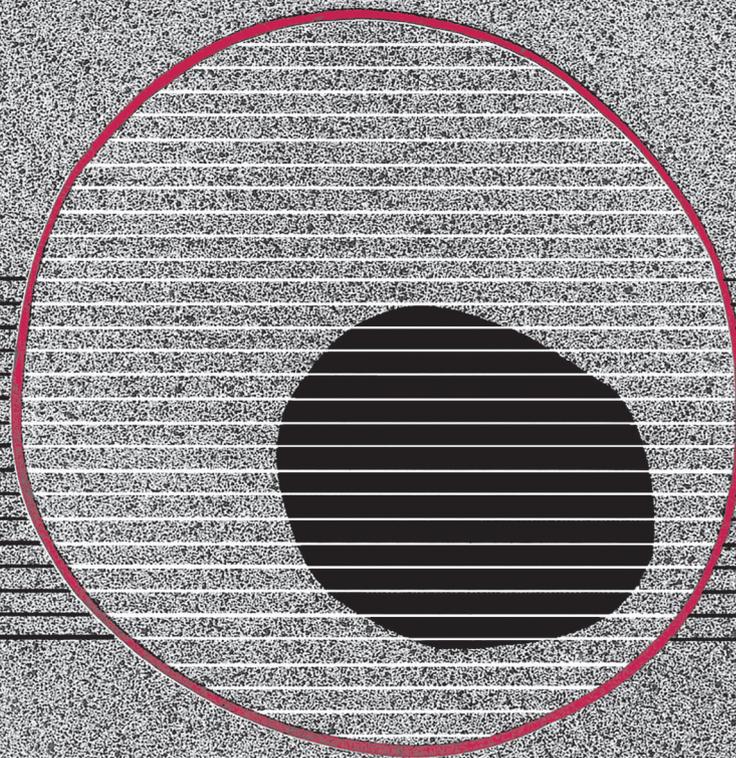


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE PRÓSTATA (I)

VOL. 30, NÚM. 1, 2016



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2016. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S. L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 30

NÚM. 1

PET y radionúclidos en cáncer de próstata M.N. Cabrera Martín, A. Ortega Candil, J.L. Carreras Delgado	1
Principios de la cirugía del cáncer de próstata L. García González, J.M. Duarte Ojeda, J. Romero Otero, B. García Gómez, R. Sopeña Sutil, A. Rodríguez Antolín	11
Quimioterapia adyuvante en cáncer de próstata de alto riesgo M. Ferrer, E. Gallardo	18
Principios de cáncer de próstata resistente a la castración R. Barrabino, F. Vázquez, J.M. Cozar	26
Prevención de las complicaciones de las metástasis óseas por cáncer de próstata J. Cassinello Espinosa, C. López Hervás, L. Chara Velarde, E. Caviedes Sánchez, V. Apala Zúñiga, E. Roberts Cervantes	35

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 30

No. 1

PET and radionuclides in prostate cancer M.N. Cabrera Martín, A. Ortega Candil, J.L. Carreras Delgado	1
Principles of prostate cancer surgery L. García González, J.M. Duarte Ojeda, J. Romero Otero, B. García Gómez, R. Sopeña Sutil, A. Rodríguez Antolín	11
Adjuvant chemotherapy in high risk prostate cancer M. Ferrer, E. Gallardo	18
Principles of castration resistant prostate cancer R. Barrabino, F. Vázquez, J.M. Cozar	26
Prevention of skeletal-related events in metastatic prostate cancer J. Cassinello Espinosa, C. López Hervas, L. Chara Velarde, E. Caviedes Sánchez, V. Apala Zúñiga, E. Roberts Cervantes	35

PET y radionúclidos en cáncer de próstata

M.N. CABRERA MARTÍN, A. ORTEGA CANDIL, J.L. CARRERAS DELGADO

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. Departamento de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

Se dispone en la actualidad de múltiples radiotrazadores PET con utilidad en la estadificación en el cáncer de próstata, pero no todos están disponibles para uso clínico. La PET-TC con colina resulta útil en la estadificación ganglionar en pacientes de alto riesgo y en la detección de recidivas bioquímicas en pacientes con elevación del PSA y estudio de extensión con TC y gammagrafía ósea negativo. Otros radiofármacos, como el ^{68}Ga -PSMA, han demostrado resultados prometedores, incluso con cifras muy bajas de PSA, pero no está disponible aún para uso clínico. La PET-TC ^{18}F -FDG resulta útil en la evaluación de tumores poco diferenciados y permite evaluar la respuesta al tratamiento hormonal o quimioterápico en pacientes con enfermedad metastásica de cáncer de próstata. Además hay radiofármacos de uso terapéutico, como el radio-223, que está mostrando una gran efectividad para paliar el dolor en pacientes con metástasis óseas resistentes a la castración.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Radioisótopos. PET-TC. Estadificación. Recidiva bioquímica. Tratamiento del dolor óseo metastásico.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es un tumor con un comportamiento biológico variable, que puede presentarse como tumores intraprostáticos indolentes, clínicamente silentes, como tumores locales con afectación ganglionar regional y en ocasiones pueden ser neoplasias agresivas, con rápida diseminación ósea metastásica (1). Aunque el cáncer de próstata localizado puede curarse con cirugía, entre un 27-53% de los varones presentan una recidiva bioquímica, con elevación del antígeno prostático específico (PSA), hasta 10 años después de la prostatectomía

