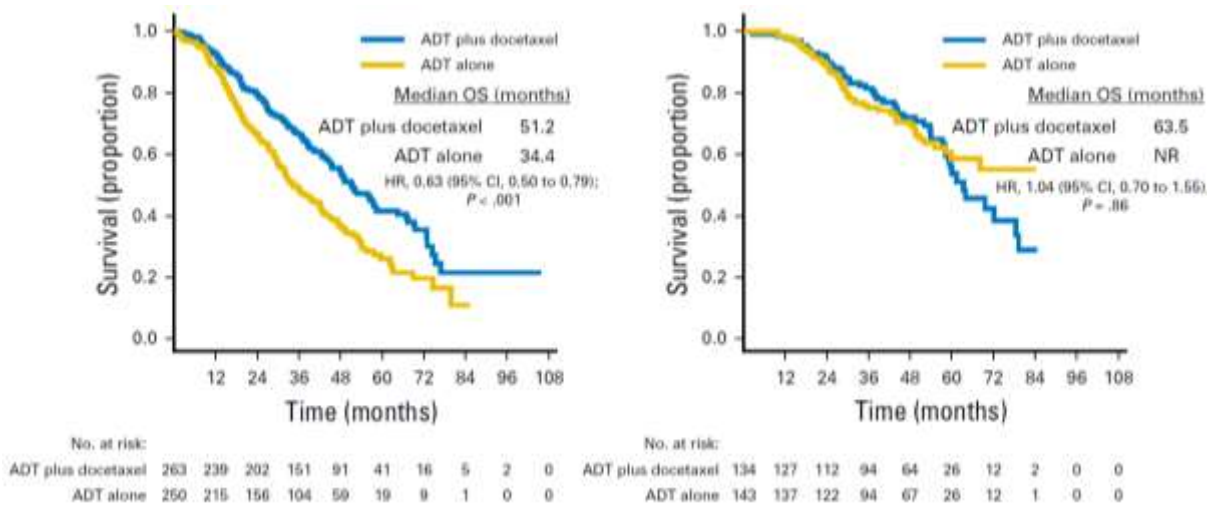


Figura 2. Supervivencia global en estudio CHAARTED en función del volumen tumoral. A la izquierda alto volumen y a la derecha bajo volumen

En el estudio de los objetivos secundarios, se observó un mayor porcentaje de pacientes con PSA indetectable a los 12 meses, un mayor tiempo hasta la progresión clínica y un mayor tiempo hasta la resistencia a la castración en los pacientes del grupo de tratamiento con Docetaxel frente al grupo control.

El estudio STAMPEDE (9) es un estudio aleatorizado fase III multibrazo con múltiples criterios de inclusión y varios brazos de tratamiento que se han ido comparando en distintas publicaciones del



estudio. Dentro de las múltiples estratificaciones realizadas en el conjunto de pacientes, se observó un aumento de la supervivencia asociando Docetaxel a la TDA en los pacientes menores de 70 años, en los pacientes con ECOG-PS de 0, en los pacientes metastásicos de forma global y en los pacientes que presentaban metástasis al diagnóstico. Por el contrario, no se encontró beneficio añadiendo Docetaxel al tratamiento con TDA en los pacientes mayores de 70 años, en los pacientes con un ECOG-PS de 1, ni en los pacientes M1 que recidivan tras tratamiento curativo.

Un reciente meta-análisis de 4 estudios utilizando docetaxel en este escenario demuestra el beneficio de la asociación terapéutica cifrando en un 9% la mejoría absoluta de supervivencia a 4 años.

Vale CL, et al. Lancet Oncol. 2016;17:243-56

6.2.- TDA + Acetato de Abiraterona

Dos grandes ensayos randomizados han demostrado que la combinación de abiraterona + ADT prolonga significativamente la supervivencia global y diferentes objetivos secundarios en pacientes CPHSm.

En 2017 se presentaron los resultados del estudio LATITUDE (4), estudio aleatorizado fase III en el que se comparaba el tratamiento con TDA frente a la combinación de TDA más acetato de Abiraterona (AA) en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de CPHSm de debut metastásico de alto riesgo (no se incluyeron pacientes metastásicos por progresión tras tratamiento del tumor primario). Los objetivos fundamentales de este estudio eran la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica y se incluyeron pacientes de alto riesgo definidos por presentar al menos dos de estas tres características: presencia de metástasis viscerales, diferenciación de Gleason igual o mayor de 8 y/o al menos tres metástasis óseas.

Quedaban excluidos del estudio los pacientes que habían sido tratados con quimioterapia previa, los pacientes con tratamiento de radioterapia o cirugía sobre las metástasis, los pacientes con metástasis cerebrales, HTA no controlada, fibrilación auricular y/o enfermedades cardíacas o hepáticas significativas.



Los objetivos coprimarios del estudio eran supervivencia libre de progresión radiológica y supervivencia global, mientras que los objetivos secundarios del estudio fueron el tiempo hasta la aparición de eventos relacionados con el esqueleto, el tiempo hasta la progresión de PSA, tiempo hasta la siguiente terapia para el cáncer de próstata, tiempo hasta la iniciación de la quimioterapia y tiempo hasta la progresión del dolor.

Los datos del análisis intermedio del estudio LATITUDE, con seguimiento de 30 meses, demostraron una reducción del riesgo relativo de muerte del 38% con una supervivencia global del 66% con Abiraterona/prednisona frente al 38% en el grupo placebo. Estos resultados sobre la supervivencia global se mantuvieron en los subgrupos estratificados (metástasis viscerales si vs no y ECOG-PS 0-1 vs 2). La supervivencia libre de progresión radiológica presentó una mediana de 33 meses en el grupo de TDA + AA y de 14,8 meses en el grupo control. El tratamiento con TDA + AA redujo el riesgo relativo de progresión radiológica un 53%. Estos resultados sobre la supervivencia libre de progresión radiológica se mantuvieron en los subgrupos estratificados. En relación a los objetivos secundarios, se observó superioridad del tratamiento con TDA+ AA en todos ellos.

En el análisis final del estudio LATITUDE, tras 53 meses de seguimiento, se corroboraron el significativo incremento de supervivencia que alcanzó 53 meses para el grupo de combinación frente a 36 meses con placebo (HR=0.66). La supervivencia libre de progresión radiológica demostró una diferencia significativa de 18 meses a favor de abiraterona/prednisona. Ambos objetivos fueron visibles en todos los subgrupos, incluido el grupo de metástasis viscerales.

Fizazai K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, Ozguroglu M. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial.Lancet Oncol 2019 May;20 (5):686-700

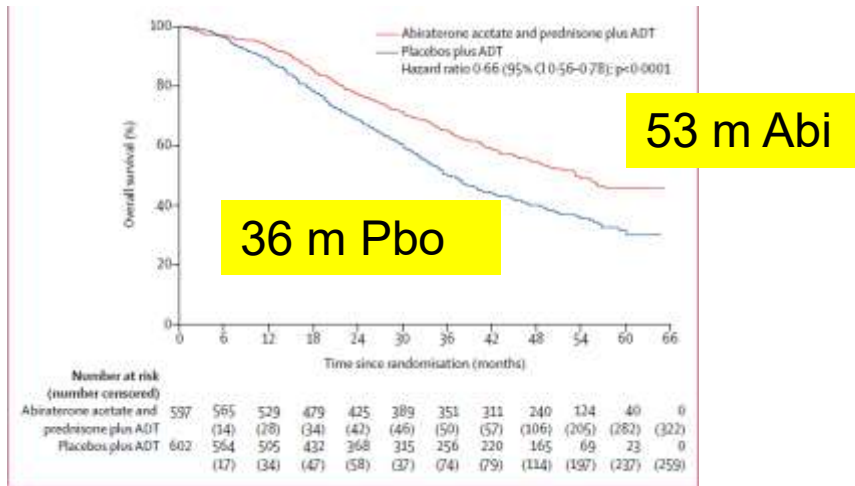


Figura 3. Supervivencia global en estudio LATITUDE (análisis final)

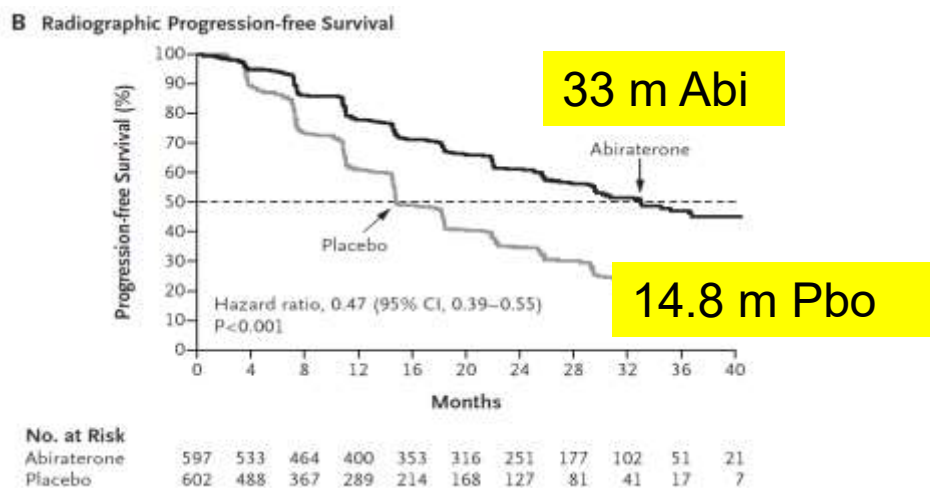


Figura 4. Supervivencia libre de progresión radiológica en estudio LATITUDE (análisis final)

Los excelentes datos del estudio LATITUDE se mimetizaron en otro ensayo aleatorizado, el brazo G del estudio STAMPEDE, publicado a la par en 2017, con la adición de abiraterona+prednisolona en 1003 pacientes metastásicos. Se reportó incremento significativo de supervivencia global de 3.8 a 6.6 años (HR= 0.61) y retraso significativo en la progresión metastásica (HR=0.31)

Una reciente publicación de los resultados de este estudio, diferenciados por criterio de riesgo (bajo y alto) según esquema



LATITUDE demuestra beneficio significativo en supervivencia en ambos grupos (HR de 0.66 y 0.54, respectivamente)

Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker C, de Bono JS. Abiratorone in high and low risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Eur Urol 2019;76:719-728;

6.3.- TDA + Apalutamida

El estudio TITAN (10) incluyó pacientes diagnosticados de CPHSm (al menos una lesión ósea con o sin afectación visceral y/o ganglionar) que se aleatorizaban a recibir tratamiento con TDA+ Apalutamida o TDA+ placebo. Todos los pacientes debían tener ECOG-PS 0 -1 y permitía incluir pacientes con tratamiento previo con Docetaxel (máximo 6 ciclos), con TDA previa (menos de 6 meses) o con tratamiento con intención curativa en los tres años anteriores a la aleatorización (estos pacientes representaron el 18% de los pacientes incluidos en el ensayo). Quedaron excluidos del estudio los pacientes con antecedentes de angina de pecho severa, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis arterial o venosa, convulsiones o fibrilación auricular.

Los objetivos coprimarios del estudio fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica, y los secundarios el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia, tiempo hasta empeoramiento del dolor, tiempo hasta iniciar tratamiento crónico con opioides y tiempo hasta la aparición de algún evento relacionado con el esqueleto (ERE).

Para estudios de subgrupos, estratificaron a los pacientes según el volumen tumoral (bajo y alto volumen con los criterios definidos en el estudio CHAARTED) y según se hubiera administrado tratamiento previo con docetaxel.

Con un tiempo de seguimiento de 22,7 meses, la supervivencia global a los 2 años fue del 82,4% en el grupo de Apalutamida y del 73,5% en el grupo control. El tratamiento con TDA + Apalutamida redujo el riesgo relativo de muerte en un 33%. Estos resultados sobre la supervivencia global se mantuvieron cuando comparamos pacientes con alto y bajo volumen tumoral.

La supervivencia libre de progresión radiológica a los dos años fue del 68% en el grupo de TDA + Apalutamida y del 47,5 en el grupo



control. El tratamiento con TDA + Apalutamida redujo el riesgo relativo de progresión radiológica un 52%. Estos resultados sobre la supervivencia libre de progresión radiológica se mantuvieron en todos los subgrupos estratificados.

En relación a los objetivos secundarios, se observó superioridad del tratamiento con TDA+ Apalutamida en el tiempo hasta inicio de tratamiento quimioterápico.

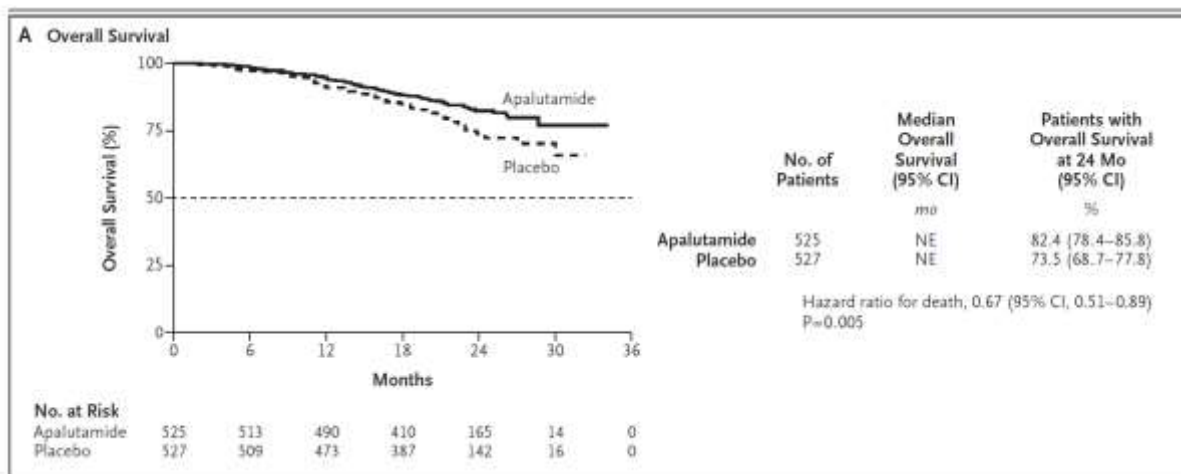


Figura 5. Supervivencia global Análisis intermedio del estudio TITAN.

