

Cáncer de próstata en el anciano

AMPARO IRAOLA LLISO, MIGUEL ÁNGEL CLIMENT DURÁN

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

RESUMEN

El cáncer de próstata es la cuarta causa más frecuente de cáncer en todo el mundo, con un 60 % de los pacientes diagnosticados con una edad igual o superior a los 65 años, con mayor probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica con la edad y con una edad media de fallecimiento por este tumor en torno a los 80 años.

A la hora de valorar al paciente anciano con cáncer de próstata hemos de tener en cuenta la existencia de comorbilidades y la existencia de “síndromes geriátricos”. La población anciana es un grupo de población para el que existen pocos datos reales de la eficacia y toxicidad de los tratamientos oncológicos. Definir y evaluar la fragilidad en los pacientes ancianos nos ayudará a seleccionar a los pacientes frágiles, que serán aquellos subsidiarios de tratamientos con menores ratios de toxicidad o directamente tratamientos paliativos con un objetivo terapéutico más centrado en la calidad de vida y no tanto en el aumento de supervivencia. Para ello se recomienda realizar un *screening* poblacional con el G8 y después, en aquellos casos en que haya resultado patológico (pacientes con una puntuación ≤ 14), realizar una valoración geriátrica integral. Uno de los aspectos más interesantes de la realización de una valoración geriátrica integral en el paciente anciano con cáncer será identificar aquellos aspectos que se pueden mejorar con una intervención geriátrica adecuada.

En pacientes con cáncer de próstata localizado es común utilizar un criterio de decisión terapéutica para administrar un tratamiento definitivo basado en la esperanza de vida más allá de los 10 años. Existen diferentes índices que tienen en cuenta la comorbilidad y diferentes modelos pronósticos multivariantes que nos pueden ayudar a calcular la esperanza de vida con mucha más precisión. La decisión de tratamiento del cáncer de próstata, además, deberá tener en cuenta el riesgo de morir por el tumor, el riesgo de morir por otras patologías (esperanza de vida), lo riesgos del tratamiento y las preferencias del paciente.

ABSTRACT

Prostate cancer is the fourth most common cause of cancer worldwide with 60 % of patients diagnosed with an age ≥ 65 years, with a greater probability of developing metastatic disease with age and with a mean age death from this tumor around 80 years.

When evaluating the elderly patient with prostate cancer, we must take into account the existence of comorbidities and the existence of “geriatric syndromes”. The elderly population is a population group for which there is little real data on the efficacy and toxicity of cancer treatments. Defining and evaluating frailty in elderly patients will help us to select frail patients who will be subsidiary to treatments with lower toxicity ratios or directly palliative treatments with a therapeutic objective more focused on quality of life and not so much on the increase of survival. For this, it is recommended to carry out a population screening with the G8 and after that, in cases in which it has been pathological (patients with a score ≤ 14), carry out a geriatric assessment.

One of the most interesting aspects of performing a geriatric assessment in elderly cancer patients will be to identify those aspects that can be improved with an adequate geriatric intervention.

In patients with localized prostate cancer, it is common to use therapeutic decision criteria to administer definitive treatment based on life expectancy beyond ten years. There are different indices that take comorbidity into account and different multivariate prognostic models that can help us calculate life expectancy with much more precision. The prostate cancer treatment decision must also take into account the risk of dying from the tumour, the risk of dying from other pathologies (life expectancy), the risks of treatment and the patient's preferences.

Faced with a localised disease situation, the curative therapeutic options in the elderly patient will be the same as in the young patient: radiotherapy and radical prostatectomy. In addition, in the case of the elderly patient, we

Ante una situación enfermedad localizada, las opciones terapéuticas curativas en el paciente anciano serán las mismas que en el paciente joven: radioterapia y prostatectomía radical. Además, en el caso del paciente anciano, tendremos otras opciones también válidas como son la vigilancia activa y el *watch & wait*.

El uso de terapia de deprivación androgénica en combinación con radioterapia externa se ha convertido en el estándar de tratamiento para los hombres con riesgo alto e intermedio (según la escala de estratificación de D'Amico). Sin embargo, el papel de la terapia de deprivación androgénica en combinación con la radioterapia en hombres mayores debe considerarse cuidadosamente debido a la mayor tasa de eventos adversos en esta población.

En pacientes ancianos con enfermedad diseminada, las estrategias terapéuticas incluirán maniobras hormonales mientras el tumor sea sensible a la castración, quimioterapia, inmunoterapia o tratamiento mediante radiofármacos. Esto incluye el uso de fármacos tales como apalutamida, enzalutamida o darolutamida, docetaxel, cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida, apalutamida, radio-223 y sipuleucel-T.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Paciente anciano. Valoración geriátrica. Cáncer de próstata metastásico.

will have other valid options such as active surveillance and watch & wait.

The use of androgen deprivation therapy in combination with external radiotherapy has become the standard of treatment for men with high and intermediate risk (according to the D'Amico stratification scale). However, the role of androgen deprivation therapy in combination with radiotherapy in older men must be carefully considered due to the higher rate of adverse events in this population.

In elderly patients with disseminated disease, therapeutic strategies will include hormonal maneuvers as long as the tumor is sensitive to castration, chemotherapy, immunotherapy, or radiopharmaceutical treatment. This includes the use of drugs such as apalutamide, enzalutamide or darolutamide, docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide, radium-223 and sipuleucel-T.

KEYWORDS: Prostate cancer. Elderly patient. Geriatric assessment. Metastatic prostate cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad del mundo (1,2), con estimaciones que indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas hasta alcanzar los 29,5 millones al año en 2040.

El cáncer de próstata es la cuarta causa más frecuente de cáncer en todo el mundo (3), con un 60 % de los pacientes diagnosticados con una edad igual o superior a los 65 años, incidencia que aumentará hasta un 70 % en el año 2040. Aunque la edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 66 años, la edad de los varones que desarrollan enfermedad metastásica es mayor y la edad media a la que fallecen por este tumor está en torno a los 80 años (4).

El número total de pacientes con cáncer de próstata con una edad igual o superior a 70 años se incrementará en las próximas décadas (entre unos 585.000 casos en 2018 a unos 778.000 en 2030).

Paralelamente, se estima que la mortalidad por cáncer de próstata en pacientes de 70 años en adelante se duplicará mientras la mortalidad global por cáncer se estima que permanecerá estable.

PECULIARIDADES DEL ANCIANO CON CÁNCER

A la hora de valorar al paciente anciano con cáncer de próstata hemos de tener en cuenta una serie de peculiaridades que hacen de estos unos pacientes especiales.

Estas peculiaridades son la existencia de comorbilidades, la existencia de los llamados “síndromes geriátricos” (que, entre otras cosas, hacen que coexistan en el mismo paciente fragilidad, riesgo aumentado de caídas, deterioro cognitivo, osteoporosis, depresión, úlceras por presión, dificultad para la deambulacion y sarcopenia, entre otros), la limitación de la funcionalidad, la malnutrición, la depresión, la polifarmacia, los rasgos depresivos o diferentes problemas sociales que inciden en su cuidado.

A este listado de peculiaridades se añade el hecho de que la población anciana es un grupo de población para el que existen pocos datos reales de la eficacia y toxicidad de estos tratamientos, ya que los pacientes que se seleccionan para los ensayos clínicos están hiperseleccionados con unas condiciones de salud excelentes y sin comorbilidades, con lo que no son representativos de lo que ocurre en la población geriátrica real (5).

Si hubiera que elegir entre todas las limitaciones que interesa evaluar en el paciente anciano hay una que destaca por encima de todas: la fragilidad. Entre los criterios propuestos para la definición de fragilidad se incluyen estos tres: *dependencia en una o más actividades básicas de la vida diaria (ABVD)*, existencia de *3 o más comorbilidades* y existencia de *1 o más síndromes geriátricos*. A raíz de esta definición, Balducci y cols. aconsejan la realización de *screening* o valoración geriátrica a los mayores de 85 años, debido al aumento de la dependencia funcional y de la existencia de síndromes geriátricos a esa edad (6). Definir y evaluar la fragilidad en los pacientes ancianos con cáncer que atendemos es

relevante, en cuanto a que los pacientes frágiles serán subsidiarios de tratamientos activos con menores ratios de toxicidad (por ejemplo, esquemas de quimioterapia semanales) o directamente tratamientos paliativos con un objetivo terapéutico más centrado en la calidad de vida y no tanto en el aumento de supervivencia.

EVALUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL ANTES DEL TRATAMIENTO

Así pues, a la hora de evaluar a todo paciente anciano con cáncer y antes de iniciar un tratamiento oncológico, es preceptivo realizarse tres preguntas clave:

1. Si el paciente va a tolerar el tratamiento.
2. Si el paciente va a morir de cáncer o con cáncer.
3. Si el paciente va a vivir lo suficiente como para padecer las consecuencias del cáncer.

