

Quimioterapia en el cáncer de próstata hormono-naïve

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

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

Palabras clave:

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

Resumen

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

Keywords:

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

Abstract

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00050

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TAXANOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-NAÏVE

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

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

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

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

Tabla II. Estudios con docetaxel en mCPSC

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Las cifras del cáncer en España. Disponible en <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras> [último acceso 18/11/2023].
3. Wu JN, Fish KM, Evans CP, et al. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120:818-23. DOI: 10.1002/cncr.28485
4. Adams J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet* 1853;1:393.
5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972;22:232-40. DOI: 10.3322/canjclin.22.4.232
6. Tangen CM, Hussain MH, Higano CS, et al. Improved overall survival trends of men with newly diagnosed M1 prostate cancer: a SWOG phase III trial experience (S8494, S8894 and S9346). *J Urol* 2012;188:1164-9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.046
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
8. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
9. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.

12. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
13. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
14. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091-102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
15. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al; TRITON3 investigators. rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(8):719-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2214676
16. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091-103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
17. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1098-109. DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3+<1098::AID-CN-CR2820711432>3.0.CO;2-G
18. Noguchi M, Noda S, Yoshida M, et al. Chemohormonal therapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized study of estramustine phosphate plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist versus flutamide plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Int J Urol* 2004;11(2):103-9. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.t01-1-00748x
19. Pummer K, Lehnert M, Stettner H, Hubner G. Randomized comparison of total androgen blockade alone versus combined with weekly epirubicin in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(Suppl 3):81-5.
20. Pummer K. Epirubicin plus flutamide and orchidectomy in previously untreated advanced prostatic cancer. *Semin Oncol* 1991;18(5 Suppl 6):26-8.
21. Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983;51:1264-72. DOI: 10.1002/1097-0142(19830401)51:7<1264::AID-CN-CR2820510716>3.0.CO;2-U
22. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936-42.
23. Kuriyama M, Takahashi Y, Sahashi M, et al. Prospective and randomized comparison of combined androgen blockade versus combination with oral UFT as an initial treatment for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(1):18-24. DOI: 10.1093/jjco/hye008
24. Wang J, Halford S, Rigg A, et al. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86(6):675-80. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00894.x
25. Boel K, Van Poppel H, Goethuys H, et al. Mitomycin C for metastatic prostate cancer: final analysis of a randomized trial. *Anticancer Res* 1999;19(3B):2157-61.
26. Osborne CK, Blumenstein B, Crawford ED, et al. Combined versus sequential chemo-endocrine therapy in advanced prostate cancer: final results of a randomized Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990;8(10):1675-82. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.10.1675
27. Murphy GP, Huben RP, Priore R. Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urology* 1986;28(1):36-40. DOI: 10.1016/0090-4295(86)90178-0
28. De Reijke TM, Keuppens FI, Whelan P, et al. Orchiectomy and orchiectomy plus mitomycin C for metastatic prostate cancer in patients with poor prognosis: the final results of a European Organization for Research in Cancer Therapy Genitourinary Group Trial. *J Urol* 1999;162(5):1658-64; discussion 1664-5. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)68191-8
29. Janknegt RA, Boon TA, van de Beek C, et al. Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized, multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate. *The Dutch Estracyt Study Group. Urology* 1997;49(3):411-20. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00496-7
30. Parimi S, Chi KN. Chemotherapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Int J Urol* 2016;23(9):726-33. DOI: 10.1111/iju.13148
31. Eigel BJ, Eggen SE, Baybik J, et al. Timing is everything: preclinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4905-11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2140
32. Tang Y, Khan MA, Goloubeva O, et al. Docetaxel followed by castration improves outcomes in LNCaP prostate cancer-bearing severe combined immunodeficient mice. *Clin Cancer Res* 2006;12:169-74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1388
33. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4:253-65. DOI: 10.1038/nrc1317
34. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318
35. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2011;71:6019-29. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1417
36. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
37. James ND, Sydes MR, Clarke NW, STAMPEDE investigators, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
38. Miller RE, Sweeney CJ. Chemotherapy for metastatic castrate-sensitive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(2):139-44. DOI: 10.1038/pcan.2016.10
39. Gravis GB, Joly F, Oudard S, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:abstract 140. DOI: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.140
40. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
41. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1992-2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz248001
42. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-9. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64059-1
43. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-42.
44. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25.
45. Tait C, Moore D, Hodgson C, et al. Quantification of skeletal metastases in castrate-resistant prostate cancer predicts progression-free and overall survival. *BJU Int* 2014;114:E70-E73. DOI: 10.1111/bju.12717
46. Vale CRL, Tierney JF, Albiges L, et al. What is the current evidence for adding docetaxel or bisphosphonates to androgen deprivation therapy (ADT) in men with hormone sensitive prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:20LBA. DOI: 10.1016/S0959-8049(16)31941-4

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