

Terapia hormonal en cáncer de próstata metastásico

Hormonal therapy in metastatic prostate cancer

10.20960/revcancer.00047

02/13/2024

Terapia hormonal en cáncer de próstata metastásico

Hormonal therapy in metastatic prostate cancer

Ana Pertejo Fernández, Álvaro Pinto Marín

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

Correspondencia: Álvaro Pinto Marín. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ. P.º de la Castellana, 261,
Fuencarral-El Pardo. 28046 Madrid

e-mail: alvaropintomarin@gmail.com

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

RESUMEN

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

resumen los diferentes ensayos pivotaes que han dado lugar al posicionamiento de estos agentes hormonales.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Hormonosensible. Resistente a castración. Tratamiento hormonal.

ABSTRACT

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

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es el tumor sólido más frecuentemente diagnosticado en la población masculina a nivel mundial, y la segunda causa de muerte por cáncer en los varones en el mundo (1). En España, la estimación del número de nuevos casos de cáncer de próstata para el año 2023 es de 29 002, con un total de 5889 fallecimientos por CP en 2021 (2). La mayoría de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, de manera que solo alrededor de un 5-8 % de los pacientes se diagnostica en estadio metastásico

de novo, y un 30 % aproximadamente de pacientes recaerán de forma sistémica (metacrónicos) después de haber recibido un tratamiento radical para la enfermedad localizada (1,3). Durante décadas el tratamiento con supresión androgénica (TSA) ha sido la piedra angular del tratamiento del CP desde el descubrimiento del papel de la vía de señalización de andrógenos por Huggins y Hodges en 1941 (4). Sin embargo, a pesar de las buenas respuestas iniciales a esta supresión, con unas duraciones de entre 12-24 meses, los pacientes terminarán desarrollando resistencia a la castración y eventualmente progresando, entrando entonces en el escenario del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

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

CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

Introducción y factores pronósticos

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

De acuerdo con los resultados del estudio SWOG 9346, los niveles de PSA tras 7 meses de TSA exclusiva se relacionaban con diferentes grupos pronósticos independientemente del nivel de partida de PSA: alcanzar un PSA ≤ 4 ng/ml a los 7 meses se correlacionaba con menor riesgo de muerte ($p \leq 0,001$). Estos valores se han confirmado como marcadores pronósticos en el estudio CHAARTED, independiente de la adición de docetaxel, de tal manera que pacientes con un valor de

PSA \leq 0,2 ng/ml a los 7 meses tenían una mediana de SG de 60,4 meses, valores de entre 0,2-4,0 ng/ml a los 7 meses se asociaban con medianas de SG de 51,9 meses, y valores de \geq 4 ng/ml con medianas de SG de 22,2 meses (11,12). De igual manera, tanto la profundidad de la respuesta por PSA como su duración se han establecido como factores pronósticos en pacientes tratados con abiraterona. Valores de PSA \leq 0,1 ng/ml a los 6 meses del tratamiento con abiraterona + TSA se relacionaban con una HR para progresión radiológica del 0,49 (0,37-0,64), para mortalidad del 0,44 (0,33-0,58) y para tiempo a progresión por PSA de 0,22 (0,16-0,30) (13).

Tratamiento de supresión androgénica (TSA)

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

El tratamiento en monoterapia con TSA debería ser en la actualidad relegado a un subgrupo muy reducido de pacientes que, por sus elevadas comorbilidades o muy limitada esperanza de vida, no sean candidatos a recibir tratamientos de combinación, que actualmente

es el tratamiento estándar para el cáncer de próstata metastásico (16).

Abiraterona-prednisona y TSA

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

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

El estudio LATITUDE, que fue el responsable de su aprobación en este escenario, incluía exclusivamente pacientes con CPHSm *de novo* de alto riesgo. Esta definición incluía a aquellos pacientes que cumplieran dos de tres de estos criterios: un valor de Gleason ≥ 8 , al menos tres lesiones óseas y la presencia de enfermedad visceral medible. Sus objetivos primarios eran demostrar un beneficio tanto en SG como en supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr). Tras una mediana de seguimiento de 30,4 meses, abiraterona consiguió demostrar ese beneficio en SG con una HR de 0,62 (0,51-0,76; $p < 0,001$), con una mediana de SG aún no alcanzada (NA) para el brazo de abiraterona frente a 34,7 meses para placebo. Con una mediana de seguimiento mayor (51,8 meses) se mantuvo la HR para la SG, que fue de 0,66 (0,56-0,78), con medianas de SG de 53,3 meses para placebo y NA para abiraterona (19). Igualmente,