Para poder contestar a estas tres preguntas, cada vez está más extendido el uso de realizar una valoración geriátrica integral (VGI) previa a decidir si el paciente es apto para el tratamiento y, en caso afirmativo, para evaluar qué tipo de tratamiento es apto para el paciente. Dicho en otras palabras, la VGI nos orientará en la estimación de la esperanza de vida, el conocimiento de la reserva funcional y la tolerancia a la quimioterapia, la identificación de comorbilidades reversibles que pudieran interferir en el tratamiento del cáncer, el manejo del estado nutricional y la polifarmacia, y la elaboración de un lenguaje común para conocer los resultados en salud del manejo terapéutico.

Dentro de la evaluación geriátrica que propone la Sociedad Internacional de Oncogeriatría (SIOG) tenemos inicialmente un *screening*, que consiste en una breve evaluación cuyo objetivo será ayudarnos a identificar aquellos pacientes que más se puedan beneficiar de una VGI antes de tomar una decisión terapéutica respecto al tratamiento de su tumor. Entre los diferentes métodos de *screening*, el G8 se ha constituido como el más robusto, puesto que se desarrolló específicamente para evaluar a pacientes ancianos con cáncer. En él se evalúan aspectos como la alimentación, el índice de masa corporal, la movilidad, la existencia de déficits neuropsicológicos, la polifarmacia, el autocuidado, el estado de salud autopercebido y la edad. La máxima puntuación es 17 y se considera anormal una puntuación igual o menor a 14 (7).

El cuestionario G8 es también el que se recomienda específicamente en las guías de la European Association of Urology (EAU) (8).

Adicionalmente, desde 2017, las guías de la SIOG recomiendan realizar además del G8 un *screening* de la función cognitiva mediante el cuestionario Mini-COG™ (9), que consiste en la repetición de tres palabras y el dibujo de un reloj, y que se puede completar en cinco minutos. El punto de corte es 3 sobre 5 e indica la necesidad de remitir al paciente para la realización de una evaluación completa que descarte una potencial demencia.

Estas intervenciones deberán ser llevadas a cabo por equipos multidisciplinares constituidos por médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales, nutricionistas, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas y farmacéuticos.

En resumen, el objetivo final de la VGI en oncología será clasificar al paciente en tres grupos (6) (Tabla I).

Las guías de la Task Force proponen integrar la VGI en la práctica clínica diaria para la atención de pacientes ancianos que reciben quimioterapia (10).

Las directrices basadas en consenso del año 2019 de EAU/ESTRO/SIOG recomiendan el uso de la herramienta ePrognosis en el contexto del cáncer de próstata localizado para estimar la esperanza de vida independiente del cáncer, especialmente en el escenario del tratamiento curativo o adyuvancia, y ayudar en la toma de decisiones (11).

PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

En pacientes con cáncer de próstata localizado es común utilizar un criterio de decisión terapéutica para administrar un tratamiento definitivo basado en la esperanza de vida más allá de los 10 años. Esto se hace con vistas a evitar tratamientos innecesarios y a disminuir los efectos adversos. No obstante, se ha visto en numerosos estudios que los oncólogos no calculamos la esperanza de vida con adecuada precisión antes de iniciar un tratamiento con intención curativa y a menudo la sobreestimamos (12-14).

Existen diferentes índices que tienen en cuenta la comorbilidad y diferentes modelos pronósticos multi-

TABLA I

<i>Ancianos fit</i>	<i>Ancianos vulnerables</i>	<i>Ancianos frágiles</i>
Ausencia de déficits en las dimensiones evaluadas	Pacientes en situación intermedia	Pacientes dependientes para ABVD y/o con comorbilidad severa
Mismo tratamiento que un paciente joven	Tratamiento adaptado ¿Pre-habilitación?	Tratamiento sintomático-paliativo

variante que nos pueden ayudar a calcular la esperanza de vida con mucha más precisión como por ejemplo el índice de Charlson (15).

Otros ejemplos son los normogramas (como los publicados por Cowen o Waltz, que tiene una mayor precisión), herramientas basadas en índices de comorbilidad, modelos pronósticos y tablas de esperanza de vida que han sido diseñados para calcular la esperanza de vida de pacientes recientemente diagnosticados de cáncer de próstata. Estos normogramas pueden ayudar en la toma de decisiones identificando a esos pacientes con un pobre pronóstico vital para afrontar un tratamiento definitivo de su tumor (16,17).

En definitiva, se trata de seleccionar a aquellos pacientes ancianos con un nuevo diagnóstico de neoplasia de próstata en función de su expectativa de vida y del riesgo individual de fallecimiento por el propio tumor. El manejo de los pacientes ancianos priorizará preservar o mejorar su calidad de vida sobre el aumento de la supervivencia. No obstante, a los pacientes ancianos con tumores pobremente diferenciados pero con una expectativa de vida larga, se les ofrecerá las mismas opciones de tratamiento curativo, como la prostatectomía o la radioterapia radical. Y a los pacientes con una esperanza de vida inferior a 10 años se les ofrecerá vigilancia activa si se consideran de bajo riesgo o terapia de deprivación androgénica (TDA) si son de alto riesgo, punto que abordaremos con mayor detalle más adelante del presente capítulo (18).

DEFINICIÓN DE POBLACIÓN ANCIANA Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO (19)

Como en otras esferas de la oncogeriatría, una de las limitaciones más importantes a la hora de evaluar los resultados del tratamiento de pacientes ancianos con cáncer de próstata es la laguna existente en torno a la definición de paciente anciano. Muchos estudios consideran a los pacientes ancianos como aquellos mayores de 65 años, mientras que en otros se define la población anciana como aquella mayor de 70 o incluso de 75 años. La mayor parte de los geriatras aceptan como anciana a aquella persona mayor de 70 años.

Otro factor importante a tener en cuenta en el tratamiento de pacientes ancianos con cáncer de próstata es, de forma similar al paciente joven, la estratificación del riesgo. La propuesta ofrecida por D'Amico (20) estadia a los pacientes en tres grupos (riesgo alto, moderado y bajo) en función de su nivel de PSA, del grado del tumor (definido por el Gleason) y del estadio clínico tumoral. Así pues, considera pacientes de bajo riesgo aquellos con un PSA ≤ 10 ng/ml, un estadio tumoral \leq cT2a, y un Gleason ≤ 6 . Los pacientes de riesgo intermedio serán aquellos con un PSA entre 10-20 ng/ml, un estadio tumoral cT2b, y un Gleason

de 7. Finalmente, los pacientes de alto riesgo serán los que tengan un PSA > 20 ng/ml y/o un estadio tumoral \geq cT2c y/o un Gleason de 8-10.

La decisión de tratamiento en varones con cáncer de próstata localizado deberá considerar tanto la esperanza de vida del paciente, independientemente de su cáncer de próstata, como la propia historia natural de su tumor. Los datos sobre la historia natural del cáncer de próstata no tratado indican que, aunque hay más muertes en varones mayores de 70 años debido a otras patologías, un número significativo de los varones mayores de 70 años eventualmente morirá por su cáncer de próstata. Por tanto, la decisión de proceder o no con una terapia agresiva para la enfermedad localizada debe tener en cuenta no solo la edad del paciente, sino también la presencia o ausencia de comorbilidad significativa, así como la agresividad del cáncer de próstata, estimada por estratificación del riesgo.

Existen dos estudios que reflejan la relación entre la edad, la morbilidad y la historia natural del cáncer de próstata:

1. Un estudio de la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare analizó el riesgo de mortalidad específica por cáncer de próstata en 31.137 hombres ≥ 65 años diagnosticados con enfermedad T1 a T2 entre 1992 y 2009 (21). Todos los hombres fueron tratados inicialmente de forma conservadora, sin tratamiento definitivo (cirugía, radioterapia, crioterapia) ni TDA en los 6 meses posteriores al diagnóstico. Para los hombres de 65 a 74 años con un Gleason de 5 a 7, las tasas de mortalidad específicas por cáncer de próstata a 15 años fueron del 5,7 % y para los ≥ 75 años fueron del 10 %. Para aquellos con un Gleason 8 a 10, las tasas de mortalidad específicas por cáncer de próstata a 15 años fueron 22 % y 27 % (< 75 años y ≥ 75 años, respectivamente). Sin embargo, el 24 % y el 38 % de los hombres, de < 75 años y ≥ 75 años respectivamente, recibieron finalmente TDA.
2. Otro estudio de la base de datos SEER analizó los resultados en 3183 hombres que fueron incluidos en el Prostate Cancer Outcomes Study (SOP) (22). A estos hombres diagnosticados de cáncer de próstata localizado entre 1994 y 1995 se les siguió durante 14 años. Los resultados se evaluaron en función de la edad (≤ 55 , 56-65, 66-75 o ≥ 76 años), número de comorbilidades en el momento de la presentación (0, 1, 2 o ≥ 3), estratificación de riesgo (bajo, intermedio o alto) y tratamiento (radical [cirugía, radioterapia] *versus* no radical [TDA] o vigilancia activa). Las tasas de mortalidad acumulada por todas las causas distintas del cáncer de próstata fueron 24, 33, 46 y 57 % para los hombres con 0, 1, 2

o ≥ 3 comorbilidades, respectivamente. Por el contrario, las tasas de mortalidad por cáncer de próstata en este mismo momento fueron del 3, 7 y 18 % para los hombres con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. El riesgo de mortalidad por cáncer de próstata se analizó adicionalmente en función de si los pacientes fueron tratados inicialmente con tratamiento radical (cirugía, radioterapia [RT]) o bien de otra forma (vigilancia activa o TDA). Los hombres sin comorbilidades o con una sola comorbilidad tratados con TDA o conducta expectante tuvieron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad por cáncer de próstata en comparación con los tratados de forma agresiva (cocientes de riesgo [HR] 2,4 y 2,2, respectivamente). Los riesgos para aquellos con dos o tres comorbilidades manejadas de manera conservadora no fueron estadísticamente significativos (HR 1,6 y 1,5, respectivamente).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL ANCIANO