Recientemente, en el congreso de ASCO GU (Congreso americano de Oncología Médica centrado en tumores genitourinarios) celebrado el 11 de febrero de 2021 se han presentado los datos del análisis final del estudio TITAN²³. En el mismo se ha determinado que tras 44 meses de mediana de seguimiento, se observa una reducción del riesgo de muerte del 35% (HR 0.65; 95%CI 0.53-0.79; $p < 0.0001$). Además, se describe que hubo un 39% de pacientes que realizaron cross over de la rama de placebo a recibir apalutamida, tras abrirse el ciego una vez conocidos los resultados del análisis intermedio. Si se analiza el resultado de SG ajustando por los pacientes del cross over, el **beneficio de apalutamida se ve incrementado con una HR de 0.52 (95% CI, 0.42-0.64; $p < 0.0001$), demostrando por lo tanto un beneficio del 48% en la reducción del riesgo de muerte.** Otros objetivos secundarios destacables como PFS2 (HR 0.62) o tiempo hasta CPRCm (HR 0.34) también reflejan un impacto muy positivo de apalutamida + ADT frente a ADT en monoterapia.



El beneficio de apalutamida en definitiva, es independiente del volumen tumoral y de si el cáncer de próstata es de novo o recurrente, confirmando el valor que aporta apalutamida en todo el espectro de pacientes con CPHSm.

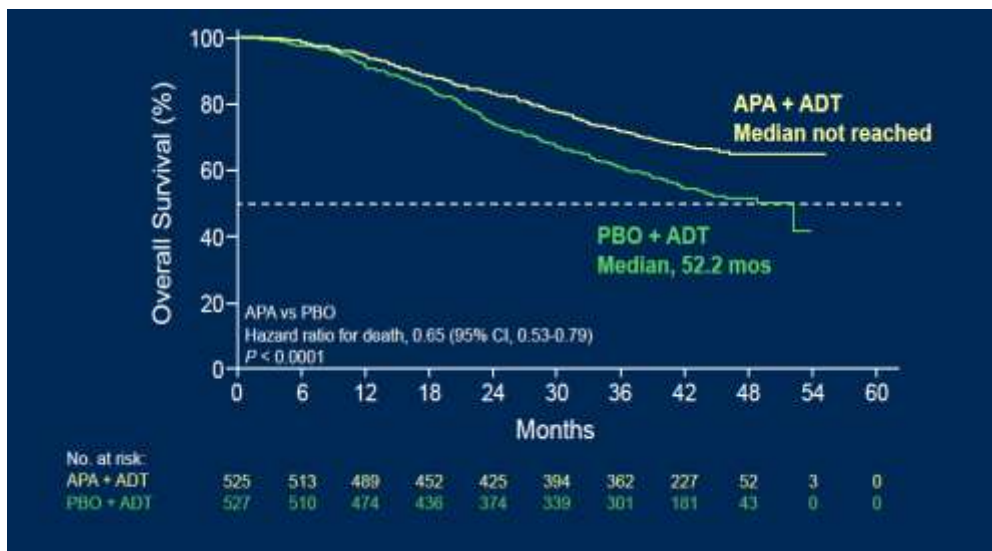


Figura 6. Supervivencia global en el Análisis Final del estudio TITAN

6.4.- TDA + Enzalutamida

El estudio ARCHES (11) incluía pacientes diagnosticados de CPHSm (al menos una lesión ósea) que se aleatorizaban a recibir tratamiento con TDA+ Enzalutamida o TDA+ placebo. Todos los pacientes debían tener ECOG-PS 0-1 y permitía incluir pacientes con tratamiento previo con Docetaxel (máximo 6 ciclos) y con TDA previa. El porcentaje de pacientes con tratamiento del tumor primario fue del 26%, mientras que el resto fueron de debut metastásico.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión radiológica y los secundarios fueron la supervivencia global, tiempo hasta el tratamiento con un nuevo agente antineoplásico, el tiempo hasta la progresión de PSA, el porcentaje de pacientes con PSA indetectable, el porcentaje de pacientes con respuesta objetiva al tratamiento y el tiempo hasta deterioro de los síntomas urinarios.

Los pacientes fueron estratificados según el volumen tumoral (bajo y alto volumen con los criterios definidos en el estudio



CHAARTED) y según se hubiera administrado tratamiento previo con docetaxel.

El tratamiento con TDA + enzalutamida redujo el riesgo relativo de progresión radiológica un 61%. Este beneficio en la SLPr se observó en todos los subgrupos predefinidos.

En relación a los objetivos secundarios, tanto el tiempo de progresión de PSA, el tiempo hasta un segundo tratamiento, el % de respuesta de PSA y el % de respuesta objetiva favorecieron al grupo de TDA+ Enzalutamida.

El estudio ENZAMET¹⁹ incluía pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata metastásico (al menos una lesión ósea) que se aleatorizaban a recibir tratamiento con TDA+ Enzalutamida o TDA+ Antiandrógeno no esteroideo (Bicalutamida, Flutamida o Nilutamida). Todos los pacientes debían tener ECOG-PS 0-2 y permitía incluir pacientes con tratamiento previo con Docetaxel (hasta 6 ciclos) y con TDA previa. El porcentaje de pacientes de novo fue del 58%.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global y los secundarios fueron la supervivencia libre de progresión de PSA y la supervivencia libre de progresión clínica.

La randomización se estratificó según volumen tumoral (con criterios CHAARTED), planificación de Docetaxel previo (recibieron 6 ciclos de Docetaxel el 65% del grupo de Enzalutamida y el 76% del grupo control), previsión de tratamiento antirresortivo óseo, región geográfica, y condiciones co-existentes.

El tratamiento con TDA + enzalutamida redujo el riesgo relativo de muerte en un 33% en el global de pacientes del estudio. Los resultados en supervivencia global no se vieron afectados tras ajustar por región geográfica, volumen de enfermedad, uso precoz de docetaxel, terapia antirresortiva, y condiciones co-existentes.

En relación a los objetivos secundarios, tanto la supervivencia libre de progresión de PSA y la supervivencia libre de progresión clínica fueron superiores en el grupo de TDA+ Enzalutamida que en el grupo control.



6.5.- Principales metaanálisis y revisiones sistemáticas disponibles

Recientemente se ha publicado un metaanálisis por parte de *Wang et al.*²⁰ en el contexto CPHSm. En este metaanálisis bayesiano se incluyeron 7 ensayos con más de 7.000 pacientes y se compararon 6 alternativas terapéuticas en términos de SG, rPFS y eventos adversos. En este análisis, abiraterona y apalutamida fueron las alternativas que ofrecieron los mayores beneficios en términos de SG. Docetaxel también mejoró la SG, si bien incrementó sustancialmente el riesgo de eventos adversos.

De la misma forma, hace escasas semanas el equipo liderado por *Ferro et al*²¹, publicaron una revisión sistemática de la literatura junto con un metaanálisis en red en el que se observó que los pacientes tratados en CPHSm con un agente hormonal (abiraterona, apalutamida o enzalutamida) obtendrían una mayor supervivencia global que aquellos tratados con quimioterapia.

A principios de 2020 fue publicado también una revisión sistemática y metaanálisis en red por parte de *Sathianethen et al*²², para valorar la eficacia de las diferentes combinaciones asociadas a la TDA. Los resultados de eficacia se midieron en base a SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Curves) sin objetivar diferencias en SG entre las distintas alternativas, si bien es cierto que no estaban incluidos los análisis finales de varios de los estudios incluidos en el análisis.



| | CHAARTED (1) | STAMPEDE C-M1 (2) | LATITUDE (3) | STAMPEDE G-M1 (4) | ENZAMET (5) | TITAN (6,7) |
|-----------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|--|
| Trial design | Open | Double blind, multi-arm | Double blind | Double blind, multi-arm | Open | Double blind |
| Experimental arm | DOCETAXEL | DOCETAXEL | ABIRATERONE | ABIRATERONA | ENZALUTAMIDE | APALUTAMIDE |
| Control arm | TDA | SOC | TDA | SOC | NSAA + TDA | TDA |
| Primary end-point | OS | OS | OS, rPFS | OS | OS | OS, rPFS |
| M1 "de novo" | 73% | 97% | 100% | 96% | 58% | 81% |
| Recurrent (primary treated) | 27% | 3% | --- | 4% | 42% | 16% |
| High volumen | 66% | 56% | 100% (high risk) | 47% (high risk) | 52% | 62% |
| Visceral MTX | 14% | | 19% | | 11% | 10% |
| Prior docetaxel | --- | --- | --- | --- | 17% (45% pre-planned) | 11% (prior) |
| Gleason ≥8 | 61% | | 98% | | 60% | 66% |
| OS HR (IC 95%) | 0,72 (0,59-0,89) | 0,76 (0,62-0,92) | 0,66 (0,56-0,78) | 0,60 (0,50-0,71) | 0,67 (0,52-0,86) | 0,65 (0,53-0,79) 0.52 <i>ajustado por cross over</i> |
| HV | 0,63 (0,50-0,79) | N.A. | N.A. | High risk M1: 0,54 (0,43-0,69) | 0,65 * (0,42-0,99) | 0.70 (0.56-0.88) |
| LV | 1,04 (0,70-1,55) | N.A. | N.A. | Low risk M1: 0,55 (0,41-0,76) | 0,38 * (0,21-0,69) | 0.52 (0.35-0.79) |
| rPFS HR (IC 95%) | N.A. | N.A. | 0,47 (0,39-0,55) | N.A. | N.A. | 0,48 (0,39-0,60) |
| Follow-up | 53.7 m | 78 m | 51.8 m | 73 m | 34 m | 44m |

Tabla 2. Opciones de tratamiento para CPHSm con datos de supervivencia global. Los datos recogidos en la tabla no tienen el objeto de ser comparables.

(* datos del subgrupo de enzalutamida sin docetaxel)

1. Kyriakopoulos CE, J Clin Oncol 2018; 2. James ND, Lancet, 2016; 3. Fizazi K, Lancet Oncol 2019; 4. James ND, ESMO 2020; 5. Davis ID, N Engl J Med 2019
6. Chi KN, N Engl J Med 2019; 7. Chi, KN, ASCO GU 2021

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Francini E, Gray KP, Xie W. et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate. 2018; 78(12):889-895
- 2.- Patrikidou A, Loriot Y, Eymard JC. et al. Who dies from prostate cancer? Prostate Cancer Prostatic Dis 2014; 17(4):348-352
- 3.- Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H. et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. N Engl J Med. 2018; 13; 379(24): 2319-2329
- 4.- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017; 377: 352-60
- 5.- Sweeney, CJ. Chen YH, Carducci M. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone- Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015. 373 (8): 737-746



- 6.- James MD, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017; 377: 338-51
- 7.- Parker, CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018. 392: 2352-2366
- 8.- Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087
- 9.- James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163-77
- 10.- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24
- 11.- Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, 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(32):2974-2986
- 12.- Sydes MR, Spears MR, Mason MD, 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):1235-1248
- 13.- Rush HL, Cook AD, Brawley CD et al. Comparative quality of life in patients randomised contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(6 su pp 1): 14
- 14.- Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):194-206
- 15.- Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):1518-1530
- 16.- Armstrong, AJ, Szmulewitz, RZ, Petrylak, DP, 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 37:32, 2974-2986
- 17.- Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation
- 18- Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol*. 2020;78(4):603-614
- 19- (Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-131)
20. Wang L, Paller CJ, Hong H, et al. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2021 Jan 14:e206973.



21. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jan;157:103198.
22. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Mar;77(3):365-372.
23. Chi KN et al. Final análisis results from TITAN: a phase III study of apalutamide (APA) vs placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 6;abst 11). 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.11

7. TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

El beneficio del tratamiento del tumor primitivo (mediante cirugía o radioterapia) en varones con cáncer de próstata metastásico (mCPHS), adicional al tratamiento con ADT, es materia de controversia en el momento actual, y ha sido tradicionalmente ignorado en la toma de decisión sobre el tratamiento más idóneo en este escenario debido a la creencia de que una terapia sobre el tumor primitivo difícilmente alterará el curso una vez desplegadas las metástasis. Sin embargo, está demostrado que clones celulares letales persisten intraprostáticos a pesar de regímenes extensos de ADT y docetaxel y que el desarrollo de metástasis secundarias tiene un origen desde la próstata y desde las propias metástasis. Diversos estudios preclínicos y retrospectivos han confirmado el valor del tratamiento local mediante RT y cirugía.

Dos estudios observacionales sugirieron que el tratamiento de la glándula prostática (con RT o cirugía) unido al bloque hormonal convencional redundaría en un beneficio de supervivencia. En el mayor de estos estudios, 1479 de 15501 varones con mCPHS recibieron terapia local (77% RT) siendo la supervivencia global a 3 años mejor en el grupo de combinación (63% vs el 48%).

Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ, Mahmood U, Chen RC, Chapin BF, Kavanagh BD, Pugh TJ. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2016 Aug;34(24):2835-42



Datos recientes, derivados del **tratamiento local con RT** en dos ensayos randomizados, y un posterior metaanálisis, han abierto el debate y apuntan a un beneficio en determinado grupo de pacientes.

- El ensayo HORRAD randomizó 432 pacientes con tumor metastásico de inicio y metástasis óseas (dos tercios de pacientes con >5 focos) a ADT y a ADT+ RT a dosis de 70 Gy. Tras un seguimiento de 47 meses no se demostró beneficio significativo en supervivencia global (45 vs 43 meses, [HR] 0.90, 95% CI 0.70-1.14), si bien el objetivo secundario, tiempo a recurrencia de PSA se incrementó significativamente en un 22% (15 vs 12 meses) en el grupo de RT siendo este efecto visto en los pacientes con <5 metástasis aunque el estudio no estaba diseñado por subgrupos en su diseño. Este estudio no incluyó pacientes con docetaxel + ADT.

Boeve, L.M.S., et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol, 2019. 75: 410.

