

Quimioterapia adyuvante en cáncer de próstata de alto riesgo

Marina Sierra Boada, Enrique Gallardo Díaz

Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

Resumen

El tratamiento del cáncer de próstata (CP) localizado suele incluir un abordaje local o regional (cirugía, radioterapia) y la terapia de privación de andrógenos (TPA) al ser un tumor hormonodependiente. A pesar de estos tratamientos, los tumores localizados "de alto riesgo" presentan una tasa de recidivas importante.

A lo largo de los años, varios estudios han demostrado el beneficio de incorporar la quimioterapia (QT), en concreto docetaxel, al tratamiento del CP metastásico en combinación con la TPA.

La adición de QT en el contexto adyuvante del CP de alto riesgo continúa siendo un tema de controversia. Además, se conocen otras estrategias en este escenario que han demostrado beneficio, como añadir abiraterona y prednisona (STAMPEDE).

En este artículo revisamos los estudios que plantean añadir QT al tratamiento local y a la terapia antiandrogénica basándonos en el mismo racional y en la efectividad demostrada de los taxanos en el CP.

Palabras clave:

Cáncer de próstata.
Alto riesgo.
Quimioterapia adyuvante.

Abstract

Treatment of localized prostate cancer (CP) usually involves a local and/or regional approach (surgery, radiotherapy) and androgen deprivation therapy (TPA), as it is a hormone-dependent tumour. Despite these treatments, "high-risk" localized tumours have a significant recurrence rate.

Over the years, several studies have demonstrated the benefit of adding chemotherapy (QT), specifically docetaxel, to the treatment of metastatic CP in combination with TPA.

The addition of QT in the adjuvant setting of high-risk CP remains controversial. In addition, other strategies in this setting are known to have demonstrated benefit, such as the addition of abiraterone and prednisone (STAMPEDE).

In this article we review studies that propose adding QT to local treatment and antiandrogen therapy, based on the same rationale and the demonstrated effectiveness of taxanes in CP.

Keywords:

Prostate cancer.
High risk. Adjuvant chemotherapy.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Sierra Boada M, Gallardo Díaz E. Quimioterapia adyuvante en cáncer de próstata de alto riesgo. Rev Cáncer 2023;37(5):264-270

DOI: 10.20960/revcancer.00049

Correspondencia:

Marina Sierra Boada. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Parc Taulí, 1. 08208 Sabadell, Barcelona
e-mail: sierraboada@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es el cuarto tumor más diagnosticado a nivel mundial y representa el 7,3 % de todos los casos nuevos de cáncer en el hombre, según los datos de GLOBOCAN 2020 (1). En España se estima que en 2023 serán diagnosticados 29 002 casos nuevos (2). Las tasas de incidencia del CP varían según la región. Son mayores en América del Norte, Europa y Oceanía, mientras que son más bajas en África y Asia. Las tasas de mortalidad también varían según la región. Según la incidencia, son más altas en África y Asia (3).

La introducción generalizada de las pruebas del antígeno prostático específico (PSA) permite la detección de cánceres preclínicos. A pesar de eso, resultó ser la quinta causa de muerte en el hombre en 2020 (1). La mayoría de los casos se presenta en una fase temprana, acompañados de un curso indolente; sin embargo, un poco menos del 10 % de los casos presentará enfermedad metastásica de entrada, mientras que, entre los localizados, hasta un tercio de los pacientes desarrollará enfermedad metastásica en algún momento de su evolución (4).

Para estratificar el cáncer de próstata localizado, estimar el riesgo de recidiva, diferenciar los pacientes según el riesgo y seleccionar la mejor terapia se han desarrollado diferentes clasificaciones y nomogramas, algunos de los cuales se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Estos clasifican el cáncer de próstata localizado en bajo, medio y alto riesgo a partir de variables que incluyen el grado de Gleason/ISUP, los niveles del PSA, el estadio del tumor primario y el número y el porcentaje de afectación de los cilindros de la biopsia con enfermedad (5). Así, suelen clasificarse en el grupo de alto riesgo los pacientes con alguna de estas características: estadio del tumor primario mayor o igual a T3, grado de Gleason 8-10 o ISUP 4-5 y valor del PSA superior a 20 ng/mL.