Como hemos comentado previamente, la decisión de tratamiento del cáncer de próstata (tanto en estadios iniciales como en enfermedad avanzada) debería tener en cuenta, por una parte, el riesgo de morir por el tumor (que nos lo definirá la correcta estratificación del mismo) y, por otra, el riesgo de morir por otras patologías (esperanza de vida), los riesgos del tratamiento (relacionados con el estado funcional y las comorbilidades) y las preferencias del paciente.

ENFERMEDAD LOCALIZADA

Ante una situación de cáncer de próstata localizada, las opciones terapéuticas curativas en el paciente anciano serán las mismas que en el paciente joven: radioterapia y prostatectomía radical. Además, en el caso del paciente anciano, tendremos otras opciones también válidas como son la *vigilancia activa* y el *watch & wait*.

La *vigilancia activa* es una estrategia que consistirá en la monitorización del PSA, la realización de tactos rectales de repetición y la toma de biopsias periódicamente, dejando la opción de iniciar tratamiento potencialmente curativo a la progresión. Esta opción se considera válida puesto que los pacientes con enfermedad de bajo y muy bajo riesgo tienen menos probabilidades de obtener beneficios de la intervención inmediata que los pacientes con enfermedad de mayor riesgo. De manera que una actitud expectante de seguimiento estrecho

con una intervención definitiva diferida si hay evidencia de progresión, es una opción apropiada para muchos pacientes con enfermedad de bajo y muy bajo riesgo y para algunos hombres con enfermedad de riesgo intermedio favorable.

Por su parte, la estrategia del *watch & wait* consistirá en esperar hasta que la enfermedad se convierta en sintomática y entonces plantear tratamiento. La vigilancia activa debe distinguirse del *watch & wait* en cuanto a que algunos hombres no se beneficiarán del tratamiento definitivo de su cáncer de próstata localizado. En estos pacientes a los que se ofrece el *watch & wait*, se desestima desde el principio la terapia radical o definitiva. Se ofrecerá un tratamiento (el más frecuente será la TDA o alguna actitud quirúrgica paliativa) si la progresión de la enfermedad es muy sintomática. El *watch & wait* puede ser una alternativa aceptable para los hombres con una esperanza de vida corta basada en la edad y/o una comorbilidad importante.

Ocasionalmente, en el caso del paciente anciano, se ha planteado utilizar la TDA, pero no es aconsejable en pacientes de bajo riesgo (23) debido a los efectos secundarios asociados (síndrome metabólico, fracturas y enfermedades cognitivas, cardiovasculares y disfunción sexual) que suelen comprometer la vida del paciente más que la propia enfermedad. Por la misma razón, se desaconseja también en los pacientes con mal pronóstico.

Yang y cols. utilizaron la Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB en sus siglas en inglés) para evaluar las opciones terapéuticas que se habían utilizado en 400.000 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto entre 2004 y 2010 (24). Los pacientes mayores y con más comorbilidades tenían menos probabilidades de recibir un tratamiento definitivo (> 40 % de los mayores de 80 años no recibieron ni cirugía ni RT). Se analizaron las causas de muerte y se vio que, independientemente de la edad o del cáncer de próstata, los pacientes mayores de 80 años tenían más probabilidades de morir en el siguiente año del diagnóstico, lo que se interpretó como que la omisión de tratamiento definitivo había sido una decisión adecuada a la esperanza de vida estimada.

Sin embargo, más de la mitad de los hombres con enfermedad de alto riesgo que no recibieron terapia definitiva continuaron recibiendo TDA en su lugar. Dado que se sabe que los beneficios de la TDA son mayores en enfermedad avanzada que en enfermedad localizada (25), esa TDA en el cáncer de próstata localizado se asocia con una disminución de la supervivencia global y con un aumento de los efectos secundarios, y puesto que existen otros tratamientos más seguros y efectivos (como por ejemplo la RT), los autores concluyeron que la terapia definitiva estaba infrautilizada mientras que se hacía un abuso de TDA en esta población.

TRATAMIENTO MÉDICO EN ENFERMEDAD LOCALIZADA RESISTENTE A CASTRACIÓN

Los pacientes previamente tratados con TDA y que presentaron un tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses, un valor de PSA > 2 ng/ml y sin evidencia de enfermedad metastásica ósea, visceral o ganglionar (permitiéndose ganglios linfáticos con eje corto < 2 cm por debajo de la bifurcación iliaca) fueron randomizados 2:1 en el ensayo clínico SPARTAN para recibir apalutamida, un nuevo inhibidor competitivo del receptor de andrógenos, o placebo. Después de la primera detección de metástasis a distancia, los pacientes fueron elegibles para recibir tratamiento con abiraterona más prednisona. La mediana de edad de estos pacientes fue de 74 años y el objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de metástasis (SLM) (26).

La mediana de la SLM fue de 40,5 meses en el grupo de apalutamida frente a 16,2 meses con placebo ($p < 0,001$). Se observó beneficio en todos los subgrupos, incluidos los pacientes mayores de 75 años. La supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión sintomática y el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia también fueron más prolongados con apalutamida. Los datos de supervivencia global (SG) aún no son definitivos. La segunda SLP (con tratamiento de segunda línea después de apalutamida/placebo) fue significativamente mayor en el grupo de apalutamida frente a placebo. Se produjeron acontecimientos adversos (AA) de grado 3 o 4 en el 45,1 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 34,2 % de los tratados con placebo. Los AA más frecuentes relacionados con apalutamida fueron astenia (30,4 %) y erupción cutánea (23,8 %). Otros AA fueron caídas, fracturas e hipotiroidismo.

En el ensayo clínico fase III PROSPER, los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico fueron randomizados a recibir enzalutamida vs. placebo. La mediana de edad fue, de nuevo, 74 años y la SLM fue de 36,6 meses en el grupo de enzalutamida, frente a 14,7 en el grupo del placebo ($p < 0,001$). Este beneficio se observó en todos los subgrupos de pacientes de edad avanzada (27). Se produjeron efectos adversos de grado 3-4 en el 31 % de los pacientes tratados con enzalutamida y en el 23 % de los tratados con placebo. Los más frecuentes con enzalutamida fueron hipertensión (12 %), eventos cardíacos (5 %) y trastornos mentales (5 %). La astenia se presentó en el 33 % de los pacientes, aunque en un grado 3-4 solo en el 3 %. El 11 % de los pacientes sufrió una caída. La enzalutamida redujo significativamente el riesgo de deterioro clínicamente significativo de la calidad de vida en varias evaluaciones funcionales; aunque en pacientes con edad avanzada tratados con enzalutamida sí se objetivó un aumento del número de caídas, según los datos del ensayo clínico PREVAIL (28).

Por último, hay un tercer fármaco, la darolutamida, que ha mostrado beneficio en ensayo clínico fase III para pacientes con cáncer de próstata con enfermedad localizada resistente a la castración (29). La darolutamida es un nuevo antagonista de los receptores de andrógenos que apenas atraviesa la barrera sanguínea y que tiene un bajo potencial de interacción farmacológica. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a darolutamida o placebo. La mediana de edad fue nuevamente de 74 años. La mediana de SLM fue de 40,4 meses en el grupo de darolutamida frente a 18,4 meses con placebo ($p < 0,001$). La darolutamida no se asoció con una mayor incidencia de caídas, fracturas, trastornos cognitivos o hipertensión que el placebo, dato de especial interés en pacientes mayores. La calidad de vida no se vio afectada negativamente por la darolutamida.