- El brazo H del estudio STAMPEDE randomiza a 2061 varones con CPHS de nuevo diagnóstico con afectación ósea, a ADT (18% pacientes con docetaxel) vs el mismo tratamiento más RT prostática a dosis de 55 Gy en 20 fracciones o 36 Gy en 6 fracciones. El diseño incluye estratificación por subgrupos basado en el volumen de la enfermedad según criterios CHARTED y valorada mediante CT o RM y GO. Se considera alta carga a la presencia de 4 o más metástasis con alguna fuera de cuerpos vertebrales o pelvis. El resto son incluidos como baja carga. Con un seguimiento medio de 37 meses el objetivo principal (supervivencia global) no se mejoró con la sumación de la RT en la cohorte completa (65% vs 62%, HR para exitus= 0.92, 95% IC 0.80-1.06) pero la supervivencia libre de progresión a 3 años sí se mejoró significativamente (32% vs 23%, HR=0.76). No obstante, en el subgrupo preespecificado de bajo volumen (un 40% del total) sí hubo un significativo aumento de la supervivencia global a 3 años (81% vs 73% HR=0.68, 95%



CI 0.52-0.90). En el grupo de alto volumen no hubo diferencias. Los efectos adversos con RT fueron modestos con un 5% toxicidad G3/4 vesical e intestinal (1% en grupo control) y un 1% toxicidad gastrointestinal G3/4 tardía.

Parker CC, James ND, Brawley CD, et al; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) Investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10162): 2353-2366. doi:10.1016/S0140-6736(18)32486-3

- Una revisión sistemática y metaanálisis STOPCAP de ambos estudios concluye que el tratamiento con RT de la próstata, unido a ADT, se asocia a una significativa mejoría de la supervivencia libre de progresión (HR=0.74) y que proporciona un 7% de mejoría en la supervivencia global en los pacientes que tienen menos de 5 metástasis.

Burdett, S., et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2019. 76: 115.

Existe, por lo tanto, una categoría 1 de evidencia y un grado A de recomendación derivada de estos estudios para la utilización de RT en concomitancia con ADT (con o sin docetaxel) en pacientes con baja carga metastásica ósea. El futuro estudio PEACE 1 del grupo GETUG reportará en breve los resultados de la comparación del beneficio de ADT (con docetaxel) con o sin RT y con o sin Abiraterona.

El beneficio de la **prostatectomía radical citorreductora** en este escenario no está aún definido, o al menos tanto como con la RT. Hasta el momento 11 estudios no randomizados (7 retrospectivos y 4 prospectivos) no han demostrado que la cirugía en pacientes metastásicos se asocie a un incremento significativo de la supervivencia. Sin embargo estos estudios aportan un beneficio oncológico inestimable. La prostatectomía citorreductora se asocia a una larga supervivencia de más de 7 años en muchos de los estudios. Las ventajas son incuestionables en control local de síntomas, progresión local de la enfermedad, aumento de la supervivencia libre de progresión.

Como ha publicado Heidenreich, la técnica es reproducible, con una adecuada selección de los pacientes, y se asocia a un bajo



porcentaje de complicaciones Clavien Dindo $\frac{3}{4}$ y un buen resultado funcional posterior.

Axel Heidenreich, and David Pfister. Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastatic disease. Curr Opin Urol 2019, 29:000–000

Los candidatos ideales deben tener baja carga metastásica, buena respuesta a la deprivación androgénica neoadyuvante (PSA <1.0 ng/ml), PSA preoperatorio < 8 ng/ml y buen ECOG, al margen de criterios de resecabilidad quirúrgica valorada mediante RMmp.

Hasta el momento la prostatectomía citoreductora en pacientes metastásicos no se contempla fuera de ensayos clínicos y no está incluida en las Guías Clínicas. Hay nueve ensayos clínicos fase III en curso (como el TRoMbone o el Southwest Oncology Group (SWOG) 1802) que determinarán su verdadero impacto.

La siguiente tabla muestra los principales datos de los estudios publicados de prostatectomía citoreductora (*modificado de Heidenreich Current Opin 2019*)

| Autor | Estudio | Num PR | Num control | Complicaciones | SVG | SCE |
|----------------------|----------------------------------|--------|-------------|----------------|------------------------|----------------------|
| <i>Heidenreich</i> | Caso-control | 23 | 23 | 13% | 95 vs 84% P=0.043 | |
| <i>Culp</i> | SEER database | 245 | 7811 | No referidas | 67 vs 22.5% P<0.001 | 75 vs 48% P<0.001 |
| <i>Sooriakumaran</i> | Retrospectivo | 106 | 0 | 20.8% | 88% | 88% |
| <i>Gratzke</i> | Registro cáncer | 74 | 0 | No referidas | 55 vs 21% P<0.01 | |
| <i>Steuber</i> | Caso-control | 43 | 40 | 7 vs 35% | | |
| <i>Heidenreich</i> | Retrospectivo multiinstitucional | 113 | 0 | 9.7% | 85% | |

Tabla 3. SVG: supervivencia global. SCE: supervivencia cáncer-específica

8. TRATAMIENTO DIRIGIDO A LAS METÁSTASIS

El abordaje de las metástasis, altamente prometedor, adolece de datos de calidad para determinar su verdadero rol. Se incluyen en este concepto los pacientes con baja carga metastásica sincrónica, y más frecuentemente depósitos metacrónicos tras terapia radical, incluyendo enfermedad ganglionar y depósitos óseos con el fin de demorar el inicio de ADT o bien prolongar el tiempo a progresión.



En el momento actual debe ser considerado como una terapia no estándar el tratamiento directo de las metástasis y no hay datos que apoyen que se produzca una mejoría de supervivencia

El beneficio del tratamiento dirigido a las metástasis (fundamentalmente SBRT), se resume en los siguientes estudios:

- El estudio fase II ORIOLE randomiza 54 pacientes oligometastásicos (3 o menos lesiones diagnosticadas con medios convencionales) recurrentes a SBRT vs observación. Seis meses después de la randomización la progresión (definida por PSA, progresión radiológica o empeoramiento clínico) se observó en el 19% de los pacientes bajo SBRT vs 61% del grupo control (p=0.005). Se comprobó mediante PET-Colina una completa consolidación de los depósitos metastásicos disminuyéndose el riesgo de metástasis subsiguientes. No se observó toxicidad G3 o superior ni afectación de la calidad de vida.

Ryan Phillips, MD, PhD; William Yue Shi, BS; Matthew Deek, MD; Noura Radwan, MD et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(5):650-659.

- Ost et al (STOMPtrial) reportan una mediana de tiempo a inicio de ADT de 21 meses con SBRT o cirugía vs 13 meses en el grupo control en una serie similar, en este caso con utilización de PET-Colina como medio diagnóstico. Un update de ASCO 2020 a 5 años, determina en un 34% vs 8% (HR=0.57) la probabilidad de supervivencia libre de ADT a 5 años en el grupo de tratamiento respecto al grupo control

Ost, P., et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol, 2018. 36: 446.

Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2020;38S:ASCO #10



- Un reciente meta-análisis de 23 estudios observacionales con SBRT para metástasis recurrentes concluye que el control local es excelente, con mínima toxicidad aguda o tardía y una mediana de duración hasta inicio de ADT de 20 meses.

Viani GA, Arruda CV, Hamamura AC, Faustino AC, Freitas Bendo Danelichen A, Guimarães FS. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Meta-analysis. *Am J Clin Oncol.* 2020;43(2):73

Como conclusión a este apartado, destacar que en el momento actual este abordaje terapéutico debe considerarse experimental.

9. BIOMARCADORES GENETICOS EN CPHSm Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS

El cáncer de próstata tiene un fuerte componente genético. La información acerca de mutaciones heredadas (germinales) o adquiridas por el tumor (somáticas) está creciendo de manera imparable y aunque estamos aún lejos de un ajuste personalizado de terapias en función de las alteraciones genéticas, en los últimos años hemos avanzado considerablemente, aunque no al nivel de otros tumores como mama o pulmón por ejemplo y recientes aportaciones han demostrado la utilidad de terapias diana dirigidas a determinadas alteraciones genéticas.

Las principales alteraciones genéticas descritas en CP avanzado y resistente a castración se muestran en la siguiente tabla. Especial importancia, por su frecuencia, y por su traslación terapéutica tienen las mutaciones en genes reparadores del DNA con el BRACA 2 a la cabeza, las mutaciones en Mismatch repair genes/Inestabilidad Microsatélites y las de la pérdida de PTEN en la vía AKT-Pi3k.- Tabla 4 (1)



Tabla 4. Principales alteraciones moleculares en CAP avanzado

| |
|--------------------------------------|
| <i>PTEN mutaciones</i> |
| <i>AR amplificación</i> |
| <i>AR mutaciones</i> |
| <i>DNA reparación</i> |
| <i>MMR (Miss Match repair)</i> |
| <i>Diferenciación neuroendocrina</i> |
| <i>Otras alteraciones</i> |

- Determinados estudios evidencian una importante tasa de mutaciones de genes reparadores de ADN (Homologous Recombination Genes-HRR-) entre los que destacan BRCA2, BRCA1, ATM, CHECK2 y PALB2. Mutaciones de la línea germinal en DDR genes están presentes en el 8-12% de pacientes con cáncer de próstata metastásico. En un estudio retrospectivo de Pritchard los genes más frecuentemente mutados en línea germinal eran el BRCA2 (5.3%), CHECK2(2%), ATM (1.6%) y BRCA1 (0.9%). Esta prevalencia es notablemente superior a la detectada en cáncer localizado (5%) o en población general (3%), (2). Mutaciones en la línea somática se han descrito hasta en el 23% de los pacientes en tumores metastásicos (3)

Actualmente existen 3 fármacos aprobados por FDA para el tratamiento de cánceres resistentes a castración portadores de mutaciones en HRR: Olaparib (Estudio PROFOUND), Rucaparib (TRITON 2) y Niraparib (GALAHAD), todos ellos con significativos resultados en supervivencia o retraso en progresión radiológica. (4)

En el escenario del mCPHS se están llevando a cabo estudios que interfieren esta alteración molecular. Concretamente Talazoparib, asociado o no a Enzalutamida, en el ensayo TALAPRO.



- Otras mutaciones conocidas, con menor incidencia pero con repercusión terapéutica, son las mutaciones en los Mismatch repair deficiency (MMRd)/Microsatellite instability (MSI-H) como son MLH1, MSH2 y MSH6, PMS2, menos frecuentes (5-7% de pacientes). Se ha determinado respuestas a tratamientos con anti-PD-1/ PDL-1, recibiendo Pembrolizumab la primera aprobación agnóstica por la FDA para tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) en 2017, incluyéndose en las Guías NCCN en sus recomendaciones el tratamiento con Pembrolizumab. (5)

- La tercera vía con interés pronóstico y terapéutico la constituye la pérdida de PTEN, u importante gen supresor cuya pérdida induce una hiperactivación de la vía PI3K-AKT-mTOR clave en la supervivencia, crecimiento, proliferación y angiogénesis tumoral celular. Esta alteración, que aparecen entre el 40-60% de los pacientes con CPRC, se estima que está presente en el 40% de los tumores metastásicos hormonossensibles. (6). Están en cursos ensayos con potentes inhibidores de las diferentes formas moleculares de AKT, concretamente Capivasertib, asociado o no a Abiraterona (CAPItello).

En definitiva, si vamos a realizar un panel genético en el contexto de CP avanzado se recomienda incluir los siguientes genes: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, y PTEN loss dadas las implicaciones terapéuticas. Destacan por su fuerte asociación con el riesgo de padecer cáncer de próstata *BRCA2*, *HOXB13* y *MSH2*.

En 2017 aparece la primera guía de consenso para la evaluación y manejo del cáncer de próstata en base a test de mutación de genes y en el asesoramiento y consejo genético. En 2019 se publicó una actualización que aborda los escenarios de screening, el CAP localizado y el CAP metastásico. Se establecen recomendaciones con diferente grado de consenso entre un grupo de expertos multidisciplinar. Las recomendaciones más importantes de la Conferencia de Consenso de 2019 en tumores metastásicos incluyen (7):



- *Existe indicación de test genéticos a todos los pacientes con CAP metastásico y/o pacientes con historia familiar sugestiva de CAP hereditario.*

- *Se debe de realizar inicialmente una batería de test de genes prioritarios que incluyan BRCA2, BRCA1 y DNA MMR para pacientes con enfermedad metastásica para poder dirigir el tratamiento y/o los ensayos clínicos.*

- *El uso de paneles ampliados está justificado en pacientes con CAP metastásico porque la información genética nos puede permitir incluir pacientes en ensayos clínicos.*

Las Guías NCCN 2020 recomiendan ofrecer test genéticos germinales y somáticos a todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico, así como a varones con historia familiar, y tumores de alto y muy alto riesgo. Deberían incluir estos paneles al menos BRCA1/2, ATM, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. (4)

Estamos asistiendo a una apasionante era de diagnóstico molecular en aras de una deseada medicina de precisión en la que la urología debe ser protagonista.

BIBLIOGRAFIA

1.- Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al. Integrative clinical genomics of advance prostate cáncer. *Cell* 2015 Jul 16; 162 (2): 454

2.- Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al: Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 375:443-453, 2016

3.- Sokolova AO, Cheng HH. Genetic testing in prostate cancer. *Current Oncology Reports* 2020;22:5.

4.- Mateo J, Lord CJ, Serra V, Tutt A, Balmaña J, Castroviejo-Bermejo M, Cruz C, Oaknin A, Kaye SB, de Bono JS. [A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective.](#) *Ann Oncol.* 2019 Sep 1;30(9):1437-1447

5.- NCCN Guidelines on prostate cáncer 2020 V2

6.- Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, Hieronymus H, Chen Y, Chandarlapaty S, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell* 2011;19:575–86.

7.- Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Urol.* 2020 Aug 20; 38 (24): 2798-2811.



10. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON CPHS METASTASICO

Este grupo engloba a pacientes que han desarrollado metastásis tras tratamiento del tumor primario, (CPHSm recurrente) y a pacientes de debut metastásico (CPHSm de novo).

El ADT es la base del tratamiento sistémico, asociando las distintas moléculas recientemente aprobadas en este escenario.

Las recomendaciones de seguimiento durante la fase de hormonosensibilidad se basan en determinaciones periódicas de PSA y testosterona, pudiendo obviar la realización de pruebas de imagen de manera sistemática.