ABSTRACT

Currently there are multiple PET radiotracers capable to stage prostate cancer, but not all of them are available for clinical use. PET-CT choline is useful in lymph node staging in high risk patients and in detection of biochemical recurrence in patients with elevated PSA levels, with negative extension study (CT and bone scintigraphy). Other radiopharmaceuticals such as ^{68}Ga -PSMA have shown promising results, even with very low PSA levels, but are not yet available for clinical use. ^{18}F -FDG PET-CT is useful in assessing poorly differentiated tumours and allows response evaluation to hormonal or chemotherapy treatment in patients with metastatic prostate cancer. In addition, there are radiopharmaceuticals for therapeutic use, such as radio-223, which is showing great effectiveness to alleviate pain in patients with castration resistant bone metastases.

KEY WORDS: Prostate cancer. Radioisotopes. PET-CT. Staging. Biochemical relapse. Metastatic bone pain treatment.

radical y entre un 16 y un 35% de los pacientes reciben una segunda línea de tratamiento en los cinco primeros años desde la cirugía. Tras la prostatectomía, el PSA debe descender a niveles indetectables en 3-4 semanas. Dado que las recidivas del cáncer de próstata suelen ser asintomáticas, la detección de las mismas se basa casi exclusivamente en la detección de un incremento del PSA. Se puede considerar un PSA de 0,2 ng/ml como nivel de corte para el diagnóstico de recidiva. En un 50% de los casos de recidiva, se trata de enfermedad local y en la otra mitad, corresponden a metástasis a distancia, con o sin enfermedad local. El tratamiento y el pronóstico de

la enfermedad local y diseminada son diferentes, por ello es fundamental esta diferenciación (2). La sensibilidad de la ecografía transrectal para la detección de recidiva local de cáncer de próstata varía entre el 25-54% y la de la tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso es del 36%. Los resultados de la Resonancia Magnética (RM) endorrectal parecen prometedores, pero hay que tener en cuenta que la interpretación después de tratamiento radioterápico es complicada, aunque se puede incrementar la especificidad con la espectroscopia. En la detección de recidiva ganglionar, la sensibilidad de la TC y la RM oscila entre el 30 y el 80% (3).

La tomografía por emisión de positrones (PET), es una técnica de imagen que utiliza radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones, para visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro: ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , aunque el corto periodo de semidesintegración de los tres primeros, de 2, 10 y 20 minutos respectivamente, hace que el más empleado sea el ^{18}F , cuyo periodo de semidesintegración de 110 minutos, permite que sea transportado desde ciclotrones lejanos al equipo (4).

A la hora de valorar el papel de la PET en el cáncer de próstata, es importante analizar los diferentes radio-trazadores emisores de positrones disponibles. Un radio-trazador PET ideal sería aquel que permitiera identificar tanto el tumor primario como las metástasis a distancia, que mostrase adecuado contraste entre el tumor y el tejido no tumoral, se pudiera producir con una síntesis radiofarmacéutica simple y rápida y pudiera ser marcado con un emisor de positrones con características de desintegración favorables y un periodo de semidesintegración de suficiente duración que permitiese su distribución comercial. Desafortunadamente en la actualidad no existe ningún trazador PET que cumpla todas estas características (5). A continuación se presentan los radiofármacos PET que se están utilizando en la clínica y en investigación en la estadificación del cáncer de próstata: ^{18}F -FDG, ^{11}C -colina, ^{18}F -colina, ^{11}C -acetato, ^{18}F -acetato, ^{18}F -testosterona, ^{18}F -fluoruro, y ^{11}C -metionina, el antígeno de membrana específico prostático (PSMA), el ácido anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorociclobutano-1-carboxílico (FACBC) y la bombesina/péptido liberador de gastrina.

Por otra parte, disponemos en la actualidad de radionúclidos para el tratamiento de los pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata, resistentes a la castración, como el estroncio-89 y samario-153 (emisión β) y radio-223 (emisión α).