El tratamiento del CP se caracteriza por su alta complejidad. Ofrece una amplia gama de opciones terapéuticas y requiere de un abordaje multidisciplinar. Sin embargo, en muchos casos estas alternativas no se han sometido a ensayos clínicos aleatorizados, lo que dificulta la obtención de conclusiones sólidas sobre cuál es la más beneficiosa. Además, es importante considerar que una alta proporción de los pacientes con CP tendrá un pronóstico excelente, por lo que reducir al máximo las toxicidades de los tratamientos en el contexto de una enfermedad localizada se convierte en una prioridad.

El tratamiento del CP localizado de alto riesgo generalmente implica abordajes locales como la radioterapia externa (RT) o la prostatectomía radical (PR) con linfadenectomía pélvica. En las últimas décadas, los avances en las

técnicas de RT han permitido aumentar las dosis de radiación sin aumentar la toxicidad, con la consiguiente mejoría de las tasas de recidiva bioquímica y clínica (6-10).

Uno de los pilares esenciales en el tratamiento del CP es la terapia de privación de andrógenos (TPA), que puede realizarse quirúrgicamente mediante una orquiectomía bilateral o médicamente a través de agonistas y antagonistas de LHRH. En la enfermedad localizada de alto riesgo, se ha demostrado que la hormonoterapia (HT) mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) cuando se combina con la RT (11) y, en algunos casos, después de la cirugía (12).

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

En la década de los ochenta y de los noventa del siglo pasado, el CP avanzado se convertía en resistente a la castración en situaciones próximas al final de vida, muchas veces ya en el contexto de situaciones clínicas de carácter paliativo a corto plazo. Por esta razón, surgió el concepto de segunda línea de tratamiento, incluyendo esquemas de quimioterapia (QT). En 1996 y 1999 dos ensayos mostraron beneficios al combinar mitoxantrona y prednisona frente a prednisona en monoterapia, con mejoría en el control del dolor, en los síntomas relacionados con la enfermedad y en la calidad de vida en pacientes con enfermedad metastásica "hormonorresistente"; sin embargo, estos resultados no tuvieron impacto en la supervivencia global (SG) (13,14).

El beneficio de la QT en CP se demostró en la situación metastásica de la enfermedad en 2004 mediante dos estudios aleatorizados con sendos esquemas basados en docetaxel combinado con prednisona (TAX-327) o estramustina (SWOG 99-16) frente a mitoxantrona-prednisona. En dichos estudios se demostró por primera vez, en cáncer de próstata resistente a la castración (CPRCm), beneficio en SG con *hazard ratio* (HR) = 0,76 y 0,80, respectivamente (15,16). Por último, en el estudio TROPIC, el régimen con cabazitaxel y prednisona demostró asimismo una diferencia favorable en SG de nuevo frente a prednisona en monoterapia en el escenario de CPRCm tras progresión a docetaxel (17).

Posteriormente, estudios como CHARTED y STAMPEDE posicionaron la QT con docetaxel en combinación con TPA en la primera línea de tratamiento en el CP hormonosensible metastásico (CPHSm).

El estudio CHARTED aleatorizó a 790 pacientes con CPHSm a TPA sola frente a TPA más seis ciclos de docetaxel. Demostró un beneficio de más de 13 meses en SG,

con HR = 0,61 (IC 95 %; 0,47-0,80) (18). El estudio STAMPEDE aleatorizó varios brazos de tratamiento a 2962 pacientes con CP recientemente diagnosticados. En el grupo de CPHSm, el tratamiento estándar más docetaxel fue positivo para SG con HR = 0,78 (IC 95 %; 0,66-0,93) (19). También el estudio GETUG-15 presentó resultados a favor de TPA más docetaxel en CPHSm, aunque sin alcanzar la significación estadística (20). Todos estos datos concluyeron que docetaxel se considerase como opción estándar en primera línea de tratamiento en CPHSm (21). Más recientemente, los ensayos PEACE-1 y ARASENS han demostrado el beneficio en SG en pacientes con CPHSm de las combinaciones de TPA y docetaxel con abiraterona-prednisona o darolutamida respecto a TPA y docetaxel (22,23).