Existen una serie de exámenes basales que deben realizarse en todos los casos antes de iniciar el tratamiento sistémico: historia clínica estructurada, examen físico, análisis de sangre basales (PSA, hemograma, función renal, función hepática), gammagrafía ósea (GO) y TAC de tórax, abdomen y pelvis.

Los análisis multivariantes sugieren que la hemoglobina, la fosfatasa alcalina, la albúmina y la lactato deshidrogenasa (LDH) son factores de pronóstico para la supervivencia y deben incluirse en todos los estudios. (PCCWG 3)

El seguimiento en pacientes con mCPHS tiene varios objetivos: garantizar el cumplimiento terapéutico, prevenir y controlar los posibles efectos secundarios derivados del propio tratamiento, controlar la respuesta al tratamiento e identificar de forma precoz la progresión de la enfermedad a CPRC para poder modificar el tratamiento cuando se evidencie la ausencia de beneficio clínico .

El seguimiento debe ser individualizado, ya que un PSA en aumento podría estar asociado con una progresión sintomática rápida o bien evolucionar sin progresión radiológica ni clínica con el tiempo.

Seguimiento clínico

El seguimiento clínico debe realizarse de forma regular, y no puede ser sustituido, por pruebas de laboratorio ni por pruebas de



imagen. En los casos metastásicos, es fundamental aconsejar a los pacientes sobre los primeros signos de compresión medular, comprobar si hay complicaciones del tracto urinario o lesiones óseas con alto riesgo de fractura.

Se emplearán escalas que facilitan el seguimiento y evaluación de PROMs:

- escala resumida del dolor BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form)
- estado funcional ECOG
- escala FACT-P P(Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)
- Brief Fatigue Inventory (BFI)
- EuroQoL 5D questionnaire 5 level (EQ-5D-5L)

Controles de PSA

El PSA es un marcador clave y pronóstico en el seguimiento de los pacientes con CPHSm. Un PSA $< 0,2$ a los 7 meses del inicio del tratamiento ADT está relacionado con una mayor supervivencia. Se recomienda hacer determinaciones de PSA cada 3-6 meses.

En pacientes con CPHSm asintomáticos, con PSADT > 12 meses puede valorarse espaciar los controles (cada 6-12 meses)

Monitorización de la creatinina, la hemoglobina y la función hepática

Monitorizar la tasa de filtración glomerular puede ayudar a diagnosticar precozmente una progresión local y/o cuadros obstructivos; un aumento de la creatinina puede estar relacionado con la obstrucción ureteral bilateral o una obstrucción infravesical. Las pruebas de la función hepática pueden sugerir toxicidad secundaria al tratamiento, pero rara vez la progresión de la enfermedad. Una disminución de la hemoglobina a los 3 meses del inicio del tratamiento ADT se asocia independientemente con tasas menores de SLP y OS, y podría explicar algunos casos con fatiga significativa. La fosfatasa alcalina puede aumentar de forma secundaria a las metástasis óseas y la osteoporosis inducida por andrógenos.



Pruebas de imagen en el seguimiento de CPHSm

Los pacientes asintomáticos que mantengan un nivel de PSA estable, no deben someterse a estudios de imagen. La progresión sintomática y/o bioquímica requiere de la realización de una gammagrafía ósea y una TC.

No hay un intervalo establecido para realizar estas pruebas complementarias a los pacientes con CPHSm, pero los estudios de imagen pueden demostrar progresión radiológica en ausencia de elevación de PSA o de sintomatología.

Los tumores poco diferenciados, ductales y neuroendocrinos, así como el mCRPC pueden progresar en ausencia de elevación del PSA. Ello justifica que en determinados casos, a pesar de que el PSA se mantenga estable, se realicen estudios de imagen para evaluar la estabilidad de la enfermedad.

Las pruebas de imagen utilizadas en los ensayos de las nuevas moléculas en este escenario han sido las convencionales (TAC y GO) por lo que parece lógico, tal y como recomiendan las guías clínicas, seguir utilizando dichas exploraciones para valorar la evolución de la enfermedad.

Control del nivel de testosterona sérica

Aunque no existe acuerdo sobre la frecuencia con que deben realizarse estas determinaciones, se ha sugerido realizarla cada 3 a 6 meses para garantizar que se logra y mantiene el nivel de castración (< 50 ng/dL). En caso de no ser así, debe plantearse un cambio de tratamiento o la realización de una castración quirúrgica. En caso de presentar una progresión clínica y/o bioquímica con elevación del PSA, es necesaria la determinación de los niveles séricos de testosterona, para confirmar la progresión al estado de CPRC.

Monitorización de las complicaciones metabólicas

Las complicaciones más graves de la supresión de andrógenos son el síndrome metabólico, la morbilidad cardiovascular, los problemas de salud mental y la resorción ósea. Por ese motivo:

- Todos los pacientes deben ser examinados para detectar diabetes mediante la comprobación de la glucosa en ayunas y HbA1c (al inicio y de forma rutinaria), además de comprobar los niveles de



- lípidos en la sangre. Valorar consulta por endocrinología si fuera preciso.
- Antes de comenzar la ADT, se debe considerar una consulta de cardiología en hombres con antecedentes de enfermedad cardiovascular y hombres mayores de 65 años. Los hombres con Enzalutamida o acetato de Abiraterona tienen un mayor riesgo de problemas cardiovasculares e hipertensión y se requieren controles periódicos.
 - Es importante el control de los niveles séricos de vitamina D y calcio Se sugiere que la monitorización ósea de rutina se realice cada dos años durante la castración, o anualmente si hay otros factores de riesgo.
 - Controlar los niveles de transaminasa al menos dos veces al año en vista de la toxicidad hepática potencial.
 - Los pacientes con ADT deben recibir consejos sobre cómo modificar su estilo de vida (dieta, ejercicio, dejar de fumar, etc.) y deben ser tratados de afecciones existentes, como diabetes, hiperlipidemia y/o hipertensión.
 - La ADT puede afectar la salud mental incrementando la propensión a sufrir depresión. Por lo tanto, la atención a la salud mental debe formar parte del plan de seguimiento.

Además de estas consideraciones generales, el seguimiento deberá individualizarse en función de la opción terapéutica seleccionada, de las recomendaciones expresadas en la ficha técnica de las distintas moléculas y de la evolución clínica del paciente.

1. ADT + Docetaxel en CPHSm

STAMPEDE, GETUG Y CHAARTED estudiaron el efecto de la adición de Docetaxel a ADT en pacientes con CPHSm.

Docetaxel se utiliza en general en la dosis estándar de 75 mg/sqm combinado con esteroides como premedicación.

El tratamiento se administra cada 3 semanas, con una duración de 6 ciclos. El seguimiento durante la fase de tratamiento busca prevenir y detectar efectos secundarios y debe hacerse de forma más frecuente, coincidiendo con cada ciclo (cada 3 semanas).

Una vez completado el tratamiento, el seguimiento podrá ser trimestral y su principal objetivo será diagnosticar la progresión.



En los ensayos clínicos la toxicidad fue principalmente hematológica con alrededor de 12-15% grado 3-4 neutropenia, y 6-12% grado 3-4 neutropenia febril. Se vigilarán también la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca.

2. ADT+ Abiraterona + prednisona

STAMPEDE y LATITUDE estudiaron la adición de acetato de Abiraterona (1000 mg al día) más prednisona (5 mg al día) a ADT en pacientes con CPHSm.

Tras la valoración completa inicial es recomendable hacer un primer control clínico y analítico a los 15 días del inicio del tratamiento, y visitas de control quincenales durante los 3 primeros meses de tratamiento.

Posteriormente se controlará mensualmente, valorando pasar a control trimestral una vez comprobada la correcta tolerancia y la adherencia al tratamiento

Considerar la valoración cardiológica en casos con antecedentes cardiovasculares

Además de las recomendaciones generales, debe tenerse especial control de la tensión arterial y descartar signos y síntomas de retención de líquidos

En cada control se debe vigilar de modo específico el nivel de potasio sérico, las transaminasas y la bilirrubina.

3. ADT+ APALUTAMIDA.

En el ensayo clínico TITAN, se probó la adición de Apalutamida (240 mg/día) a ADT en pacientes CPHSm

En estos pacientes, tras la valoración completa inicial puede ser recomendable hacer un primer control clínico y analítico a los 15 días del inicio del tratamiento.

Considerar la valoración cardiológica en casos con antecedentes cardiovasculares

Es especialmente importante revisar la medicación concomitante y ajustarla para evitar interacciones con la APA o el uso de fármacos que reducen el umbral epiléptico.

Posteriormente se controlará mensualmente, valorando pasar a control trimestral una vez comprobada la correcta tolerancia y la adherencia al tratamiento.



Además de las recomendaciones generales, debe tenerse especial control de la tensión arterial y control de hormonas tiroideas, ya que puede producir hipotiroidismo.

4. ADT+ ENZALUTAMIDA

En los ensayos clínicos ENZAMET y ARCHES, se probó la adición del antagonista de AR Enzalutamida (160 mg al día) a ADT en pacientes CPHSm.

Tras la valoración completa inicial, puede ser recomendable hacer un primer control clínico y analítico a los 15 días del inicio del tratamiento. Posteriormente se controlará mensualmente, valorando pasar a control trimestral una vez comprobada la correcta tolerancia y la adherencia al tratamiento.

Considerar la valoración cardiológica en casos con antecedentes cardiovasculares

Es especialmente importante revisar la medicación concomitante y ajustarla para evitar interacciones con la ENZ o el uso de fármacos que reducen el umbral epiléptico.

Además de las recomendaciones generales, debe tenerse especial control de la tensión arterial.

CRITERIOS DE PROGRESIÓN: Definición de cáncer de próstata resistente a castración (CPRC)

Testosterona sérica en niveles de castración: < 50 ng/dL o 1.7 nmol/L, junto con:

a. Progresión bioquímica: Tres aumentos consecutivos del PSA con al menos una semana de diferencia, lo que resulta en dos aumentos del 50% sobre el nadir, siempre que este incremento de lugar a un PSA > 2 ng/mL, o

b. Progresión radiológica:

Se considera progresión la aparición de nuevas lesiones: dos o más lesiones óseas nuevas en la exploración ósea o una lesión de tejido blando utilizando RECIST (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)



La progresión sintomática por sí sola, debe ser cuestionada y sujeta a estudios adicionales. No se considera suficiente para diagnosticar CRPC.

Los tratamientos combinados con ADT en pacientes con mCPHS actualmente constituyen el standard de tratamiento, dejando la TDA sola exclusivamente para aquellos pacientes con fragilidad evidente o vulnerables que no van a beneficiarse de las nuevas moléculas.

Es importante que seamos capaces de identificar la progresión a CPRC para poder ofrecer lo antes posible el mejor tratamiento en esta nueva etapa de la enfermedad.

La elevación progresiva del PSA exclusivamente no debe considerarse un criterio para modificar el tratamiento. Para la interrupción de éste, se deben cumplir al menos dos de los tres criterios (progresión de PSA, progresión radiológica y deterioro clínico).

El tratamiento debe mantenerse hasta progresión radiológica y/o clínica de la enfermedad, o hasta intolerancia o toxicidad inaceptable (grados III/IV) no resuelta con reducción de dosis. En este sentido, el PCWG3 introduce el concepto de “AUSENCIA DE BENEFICIO CLINICO” para subrayar la distinción entre la primera evidencia de progresión y la necesidad clínica de terminar o cambiar el tratamiento

Bibliografía

- Cornford, P., van den Bergh, R., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Fanti, S., Fossati, N., Gandaglia, G., Gillessen, S., Grivas, N., Grummet, J., Henry, A. M., der Kwast, T., Lam, T. B., Lardas, M., Liew, M., Mason, M. D., Moris, L., Oprea-Lager, D. E., ... Mottet, N. (2020). **EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer.** *European urology*, S0302-2838(20)30773-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>
- Lowrance, W. T., Breau, R. H., Chou, R., Chapin, B. F., Crispino, T., Dreicer, R., Jarrard, D. F., Kibel, A. S., Morgan, T. M., Morgans, A. K., Oh, W. K., Resnick, M. J., Zietman, A. L., & Cookson, M. S. (2021). **Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I.** *The Journal of urology*, 205(1), 14–21. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001375>
- Lowrance, W. T., Breau, R. H., Chou, R., Chapin, B. F., Crispino, T., Dreicer, R., Jarrard, D. F., Kibel, A. S., Morgan, T. M., Morgans, A. K., Oh, W. K., Resnick, M. J., Zietman, A. L., & Cookson, M. S. (2021). **Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II.** *The Journal of urology*, 205(1), 22–29. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001376>
- Scott E. (2017). **Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer.** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Department of Medicine; Department of Biostatistics and Computational Biology; Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Harvard Medical School, Boston; Johns Hopkins University, Baltimore; University of Wisconsin Carbone Cancer Center; School of Medicine and Public Health; Madison; Fox Chase Cancer Center, Temple University Health System, Philadelphia; Indiana University



Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis; Mayo Clinic, Rochester, MN; University Hospitals Case Medical Center, Seidman Cancer Center; Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute; Both in Cleveland; University of Virginia Cancer Center, Charlottesville; Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas; Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine, St. Louis; NorthShore University Health System, Evanston, IL; University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor; Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46. [Epub 2015 Aug 5]. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. *Urologic oncology*, 35(3), 123. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.12.021>

- Scher, H. I., Morris, M. J., Stadler, W. M., Higano, C., Basch, E., Fizazi, K., Antonarakis, E. S., Beer, T. M., Carducci, M. A., Chi, K. N., Corn, P. G., de Bono, J. S., Dreicer, R., George, D. J., Heath, E. I., Hussain, M., Kelly, W. K., Liu, G., Logothetis, C., Nanus, D., ... *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (2016). **Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(12), 1402–1418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>
- Ficha técnica de Zytiga https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110905108630/anx_108630_es.pdf (consultado 8-1-2021)
- Ficha técnica de Xtandi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf (consultado el 8-1-2021)
- Ficha técnica de Erlada . https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf (consultado el 8-1-2021)

11. SALUD ÓSEA EN CPHEm

Más del 80% de los pacientes con CP en estadios avanzados van a desarrollar metástasis óseas (1). La supervivencia después de la aparición de la afectación ósea metastásica se ve seriamente comprometida y durante este periodo los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir múltiples eventos relacionados con el esqueleto (EREs) tales como fracturas, compresión medular y necesidad de radioterapia o cirugía paliativa (2). Estos EREs se asocian con una mayor mortalidad, incremento del dolor, y un deterioro importante de la calidad de vida (3).