RADIOFÁRMACOS PARA EL DIAGNÓSTICO

^{18}F -FDG

La acumulación de ^{18}F -FDG en los tumores malignos se basa en el incremento del metabolismo de la glucosa

y el aumento del número de proteínas transportadoras de glucosa en las membranas de las células malignas. Este proceso se ha demostrado *in vitro* en cultivos de células de cáncer de próstata, donde se ha observado que existe correlación entre la captación de ^{18}F -FDG y la malignidad del tumor primario medido por el Gleason y los niveles de PSA; sin embargo, a pesar de estos resultados prometedores, la aplicación clínica de la PET con ^{18}F -FDG ha mostrado una eficacia limitada, tanto en la detección del tumor prostático como en la detección de metástasis (5-7).

La escasa sensibilidad de la PET ^{18}F -FDG en el cáncer de próstata se debe a varios factores, entre los que habría que destacar la escasa avidéz del cáncer de próstata por la ^{18}F -FDG en comparación con otros tumores, que se ha atribuido a que estos tumores presentan un metabolismo más lento y menor expresión de las proteínas transportadoras de glucosa; por otra parte, la excreción de la ^{18}F -FDG se realiza por vía urinaria, apreciándose actividad en uréteres y en vejiga, que puede enmascarar la presencia de enfermedad ganglionar o alteraciones en la próstata y en tejidos próximos (p. ej., vesículas seminales) (8). No obstante, la aplicación de protocolos específicos (imágenes tardías, diuresis forzada), puede facilitar la valoración de lesiones pélvicas al reducir la concentración de la ^{18}F -FDG en la orina, mejorando el rendimiento diagnóstico de la PET en esta indicación. La PET ^{18}F -FDG no resulta de gran utilidad en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, ya que no permite diferenciarlo de la enfermedad prostática benigna y que tiene dificultad para detectar afectación ganglionar pélvica. Por otra parte, la PET ^{18}F -FDG muestra una baja sensibilidad (65%) en la detección de metástasis óseas, inferior a la de la gammagrafía ósea (9,10).

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, la captación de ^{18}F -FDG parece mostrar buena correlación con el grado de diferenciación del tumor, presentando escasa captación en los tumores bien diferenciados y elevada captación en los tumores agresivos poco diferenciados; por tanto, los pacientes con enfermedad avanzada pueden ser evaluados con PET-TC ^{18}F -FDG para la detección de enfermedad metastásica ósea y visceral.

Esta técnica resulta también de gran utilidad en la evaluación de respuesta al tratamiento hormonal o quimioterápico en pacientes con enfermedad metastásica de cáncer de próstata (11) (Fig. 1).

^{11}C -COLINA

La colina es una amina cuaternaria involucrada en una gran variedad de procesos y sistemas del organismo. Suele acumularse en algunos tumores debido a disregulación de la enzima colina quinasa, que provoca aumento de la incorporación y atrapamiento de colina en la membrana de las células tumorales en forma de fosfatidilcolina,

un fosfolípido necesario para la síntesis de la membrana celular (12).

Las células del cáncer de próstata tienen una actividad incrementada de la colina quinasa (13) y niveles elevados de fosforilcolina. La fosforilcolina es atrapada en el interior de las células y transformada en fosfatidilcolina. La colina intracelular se metaboliza rápidamente a fosforilcolina; asimismo puede acetilarse para formar acetilcolina u oxidarse y formar betaína (sobre todo en hígado y riñones). La fosforilación es catalizada por la enzima colina quinasa. Una vez fosforilada, la molécula de fosforilcolina es atrapada en el interior de la célula. Varios estudios han revelado un incremento de la captación de colina así como un incremento de la actividad de la colina quinasa y niveles elevados de fosforilquinasa en las células tumorales (8). Basándose en estas observaciones, Hara y cols. introdujeron en 1997 el uso de la ^{11}C -colina para el estudio de enfermedad tumoral, incluido el carcinoma prostático (14-17).

Su mecanismo de captación está relacionado con la biosíntesis de fosfolípidos, que son un componente esencial de las membranas celulares. Puesto que la carcinogénesis se caracteriza por una mayor proliferación celular, en los tejidos tumorales existirá una elevada concentración de fosfolípidos y en consecuencia, habrá mayor captación de ^{11}C -colina. En el cáncer de próstata se ha demostrado que es claramente superior a la ^{18}F -FDG, tanto en la valoración del tumor primario como en la detección de recidiva local o metastásica (18).

La captación de ^{11}C -colina puede afectarse por la quimioterapia y el tratamiento antiandrogénico como muestra el trabajo publicado por Müller y cols. (19).