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO

Considerando los hallazgos obtenidos en el escenario de la enfermedad diseminada, el CP localizado de alto riesgo emerge en el contexto propicio para la integración de tratamientos como la QT con el propósito de disminuir la incidencia de recidivas, tanto bioquímicas como clínicas. Además, diversas evidencias a nivel molecular respaldan la acción de los taxanos en el receptor androgénico, en particular al evitar su translocación nuclear (24,25). Del mismo modo, parece que la introducción precoz de la QT, incluso en combinación con la HT, podría proporcionar resultados más positivos en cuanto a la supervivencia de las células neoplásicas (26).

En este apartado analizaremos varios estudios aleatorizados publicados o comunicados que evalúan principalmente el papel de docetaxel, ya sea como adyuvante o concomitante, en diversas situaciones en pacientes con CP localizado de alto riesgo.

TAX-3501

El ensayo clínico TAX-3501, publicado en 2013 (27), exploró la combinación de QT adyuvante y TPA. Este estudio factorial 2 x 2 se asignó aleatoriamente a 228 de los 1696 pacientes planeados para recibir leuprolide adyuvante inmediato (durante 18 meses) o diferido (en el momento de la progresión), con o sin la adición de seis ciclos de docetaxel después de la PR.

Lamentablemente, el estudio se vio interrumpido prematuramente por dificultades de reclutamiento, lo que limitó significativamente la potencia del análisis. Después de una mediana de seguimiento de 3,4 años, en la rama de

tratamiento inmediato presentaron progresión un 22 % (24 de 110), 10 pacientes en la rama de QT y 14 en la rama de TPA sola.

No se observaron diferencias significativas en SLP entre los cuatro grupos designados: terapia hormonal inmediata sin docetaxel, terapia hormonal inmediata con docetaxel, terapia hormonal diferida sin docetaxel y terapia hormonal diferida con docetaxel. Los autores concluyeron que el estudio no poseía suficiente poder estadístico para demostrar diferencias en ninguno de los objetivos.

GETUG 12

GETUG 12 (29), del Grupo de Tumores Genitourinarios francés, es un estudio fase III aleatorizado que reclutó pacientes con cáncer de próstata no metastásico (CP MO) sin tratamiento previo y con al menos un factor de riesgo (T3/4, Gleason 8-10, PSA > 20 ng/ml o afectación ganglionar) para comparar TPA (durante tres años) sola o con 4 ciclos de docetaxel y estramustina administrados como neoadyuvancia. El diseño del estudio obligó a realizar una linfadenectomía pélvica inicial para estadificación. El tratamiento local fue RT o PR en el caso de ausencia de afectación ganglionar y RT en el caso de ganglios afectados en la linfadenectomía. De forma global, el 87 % de los pacientes recibió RT. La RT debía iniciarse y la prostatectomía efectuarse a los 3 meses del inicio del tratamiento sistémico. La dosis prevista de radiación fue de 74-78 Gy.

Se aleatorizó un total de 413 pacientes, 206 en el brazo de TPA sola y 207 en el brazo de TPA más docetaxel y estramustina, con estratificación por factores de riesgo. El objetivo primario fue la supervivencia libre de recidiva (SLR) en la población por intención de tratar.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 8,8 años. Un 43 % de los pacientes del grupo de TPA más QT presentó algún evento (recidiva o muerte) frente a un 54 % en el grupo de TPA. La SLR a los 8 años fue de un 62 % en el primer grupo frente un 50 % en el segundo (HR = 0,71; $p = 0,017$).

Una actualización de los resultados (28) a 12 años de seguimiento mostró que la SLR mejoró en el brazo TPA + QT (49,4 %) frente al 36,3 % en el brazo TPA (HR = 0,71; (0,55; 0,93), $p = 0,01$). La mediana de la SLR fue de 11,6 (9,1; NR) y de 8,1 años (7,3; 9,6). De todas formas, una de las críticas de este ensayo se da a la población incluida: solo un 42 % (brazo QT más TPA) y un 43 % (brazo TPA sola) tenían un Gleason ≥ 8 y solo un 29 % de la muestra presentaba afectación ganglionar.

El estudio concluye que la QT neoadyuvante con docetaxel en pacientes de alto riesgo mejora la SLR en los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, aunque se necesitan más ensayos en este escenario para tener resultados más sólidos en SG.