La terapia de deprivación androgénica (TDA), mantenida de forma prolongada en estos pacientes, es además responsable de una pérdida de densidad ósea y de un aumento del riesgo de fracturas proporcional al tiempo de supresión androgénica (4). La prevalencia de osteoporosis tras 4 años de TDA alcanza el 50% y es superior al 80% después de 10 años de TDA (5). Pero hemos de tener presente que una densidad mineral ósea (DMO) anormal ya está presente en los pacientes con CP antes incluso del inicio de la TDA, con una prevalencia de



osteoporosis que oscila del 19 al 35% en varones mayores de 50 años (5) (6).

El cuidado del hueso es fundamental en todas las fases del CP pero en el escenario que nos ocupa, el CPHEm, dos son los principales objetivos de la prevención de la salud ósea: en primer lugar, *la prevención de los EREs derivados de las metástasis óseas*; y en segundo lugar *la disminución del riesgo de fracturas en aquellos pacientes con osteoporosis*.

Consejos sobre el estilo de vida

Tanto el tabaquismo como la ingesta excesiva de alcohol se asocian con una DMO reducida y deben evitarse (7). La sarcopenia y la fatiga, provocadas por la TDA prolongada, aumentan la fragilidad del paciente, predisponiendo a caídas y fracturas. Para minimizar este riesgo se recomiendan programas de ejercicios aeróbicos y de resistencia, realizados al menos dos veces por semana durante 12 semanas, para todos los hombres en tratamiento con TDA (8)

Suplementos de calcio y vitamina D

Si la ingesta dietética es inadecuada, se recomienda la suplementación de calcio (1000 mg/día) junto con vitamina D (800-1000 UI/día). En los pacientes de edad avanzada, y aquellos con exposición reducida a la luz solar y/o actividad física, deben evaluarse los niveles séricos de 25 (OH) D, un marcador de los niveles de vitamina D, y mantenerlo al menos por encima de 20 ng/ml (i.e. 50 nmol/l). El mantenimiento de un balance de calcio positivo es necesario para evitar hipocalcemias en el caso de recibir tratamiento simultáneo con bifosfonatos intravenosos o denosumab (9)

Agentes anti-resortivos

Los *bifosfonatos* son moléculas pequeñas que se acoplan en los sitios de unión de la hidroxapatita en la superficie del hueso. Cuando los osteoclastos comienzan a reabsorber el hueso impregnado con bifosfonatos, éstos se liberan y se unen a la farnesil pirofosfato sintetasa dentro de los osteoclastos, provocando su apoptosis (10). Los bifosfonatos más potentes y a la vez más usados en la práctica clínica



son aquellos que contienen nitrógeno en su estructura molecular, e incluyen al pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico (11). Por otro lado, el *denosumab* es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad al ligando RANK (RANKL), impidiendo su interacción con RANK en la superficie de los osteoclastos. La inhibición de la interacción RANK-RANKL impide la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea (12). A continuación, analizamos las 2 situaciones donde estos agentes podrían tener su utilidad.

Prevención de EREs en el CP metastásico

El ácido zoledrónico es el único bifosfonato que ha demostrado una reducción significativa de la morbilidad esquelética derivada de las metástasis óseas en pacientes con CP. En un estudio controlado con placebo de 643 pacientes con CPRC, el ácido zoledrónico fue superior al placebo presentando una menor tasa de EREs (33% versus 44% con placebo; $p=0.021$), y prolongó en 4 meses sobre el grupo placebo el tiempo hasta el primer ERE ($p=0,011$) (13)

En un estudio doble ciego controlado con placebo que comparó denosumab con ácido zoledrónico para la prevención de la morbilidad esquelética en hombres con metástasis óseas por CPRC, denosumab fue superior a zoledrónico prolongando el tiempo hasta el primer ERE de 17,1 a 20,7 meses (HR 0,82, IC del 95%: 0,71-0,95; $p=0,008$) (14)

Tanto denosumab (120 mg subcutáneo c/30 días) como ácido zoledrónico (4 mg IV c/3-4 sema) están indicados para la prevención de EREs en adultos con metástasis óseas por CP (10,15). Aunque estas indicaciones incluyen el CPHSm y otros tumores sólidos, los ensayos pivotaes para ambas moléculas se llevaron a cabo en pacientes con CPRCm, y los efectos en CPHS no han sido investigados en profundidad.

No hay datos de alta calidad para recomendar la duración del tratamiento con ácido zoledrónico y denosumab a altas dosis en pacientes con metástasis óseas, e incluso las opiniones de expertos difieren en este sentido (16). Las *ESMO guidelines on bone health in cancer* recomiendan que la terapia dirigida al hueso debería de iniciarse en el momento del diagnóstico de enfermedad metastásica (grado de



recomendación III) y debería de continuarse indefinidamente a lo largo de todas las etapas siguientes de la enfermedad (grado de recomendación III). Por otro lado, las *EUA guidelines on prostate cancer* y las *ESMO guidelines on prostate cancer* recomiendan denosumab o ácido zoledrónico para pacientes con metástasis óseas por CPRC sin hacer mención al uso generalizado en todos los pacientes con CP con metástasis óseas.

Los datos disponibles de los 2 ensayos en CPHSm que analizan el uso concomitante de terapia antirresortiva demuestran un uso muy inferior a lo que cabría esperar en este escenario. En el ensayo ENZAMET, a pesar de ser el único estudio de entre los analizados que tiene una estratificación planificada para pacientes con o sin “tratamiento dirigido al hueso”, tan solo un 11% de los pacientes llevaba tratamiento con agentes anti-resortivos al inicio de la TDA. En CHAARTED el porcentaje fue del 43,9% (17,18). Por otro lado, dos estudios que reportaron también datos en este escenario no han demostrado beneficio de supervivencia ni en retraso hasta aparición de un primer evento esquelético con zoledrónico en mCPHS (19,20)

Prevención de la pérdida de la DMO en el CP

Tanto alendronato, risedronato, pamidronato y ácido zoledrónico previenen la pérdida de la DMO en pacientes con CP localmente avanzado (21). De todos ellos, el ácido zoledrónico (5 mg IV anualmente) y el denosumab (60 mg subcutáneo cada 6 meses) son las alternativas más recomendadas siempre que el riesgo calculado de fractura mediante el algoritmo FRAX recomiende asociar una terapia farmacológica antiresortiva (22,23); sin embargo, tan solo denosumab tiene la indicación específica para la prevención de la pérdida ósea inducida por TDA en pacientes con riesgo aumentado de fractura (15). En un ensayo controlado con placebo de denosumab en 1468 hombres en tratamiento con TDA por CP no metastásico, denosumab durante 36 meses se asoció con una reducción relativa de nuevas fracturas vertebrales del 62% (1,5% con denosumab versus 3,9% con placebo) (22)



Tanto las *EUA*, *NCCN*, *ASCO* y *ESMO guidelines* suscriben las recomendaciones de la National Osteoporosis Foundation (NOF), instando a la realización de una evaluación completa inicial de la DMO mediante DEXA (dual emission X-ray absorptiometry) en aquellos pacientes que vayan a iniciar TDA. Una DMO baja inicial (T-score < -2.5 o < -1, junto con otros factores de riesgo) refleja un riesgo aumentado de fracturas no patológicas. Todas ellas recomiendan el uso de la herramienta WHO FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) para así evaluar el riesgo individual de fracturas y planificar la monitorización y tratamiento de la DMO (24). Coinciden en recomendar el tratamiento con ácido zoledrónico o denosumab a bajas dosis en aquellos pacientes con CP en tratamiento con TDA y con riesgo individual de fractura ósea según el algoritmo WHO FRAX.

Aunque no hay consenso sobre el enfoque óptimo para el seguimiento y monitorización la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica recomienda la realización de DEXA después de 1 año de tratamiento con terapia antiresortiva y adecuar las siguientes valoraciones al grado de desmineralización y a la respuesta al tratamiento antiresortivo. La NOF recomienda seguimiento mediante DEXA cada 12 meses en los pacientes con CP en tratamiento con TDA, al considerarlos pacientes de alto riesgo (9). Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo pueden proporcionar información sobre el pronóstico y la respuesta a tratamientos específicos de los huesos, pero de momento no se recomiendan para su uso en la práctica clínica (25).

Hasta la fecha, no se pueden hacer recomendaciones basadas en evidencia sobre la posible administración de antirresortivos como denosumab o bifosfonatos como medida preventiva para metástasis óseas o fracturas patológicas en hombres que reciben ADT para cáncer de próstata no metastásico, debido a efectos secundarios significativos y poca evidencia de beneficio oncológico (26)

Como conclusiones, además de los consejos sobre el estilo de vida y los suplementos de calcio y vitamina D, parece lógico recomendar el uso de denosumab (120 mg subcutáneo c/30 días) o ácido zoledrónico (4 mg IV c/3-4 sems) **para la prevención de EREs en adultos con CP y metástasis óseas** tanto en el escenario hormonosensible como en el de resistencia a la castración, si bien los



datos de los estudios derivan de ensayos en CPRC. Se mantiene sin respuesta aún la adecuada duración de estos tratamientos. En aquellos pacientes con ***CP en tratamiento con TDA y con riesgo individual de fractura ósea*** según el algoritmo WHO FRAX sería recomendable el tratamiento con agentes antirresortivos a dosis bajas, bien ácido zoledrónico (5 mgr IV semestral o anual) o bien denosumab (60 mg SC semestral).

Bibliografía

1. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;88(12 SUPPL.):2989–94.
2. So A, Chin J, Fleshner N, Saad F. Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice. *J Can Urol Assoc*. 2012;6(6):465–70.
3. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal Fractures Negatively Correlate With Overall Survival in Men With Prostate Cancer. *J Urol* [Internet]. 2002 Sep;168(3):1005–7. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2805%2964561-2>
4. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D’Amico A V., Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(5):825–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>
5. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of Osteoporosis During Long-Term Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer. *Urology*. 2007;69(3):500–4.
6. Melton LJ, Atkinson EJ, O’Connor MK, O’Fallon WM, Riggs BL. Bone Density and Fracture Risk in Men. *J Bone Miner Res* [Internet]. 1998 Dec 1;13(12):1915–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.1998.13.12.1915>
7. Agarwal MM, Khandelwal N, Mandal AK, Rana S V., Gupta V, Chandra Mohan V, et al. Factors affecting bone mineral density in patients with prostate carcinoma before and after orchidectomy. *Cancer* [Internet]. 2005 May 15;103(10):2042–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.21047>
8. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, et al. Resistance Exercise in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 May 1;21(9):1653–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.09.534>
9. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int*. 2013;24(12):2929–53.
10. Novartis Europharm Limited. Zometa summary of product characteristics. 2021 [Internet]. [cited 2001 Jan 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zometa-epar-product-information_en.pdf
11. J. Roelofs A, Thompson K, H. Ebetino F, J. Rogers M, P. Coxon F. Bisphosphonates:



- Molecular Mechanisms of Action and Effects on Bone Cells, Monocytes and Macrophages. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2010 Sep 1;16(27):2950–60. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=16&issue=27&spage=2950>
12. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002 Aug;2(8):584–93. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrc867>
 13. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian 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.
 14. 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* [Internet]. 2011;377(9768):813–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
 15. Amgen Europe BV. Prolia (denosumab) summary of product characteristics. 2021 [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/prolia-epar-product-information_en.pdf
 16. Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: Recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1589–604.
 17. 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(2):121–31.
 18. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737–46.
 19. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar;387(10024):1163–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615010375>
 20. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men With Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Apr 10;32(11):1143–50. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.51.6500>
 21. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MAP, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FLA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15(1):36–44.
 22. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Aug 20;361(8):745–55. Available from:



- <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0809003>
23. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1038–42.
 24. Mottet N., Bellmunt J., Briers E., Bolla M., Bourke L., Cornford P., De Santis M., Henry A., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Van den Poel H., Van den Kwast T.H., Rouvière O. WT. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
 25. Seibel MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* [Internet]. 2005 Oct;2(10):504–17. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncponc0320>
 26. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: A position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget*. 2017;8(43):75646–63.

12. CUIDADOS PALIATIVOS EN EL CANCER DE PROSTATA AVANZADO (CPHSm)

La progresión inevitable del cáncer de próstata Avanzado (CPA) puede conllevar un sufrimiento insoportable, en este escenario los cuidados paliativos ayudaran a hacer soportable ese sufrimiento.

Estos cuidados paliativos, o mejor cuidados continuos tendrán como objetivo proporcionar una atención integral, abarcando los aspectos biológicos, psicológicos, familiares, laborales y sociales

Para ello serán necesario **equipos multidisciplinares, con formación adecuada y acreditada**, en los que el urólogo tendrá un papel tanto como administrador de estos cuidados como de coordinador en la relación con otros especialistas, psicólogos, enfermería etc., y que proporcionen la mejor atención posible para obtener una mejor calidad de vida en esta fase en que no vamos a poder curar al paciente.

A la administración de estos cuidados continuos, vamos a tener que dedicarles cada vez más tiempo ya que los pacientes con CPA cada vez van a vivir más.

En las guías del 2011 la mediana de supervivencia de los mismos era en el mejor de los casos de 16-18 meses y de alrededor de 1 año cuando existían más metástasis y desde la introducción de los nuevos fármacos tenemos una mediana de supervivencia global alrededor de



los 45 meses y puede llegar hasta más de 5-6 años en pacientes favorables o buenos respondedores.