consiguió demostrar beneficio en la SLPr, con una mediana de 33 meses para abiraterona frente a 14,8 m para placebo (HR 0,47; 0,39-0,55, $p < 0,001$). También en los objetivos secundarios de tiempo hasta la progresión por dolor, tiempo hasta la terapia subsiguiente, hasta el inicio de quimioterapia y hasta la progresión por PSA fueron superiores en el brazo de abiraterona frente a placebo ($p < 0,001$ para todos los objetivos), así como para el tiempo hasta el siguiente evento sintomático a nivel óseo ($p = 0,009$) (18). Con estos resultados abiraterona-prednisona consiguió su aprobación para la población exclusiva *de novo* de alto riesgo.

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

En cuanto a los efectos secundarios de especial interés, ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de abiraterona: hipertensión (41 % vs. 24 %), hipokalemia (24 % vs. 4 %), hepatotoxicidad (24 % vs. 18 %), edema o retención de líquidos (14 % vs. 12 %) y eventos cardíacos (16 % vs. 9 %) (19). No hubo diferencias en cuanto a las muertes relacionadas con el tratamiento entre abiraterona-prednisona + TSA frente a TSA en monoterapia (HR 1,37; 0,82-2,29). Sin embargo, el doble de pacientes discontinuaron el tratamiento en el brazo de la combinación en el STAMPEDE (20 %) comparado con el LATITUDE (12 %) (22). Hay que tener en cuenta que, por su efecto mineralcorticoide, debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular mal controlada. Los ensayos de fase III con abiraterona excluyeron a pacientes con

hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) o fracción de eyección cardíaca $\leq 50\%$ (17).

Enzalutamida y TSA

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

El beneficio del tratamiento con enzalutamida quedó demostrado con los estudios de fase III ARCHES (24-26) y ENZAMET (27-28). El estudio ARCHES, aleatorizado, doble ciego comparado con placebo, evaluaba la eficacia y seguridad de la enzalutamida (160 mg una vez al día) en combinación con TSA frente a placebo más TSA en pacientes con CPHSm. Permitía la inclusión de pacientes con CPHSm tanto *de novo* como metacrónicos. La estratificación se hizo en función del volumen de enfermedad de acuerdo con los criterios CHAARTED y de si habían recibido docetaxel previo o no. Se aleatorizaron un total de 1150 pacientes. Aproximadamente el 36 % de los pacientes tenían enfermedad de bajo volumen, un 25 % había recibido tratamiento local previo y un 18 % había recibido previamente docetaxel. El objetivo primario era la SLPr, y la SG uno de sus objetivos secundarios. En el primer análisis de los datos consiguió una HR de 0,39 para su objetivo primario (0,3-0,5, $p < 0,0001$), beneficio que se mantuvo para todos los subgrupos. En el análisis final, consiguió mostrar beneficio también para la SG, con una HR de 0,66 (0,53 - 0,81; $p = 0,0001$), manteniéndose el beneficio para la SLPr con una HR de 0,63 (IC 95 %: 0,52-0,76) (26). Se reportaron eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 en el 24,3 % de los pacientes que recibieron

enzalutamida + TSA frente al 25,6 % que recibieron placebo + TSA. Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron (brazo experimental vs. brazo control): sofocos (27 % vs. 22 %), astenia (19,6 % vs. 15,3 %), artralgias (12,2 % vs. 10,6 %), hipertensión (8 % vs. 5,6 %), aumento de peso (6,1 % vs. 7,7 %), náuseas (6,5 % vs. 5,1 %), dolor musculoesquelético (6,3 % vs. 4 %) y mareo (5,1 % vs. 3,5 %). En cuanto a los EA de especial interés, se describieron con más frecuencia en el brazo de enzalutamida el deterioro cognitivo (4,5 % vs. 2,1 %), caídas (3,7 % vs. 2,6 %) y fracturas (6,5 % vs. 4,2 %). Hubo la misma incidencia de convulsiones en ambos brazos (0,3 %). No hubo ninguna muerte calificada como relacionada con enzalutamida.