RTOG 0521

El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0521, presentado en el ASCO Annual Meeting en 2015 (28), es un estudio fase III, aleatorizado, que comparó TPA durante 2 años y RT frente a TPA y RT más seis ciclos de docetaxel adyuvante tras la RT en pacientes con CP localizado de alto riesgo. Se inscribieron un total de 612 pacientes; 563 fueron evaluables. Se consideraron criterios de alto riesgo: grado de Gleason 7-8, cualquier T y PSA > 20 ng/ml o Gleason 8, \geq T2 y cualquier PSA o Gleason 9-10, cualquier T y cualquier PSA. El máximo nivel de PSA permitido en el estudio fue 150 ng/mL. La dosis de radiación prevista fue de 72-75,6 Gy y se administraron seis ciclos de docetaxel 75 mg/m² a los 28 días del fin de la RT.

La aleatorización se llevó a cabo mediante estratificación, según los factores de riesgo mencionados. La mediana de PSA fue de 15,1 ng/mL; el 53 % tenía una puntuación de Gleason de 9 a 10; el 27 % presentaba cT3 a cT4.

Con una mediana de seguimiento de 5,7 años, la SG a cuatro años fue del 89 % (IC 95 %; 0,84-0,92) en el brazo control y del 93 % en el brazo de docetaxel, con una HR = 0,69 (IC 90 %; 0,49-0,97; $p = 0,034$).

Entre los objetivos secundarios, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 6 años resultó favorable, con 65 % en el brazo con QT y 55 % en el control (HR = 0,76; IC 95 %; 0,58-0,99; $p = 0,05$). La tasa de recidiva bioquímica a los 6 años fue del 74 % frente al 66 % (HR = 0,81; IC 95 %; 0,58-1,11; $p = 0,19$). También se describió una reducción no estadísticamente significativa en la incidencia de metástasis a distancia en el brazo de docetaxel. Por otra parte, la toxicidad de docetaxel fue aceptable y manejable.

Este ensayo fue el primero diseñado para probar la hipótesis de que la QT basada en docetaxel, que había demostrado el beneficio en SG en el escenario de CPHSm, podría mejorar la SG en los pacientes con CP localizado de alto riesgo. En aquel momento, otros estudios, como el del grupo francés ya mencionado GETUG-12 (29,30) y del grupo escandinavo (SPCG-13 y SPCG-12), no habían demostrado mejoría en la SG ni en el intervalo libre de recidiva bioquímica al añadir docetaxel adyuvante en enfermedad de riesgo intermedio (31) y tras PR, respectivamente (32). Esta discordancia entre los ensayos podría explicarse por el hecho de

que la cohorte de pacientes de RTOG 0521 incluyó pacientes con una enfermedad más agresiva. Sin embargo, existen una serie de puntos que discuten estos resultados. En primer lugar, el beneficio observado no cumple el diseño del estudio, que obligaba a demostrar una reducción del riesgo relativo del 51 % y una HR = 0,49 en la tasa anual de muertes. Además, el diseño estadístico con un análisis de una cola y una potencia del 90 % puede restar fortaleza a los resultados.

Tras la evidencia y la controversia en aquel momento, la adopción de la quimioterapia adyuvante en las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en la versión de 2016 llevó a considerar el régimen con docetaxel adyuvante para hombres aptos con CP localizado de alto y muy alto riesgo (33).

STAMPEDE

El estudio STAMPEDE (34) es un ensayo clínico fase II/III, aleatorizado, con un diseño complejo de cuatro brazos que comparaba la adición de docetaxel o ácido zoledrónico (AZ) o ambos al tratamiento estándar de TPA. En el caso de los pacientes CPMO de nuevo diagnóstico, el tratamiento incluyó la RT locorregional (Fig. 1).

El estudio incluyó un total de 2962 pacientes: el 61 % de los pacientes, metastásicos (M1); el 24 %, de alto riesgo (con al menos dos criterios de alto riesgo: T3-4, Gleason 8-10, o PSA > 40 ng/ml), pero sin afectación ganglionar (NO) y MO, y el 15 %, con ganglios afectados (N+) o sin filiar (Nx) y MO. Algunos de los criterios de estratificación fueron la presencia o no de metástasis y de afectación ganglionar. El esquema de QT utilizado consistió en 6 ciclos de docetaxel con la dosis estándar de 75 mg/m². El uso de RT fue similar entre las diferentes ramas (25 y 27 %).