Desde el punto de vista exclusivamente urológico estos cuidados van a ir encaminados al tratamiento de las complicaciones locales o de la enfermedad metastásica, con un especial énfasis en el tratamiento del dolor

Estas complicaciones por progresión local conocidas por todos y con más o menos frecuencia van a ser fundamentalmente

- Obstrucción infravesical
- Hematuria macroscópica recurrente con o sin coágulos
- Dilatación del tracto urinario superior
- Fistula rectouretral o rectovesical
- Obstrucción rectal
- Dolor

En este sentido podemos decir que al menos 1/3 de pacientes van a desarrollar complicaciones del tracto urinario inferior y que el 25 % de ellos requerirá alguna intervención quirúrgica

En el tratamiento de los síntomas y complicaciones del tracto urinario inferior, tiene un papel la **RTU prostática paliativa** en casos de obstrucción infravesical, hematuria macroscópica y en aquellos pacientes que no son candidatos a prostatectomía de rescate.

Existe la controversia sobre su posible papel en la diseminación y aumento de las metástasis óseas y de la tasa de mortalidad.

En cuanto a la **obstrucción ureteral**, va a tener una incidencia del 5-15% y se va a resolver con la colocación de un catéter ureteral o de una nefrostomía percutánea y previo a la realización de cualquier procedimiento hemos de valorar la expectativa de vida, comorbilidades, preferencias del paciente, ya que aunque procedimientos fáciles de realizar como son la colocación de un catéter doble J y de Nefrostomía percutánea, no están exentos de complicaciones (obstrucciones, calcificaciones, recolocaciones) y que pueden empeorar la calidad de vida del paciente y por lo tanto

La **radioterapia paliativa** también tiene un papel en el tratamiento de estas complicaciones locales, en esta revisión realizada sobre casi 1000 artículos, de los que al final incluyen solo 9, se aprecia que existe una gran variabilidad en cuanto a las dosis que oscilan entre 20 y 60 Gy y su fraccionamiento, no pueden valorar la toxicidad ni el tiempo que dura la respuesta, ambos directamente relacionados con la dosis. La respuesta global es del 75 %, la respuesta de la hemorragia, dolor,



obstrucción infravesical, síntomas rectales etc. oscilan entre el 60 y el 80%.

Por otro lado, tal **y como dice las guías europeas del manejo de los cuidados paliativos**, cirugía paliativa no significa cirugía de mínima invasión, y bajo ciertas circunstancias puede valorarse la realización de una cirugía más agresiva con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

Para el tratamiento de las metástasis óseas, además de los fármacos utilizados en el CPA y que aumentan la supervivencia global, vamos a disponer de otra serie de fármacos que van a proporcionar alivio del dolor y / o disminución de los eventos óseos relacionados con el esqueleto. Como los bifosfonatos y el Denosumab Radiofármacos, radioterapia externa

El Acido Zoledronico y Denosumab han demostrado disminuir los eventos relacionados con el esqueleto y el tiempo hasta el primer evento óseo, si bien no han demostrado impacto en supervivencia global, también parecen poseer un cierto efecto analgésico, por lo que si los pacientes con CPA y metástasis óseas no estaban en tratamiento, la progresión de las mismas puede ser un buen momento para iniciarlo después de realizar una revisión bucodental por los efectos secundarios de necrosis mandibular

Los emisores beta utilizados han sido el Stroncio y el Samario, produciendo unas tasas de respuesta, de disminución del dolor, entre el 40-95 %, comenzando los efectos entre 1-4 semanas y continuando en algunos casos hasta 18 meses disminuyendo la necesidad de los analgésicos.

La radioterapia externa clásica con diferentes regímenes y fraccionamientos produce una mejoría en 2-4 semanas con una tasa global de respuestas alrededor del 58% y la **Radioterapia ablativa esteroatáxica** produce mayor control de la afectación medular aunque con un mayor consumo de recursos, siendo la respuesta analgésica similar.

Probablemente ante lesiones únicas dolorosas este indicada la radioterapia externa y ante lesiones múltiples los radioisótopos en primer lugar

La compresión medular va a ocurrir debido al colapso del cuerpo vertebral o por la presión de una metástasis extradural.

El dolor prodrómico va a estar presente en casi todos los pacientes, lo que puede alertarnos, y el tratamiento inicial van a ser **los**



corticoides aunque tiene un uso limitado en el tiempo debiendo plantear la cirugía si se cumplen unos criterios.

El dolor en el CPA va a tener dos componentes, un dolor basal o persistente y que vamos a manejar con una medicación pautada basándonos en la escalera analgésica de la OMS y un dolor irruptivo oncológico que viene definido por exacerbaciones de un dolor y que se va a controlar con fentanilo de liberación rápida.

En el dolor neuropático tendremos que utilizar antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, opioides en altas dosis etc., pero en cualquier caso y estando en un equipo multidisciplinar si es posible consultar con un especialista en dolor.

Un aspecto fundamental, aunque no único, en los cuidados paliativos es el tratamiento de los síntomas físicos, sobre los que existe abundante literatura entre ella la que hace referencia a la tabla y que recomendamos la **guía clínica del dolor y cuidados paliativos de la Asociación Europea de Urología**.

En cada intervención que realicemos, por muy simple que esta sea deberemos respetar y tener en cuenta **los principios éticos de Beneficencia, No maleficencia, Justicia y Autonomía**. El objetivo en esta fase será siempre aliviar el sufrimiento y no mantener la vida a cualquier coste. Los pacientes y los familiares cuando aquellos no son competentes, pueden solicitar en cualquier momento el cese de las medidas terapéuticas, pero siempre que el paciente sea competente, será este y solo este el que debe decidir sobre las actuaciones que vayamos a realizar. Así puede decidir sobre la suspensión de la ventilación artificial, hemodiálisis, nutrición parenteral, transfusión sanguínea, quimioterapia, etc.

No existen ensayos randomizados sobre **la sedación paliativa**, por lo tanto, las recomendaciones han de estar basadas en la experiencia y consenso de grupos de expertos.

CONCLUSIONES CUIDADOS PALIATIVOS Y CONSIDERACIONES ETICAS

- ❖ En una fase de la enfermedad en que no podemos curar, **los cuidados continuos aportaran calidad de vida** a nuestros pacientes y para ello no debemos escatimar esfuerzos dentro de



un **equipo multidisciplinar** que ayude al paciente y sus familiares en esta fase de la enfermedad.

- ❖ Las **actuaciones** quirúrgicas o de instrumentación, han de ser valoradas e **individualizadas** en el contexto del paciente.
- ❖ El **alivio del dolor es prioritario**.
- ❖ Medidas como el **ejercicio físico y un apoyo psicológico** pueden contribuir positivamente a esta **mejora de la calidad de vida que es el objetivo fundamental de los cuidados continuos**.

13. RECOMENDACIONES ACTUALES DE LAS GPCs

EAU (2020)¹

Se realiza un repaso de los estudios conocidos y finalmente se destaca que existe evidencia fuerte para las 4 alternativas terapéuticas (docetaxel, abiraterona, apalutamida y enzalutamida). La decisión de uno u otro se hará en base a preferencia del paciente, perfil de eventos adversos, comorbilidades del paciente, etc.

AUA –2020 ²

En las guías específicas para la enfermedad hormonosensible, en el punto 15 se detalla: “*en pacientes con CPHSm, los clínicos deberían ofrecer ADT continuo en combinación con tratamientos dirigidos al receptor androgénico (abiraterona + prednisona, apalutamida o enzalutamida) o quimioterapia (docetaxel)*”. Recomendación fuerte; Evidencia grado A).

Por otro lado, en el punto 16 se describe: “*en pacientes seleccionados con enfermedad de bajo volumen, se podría ofrecer radioterapia sobre la próstata en combinación con ADT*”. Recomendación condicional; evidencia grado C.



NCCN (2020)³

En estas guías clínicas, al igual que en las anteriores, se describen los resultados de los principales estudios para cada alternativa terapéutica, destacando que tanto la quimioterapia basada en docetaxel, como abiraterona, apalutamida y enzalutamida son considerados tratamientos de categoría 1. Posteriormente realiza un resumen sobre ADT intermitente vs continuo y los eventos adversos de especial interés asociados a cada alternativa terapéutica.

ESMO (2020)⁴

Tal y como se ha descrito en las guías anteriores, las 4 alternativas son consideradas estándar terapéutico, y presentan un score 4 de beneficio según la escala de valor de ESMO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mottet N, Conford P, Bergh RCN van den, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Published 2020.
2. Sanda MG, Chen RC, Crispino T, et al. CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER : American Urological Association (AUA) / American Society for Radiation Oncology (ASTRO) / Society of Urologic Oncology (SUO) Clinically Localized Prostate Cancer. *Am Urol Assoc.* 2017;(April):1-56.
3. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. NCCN Guidelines in Prostate Cancer. *NCCN.* 2020;(Version 2):1-167. doi:10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9
4. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* June 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011

14. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS EN LA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO EN LOS DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS

La adición de abiraterona, apalutamida, enzalutamida o docetaxel a la TDA aumenta la SG en CPHeM.

Los principales ensayos en CPHeM incluyeron mayoritariamente pacientes de debut metastásico (tan sólo ENZAMET, con un 42% de pacientes metastásicos recurrentes tiene una menor representación de



pacientes de novo). Así pues, debemos de ser cautos para no extrapolar los resultados de estos ensayos a los pacientes que desarrollan metástasis tras tratamiento del tumor primario.

Los pacientes de debut metastásico y alta carga son los de peor pronóstico, con una mediana de SG en los pacientes tratados sólo con TDA de 36 meses. Tanto ***abiraterona, apalutamida y docetaxel*** han mostrado resultados contundentes en SG en esta población ampliamente representada en LATITUDE, STAMPEDE, CHARTED y TITAN (1–4). Los tres fármacos han demostrado una reducción del riesgo de muerte entre el 33 y el 37%, prolongando 17 meses la SG tanto en CHARTED como en LATITUDE (1,3). Igualmente, los pacientes M1 del brazo G de STAMPEDE (ABI) mostraron un beneficio en SG de más de 3 años sobre el grupo control (SOC) a los 73 meses de seguimiento (2).

Aunque con una menor representación de pacientes metastásicos de novo (58%), ***enzalutamida*** ha demostrado igualmente reducir el riesgo de muerte en un 33% en el ensayo ENZAMET (HR 0,67; IC 95% 0,52-0,86). Con una mediana de seguimiento de 34 meses, el subgrupo de alto volumen con docetaxel concomitante no obtiene beneficio en SG (HR 0,97; IC 95% 0,64-1,46), mientras que sí que lo hace el subgrupo de enzalutamida sin docetaxel (HR 0,65; IC 95% 0,42-0,99) (5)

Comparaciones indirectas entre abiraterona y docetaxel sugieren que la abiraterona es el tratamiento más eficaz en el paciente con CPHSm, aunque sin haber podido demostrar diferencias en beneficio en SG ni en supervivencia cáncer específica (SCE) (6). Análisis mediante metodología bayesiana sugieren igualmente que la abiraterona es superior al docetaxel en la prevención de la progresión de la enfermedad y en el mantenimiento de la calidad de vida (CV) (7). De igual manera se evaluó la CV global de los pacientes randomizados contemporáneamente a docetaxel o a abiraterona en el ensayo STAMPEDE encontrando que los pacientes tratados con abiraterona



tuvieron una CV mejor durante los 2 primeros años de tratamiento, y que sólo después de los 2 años los pacientes tratados con docetaxel recuperaban niveles de CV similares a los previos al inicio del tratamiento (8).

Con respecto al CPHSm de bajo volumen, los 2 ensayos que estratificaron a los pacientes en alto y bajo volumen durante la randomización fueron CHARTED y ENZAMET. En el primero, **docetaxel** (9) no demuestra beneficio en SG en pacientes de bajo volumen (HR 1,04; IC 95% 0,70-1,55) después de un seguimiento de 53,7 meses; mientras que **enzalutamida** (5), con una amplia representación de pacientes en este escenario, sí que demuestra una mejor SG frente a TDA + NSAA (HR 0,38; IC 95% 0,21-0,69) siempre que no se use con docetaxel.

En el ensayo TITAN, el 38% de los pacientes eran metastásicos de baja carga, y la **apalutamida**, en el análisis de subgrupos, mantuvo su beneficio en SG con independencia de la carga metastásica (4). Recientemente en ASCO GU 2021 se notifican los resultados finales de TITAN donde se demuestra el beneficio de apalutamida independientemente del volumen tumoral y del momento de aparición de las metástasis. LATITUDE incluyó sólo pacientes de alto riesgo, con escasa o nula representación de lo que podrían ser considerados pacientes de baja carga según CHARTED. La última actualización del brazo G de STAMPEDE (ABI), ya con un seguimiento de 6,1 años, sí que pone de manifiesto que el beneficio en SG de la **abiraterona** en la población M1 es similar en alto volumen (HR=0,54; 95%CI 0,43—0,69) que en bajo volumen (HR=0,55; 95%CI 0,41—0,76) (10)

La máxima evidencia en CPHSm recurrente procede de los análisis de subgrupos, con las consiguientes limitaciones y precauciones a la hora de sacar conclusiones. Salvo el análisis final de TITAN (ASCO GU 2021), ninguno de los ensayos muestra un beneficio estadísticamente significativo en SG al analizar el subgrupo de novo vs recurrente. Salvo ENZAMET (42%), CHARTED (29%) y TITAN (17%), el resto de los ensayos tienen escasa representación de



pacientes metastásicos recurrentes, por lo que una vez más cualquier extrapolación de los resultados globales del ensayo a esta subpoblación de pacientes hay que tomarla siempre con cautela. Dicho esto, tanto TITAN como ENZAMET demuestran beneficio en SG a favor de **apalutamida** y **enzalutamida** respectivamente con independencia del momento de aparición de las metástasis (4)(5). Sin embargo, en el análisis final del CHAARTED, tras 53,7 meses de seguimiento, se observa cómo, al igual que pasa con los pacientes de bajo volumen, los pacientes que desarrollan metástasis tras tratamiento del primario, no se benefician de **docetaxel** (9). LATITUDE incluyó sólo pacientes con CPHSm de novo, y sólo el 5% de los pacientes M1 incluidos en STAMPEDE (ABI) eran recurrentes. Por tanto, el beneficio de agregar **abiraterona** a TDA en este último grupo de pacientes es incierto.