El estudio abierto, aleatorizado de ENZAMET, evaluaba también la eficacia de enzalutamida (160 mg diarios) junto con TSA en 1125 pacientes con CPHSm, frente a TSA combinado con un antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida, nilutamida o flutamida). Tenía como objetivo primario la SG, y como objetivos secundarios la SLP según los valores de PSA, la SLP clínica y la seguridad. Se permitía igual que en el ARCHES la administración previa de docetaxel y la inclusión de pacientes con enfermedad *de novo* o metacrónica. Los pacientes fueron estratificados igualmente por el volumen de enfermedad y el haber recibido previamente docetaxel o no, entre otros. Aproximadamente un 45 % de los pacientes había recibido docetaxel concomitante, un 40 % eran metacrónicos, y alrededor de un 50 % tenían enfermedad de bajo volumen (27). Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, el beneficio obtenido en el primer análisis de datos para la SG se mantuvo, con una HR de 0,70 (0,58-0,84, $p < 0,0001$), con una supervivencia a 5 años del 57 % en el brazo control frente al 67 % en el brazo experimental. Este beneficio se mantuvo en todos los subgrupos pronósticos predefinidos, incluido el subgrupo que utilizaba docetaxel concurrente. Cumplió también sus objetivos secundarios, con una SLP por PSA de 22 meses en el brazo control frente a 68 meses en el brazo de enzalutamida (HR 0,44, 0,38-

0,52), así como de SLP clínica, con 25 meses frente a 81 meses para el brazo experimental (HR 0,45, 0,39-0,53) (27).

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

Apalutamida y TSA

Apalutamida es otro antagonista del RA de segunda generación. Es un inhibidor selectivo del RA que se une directamente al dominio de unión de ligando del RA. Apalutamida evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión al ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del receptor androgénico (29). Ha sido autorizada para el tratamiento del CPSHm en combinación con TSA. El ensayo TITAN (30) es un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, que comparaba el tratamiento de apalutamida (240 mg diarios) combinada con TSA frente a TSA con placebo. Como criterios de inclusión, los pacientes tenían que presentar al menos una lesión ósea metastásica, definida por gammagrafía ósea, y para los que solo

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

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

Conclusiones en la enfermedad hormonosensible

En conjunto podemos concluir que el añadir abiraterona y antiandrógenos de segunda generación a la TSA mejora los datos de supervivencia sin encontrar diferencias claras entre los subgrupos

(32). Sin embargo, puesto que el estudio LATITUDE incluyó solo pacientes *de novo* de alto riesgo, la indicación de abiraterona queda restringida a esta población, a pesar de haber demostrado en otros estudios, como se ha mencionado previamente, beneficio también para la población de bajo riesgo (1,21). En cuanto a los estudios de enzalutamida y apalutamida, aunque es cierto que la mayoría de los pacientes incluidos eran metastásicos *de novo*, y por lo tanto la mayor evidencia la tenemos para esta población, estos estudios de fase III también permitían pacientes metacrónicos, y en el análisis de subgrupos el beneficio para esta población era consistente con el resto, por lo que deben considerarse igualmente como una opción válida en este escenario (33). De este modo, tal y como recogen las guías, apalutamida y enzalutamida son opciones válidas para el tratamiento de la enfermedad hormonossensible independientemente del volumen tumoral y de ser una enfermedad *de novo* o metacrónica (32,34,35) (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de ensayos de fase III sobre agentes hormonales en CPHSm

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

* Adaptado de presentación de E. Gallardo en SEOM 2020.

OS: supervivencia global; m: meses.

CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO

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

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

Abiraterona y TSA para CPRCm

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

Un año después del COU-AA-301, se publicaron los resultados del ensayo de fase III COU-AA-302 (38), donde se incluían pacientes CPRCm que no hubieran recibido tratamiento de quimioterapia, con escasa carga sintomática. Se incluyeron un total de 1088 pacientes, los cuales fueron igualmente aleatorizados a recibir abiraterona con prednisona o placebo con prednisona, consiguiendo demostrar un beneficio tanto en SLPr (16,5 vs. 8,3 meses; HR 0,53, $p < 0,001$) como en SG a favor del brazo con abiraterona (34,7 vs. 30,3 meses, HR 0,81, $p = 0,0033$). Las toxicidades fueron similares a las presentadas en el escenario posquimioterapia, sin evidenciar una mayor frecuencia de las ya conocidas al tener una mayor exposición al fármaco. De esta manera, abiraterona-prednisona quedó establecida como una opción estándar de tratamiento para pacientes

CPRCm, independientemente de si habían recibido o no quimioterapia previa.