La SG se definió como objetivo primario definitivo y la supervivencia libre de fracaso (SLF), como objetivo primario intermedio. La SG se definió como el tiempo entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa.

En el estudio se objetivó una diferencia de SG estadísticamente significativa a favor del grupo TPA + docetaxel, con una HR de 0,78 (IC 95% 0,66-0,93; $p = 0,006$), una mediana de 81 meses y una supervivencia a 5 años del 63 % frente al grupo de TPA, con una mediana de SG de 71 meses y una supervivencia a 5 años del 55 %. Existió también beneficio en la SG en el brazo de TPA + AZ + docetaxel (HR= 0,82, IC 95% 0,69-0,97; $p = 0,022$), con una mediana de 76 meses y una supervivencia a 5 años del 60 %. No se evidenció beneficio en supervivencia en el brazo de AZ + TPA respecto a TPA sola.

Dada la heterogeneidad de los pacientes, con grupos de diferente pronóstico, el grupo de gestión del ensayo STAMPEDE consideró apropiado informar por separado de los resultados a largo plazo de los pacientes metastásicos y no metastásicos. Presentamos el análisis publicado de pacientes con enfermedad no metastásica (35), lo que permite una evaluación en profundidad de los resultados de docetaxel en poblaciones con N1 y N0 mediante el uso estándar de RT locorregional.

Se reclutaron 690 pacientes M0; se asignaron aleatoriamente 2:1 un total de 460 en el grupo control con TPA y 230 en el grupo con TPA + docetaxel. La mediana de seguimiento fue de 6,5 años, con 142 eventos de supervivencia libre de progresión metastásica (SLPm). Los resultados fueron negativos para el objetivo primario del estudio; el brazo de docetaxel no demostró aumentar la SLPm de manera significativa frente al brazo control (HR = 0,89; IC 95 %; 0,66-1,19; $p = 0,43$).

La proporción de pacientes libres de eventos a los 5 años fue del 77 % (IC 95 %; 0,73-0,81) en el grupo de control y del 82 % (IC 95 %; 0,78-0,87) en el grupo de docetaxel.

Sin embargo, TPA+ docetaxel sí consiguió mejorar la SLF (HR = 0,70; IC 95 %; 0,55-0,88; $p = 0,002$) y la SLP ($p = 0,03$), diferencia restringida del tiempo medio de supervivencia = 5,8 meses, (IC 95 % 0,5-11,2; $p = 0,03$), pero no demostró evidencia de beneficio en SG.

En general, estos análisis a largo plazo de pacientes no metastásicos en STAMPEDE no demostraron un beneficio del uso de QT con docetaxel en términos de SLP ni de SG. Los hallazgos son consistentes con los ensayos que abordan la misma pregunta. Vale la pena considerar estos puntos en conjunto para pacientes seleccionados en esta población e interpretarlos en el contexto de datos más recientes que informan de un beneficio estadística y clínicamente significativo al agregar acetato de abiraterona y prednisona en esta población M0 en el mismo protocolo STAMPEDE.

RTOG 9902

El estudio RTOG 9902 (36) comparó, con diseño de ensayo fase III aleatorizado, la adición de QT adyuvante añadida a TPA + RT en pacientes con CP localizado de alto riesgo utilizando como citotóxicos, a diferencia del resto, paclitaxel, etopósido y estramustina. El objetivo primario del estudio fue la mejoría de la SG.

La definición de alto riesgo fue: PSA 20-100 ng/ml y Gleason ≥ 7 o estadio clínico $\geq T2$, Gleason 8 y PSA < 100 ng/ml.

Se eligieron 380 pacientes, el 68 % con Gleason 8-10 y el 34 %, estadio T3 o T4. La mediana de seguimiento fue de 9,2 años. El ensayo cerró prematuramente debido al exceso de eventos tromboembólicos en la rama de QT.