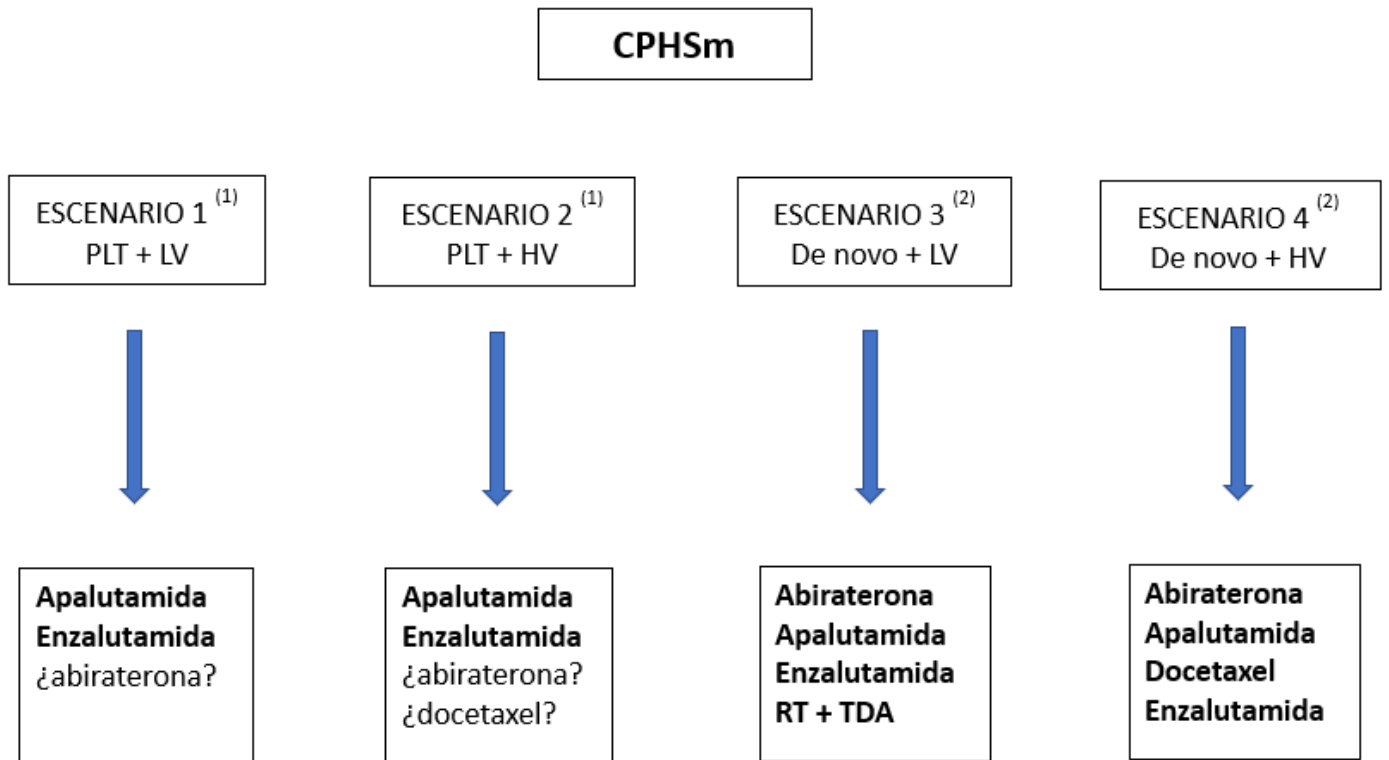
Por último, dos ensayos han valorado el *papel de la RT sobre el tumor primario en el contexto de CPHSm de debut metastásico* (11,12). Mientras el ensayo HORRAD no ha logrado demostrar un beneficio en SG asociando RTE a la TDA en pacientes con CPHS con metástasis óseas de inicio (11), el ensayo STAMPEDE sí que ha demostrado un beneficio en SG en los pacientes tratados mediante RTE prostática y TDA pero que se limita exclusivamente a aquellos pacientes con bajo volumen de metástasis (12).

Dado que no disponemos de biomarcadores para seleccionar un fármaco sobre otro, la decisión de utilizar abiraterona, apalutamida, enzalutamida o docetaxel debe ser individualizada teniendo en cuenta distintos factores como el perfil de toxicidad, las comorbilidades del paciente, interacciones farmacológicas, el acceso al tratamiento, las preferencias del paciente (vías de administración, requerimiento de hospitalización o desplazamiento, duración del tratamiento, deterioro en la calidad de vida, toxicidad) y el costo.



Bibliografía:

1. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-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 Oncol.* 2019;20(5):686–700.
2. 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(4):338–51.
3. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46.
4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med [Internet].* 2019 Jul 4;381(1):13–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903307>
5. 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(2):121–31.
6. Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol [Internet].* 2018;29(5):1249–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy071>
7. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer [Internet].* 2018;103:78–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.010>
8. Rush HL, Cook AD, Brawley CD, Murphy L, Macnair A, Millman R, et al. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *J Clin Oncol [Internet].* 2020 Feb 20;38(6_suppl):14–14. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.14
9. Kyriakopoulos CE, Chen YH, 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(11):1080–7.
10. James N, Rush H, Clarke N, Attard G, Cook A, Dearnaley D, et al. 611O Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Ann Oncol [Internet].* 2020 Sep;31:S509. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420408671>
11. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410–8.
12. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet [Internet].* 2018;392(10162):2353–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3)



(1) menor nivel de evidencia
 (2) alto nivel de evidencia

PLT: prior local therapy; LV: low volume; HV: high volume

Gráfico 1. Opciones de tratamiento en el CPHSm según escenarios clínicos
 Disponible ya en España en esta indicación con precio y reembolso.

15. TOXICIDAD Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Todos los estudios pivotaes anteriormente descritos, presentan algún tipo de información sobre las reacciones adversas de los fármacos utilizados en combinación con la TDA. Esta información suele completarse con publicaciones sobre calidad de vida y resultados del tratamiento informados por el paciente (PROs).

15.1.- Quimiohormonoterapia

Asociando docetaxel al tratamiento de TDA se produce un aumento significativo de los efectos secundarios grado 3-5, entre los que destacan la neutropenia (13% de los pacientes), neutropenia febril (17% de los pacientes) y fatiga (4,1% de los pacientes).



Siendo la neutropenia febril una complicación potencialmente mortal, esta toxicidad provocó que en el estudio CHAARTED, 14% de los pacientes no completara los 6 ciclos de tratamiento y que el 26% de los pacientes que sí completó los 6 ciclos de tratamiento, precisara alguna disminución de la dosis inicial (12).

Existe un estudio de calidad de vida comparando dos brazos de tratamiento del estudio STAMPEDE, el brazo de tratamiento TDA + docetaxel y el brazo de tratamiento TDA + AA, en el que la calidad de vida global durante los 2 primeros años de tratamiento es significativamente mejor en los pacientes tratados con TDA+AA frente a los pacientes tratados con TDA+Docetaxel. Además de la calidad de vida global, también existen diferencias significativas en la fatiga y en el dolor que refieren los pacientes, a favor de TDA + Abiraterona (13).

15.2.- TDA + Acetato de Abiraterona

En relación a los efectos adversos del grupo de TDA+AA en el estudio LATITUDE, se observa una mayor frecuencia de efectos adversos grados 3-4 que en el grupo control (63% vs 48%), pero no existen diferencias significativas entre los pacientes que presentaron algún efecto adverso que provocara la interrupción del tratamiento (12 % en TDA+AA vs 10% en grupo TDA+placebo) (4). También se observó un aumento de los efectos adversos atribuidos a los mineralcorticoides en relación a los estudios con pacientes CPiEm en probable relación con el mayor tiempo de tratamiento que pudieron llevar los pacientes con tumores hormonosensibles (24 meses en LATITUDE vs 13,8 meses en COU-AA-302).

El estudio de calidad de vida y de PROs de los pacientes incluidos en el estudio LATITUDE fue publicado en 2018 (14). En él se estudiaron distintas escalas de calidad de vida en relación al dolor (BPI-SF), a la fatiga (BFI) sobre la evaluación del tratamiento del cáncer de próstata (FACT-P) y la calidad de vida general (EQ-5D-5L) así como resultados del tratamiento informados por el paciente. En la escala de calidad de vida global (EQ-5D-5L) se observa una mejor salud general en pacientes tratados con TDA+AA que se mantiene a lo largo de todo el estudio.



En relación al dolor y la fatiga, el grupo de tratamiento con TDA+AA presentó inicialmente una mayor mejoría de ambos y un mayor retraso hasta la reaparición de los mismos comparado con el grupo control.

En la escala FACT -P se observa un aumento del tiempo hasta el deterioro del estado general del grupo de tratamiento frente al grupo control en casi todas las subescalas salvo en el bienestar emocional, funcional y familiar.

15.3.- TDA + Apalutamida

En relación a los efectos adversos del grupo de TDA+Apalutamida en el estudio TITAN, no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control (grado 3-4 ; 42,2% vs 40,8% respectivamente). Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo TDA + Apalutamida fueron el rash cutáneo (tratado con antihistamínicos o corticoides tópicos) que apareció en el 27,1% de los pacientes, los sofocos en el 22,7 % de los pacientes y la fatiga en el 19,7% de los pacientes.

El estudio de calidad de vida y de PROs de los pacientes incluidos en el estudio TITAN fue publicado en 2018 (15). En él se estudiaron distintas escalas de calidad de vida en relación al dolor (BPI-SF), a la fatiga (BFI), sobre la evaluación del tratamiento del cáncer de próstata (FACT-P) y en relación a la calidad de vida general (EQ-5D-5L) así como resultados del tratamiento informados por el paciente. No se encontraron diferencias significativas en el dolor, la fatiga, ni la calidad de vida general entre el inicio y el final del estudio.

Como conclusión, la apalutamida, en este grupo de pacientes, mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica sin empeorar la calidad de vida inicial.

15.4.-TDA + Enzalutamida

En relación a los efectos adversos del grupo de TDA+Enzalutamida en el estudio ARCHES (16), no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control ni en los efectos adversos grados 3-4 (24,3% vs 25,6% respectivamente) ni



en la interrupción del tratamiento por efectos adversos (7,2% en el grupo de TDA+Enzalutamida vs 5,2% en el grupo control).

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo TDA + Enzalutamida fueron los sofocos que aparecieron en el 27,1% de los pacientes, la fatiga en el 19,6% de los pacientes y las artralgias en el 12,2% de los pacientes.

El estudio de calidad de vida y de PROs de los pacientes incluidos en el estudio ARCHES fue publicado en 2020 (17). En él se estudiaron distintas escalas de calidad de vida en relación al dolor (BPI-SF), sobre la evaluación del tratamiento del cáncer de próstata (FACT-P) y la calidad de vida general (EQ-5D-5L) así como resultados del tratamiento, informados por el paciente. No se incluye un cuestionario específico sobre fatiga que está incluida en el FACT-P (GP1: Pérdida de energía. GP7: tiempo en la cama).

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de dolor, la fatiga ni la calidad de vida general entre el inicio y el final del estudio.

El tratamiento con TDA + enzalutamida retrasó de forma estadísticamente significativa, frente al grupo control, el tiempo hasta la progresión del dolor (14,09 vs 10 meses respectivamente) y el tiempo hasta el deterioro significativo de la calidad de vida (11,14 meses vs 8,38 meses respectivamente).

Como conclusión, la enzalutamida, en este grupo de pacientes, mejora la supervivencia libre de progresión radiológica sin empeorar la calidad de vida inicial.



16. CPHS Metastásico. Manejo en tiempo de COVID19.

Todas las sociedades médicas relevantes marcaron directrices y recomendaciones entre marzo y abril de 2020, sobre el manejo de los pacientes con cáncer y su manejo en la nueva fase de pandemia causada por el virus SARS-COV-2 conocido como COVID19. Desde la EAU¹ se marcaron patrones de cuidados para los pacientes con cáncer de próstata, riñón y vejiga, desglosando por cada patología. Recomendaciones similares fueron realizadas desde Sociedades Médicas y Organismos Nacionales e Internacionales como AEU², SEOR³, SEOM⁴, SOGUG⁵, ASCO⁶, NCCN⁷, ESMO⁸.

En el caso que nos ocupa, el Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico (CPHSm), las recomendaciones (gráfico inferior) incluían básicamente desplazar el uso de las terapias con necesidad de estancia hospitalaria o las más agresivas sobre la inmunosupresión a fases posteriores temporales o incluso desestimarlas totalmente hasta resolución de situación COVID19. Y marcaban como estándar de tratamiento en prioridad alta la TDA + otro fármaco.

| Treatment of metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) | | | | |
|--|--|---|---|---|
| Priority category | Low Priority | Intermediate Priority | High priority | Emergency |
| | Clinical harm (progression, metastasis) very unlikely if postponed 6 months | Clinical harm (progression, metastasis) possible if postponed 3-4 months but unlikely | Clinical harm (progression, metastasis) and (cancer related) deaths very likely if postponed > 6 weeks | Life-threatening situation or opioid-dependent pain |
| Level of evidence | 3 | | 2 | |
| COVID-recommendation | Defer by 6 months | Treat before end of 3 months | Treat within < 6 weeks | Treat within < 24 h |
| | For men with low volume metastatic disease when ADT + prostate EBRT is considered, postpone EBRT, until the pandemic is no longer a major threat | | Offer immediate systemic treatment* to M1 patients (alphabetic order: abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide) | |
| * SOC is ADT + something (alphabetic order: abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide, or docetaxel). | | | | |
| * Avoid ADT combined with docetaxel based on the risk of neutropenia and frequent hospital visits during the pandemic – The use of abiraterone acetate with 5 mg prednisone daily might be reconsidered (steroid use). | | | | |

Tabla5.

En ese momento, abril 2020, sólo había dos opciones terapéuticas con aprobación de indicación y/o precio reembolso en España, Docetaxel (quimioterapia) y Acetato de Abiraterona (Hormonoterapia). Las restricciones para Docetaxel eran expresas, no era contemplada como una opción por ninguna publicación de las mencionadas debido a:

- Efecto inmunosupresor directo con riesgo de neutropenia
- Frecuencia de visita a hospital (+3 visitas/mes durante más de 5 meses).