TERAPIA LOCAL DEFINITIVA

Prostatectomía radical

La prostatectomía radical (PR) puede ser una opción adecuada para hombres con cáncer de próstata de riesgo bajo, intermedio o alto. Su eficacia en hombres mayores con cáncer de próstata localizado es difícil de evaluar, porque aunque un ensayo aleatorizado encontró que la prostatectomía radical mejoró la supervivencia específica de la enfermedad en comparación con la conducta expectante, el estudio excluyó a los hombres mayores de 75 años (30). En el análisis publicado por Bill-Axelsson y cols. la prostatectomía radical mejoró significativamente la supervivencia específica del cáncer y redujo el riesgo de metástasis a distancia, tanto en menores como en mayores de 65 años. Sin embargo, para aquellos pacientes mayores de 65 años al diagnóstico, las diferencias entre los grupos se demostraron menores para todos los aspectos evaluados.

Los estudios observacionales apoyan el papel de la prostatectomía radical en pacientes seleccionados. Por ejemplo, en un estudio de 4500 hombres sometidos a cirugía (el 17 % de los cuales eran mayores de 70 años), se observó enfermedad de mayor grado y estadio superior en los ≥ 70 años en comparación con las cohortes más jóvenes (31). Aunque la supervivencia específica de la enfermedad no ajustada fue peor en los ≥ 70 años, la edad no fue un predictor significativo de supervivencia en el análisis multivariado que incorporó el estadio y el grado. Esto es similar a otras series que encontraron peores características patológicas en la prostatectomía radical en pacientes mayores (32,33) pero con una supervivencia específica de la enfermedad similar o mejor en comparación con las cohortes más jóvenes (34).

En otra serie de 386 hombres mayores de 70 años (35), las tasas de supervivencia global y específica del cáncer de próstata a 15 años fue del 90 % y el 69 %, res-

pectivamente, supervivencia mayor que en una cohorte poblacional de hombres mayores de 70 años, en la que la tasa de supervivencia global a 10 años para los hombres sometidos a PR fue del 59 % (36).

Efectos secundarios de la prostatectomía radical

Una de las mayores preocupaciones con la PR en los hombres mayores es la mayor tasa de complicaciones en comparación con los pacientes más jóvenes, particularmente en relación con la función urinaria y sexual. En un estudio poblacional la incontinencia urinaria a los 2 años de la intervención fue significativamente menor en varones menores de 74 años en comparación con aquellos de 75 a 79 años (5-10 % *versus* 27 %, $p=0,03$). De manera similar, las tasas de impotencia fueron mayores en los varones de 75 a 79 años en comparación con los menores de 60 años (19 % *versus* 39 %). Este estudio poblacional también recopiló datos sobre hombres tratados de forma conservadora. En comparación con los tratados quirúrgicamente o con RT, los tratados de forma conservadora tenían menos problemas urinarios e intestinales a los 2 años de seguimiento (37).

Los hombres mayores también pueden requerir intervenciones secundarias con mayor frecuencia después de una PR (38). Así, en comparación con los hombres jóvenes (< 50 años), una mayor proporción de varones mayores de 70 años requirió tratamiento para, por ejemplo, las estenosis anastomóticas (10,8 % frente a 5,8 %) o colocación de esfínteres urinarios artificiales (2,5 % frente a 0,5 %). Los datos del ensayo clínico CaPSURE muestran que los hombres mayores de 65 años tienen menos probabilidades de recuperar la potencia sexual, la continencia y la salud física un año después de la PR (39).

Radioterapia

La radioterapia (RT) puede ser una opción adecuada para hombres con enfermedad de riesgo bajo, intermedio, alto o muy alto, y se utiliza con más frecuencia que la PR para el tratamiento de hombres mayores con cáncer de próstata localizado.

En un estudio de 381 hombres de 75 años o más, la radioterapia externa (RTE) se asoció con una peor supervivencia específica del cáncer de próstata en hombres con enfermedad de alto riesgo (40).

También se ha estudiado el efecto de la comorbilidad, en lugar de la edad, sobre la supervivencia después de la RT. Un estudio aleatorizado de RTE solo o en combinación con TDA administrada durante 6 meses encontró que, con una mediana de seguimiento de 16,6 años, la RT más TDA se asoció con una mejor supervivencia general que la RT sola para

los 157 hombres sin comorbilidad o con una comorbilidad mínima (tasa de supervivencia a 15 años 43,8 % frente a 30,5 %, $p=0,04$). Por el contrario, para los 49 hombres con comorbilidad moderada o grave, la RT más TDA se asoció con una peor supervivencia general (tasa de supervivencia a 15 años de 8,3 % frente a 20 %, $p=0,07$) (41,42).

En contraste con lo anteriormente expuesto, los estudios de pacientes sanos han sugerido que la RT radical es beneficiosa para los varones mayores con enfermedad de alto riesgo. En un estudio retrospectivo de 764 hombres mayores sanos (edad ≥ 65 años) con enfermedad de alto riesgo, se comparó la braquiterapia sola con la braquiterapia combinada con RT de haz externo y 4 meses de TDA (43). Con una mediana de seguimiento de 4,9 años, los que recibieron tratamiento combinado tuvieron una reducción del 70 % en la mortalidad específica por cáncer de próstata en comparación con los que recibieron braquiterapia sola (HR 0,29; IC del 95 %: 0,12 a 0,68).

Por último, dos grandes ensayos aleatorizados en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado demostraron que la RT más TDA reduce significativamente la mortalidad debida al cáncer de próstata y prolonga la supervivencia global, aunque los hombres mayores estaban infrarrepresentados en estos ensayos (44,45).

Efectos secundarios de la radioterapia

Los estudios son contradictorios en cuanto a si la edad es un predictor independiente de los efectos secundarios genitourinarios y gastrointestinales después de la RT. Algunos artículos han encontrado perfiles de efectos secundarios similares para los hombres mayores sometidos a RT en comparación con los más jóvenes, mientras que otros han encontrado que la edad avanzada es predictiva de un aumento de los efectos secundarios locales. Los estudios también han sugerido que los hombres mayores de 70 años desarrollan toxicidades más rápidamente (46).

Los estudios sobre braquiterapia han encontrado que las comorbilidades son, junto con la edad, un factor pronóstico importante de complicaciones. En un análisis de la base de datos SEER-Medicare, un índice de comorbilidad de Charlson más alto y una edad avanzada se asociaron con un aumento de las complicaciones urinarias e intestinales (47).

*En definitiva, el uso de TDA en combinación con RTE se ha convertido en el estándar de atención para los hombres que reciben RT para el cáncer de próstata de riesgo alto e intermedio, según las mejoras en la supervivencia general y específica del cáncer observadas en múltiples ensayos aleatorizados. La duración y el momento óptimos (es decir, comenzar antes de la RT *versus* al mismo tiempo) son controvertidos. Sin embargo,*

el papel de la TDA en combinación con la RT en hombres mayores debe considerarse cuidadosamente debido a la mayor tasa de eventos adversos en esta población.

ENFERMEDAD DISEMINADA

En pacientes ancianos con cáncer de próstata diseminado, las estrategias terapéuticas serán las mismas que para el paciente joven. Esto incluye: maniobras hormonales (mientras el tumor sea sensible a la castración), quimioterapia, inmunoterapia o tratamiento mediante radiofármacos.

Terapia de deprivación androgénica

Los niveles bajos de testosterona retrasan el crecimiento de las células tumorales prostáticas. En base a esto, la TDA ha demostrado ser capaz de reducir los niveles de PSA, retrasar la progresión de la enfermedad y, por ende, producir respuestas objetivas tumorales.

Por este motivo, el tratamiento inicial de los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica buscará disminuir los niveles de testosterona a niveles de castración (establecido por consenso en cifras < 20 ng/dl) (48,49). Dicha castración podrá lograrse de forma quirúrgica mediante orquiectomía bilateral o mediante tratamiento médico. La decisión de optar por una vía u otra dependerá de numerosos factores, como la preferencia de los pacientes, las comorbilidades, el coste y la viabilidad de cumplimentar el tratamiento.

En el caso de optar por la castración farmacológica habrá dos métodos posibles: la utilización de moduladores (agonistas o antagonistas) de la liberación de gonadotropinas (GnRH o LHRH), que influyen en la producción de testosterona, o la utilización de fármacos que frenan la capacidad de utilizar los andrógenos mediante el bloqueo de los receptores androgénicos. De hecho, los agonistas de GnRh o LHRH (como la leuprorelina, la goserelina y la triptorelina) o su antagonista (degarelix) se pueden usar también combinados con inhibidores de los receptores androgénicos (en lo que se conoce como bloqueo androgénico completo o incompleto) (50).

A nivel práctico, el bloqueante del receptor androgénico se administrará una semana antes y se continuará durante una o dos semanas después tras la administración del agonista GnRH para contrarrestar los efectos de la elevación transitoria de la testosterona, “efecto *flare*”, que aparecen al principio del tratamiento.