Los resultados a 10 años no revelaron diferencias entre los brazos de TPA + RT y de TPA + RT + QT en la SG (65 % frente a 63 %, $p = 0,81$), recidiva bioquímica, progresión local, M1 a distancia ni supervivencia libre de enfermedad. No obstante, los autores concluyen que el cierre prematuro del estudio pudo haber reducido la potencia estadística.

VETERANS AFFAIRS CSP #553

El estudio #553 del VA Cooperative Studies Group también evaluó la eficacia de docetaxel y prednisona adyuvante frente al seguimiento estándar después de PR en pacientes con CP de alto riesgo identificado por sus características clínicas (37). El reclutamiento resultó muy lento, por lo que el estudio se cerró antes de alcanzar el objetivo. En total, 297 pacientes con CP de alto riesgo fueron asignados aleatoriamente para recibir 6 ciclos de docetaxel cada 3 semanas con prednisona continua pero sin TPA. Con una mediana de seguimiento de 62,4 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP (55,5 frente a 45,6 meses; $p = 0,26$). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, los pacientes con al menos una estadificación tumoral pT3b y los hombres afroamericanos obtuvieron beneficios del tratamiento con docetaxel (HR = 0,58; IC 95 %; 0,34-0,98; $p = 0,04$) y para hombres afroamericanos con $\geq pT3b$ (HR = 0,54; IC 95 % 0,29-1,01; $p = 0,054$).

Referente a la toxicidad, los efectos adversos de grado 3 más frecuentes fueron neutropenia (40 %), con neutropenia febril en un 1,4 %, hiperglicemia (18 %) y astenia (5 %).

METAANÁLISIS SOBRE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DESPUÉS DE UNA PRIMERA TERAPIA LOCAL

Varios ensayos clínicos aleatorizados han probado recientemente la QT adyuvante en pacientes con CP de alto riesgo después de la terapia local primaria. El objetivo de este estudio que presentamos (38) fue realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos que evalúan la quimioterapia adyuvante en pacientes con CP de alto riesgo después de la terapia local primaria, sea PR o RT locorregional. El criterio de valoración principal fue la SG y los secundarios fueron la SLE y la supervivencia libre de recurrencia bioquímica (SLRB). Se incluyeron 7 ensayos en el presente estudio. El metaanálisis no mostró un beneficio

significativo en la SG de la QT después del tratamiento local primario (HR = 0,87; IC 95 %; 0,72-1,05; $p = 0,15$), pero la QT basada en docetaxel se asoció con una ligera mejora de la SG (HR = 0,79; IC 95 %; 0,63-0,98; $p = 0,03$). Tampoco mostró un beneficio significativo en SLE ni SLRB.

En este metaanálisis se incluyeron estudios con diferentes terapias locales primarias; la mayoría recibió radioterapia y no PR. Como conclusión, podemos decir que este metaanálisis muestra un ligero beneficio de docetaxel en la SG, pero que el papel de la QT adyuvante continúa, a día de hoy, siendo un tema de controversia.

CONCLUSIÓN

Los pacientes diagnosticados de CP y clasificados como de alto riesgo se enfrentan a dudas acerca del plan de tratamiento más apropiado. Después de la fase inicial de tratamiento, sea quirúrgico o RT, se ha observado que la administración adyuvante de terapias de privación androgénica se relaciona con diferentes niveles de prolongación en el tiempo de supervivencia. Sin embargo, a medida que se extiende la duración del tratamiento, se ha observado una disminución en la efectividad debido al desarrollo de resistencias o a la reducción de la sensibilidad del tratamiento. Como respuesta a este desafío, ya hace tiempo que la investigación se centra en el campo emergente de la combinación de fármacos.

En esta pequeña revisión se han presentado varios de los estudios que han abordado en detalle el tratamiento adyuvante para el CP localizado de alto riesgo, proporcionando una visión global de las opciones terapéuticas disponibles. A pesar de esto, el papel de la QT adyuvante, principalmente abordada en estudios con esquemas basados en docetaxel, no queda claro, no hay datos robustos que nos aclaren si es beneficiosa o no para este perfil de pacientes. Cabe destacar que para tener resultados de supervivencia en CP no metastásico se necesita un seguimiento muy prolongado. De ahí ha surgido la idea de plantear un escenario neoadyuvante (NCT01941550, NCT01076335) con el fin de reducir el nivel del PSA, el estadio tumoral, el nivel hormonal y retrasar el progreso de la enfermedad, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes. También sabemos que el empleo de abiraterona en el escenario no metastásico ha demostrado beneficio en supervivencia, por lo que otras estrategias podrían ser también una buena opción para este grupo de pacientes.