En el caso de A. Abiraterona, hormona administrada de forma ambulatoria, se recomienda como tratamiento sumado a TDA pero, por la necesidad de 5 mg de prednisona diaria, podría ser reconsiderado su uso. Bien es cierto que en Europa existe una alternativa con indicación EMA (Agencia Europea del Medicamento) en CPHSm (Apalutamida) que no requiere de uso de corticoide y otra alternativa terapéutica (Enzalutamida) que, aunque no tiene en este momento aprobación de la EMA, podría ser considerada como alternativa pues tampoco requiere de prednisona.

La reconsideración de A. Abiraterona se haría en base a una posible relación entre el suministro de corticoides y un mayor riesgo de infección viral por inmunosupresión. A este respecto hay varias aclaraciones que realizar:

1. El efecto inmunosupresor de los corticoides es reconocido a dosis altas, en general en equivalentes a ≤ 0.5 mg prednisona/kg/día y habitualmente en un entorno de 60-80 mg prednisona/día (4-8 mg dexametasona/día)⁹.

Sin embargo el riesgo de infecciones virales con el uso de dosis fisiológicas de corticoides es bajo y en concreto en el estudio LATITUDE no hubo diferencias significativas en la tasa de infecciones entre ambos brazos¹⁰.

2. El uso junto a A. Abiraterona de 5 mg de prednisona/día no debe suponer por tanto ningún riesgo de supresión de la respuesta inmune. Pero además, ocurre que el uso de corticoides asociados tiene su origen en el mecanismo de acción de abiraterona¹¹⁻¹², que provoca una bajada del cortisol en sangre cercana a los niveles mínimos nocturnos de un adulto sano (138 nmol/L de cortisol es la concentración media mínima entre las 02-04 a.m. en un ritmo circadiano normal de un adulto. La concentración máxima se sitúa alrededor de los 640 nmol/L). Se ha comprobado que 10 mg de prednisona elevaría la concentración de cortisol a los márgenes adecuados para evitar una respuesta adrenal mediada por la ACTH⁹.

Incluso algunas guías actualizadas a junio de 2020 mantienen la posibilidad del recambio de corticoide (10 mg prednisona por 0.5 mg dexametasona) a la progresión bioquímica con



abiraterona para minimizar el efecto limitante de la activación del receptor androgénico y permitir una ampliación del efecto de inhibición de andrógenos por parte de abiraterona¹³, siendo una alternativa durante más meses en ausencia de tratamiento quimioterápico citotóxico.

Por tanto, la suma de 5 mg de prednisona a A. Abiraterona en un paciente con CPHSm, no se debería considerar en sí un aumento neto del cortisol natural sino una compensación del descenso originado y el posible efecto inmunosupresor sería aún más limitado, por no decir irrelevante.

3. Por último, desde el comienzo de la pandemia, ha evolucionado considerablemente la opinión sobre el uso de corticoides en pacientes afectados por COVID19. De la no recomendación inicial o el uso restringido a casos en riesgo vital se ha evolucionado a tener al tratamiento con corticoides a dosis elevada como la primera respuesta a implementar en pacientes con desarrollo de síntomas agudos, para evitar o minimizar la reacción de citoquinas que provoca el colapso pulmonar¹⁴.

A esto habría que añadir que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de infecciones por SARS-CoV-2 en comparación con los no afectados de cáncer. Sin embargo los pacientes con cáncer de próstata que reciben TDA parecen estar parcialmente protegidos de la infección por SARS-CoV-2, con unas tasas de afectación claramente menores. Los resultados sobre la influencia del receptor ECA de entrada a la célula utilizado por el virus así como la regulación hormonal a la baja que sufre la expresión de TMPRSS2 y su bloqueo como factor inhibidor están por determinar¹⁵. Pero parece claro que el tratamiento hormonal no es un factor negativo.

Todos estos motivos hacen que el uso de acetato de abiraterona a 1000 mg. en combinación con prednisona 5 mg /día y TDA haya sido la alternativa de primera línea al menos en los pacientes de alto riesgo



con CPHSm, dejando la opción de quimioterapia para fases más posteriores de enfermedad en la espera de resolución de la pandemia a través de la vacunación de la población en los primeros meses de 2021.

Sin embargo, a partir de 2021 existe una nueva alternativa terapéutica, la Apalutamida, con indicación aprobada para el CPHSm en Europa Y POR TANTO YA EN España, sea cual sea el riesgo y el tratamiento previo, sin necesidad de uso concomitante de corticoides pues no tiene afectación sobre el cortisol endógeno como abiraterona.

Ambas características convierten la **Apalutamida** en el *tratamiento de elección* en un espacio terapéutico con limitadas opciones farmacológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Recomendaciones EAU COVID19. <https://uroweb.org/covid19-resources-for-urologists>
2. Recomendaciones AEU COVID19. <https://www.aeu.es/contenido.aspx?ID=4225&Type=14>
3. Recomendaciones SEOM COVID19. <https://seom.org/seom-frente-al-covid-19>
4. Recomendaciones SEOR COVID19. <http://www.seor.es/categoria/covid19/>
5. Recomendaciones SOGUG COVID19. <https://www.sogug.es/media/enobks45/posicionamiento-sogug-manejo-pacientes-con-tum-gu-durante-pandemia-sars-cov-2.pdf>
6. Recomendaciones ASCO COVID19. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
7. Recomendaciones NCCN COVID19. https://www.nccn.org/covid-19/pdf/NCCN_PCa_COVID_guidelines.pdf
8. Recomendaciones ESMO COVID19. <https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer/supporting-oncology-professionals>
9. Attard G, Reid AH, Auchus RJ et al. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 2012;97: 507–516.
10. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. Eur J Endocrinol 2009;160:719–729.
11. Auchus, R.J. et al. Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in CPRCm. TheOncologist 2014;19:1231–1240. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0167>
12. Waterhouse, J. V., Hull, J. H., & Linch, M. (2020). Corticosteroids for Urological Cancer Care During Coronavirus Disease 2019. Treat or Not to Treat? European Urology, 78(1). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.027>
13. Kokorovic A, So AI, Hotte SJ, Black PC, Danielson B, Emmenegger U, Finelli A, Niazi T, Pouliot F, Shayegan B, Sridhar S, Vigneault E, Loblaw A, Rendon RA. A Canadian framework for managing prostate cancer during the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Canadian Urologic Oncology Group and the Canadian



- Urological Association. *Can Urol Assoc J.* 2020 Jun;14(6):163-168. doi: 10.5489/cuaj.6667. PMID: 32374715; PMCID: PMC7654681.
14. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 infection. Published by IDSA, 4/11/2020. Last updated June 25, 2020. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v2.1.0.pdf>
 15. Montopoli, M., Zumerle, S., Vettor, R., Rugge, M., Zorzi, M., Catapano, C. V., Carbone, G. M., Cavalli, A., Pagano, F., Ragazzi, E., Prayer-Galetti, T., & Alimonti, A. (2020). Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Annals of Oncology*, 31(8). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>

17. CONCLUSIONES

Desde la AEU, se ha realizado un documento de Consenso de recomendaciones en CPHSm dirigido a especialistas de Urología, para unificar y mejorar el manejo de los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con una metodología que combina datos cuantitativos y cualitativos y basada en la participación de un amplio comité científico nombrado por la Asociación Española de Urología.

Las conclusiones han sido:

1.- La identificación de 4 escenarios clínicos, basados en el riesgo o volumen tumoral y el diagnóstico con metástasis de novo o metacrónicas, ha sido clave para poder orientar el tratamiento y realizar el seguimiento de los pacientes, junto a otras características basales como la edad, estado de salud, comorbilidades, preferencias del paciente, toxicidad de las moléculas o sus interacciones farmacológicas.

2.-Existen 4 opciones de tratamiento: combinación de ADT con Docetaxel, Abiraterona, Apalutamida o Enzalutamida, con un perfil de seguridad desfavorable para la combinación con Docetaxel. La asociación de TDA con abiraterona, apalutamida, docetaxel o enzalutamida está fuertemente recomendada para el tratamiento de primera línea del CPHSm de debut metastásico. De todas estas alternativas, los agentes hormonales destacan por su eficacia y buen



perfil de seguridad, y apalutamida especialmente por la robustez de la reciente evidencia publicada.

3.- En España, a fecha de hoy, el único tratamiento hormonal con precio, reembolso e indicación para todo el escenario de CPHSm es **Apalutamida**, y por tanto es la que tenemos disponible ya a fecha de hoy en nuestros hospitales para los pacientes con CPHSm.

4.-No se ha demostrado beneficio de docetaxel en el CPHSm de baja carga ni en el recurrente.

5.-No existe una alta evidencia para el tratamiento del CPHSm recurrente, pero tanto la apalutamida como la enzalutamida han sido testadas en este escenario.

6.-La RT asociada a TDA se recomienda para el CPHSm de bajo volumen.

7.-El tratamiento exclusivo con TDA está recomendado en el paciente con CPHSm frágil o unfit para abiraterona, apalutamida, enzalutamida o docetaxel.

8.-Con respecto a la salud ósea, se recomienda tratamiento con agentes antirresortivos a dosis bajas en pacientes en tratamiento con TDA y con riesgo individual de fractura ósea según el algoritmo WHO FRAX; y a dosis altas para la prevención de EREs en adultos con CP y metástasis óseas.

9.-El seguimiento clínico de los pacientes con CPHSm debe realizarse de forma regular, y no puede ser sustituido, por pruebas de laboratorio ni por pruebas de imagen. Debe ser individualizado, incluyendo la monitorización de las complicaciones metabólicas.

10.-Las pruebas de imagen utilizadas en los ensayos de las nuevas moléculas en este escenario han sido las convencionales (TAC y GO) por lo que parece lógico, tal y como recomiendan las guías clínicas, seguir utilizando dichas exploraciones tanto para el Diagnóstico por imagen del CPHSM como para valorar la evolución de la enfermedad.



11.-La elevación del PSA de forma aislada, no debe considerarse un criterio para modificar el tratamiento. El tratamiento debe mantenerse hasta que se demuestre la ausencia de beneficio clínico.

12.- Es recomendable efectuar la valoración de la calidad de vida reportada por el paciente mediante cuestionarios validados, tanto antes como durante el tratamiento.



ANEXO 1:

CUESTIONARIO PARA EVALUAR LA CALIDAD DE VIDA Y DOLOR EN EL CANCER DE PROSTATA AVANZADO.

No existe un consenso unánime en cuál sería el mejor, por lo tanto, creemos que cada centro y cada servicio de urología debe optar por adoptar uno de ellos. Así mismo, el responsable de la consulta de Cáncer de Próstata deberá decidir si lo pasa él al paciente o bien la enfermera de la consulta de urología.

| <u>Instrumento</u> | <u>Características</u> |
|--|--|
| FACT-P ⁶ | Preguntas: 39 Espacio de tiempo: últimos 7 días Área: física, social/familiar, emocional, funcional/bienestar, relación con el médico, síntomas del cáncer de próstata. |
| EORTC-QLQ-Pr 25 ² | Preguntas: 46 Espacio de tiempo: últimos 7 días. Áreas: salud global, función física, actividad laboral, función emocional, función cognitiva, función social, síntomas (dolor, astenia, náuseas, disnea, pérdida de apetito, diarrea o insomnio), síntomas directamente relacionados con el cáncer de próstata. |
| UCLA-PCI ¹⁰ | Preguntas: 20 Espacio de tiempo: últimas 4 semanas. Áreas: función urinaria, sexual e intestinal. |
| EPIC ¹² | Preguntas: 32 Espacio de tiempo: últimas 4 semanas. Áreas: función urinaria, hábitos intestinales, función sexual, función hormonal, satisfacción general. |
| PROSQOLI ¹² | Preguntas: 10 Espacio de tiempo: últimas 24 h. Áreas: dolor, actividad física, astenia, apetito, estreñimiento, relación familiar/marital, humor, pérdida de orina, bienestar general. |
| QOLM-P14 ¹² | Preguntas: 14 Espacio de tiempo: últimos 7 días. Áreas: impacto del dolor en la movilidad, alivio del dolor, adormecimiento, pérdida de pelo, cambios en el gusto. |
| CAVIPRES ¹⁴ | Preguntas: Versión corta (CAVIPRES-20) y versión extendida (CAVIPRES-30) Espacio de tiempo: últimas 4 semanas. Áreas: aspectos psicológicos, esperanza y futuro, vida sexual, apoyo social y de la pareja, información y comunicación. |
| CAVIPRES: Cuestionario Español De Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata; EPIC: Expanded Cancer Index, EORTC-QLQ-PR25: Europe Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-PR25; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; PROSQOLI: Prostate Quality of Life Index; QOLM-P14: Quality of Life Module-Prostate Cancer 14; UCLA-PCI: University California Los Angeles-Prostate Cancer Index. | |

Tabla: Evaluación del Dolor



- BPI
- SF-36/SF-12
- WOMAC
- EuroQoL/EQ-5D
- DETECT Dolor
- LANSS

El BPI es una herramienta fácil de usar par evaluar el dolor. Se utiliza una escaleta de puntuación numérica del 0 al 10. El dolor leve se define con una puntuación entre 1 y 4, el dolor moderado por una puntuación de 5 o 6 y el dolor grave por una puna puntuación entre 7 y 10.

El SF-36 y el SF-12 son mediciones de salud general ampliamente utilizadas. Son clasificaciones para describir la salud general basadas en cuestionarios de 36 y 12 preguntas respectivamente.

Herramientas como el WOMAC han sido creadas para ser utilizadas en pacientes con dolor musculoesquelético.

El EQ-5D es un instrumento estandarizado para ser usado como una medida de resultado de salud.

El LANSS incluye el cribado sensorial a la cabecera del paciente. La sensibilidad (66-91%) y especificidad (74-94%) de estos instrumentos son adecuadas para la evaluación eficaz del dolor crónico.

El DETECT dolor es una nueva herramienta de cribado par evaluar los componentes neuropáticos de la lumbalgia. La distinción entre los tipos de dolor neuropático y nociceptivo es el motivo de su importancia. Esto es muy importante ya que diferentes tipos de dolor necesitan diferentes planteamientos terapéuticos.