Efectos secundarios

La TDA produce el llamado *síndrome de deprivación androgénica* con afectación de múltiples órganos y sis-

temas que deben conocerse para su prevención y manejo. Entre estos efectos adversos tendremos la aparición de sofocos, disminución de la libido y cambios en el estado de ánimo, además de asociarse a empeoramiento de la diabetes, hiperlipemia, síndrome metabólico, osteoporosis, fracturas y aumento del riesgo cardiovascular, que disminuirán la calidad de vida de los pacientes. Con respecto al riesgo cardiovascular, la incidencia acumulada de riesgo de muerte a 5 años en mayores de 65 años con cáncer de próstata localizado tratados con TDA fue de 5,5 % frente al 2 % que presentaron los pacientes sin TDA, aunque la comparación no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (51). También los pacientes entre 75 y 84 años con tumores de grado bajo o moderado y estadio T1-T3 presentaban un riesgo más alto de fallecer por enfermedad cardiovascular que por el cáncer de próstata (52). No obstante, la asociación de TDA y enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y diabetes, si bien se ha visto en determinados estudios, no se ha reflejado tan uniformemente en otros ensayos clínicos (53-56).

Por otra parte, la deprivación androgénica a largo plazo produce osteopenia, que a menudo se maneja con suplementación de calcio y vitamina D, llevando incluso a la aparición de osteoporosis, momento en el que se recomienda el uso de otros fármacos como bifosfonatos (*zolendronato*) o *denosmab*. La administración de bifosfonatos disminuye el número de eventos óseos como fracturas patológicas, dolor óseo, necesidad de radioterapia o de cirugía para manejo de las metástasis óseas o de la compresión medular, con lo que su uso se recomienda en los pacientes que presentan metástasis óseas (57-59). El denosumab, además, se ha visto que retrasa la aparición de metástasis óseas en 7,2 meses (HR 0,77; $p = 0,006$) en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (60).

De forma general, *el momento óptimo para iniciar la TDA no está bien establecido* y debe individualizarse. Esto es especialmente importante en el paciente anciano (61). Existen revisiones de ensayos clínicos que sugieren que una introducción precoz de la TDA disminuye la mortalidad por cáncer de próstata, pero sin un aumento significativo en la supervivencia global y con los efectos secundarios que se han citado previamente (62).

Buscando una mayor optimización del tratamiento, una de las estrategias utilizadas en el anciano con cáncer de próstata es la administración de la TDA de forma intermitente, frente a la administración continua, con la finalidad de retrasar la resistencia a la castración y por lo tanto prolongar la supervivencia y la calidad de vida (63).

En ese sentido, el grupo de ensayos clínicos de la NCIC condujo un ensayo fase III donde 1386 pacientes en situación de progresión bioquímica exclusiva tras RT definitiva eran randomizados a recibir TDA con agonistas LHRH de forma intermitente durante 8 ciclos de

duración mensual con identificación de desencadenantes que permitieran reintroducir la terapia intermitente frente a la administración continua del tratamiento (64). Con un seguimiento de 6,9 años, la terapia intermitente demostró un aumento de la calidad de vida (en síntomas como los sofocos, la libido y los síntomas urinarios) sin demostrar inferioridad frente a la terapia continua respecto a la supervivencia global (8,8 años *versus* 9,1 años en la rama de tratamiento continuo; HR 1,02, 95 % CI 0,86-1,21). En un fase III similar en pacientes no tratados previamente con enfermedad metastásica conocida, la terapia intermitente no resultó inferior a la estrategia de terapia continua, aunque se vio una tendencia hacia una menor supervivencia global (5,1 años *versus* 5,8 años en la rama de tratamiento continuo; HR 1,10, 90 % CI 0,99-1,23) (65).

Inhibidores del receptor androgénico (flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida)

Compiten con la testosterona en bloquear su receptor. Los inhibidores del receptor androgénico pueden iniciarse en combinación con otros fármacos o con la castración quirúrgica para completar el bloqueo completo androgénico, tanto al inicio del tratamiento como a la progresión de enfermedad.

El ensayo clínico fase III AFFIRM evaluó el efecto de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) que habían progresado a docetaxel. Se encontró un aumento similar en la SG, la SLP y la reducción del valor del PSA en mayores de 75 años en comparación con los menores de 75 años (66,67). En el ensayo fase III PREVAIL, la enzalutamida administrada como primera línea de tratamiento en pacientes naïve con CPRC metastásico demostró un aumento en SG (HR 0,7; $p < 0,0001$) y SLP (HR 0,19; $p < 0,0001$) al compararse con placebo (68).

Inhibidores de la síntesis de andrógenos (ketokonazol, abiraterona)

El ketoconazol inhibe la 17- α -hidroxilasa y la 17,20-liasa, enzimas que intervienen en la síntesis androgénica, con lo que inhiben la síntesis de andrógenos inhibiendo la vía esteroidea. Debido a este bloqueo se estableció su actividad en el cáncer de próstata. En un estudio fase III, con 260 pacientes con CPRC en situación de progresión de enfermedad tras TDA, el ketoconazol demostró una reducción de PSA > 50 % en el 27 % de los pacientes, comparado con el 11 % de reducción que se objetivó al suspender la TDA ($p = 0,0002$); no obstante, no se demostró aumento de la SG. Por otro lado, el ketoconazol redujo los niveles de andrógenos solo temporalmente, ya que

estos niveles disminuyen en el momento de la progresión de enfermedad, lo que finalmente desemboca en la resistencia al tratamiento (69).

El acetato de abiraterona es un inhibidor más selectivo y potente de la actividad de la 17- α -hidroxilasa y la C17,20-liasa que en el estudio fase III COU-AA-301 con 1195 pacientes demostró un aumento de supervivencia de 14,8 meses en el brazo de tratamiento *versus* 10,9 en el brazo que recibió placebo (HR 0,65; $p < 0,001$) (70).

En un estudio similar, el COU-AA-302, en pacientes naïve, el tratamiento con acetato de abiraterona aumentaba la SLP comparado con placebo (16,5 meses *versus* 8,3 meses; HR 0,53; $p < 0,001$), hasta el punto que estos resultados obligaron a desenmascarar el doble ciego en el análisis interino de los datos. El tratamiento fue bien tolerado y solo presentó un incremento leve de los efectos adversos relacionados con el exceso de mineralocorticoides (55 % *versus* 43 %), los efectos secundarios más frecuentes fueron la retención hídrica y la hipocaliemia grado 1 o 2. Un hecho destacable es que en ambos estudios los pacientes ≥ 65 años y los ≥ 75 años parecían ganar un beneficio similar en la rama de la abiraterona en comparación con la rama placebo (71).

En España, con fecha de mayo de 2020, la AEMPS introdujo la indicación de tratamiento con abiraterona junto a prednisona o prednisolona en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con TDA en hombres adultos. Abiraterona con prednisona o prednisolona también está autorizado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de TDA en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada y en el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. Esta indicación se basa en dos estudios. Por un lado, el ensayo LATITUDE, que comparó abiraterona 1000 mg + 5 mg de prednisona + TDA frente a doble placebo + TDA en pacientes con cáncer de próstata metastásico recién diagnosticado. La mediana de edad fue de 68 años (rango 33-92) con un 41 % de pacientes ≥ 70 años y un 20 % ≥ 75 años. Los objetivos coprimarios, que se cumplieron, fueron la SG y SLP radiológica (SLPr). El HR para la SG fue de 0,62 (intervalo de confianza [IC] del 95 % = 0,51 a 0,76; $p < 0,001$), a favor de la abiraterona. La mediana de SG fue de 30,4 meses con placebo y no se alcanzó en el brazo de abiraterona. La tendencia a una mejor SG se observó en todos los grupos de edad: < 65 años (HR: 0,62); ≥ 65 años (HR: 0,64) y ≥ 75 años (HR: 0,82). El ensayo no tenía el poder estadístico suficiente para determinar si el beneficio variaba según la edad. Tampoco los efectos secundarios se desglosaron por edades (72).

Por otro lado se publicaron los datos de la rama de abiraterona del ensayo Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) (73). Este ensayo tuvo una población más heterogénea que el ensayo LATITUDE porque incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico o N+ recién diagnosticados, pacientes con enfermedad de alto riesgo localmente avanzada recién diagnosticada (con al menos 2 de los siguientes factores: T3/T4, PSA \geq 40 ng/mL, puntuación de Gleason \geq 8) y pacientes con recaída tras tratamiento local (M+, N+, PSA \geq 20 ng/mL o PSA \geq 4 ng/mL y tiempo de duplicación de PSA $<$ 6 meses). El 49 % de los pacientes tenían enfermedad metastásica al diagnóstico. La mediana de edad fue de 67 años (rango 39-85 años). Más del 37 % de los pacientes tenían una edad \geq 70 años. La tasa de toxicidad de grado 3-5 con abiraterona fue similar en pacientes $<$ 70 años frente a \geq 70 años (46 % frente a 48 %).