De todas formas, nuestra limitación se basa y se basará probablemente durante un tiempo largo en conocer mejor los subtipos de riesgo y, por lo tanto, definir y seleccionar

mejor a los pacientes. El uso de modelos de estratificación de riesgo genómico basados en muestras de biopsia o cirugía probablemente nos permitirá, en un futuro, seleccionar y diferenciar los pacientes con mayor riesgo de metástasis y mortalidad específica.

Por ahora, las guías clínicas nos recomiendan que consideremos el uso de QT neoadyuvante/adyuvante en pacientes jóvenes de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Las cifras del cáncer en España SEOM; 2023 [consultado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2023 [consultado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
4. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vázquez S, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23:969-79. DOI: 10.1007/s12094-021-02561-5
5. D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:168-73. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.1.168
6. Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:31-8. DOI: 10.1038/nrurol.2009.237
7. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomised phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530
8. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02829-8
9. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomised controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-9. DOI: 10.1001/jama.294.10.1233
10. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomised dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054
11. Bolla M, Laramas M; Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean arEa (AROME). Combined hormone therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(Suppl. 1):e30-4. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.11.003
12. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472-9. DOI: 10.1016/S1473-0750(06)70700-8
13. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hor-

- hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1764-5. DOI: 10.1200/JCO1996.14.6.1756
14. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone refractory prostate cancer: results of the cancer and leukaemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506-513. DOI: 10.1200/JCO1999.17.8.2506
 15. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
 16. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318
 17. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
 18. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
 19. 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;387(10024):1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
 20. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
 21. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
 22. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022;399(10336):1695-707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
 23. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
 24. Gan L, Chen S, Wang Y, et al. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:8386-94. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1504
 25. Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, et al. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res* 2010;70:7992-8002. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0585
 26. Eigl BJC, Eggen SE, Baybik J, et al. Timing is everything: pre-clinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4905-11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2140
 27. Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501). *Cancer* 2013;119:3610-8. DOI: 10.1002/cncr.28270
 28. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1159-68. DOI: 10.1200/JCO.18.02158
 29. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:787-94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X
 30. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Updated results of GETUG-12, a phase III trial of docetaxel-based chemotherapy in high-risk localized prostate cancer. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):abstr 7910.
 31. Kellokumpu-Lehtinen PI, Hjalml-Erickson M, Astrom L, et al. A randomised phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical radiotherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: Results of SPCG-13 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl:abstr 5000). DOI: 10.1200/JCO2018.36.15_suppl.5000
 32. Ahlgren GM, Flodgren P, Tammela TLJ, et al. Surveillance after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Results from the prospective randomised, open-label phase III Scandinavian Prostate Cancer Group 12 trial. *Eur Urol* 2018;73:870-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.012
 33. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnsen RR, et al. Prostate cancer, version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016;14:19-30. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0004
 34. 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;387(10024):1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
 35. James ND, Ingleby FC, Clarke NW, et al. Docetaxel for Nonmetastatic Prostate Cancer: Long-Term Survival Outcomes in the STAMPEDE Randomized Controlled Trial. *JNCI Cancer Spectr* 2022;6(4):pkac043.
 36. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group phase 3 randomized trial NRG Oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(2):294-302. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.024
 37. Lin D, Garzotto M, Aronson W, et al. VA CSP 553 Chemotherapy after prostatectomy (CAP) for high risk prostate carcinoma: a phase III randomised study [AUA abstract P1-LBA06]. *J Urol* 2016;195(Suppl.4):e1071. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.129
 38. Zhang Q, Huang J, Xie C, Wu T. Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Prostate Cancer Patients after Primary Local Therapy: Recurrence, Metastasis, and Survival - A Meta-Analysis. *Urol Int* 2021;105(5-6):394-401. DOI: 10.1159/000513941