Enzalutamida y TSA para CPRCm

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

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

Secuenciación de agentes hormonales

La secuenciación de agentes hormonales debe desaconsejarse en términos generales. La evidencia disponible con ensayos de fase II

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

Conclusiones en la enfermedad resistente a castración

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Maiorano BA, De Giorgi U, Roviello G, et al. Addition of androgen receptor targeted agents to androgen deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. ESMO Open 2022;7(5):100575. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100575
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU

- Int 2012;110(11 Pt B):E701-7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11504.x
4. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen signaling in prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med 2017;7:1-18. DOI: 10.1101/cshperspect.a030452
 5. Arafa A, Jain A, Skrobanek P, et al. The impact of F-18 PSMA PET imaging on clinical decision-making in prostate cancer across disease states. Prostate 2023;83(9):863-70. DOI: 10.1002/pros.24527
 6. Sonni I, Eiber M, Fendler WP, et al. Management of prostate cancer patients in various clinical settings: A prospective single-center study. J Nucl Med 2020;61(8):1153-60 (2020) DOI: 10.2967/jnumed.119.237602
 7. Turpin A, Girard E, Baillet C, et al. Imaging for metastasis in prostate cancer: A review of the literature. Front Oncol 2020;31:10:55. DOI: 10.3389/fonc.2020.00055
 8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. J Clin Oncol 2018;10;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
 9. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate 2018;78(12):889-95. DOI: 10.1002/pros.23645
 10. Spratt DE, Shore N, Sartor O, et al. Treating the patient and not just the cancer: therapeutic burden in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2021;24:647-61. DOI: 10.1038/s41391-021-00328-1
 11. Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without

- docetaxel. J Clin Oncol 2018;36(4):376-82. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3921
12. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol 2006;24:3984-90. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4246
 13. Matsubara N, Chi KN, Özgüroğlu M, et al. Correlation of prostate-specific antigen kinetics with overall survival and radiological progression-free survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with abiraterone acetate plus prednisone or placebos added to androgen deprivation. Eur Urol 2020;77:494-500. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.11.021
 14. Davey P, Kirby MG. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. World J Urol 2021;39:307-15. DOI: 10.1007/s00345-020-03433-3
 15. Shore ND, Saad F, Cookson M, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. N Engl J Med 2020;382:2187-96. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325
 16. Mottet N, De Santis M, Briers E, et al. Updated guidelines for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Abiraterone acetate combined with castration is another standard. Eur Urol 2018;73(3):316-21. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.029
 17. Ficha técnica de Zytiga® (abiraterona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111714003/FT_111714003.pdf (Acceso noviembre 2023).
 18. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;377:352-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
 19. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall

- survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):686-700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
20. James ND, Jono JS, Speras MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
21. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “high-” and “low-risk” metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76:719-28.
22. Rydzewska LHM, Burden S, Vale CL, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;84:88-101. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.003
23. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324(5928):787-90. DOI: 10.1126/science.1168175. DOI: 10.1126/science.1168175
24. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, et al. LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Ann Oncol* 2021;32:S1300-S1301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2101>
25. Armstrong AJ, Szmilewitz 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):2974-86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
26. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(15):1616-23.

27. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;11;381(2):121-31. DOI: 10.1200/JCO.22.00193
28. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:323-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3
29. Ficha técnica de Erleada® (apalutamida). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/erleada-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2023].
30. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
31. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2294-2303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488
32. Harada K, Shiota M, Minato A, et al. Treatment strategies for metastatic castration-sensitive prostate cancer: From “all-comers” to “personalized” approach. *Onco Targets Ther* 2021;14:2967-74. DOI: 10.2147/OTT.S306345
33. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Overall survival of men with metachronous metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide and androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2021;80(3):275-95. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.016
34. Wang L, Paller CJ, Hong H, et al. Comparison of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(3):412-20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6973

35. Kessel A, Kohli M, Swami U. Current management of metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2021;28:100384.
36. Freedland SJ, Davis M, Epstein AJ, et al. Real-world treatment patterns and overall survival among men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the US Medicare population. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;1-7. DOI: 10.1038/s41391-023-00725-8
37. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
38. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48. (2013). DOI: 10.1056/NEJMx130004
39. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
40. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
41. Lorente D, Mateo J, Pérez-López R, et al. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2015;16:e279-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70033-1
42. De Wit R, de Bono JS, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2506-18.