QUIMIOTERAPIA EN EL PACIENTE ANCIANO

En general, el uso de quimioterapia en el paciente anciano con enfermedad avanzada es menor en comparación con la población joven. En un estudio que valoraba la prescripción de tratamiento en pacientes ancianos con cáncer de próstata avanzado encontró que en general había una menor prescripción de quimioterapia en esta población, incluso en pacientes ancianos *fit*. Tanto a los oncólogos como a los urólogos les preocupaba la toxicidad de la quimioterapia, la percepción de ausencia de beneficio, el efecto negativo sobre la calidad de vida y el rechazo por parte del paciente (74).

De hecho, el mayor factor que contribuye a la infrautilización de la quimioterapia en la población anciana es el temor a la toxicidad debida a los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes quimioterápicos que aparecen con la edad. Pero cabe destacar que en un análisis global de dos ensayos fase II con CPRC metastásico que recibían docetaxel semanal se mostraba una incidencia similar de efectos adversos grado 3 y 4 en pacientes mayores de 70 años, comparándolos con población más joven (75).

En el estudio fase III randomizado TAX 327, 1006 pacientes con CPRC en tratamiento con prednisona dos veces día se randomizaron a recibir docetaxel semanal o cada 3 semanas *vs.* mitoxantrone cada 3 semanas. El docetaxel-prednisona administrado cada 3 semanas demostró mejoría en la paliación del dolor, una mayor respuesta en el PSA y una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia global en comparación con el mitoxantrone prednisona (76). En un análisis posterior de supervivencia llevado a cabo en marzo de 2017 tras 867 muertes, se demostraron beneficios similares en pacientes, con un HR para menores o mayores de 68 años 0,81

con docetaxel cada 3 semanas frente a un HR de 0,77 en comparación con mitoxantrone. Se encontró un beneficio similar para pacientes más ancianos ($>$ 75 años; HR = 0,80) (77). En este estudio también se vio que los pacientes mayores de 75 años tenían una incidencia similar de efectos adversos grado 3-4 comparada con la incidencia en menores de 74 años.

El efecto de la edad ($>$ o $<$ 70 años) en la seguridad y eficacia del tratamiento semanal con docetaxel fue analizado también en un análisis combinado de dos ensayos fase II de pacientes con CPRC. Independientemente del hecho de que la cohorte de pacientes mayores de 70 años tenían un riesgo mayor de presentar cifras más bajas de hemoglobina, el descenso del PSA, la respuesta en la enfermedad medible, el tiempo a la progresión y la supervivencia no se vieron afectadas por la edad en los diferentes análisis (uni y multivariantes). Estos hallazgos eran consistentes con estudios previos que mostraban que el docetaxel es bien tolerado y efectivo en la población anciana con CPRC.

Una actualización reciente de los datos del EC CHARTED trial (78) confirma la mejoría en la SG al añadir docetaxel a la TDA en el cáncer de próstata metastásico con una mediana de SG 57,6 meses frente a 47,2 meses para la TDA sola (HR = 0,72; 95 % CI, 0,59 a 0,89; $p = 0,0018$). Estos datos son consonantes con los obtenidos en EC similares, como el GETUG-15 (79). El mayor beneficio en términos de SG lo fue para los pacientes con "volumen de enfermedad alto" (\geq 4 metástasis óseas, con al menos una más allá de la columna o la pelvis y/o metástasis viscerales). El beneficio de añadir docetaxel se observó en pacientes tanto menores como mayores de 70 años (80).

Cabe destacar, como dicen Boyle y cols. en su actualización de las recomendaciones de la SIOG, las preguntas que se quedan sin respuesta: ¿todos los pacientes con cáncer de próstata sensible a castración deben recibir abiraterona o docetaxel? ¿Es uno mejor que el otro? Si es así, ¿cómo deberíamos elegir entre ellos o deberían combinarse? ¿Qué tratamiento debe administrarse en la progresión? (81).

En el ensayo STAMPEDE, los pacientes incluidos en los brazos de docetaxel y abiraterona se reclutaron simultáneamente durante un periodo de 17 meses. En total se reclutaron 566 pacientes (82).

La comparación entre los dos brazos no mostró diferencias estadísticamente significativas en SG. Sin embargo, el metaanálisis de Wallis que compara los tratamientos para el cáncer de próstata metastásico sensible a castración sugiere que la abiraterona tiene la mayor probabilidad de ser el tratamiento más efectivo tanto en la SG (probabilidad del 89 al 94 %) como en la supervivencia específica del cáncer de próstata (probabilidad del 100 %) (83).

Es difícil determinar si esto es también cierto para pacientes ancianos porque solo el 29 % de los pacien-

tes tenían más de 70 años. Otras preguntas relevantes para la edad se refieren a los efectos adversos específicos asociados con la adición de docetaxel o abiraterona en pacientes con comorbilidades puesto que, aunque los pacientes de los ensayos con abiraterona eran generalmente mayores que los de los ensayos con docetaxel (mediana de edad 68 frente a 64 años), todos eran pacientes sin comorbilidades asociadas.

Cabazitaxel es un taxano semisintético que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con CPRC que progresan a tratamiento con docetaxel (84). Con respecto a su uso en primera línea, el ensayo FIRSTANA demostró que no era mejor que docetaxel (85), aunque cabe destacar que, aunque la SG no fue diferente, la toxicidad fue menor que para el docetaxel cuando se utilizó a una dosis de 20 mg/m²/ciclo frente a 25 mg/m². Por otra parte, Heidenreich y cols. publicaron datos sobre el uso de cabazitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes *naïve* en comparación con docetaxel y entre pacientes de edad avanzada mayores de 75 años, que demostraban claramente que tanto el docetaxel como el cabazitaxel son bien tolerados y eficaces en pacientes ancianos con CRPC (86).

En el tratamiento de segunda línea, el ensayo fase III de no inferioridad (PROSELICA) comparó cabazitaxel 25 mg/m² (dosis estándar) con una dosis reducida (20 mg/m²) (87). La dosis de 20 mg de cabazitaxel se demostró que no fue inferior en SG en el análisis por intención de tratar (objetivo principal). La mediana de edad de los pacientes fue de 68 años, aunque los resultados no difirieron según la edad. Los efectos adversos de grado ≥ 3 fueron menos frecuentes con cabazitaxel 20 mg/m² (39,7 % frente a 54,5 %), con lo que esta dosis reducida se considera adecuada en tratamientos de segunda línea, especialmente en pacientes mayores.

Para los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración, se han publicado dos estudios de esquemas modificados de cabazitaxel. El Grupo Español de Tumores Genitourinarios (SOGUG) (88) publicó un ensayo de fase II de cabazitaxel semanal 10 mg/m² en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 5 semanas en 70 pacientes no *fit* para tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años. El 71 % de los pacientes tenía un PS2, el 13 % había presentado un cuadro de neutropenia febril y el 19 % había recibido una RT extensa (irradiándose > 25 % de la médula). La mediana de SG fue de 12,6 meses (IC del 95 %: 8,2-17,1 %). Las toxicidades más frecuentes fueron astenia (40 %), diarrea (37 %), anorexia (30 %), náuseas (27 %) y neuropatía periférica (18 %). Por su parte, Clement-Zhao y cols. (89) publicaron datos sobre un régimen de cabazitaxel de 16 mg/m² cada 2 semanas administrado con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). En su estudio piloto en 43 pacientes, la mediana de edad fue de 70 años y el

27 % tenía ECOG 2. El 35 % de los pacientes presentaron una toxicidad grado 3 o mayor (el 4,7 % presentaron neutropenia febril), mientras que en un 14 % de los casos se interrumpió el tratamiento debido a la toxicidad. La mediana de SG fue de 15,2 meses (IC del 95 %: 9,9-19,1).

Un estudio que evaluó la tolerabilidad del cabazitaxel en pacientes mayores (> 70 años, $n = 325$; < 70 años, $n = 421$) mostró que los efectos adversos relacionados con el tratamiento eran similares en los dos grupos y eran manejables en los ancianos con CRPC metastásico. Los pacientes de edad avanzada (> 70 años) tuvieron tasas similares de toxicidad en comparación con los pacientes < 70 años, incluido el retraso en el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el cabazitaxel (10,6 % frente a 14,7 % para la edad < 70), reducciones de dosis (16 % frente a 18,5 %) y neutropenia febril (5,5 % frente a 5,2 %). Se evaluó también la correlación entre las comorbilidades y la toxicidad en los pacientes mayores de 65 años que fueron tratados con cabazitaxel después de docetaxel. La existencia de comorbilidades no interfirió con la toxicidad del cabazitaxel, con lo que se demostró su seguridad y eficacia en ancianos con enfermedad resistente a la terapia anterior con docetaxel.

Así pues, se confirma que el uso de la quimioterapia en pacientes ancianos con CPRC se debe dirigir por la valoración de la situación funcional, de la existencia de comorbilidades y, en definitiva, de una adecuada valoración geriátrica, más que por criterios de discriminación exclusivamente basados en la edad cronológica.

INMUNOTERAPIA

El desarrollo de la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer es particularmente atractivo debido, entre otras cosas, a su perfil relativamente bajo de toxicidad. En el caso concreto del cáncer de próstata, los avances en la inmunología llevaron al desarrollo de sipuleucel-T, una vacuna de células dendríticas que fue la primera inmunoterapia para el tratamiento de CPRC y la primera vacuna aprobada por la FDA para el tratamiento del cáncer (90).

La terapia de sipuleucel-T implica la sensibilización *ex vivo* de las células presentadoras de antígeno (CPA), concretamente del antígeno quimérico PA2024, una proteína de fusión que combina la fosfatasa ácida prostática asociada al tumor con un factor estimulante de colonia inmunoadyuvante del sistema monocito-macrófago (GM-CSF).

Estas CPA activadas se administran al paciente y estimulan una respuesta de células T contra la fosfatasa ácida prostática expresada en las células tumorales prostáticas. En un ensayo aleatorizado multicéntrico,

512 pacientes con CPRC metastásico y enfermedad mínimamente sintomática o asintomática fueron tratados con sipuleucel-T vs. placebo. El tratamiento con sipuleucel-T fue bien tolerado y se relacionó con una mejoría de 4,1 meses en la supervivencia global comparada con el grupo placebo. No obstante, no hubo respuesta en el PSA (definida como reducción en el PSA \geq 30 % o retraso en la progresión del PSA) ni respuesta radiológica en el grupo del tratamiento comparado con el grupo del placebo (91).

Cabe destacar que la separación de las curvas de supervivencia entre el sipuleucel-T y los brazos de control a los 6 meses del inicio del tratamiento se observó en este y otros ensayos similares de fase III. Esto sugiere un posible efecto clínico retardado para esta inmunoterapia, lo cual es concordante con los hallazgos de otros estudios realizados con inmunoterapia en el tratamiento de otros tumores (92).

Significativamente, a pesar de las reticencias respecto a la respuesta inmunitaria de los pacientes ancianos, el análisis por subgrupos demostró que los pacientes mayores de 72 años presentaban una mejoría de la supervivencia global con sipuleucel-T, mientras que el beneficio entre los pacientes menores de 72 años fue menos claro. El tratamiento con sipuleucel-T es muy bien tolerado y los efectos secundarios de grado \geq 3 son raros en comparación con el placebo. Se ha completado un estudio de vigilancia posterior a la comercialización para evaluar cualquier aumento del riesgo de eventos cerebrovasculares y otros efectos adversos con esta terapia. La inmunoterapia con sipuleucel-T y otras vacunas en desarrollo ofrece una modalidad terapéutica única que es notablemente bien tolerada y tiene un potencial de respuesta duradera sin interferir con la administración de terapias posteriores, y quizá esto sea lo más destacable y atractivo de este tratamiento (93). No obstante, como punto en contra, cabe destacar que la aparición de progresión de enfermedad antes de que se vea claramente la respuesta antitumoral al tratamiento deja a la inmunoterapia en cáncer de próstata metastásico sin una medida objetiva de respuesta, a pesar de la mejoría en la supervivencia observada en los ensayos clínicos (94).

En relación con otros fármacos como el ipilimumab, los dos ensayos que se llevaron a cabo tanto en monoterapia como en combinación con RT sobre metástasis óseas en pacientes previamente tratados con docetaxel, no alcanzaron el criterio de valoración principal de SG, aunque la SLP mejoró (95,96).

Se están realizando varios ensayos con ligando antiPD-1 (PD-L1)/(PD-1) en monoterapia o en combinación con anticuerpos anti CTLA-4, nuevos agentes hormonales o terapias como los inhibidores de PARP. Dos ensayos fase II informaron de actividad con agentes antiPD-L1 en hombres tratados previamente con enzalutamida, probablemente debido a la expresión de PD-L1 inducida por la terapia con enzalutamida (97).

El ensayo fase II con pembrolizumab en monoterapia obtuvo tasas de respuesta objetiva (TRO) bajas (6 %) y una tasa de control de la enfermedad del 22 % en pacientes con metástasis predominantemente óseas (98).

En general, la experiencia del uso de inmunoterapia en pacientes ancianos con tumores urológicos (99) sugiere que los beneficios en los pacientes mayores son similares a los de los pacientes más jóvenes y, aunque hay poca evidencia disponible, parece que la toxicidad no es mayor. Se necesitan ensayos realizados específicamente en pacientes mayores.

RADIO-223

Las metástasis óseas son una causa importante de morbilidad en cáncer de próstata y afectan a más del 90 % de los pacientes con enfermedad avanzada. Generan dolor, fracturas patológicas, compresión medular y disminución de la movilidad (100). Administrado a pacientes con cáncer de próstata metastásico, el radio-223 ha demostrado una buena tolerancia, salvo por aparición de diarrea y trombocitopenia (grado 2) y se asocia a un aumento de la supervivencia (14,0 meses vs. 11,2 meses; HR 0,7, $p = 0,002$) con mejoría de otros objetivos secundarios como son el tiempo al primer evento esquelético-relacionado sintomático, el tiempo a la progresión del PSA y tiempo de aumento de la fosfatasa alcalina (101).

El radio-223 fue aprobado por la FDA en mayo del año 2013 y se convirtió en el quinto agente en ser aprobado por la FDA desde abril del año 2010 para el tratamiento del CPRC, que había demostrado una mejoría en la supervivencia.

Los radiofármacos son generalmente menos tóxicos que la quimioterapia y pueden ser especialmente interesantes en el tratamiento de los pacientes anciano (102), aunque los resultados preliminares de los ensayos combinados han mostrado una toxicidad inesperada (tasas elevadas de fracturas en combinación con abiraterona/prednisolona), por lo que la EMA recomendó restringir su uso a pacientes que hayan recibido al menos dos tratamientos previos para metástasis óseas o que no puedan recibir otros tratamientos; asimismo descartó la utilización conjunta de ra-223 con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona. Como recomendación general, el ra-223 no debe usarse con otras terapias sistémicas contra el cáncer, excepto TDA (103).

FUTUROS FÁRMACOS

Los inhibidores de PARP han mostrado resultados contrarios: olaparib mostró eficacia en pacientes muy pretratados, principalmente en aquellos con alteraciones de reparación del ADN (104), pero la combinación

de veliparib (un inhibidor de PARP menos potente) con abiraterona no se demostró mejor que la abiraterona sola (105).

En un ensayo de fase II, olaparib en combinación con abiraterona mejoró la SLP radiológica en comparación con placebo en combinación con abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración metastásicos (106) (13,8 frente a 8,2 meses; HR = 0,65, IC del 95 %: 0,44-0,97). La toxicidad grado 3, especialmente cardiovascular, fue mayor en el grupo de combinación (53 % frente a 28 %).

CONCLUSIONES

1. El tratamiento del cáncer de próstata en hombres mayores requiere una evaluación cuidadosa de múltiples factores, incluidas las comorbilidades, la dependencia, las actividades de la vida diaria y el estado nutricional, que en última instancia son más importantes que la edad cronológica. Esto permitirá clasificar a los pacientes como aptos, vulnerables o frágiles.
2. Para los hombres con cáncer de próstata localizado, la elección del tratamiento dependerá de la evaluación del estado general del paciente, su esperanza de vida estimada y la estratificación del riesgo de su tumor primario.
3. En general, para los pacientes mayores sin otras comorbilidades podremos utilizar las mismas opciones terapéuticas potencialmente curativas que tenemos para los pacientes más jóvenes, incluida la prostatectomía radical, la radioterapia (RTE y/o braquiterapia) y la vigilancia activa.
4. Los pacientes vulnerables con un problema reversible que tienen cáncer de próstata localizado de alto riesgo generalmente deben recibir el mismo tratamiento definitivo que los pacientes más jóvenes, lo que incluye, además, un adecuado manejo o control de sus otros problemas clínicos.
5. Para los pacientes vulnerables con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo/intermedio, se podrá optar por la vigilancia activa o el *watch & wait*.
6. Los ancianos frágiles con comorbilidad importante generalmente serán candidatos a tratamiento sintomático/paliativo sin tratamiento radical.
7. Se recomienda la derivación temprana a cuidados paliativos para los hombres mayores con cáncer de próstata, particularmente en el contexto de una enfermedad avanzada resistente a la castración.
8. Los pacientes con cáncer de próstata avanzado se tratarán inicialmente con TDA, y se tendrán en cuenta sus complicaciones y el posible empeoramiento con las comorbilidades subyacentes. La adición de 6 ciclos de docetaxel o abiraterona a la TDA como tratamiento de primera línea se tendrá en cuenta en varones mayores con tumores metastásicos de alto volumen recientemente diagnosticado, sensible a la castración.
9. Dada la incertidumbre del beneficio al considerar los riesgos de mortalidad en estos pacientes, se recomienda realizar previamente una evaluación geriátrica integral en estos individuos (o al menos un primer screening con el cuestionario G8, con derivación para realización de VGI en aquellos pacientes con una puntuación ≤ 14).
10. Para pacientes con cáncer de próstata metastásico al diagnóstico, con baja carga de metástasis óseas (definida como metástasis óseas en un número ≤ 4 localizadas en cuerpos vertebrales o pelvis) y sin metástasis viscerales, es razonable administrar RT junto con terapia sistémica, en lugar de terapia sistémica sola.
11. Para pacientes con un aumento de PSA después de la TDA que tienen un tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses, un valor de PSA > 2 ng/ml y sin evidencia de enfermedad metastásica o ganglionar, plantearemos tratamiento con apalutamida, enzalutamida o darolutamida.
12. Finalmente, los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración podrán ser tratados con las mismas estrategias que los pacientes más jóvenes, incluidos los taxanos (docetaxel, cabazitaxel), abiraterona, enzalutamida, apalutamida, radio-223 y sipuleucel-T. La elección y secuencia de la terapia deberá tener en cuenta el estado general del paciente. La abiraterona y la enzalutamida serán opciones adecuadas para los hombres mayores que no son candidatos para la quimioterapia citotóxica.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Amparo Iraola Lliso
Servicio de Oncología Médica
Instituto Valenciano de Oncología
Carrer del Professor Beltrán Báguaena, 8
46009 Valencia
e-mail: amparoiraola@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2018;144(8):1941-53.

3. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2018. Estimated Cancer Incidence: age-specific tables. Available from: <https://www.uicc.org/news/global-cancer-data-globocan-2018>
4. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: prostate cancer. 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
5. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2020;22(4):457-67. DOI: 10.1007/s12094-019-02167-y
6. Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.
7. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations dagger. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26:288-300.
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):618-29.
9. Borson S, Scanlan JM, Chen P, et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1451-4.
10. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology summary. *J Oncol Pract* 2018;14:442-6.
11. University Of California. ePrognosis. Available from: <https://eprognosis.ucsf.edu/>
12. Walz J, Gallina A, Perrotte P, et al. Clinicians are poor raters of life-expectancy before radical prostatectomy or definitive radiotherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2007;100:1254-8.
13. Leung KM, Hopman WM, Kawakami J. Challenging the 10-year rule: the accuracy of patient life expectancy predictions by physicians in relation to prostate cancer management. *Can Urol Assoc J* 2012;6:367-73.
14. Chow E, Davis L, Panzarella T, et al. Accuracy of survival prediction by palliative radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:870-3.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognosis comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
16. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3576-81.
17. Cowen ME, Halasyamani LK, Kattan MW. Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:99-103.
18. Mohile SG, Lachs M, Dale W. Management of prostate cancer in the older man. *Semin Oncol* 2008;35:597-617.
19. Jha GG, Anand V, Soubra A, et al. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(6):354-64.
20. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-74.
21. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):805-11.
22. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a U.S. population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med* 2013;158:709.
23. Skolarus TA, Caram ME, Chapman CH, et al. Castration remains despite decreasing definitive treatment of localized prostate cancer in the elderly: A case for de-implementation. *Cancer* 2018;124:3971-4.
24. Yang DD, Mahal BA, Muralidhar V, et al. Receipt of definitive therapy in elderly patients with unfavorable-risk prostate cancer. *Cancer* 2017;123:4832-40.
25. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. Effectiveness of primary androgen- deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1324-30.
26. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18.
27. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74.
28. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27:286-94.
29. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46.
30. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
31. Sun L, Caire AA, Robertson CN, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009; 182:2242-8.
32. Magheli A, Rais-Bahrami S, Humphreys EB, et al. Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1933-7.
33. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, et al. Impact of patient age at treatment on outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:952-7.
34. Malaeb BS, Rashid HH, Lotan Y, et al. Prostate cancer disease-free survival after radical retropubic prostatectomy in patients older than 70 years compared to younger cohorts. *Urol Oncol* 2007;25:291-7.
35. Pierorazio PM, Humphreys E, Walsh PC, et al. Radical prostatectomy in older men: survival outcomes in septuagenarians and octogenarians. *BJU Int* 2010;106:791-5.
36. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Poor overall survival in septa- and octogenarian patients after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study of 6183 men. *Eur Urol* 2008;54:107-16.
37. Hoffman RM, Barry MJ, Stanford JL, et al. Health outcomes in older men with localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Am J Med* 2006;119:418-25.
38. Mohamad BA, Marszalek M, Brössner C, et al. Radical prostatectomy in Austria: a nationwide analysis of 16,524 cases. *Eur Urol* 2007;51:684-8.
39. Hu JC, Elkin EP, Pasta DJ, et al. Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *J Urol* 2004;171:703-7.
40. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. Advanced age at diagnosis is an independent predictor of time to death from prostate carcinoma for patients undergoing external beam radiation therapy for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97:56-62.
41. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
42. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2015;314:1291-3.
43. Hoffman KE, Chen MH, Moran BJ, et al. Prostate cancer-specific mortality and the extent of therapy in healthy elderly men with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2010;116:2590-5.
44. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
45. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.

46. Liu L, Glicksman AS, Coachman N, et al. Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:65-75.
47. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5298-304.
48. Scher HI, Morris MJ, Basch E, et al. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol* 2011;29:3695-704.
49. Gomella LG. Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? *Rev Urol* 2009;11:52-60.
50. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294:238-44.
51. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516-24.
52. Ketchandji M, Kuo YF, Shahinian VB, et al. Cause of death in older men after the diagnosis of prostate cancer. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:24-30.
53. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420-5.
54. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;54:816-23.
55. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-66.
56. Smith MR, Klotz L, van der Meulen E, et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. *J Urol* 2011;186:1835-42.
57. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
58. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:36-44.
59. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
60. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bonemetastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31:3800-6.
61. Sajid S, Mohile SG, Szmulewitz R, et al. Individualized decision-making for older men with prostate cancer: balancing cancer control with treatment consequences across the clinical spectrum. *Semin Oncol* 2011;38:309-25.
62. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-605.
63. Crook JM, Szumacher E, Malone S, et al. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999;53:530-4.
64. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
65. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25.
66. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, et al. Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl. 6):16.
67. 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.
68. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): results of phase III PREVAIL study. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl. 4).
69. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-33.
70. 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.
71. 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.
72. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:194-206.
73. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51.
74. Oh WK, Tully P, Kantoff PW, et al. Physician attitudes toward cytotoxic chemotherapy use in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97:2171-9.
75. Beer TM, Berry W, Wersinger EM, et al. Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years. *Clin Prostate Cancer* 2003;2:167-72.
76. 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.
77. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
78. 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;36:1080-7.
79. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-62.
80. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
81. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer* 2019;116:116-36.
82. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:1235-48.
83. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018;73:834-44.
84. 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;376:1147-54.

85. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35:3189-97.
86. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 6:1090-9.
87. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-206.
88. Climent MA, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. Weekly cabazitaxel plus prednisone is effective and less toxic for “unfit” metastatic castration-resistant prostate cancer: phase II Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) trial. *Eur J Cancer* 2017;87:30-7.
89. Clement-Zhao A, Auvray M, Aboudagga H, et al. Safety and efficacy of 2-weekly cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2018;121:203-8.
90. Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res* 2011;17:3520-6.
91. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
92. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3670-9.
93. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1099-105.
94. Cha E, Fong L. Immunotherapy for prostate cancer: biology and therapeutic approaches. *J Clin Oncol* 2011;29:3677-85.
95. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:40-7.
96. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-12.
97. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7:52810-7.
98. de Bono JS, Goh JCH, Ojamaa K, et al. KEYNOTE-199: pembrolizumab (pembro) for docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2018;36:5007.
99. Lalani AKA, Bosse D, McGregor BA, Choueiri TK. Immunotherapy in the elderly. *Eur Urol Focus* 2017;3:403-12.
100. Yong C, Onukwugha E, Mullins CD. Clinical and economic burden of bone metastasis and skeletal-related events in prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2014;3:274-83.
101. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23.
102. Prior JO, Gillessen S, Wirth M, et al. Radiopharmaceuticals in the elderly cancer patient: practical considerations, with a focus on prostate cancer therapy: a position paper from the International Society of Geriatric Oncology Task Force. *Eur J Cancer* 2017;77:127-39.
103. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(10):1663-70.
104. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697-708.
105. Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, et al. Targeting androgen receptor and DNA repair in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from NCI 9012. *J Clin Oncol* 2018;36:991-9.
106. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:975-86.