El aclaramiento sanguíneo es muy rápido y la principal cantidad del trazador permanece atrapada en el interior de las células, lo que permite adquirir imágenes a los 3-5 minutos de la inyección y proporciona imágenes de buena calidad. Fisiológicamente tiene una captación más intensa en hígado y páncreas, moderada/alta en bazo y glándulas salivares y lacrimales y menos intensa en médula ósea e intestino, con gran variabilidad entre los pacientes. A nivel cerebral la captación es excepcional excepto en plexos coroideos y glándula pituitaria.

La utilidad de la PET con ^{11}C -colina en el cáncer de próstata se ha demostrado en múltiples estudios publicados hasta el momento, principalmente en la detección de recidivas (5); sin embargo, el papel de la PET con ^{11}C -colina en la valoración del tumor primario intraprostático no está claro, y son necesarios nuevos estudios debido a que los trabajos publicados hasta el momento, presentan resultados discordantes (20).

La principal desventaja de la ^{11}C -colina es su periodo de semidesintegración corto (20 minutos), por lo que se requiere la presencia de un ciclotrón cercano que permita realizar estos estudios.

^{18}F -COLINA

La ^{18}F -colina se desarrolló como alternativa a la ^{11}C -colina, para evitar el inconveniente del corto periodo de semidesintegración del ^{11}C y aumentar las posibilidades de distribución (5,21). Algunos estudios han sugerido que la exactitud diagnóstica de la ^{18}F -colina es comparable a la de la ^{11}C -colina, aunque todavía no se ha publicado ningún estudio que compare ambos radiotrazadores en la misma muestra de pacientes (21).

La ^{18}F -colina refleja de un modo muy exacto la normal captación y almacenamiento de la colina en tejidos normales y en neoplasias prostáticas. Contrariamente a la ^{11}C -colina, que tiene una excreción urinaria mínima, la ^{18}F -colina presenta una ligera excreción tras 3-5 minutos de su administración lo que supone una desventaja importante en el estudio prostático ya que puede artefactar la zona pélvica complicando la interpretación. Para minimizar posibles artefactos se suele realizar sondaje vesical. El conocimiento preciso de la biodistribución de la ^{18}F -colina es fundamental en la interpretación correcta de la exploración en pacientes con cáncer de próstata. La captación no es específica de células neoplásicas, ya que procesos inflamatorios prostáticos y extraprostáticos pueden presentar avidéz por ^{18}F -colina y constituir falsos positivos (22). Entre las patologías benignas que muestran captación por ^{18}F -colina destacan la osteoartritis, linfadenopatías, nódulos pulmonares, pleuritis, tiroiditis, esofagitis, sarcoidosis, granulomas no caseificantes y tuberculosis.

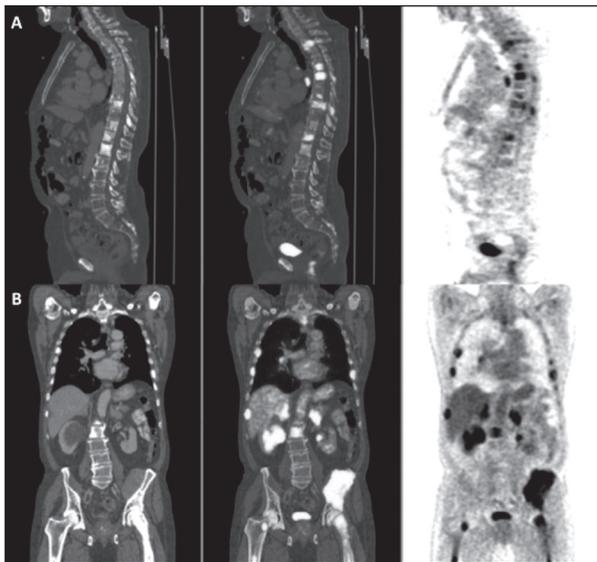


Fig. 1. Paciente de 68 años con adenocarcinoma resistente a la castración. La PET-TC ^{18}F -FDG de reestadificación mostró múltiples depósitos patológicos de FDG en adenopatías mediastínicas e hiliares, en nódulos suprarrenales bilaterales y en múltiples lesiones óseas blásticas, compatibles con metástasis.

La distribución y concentración de este radiofármaco en los tejidos sanos y patológicos se produce de manera inmediata a la inyección, generando ventajas en el estudio de lesiones en relación con el sistema excretor (próstata, uroepitelio, etc.) ya que la captación es previa a la excreción urinaria del radiofármaco. Es necesario realizar el estudio con técnicas dinámicas para resolver los incrementos transitorios de captación en tejidos benignos.

¹¹C-ACETATO

El ¹¹C-acetato es un radiotrazador de la síntesis de ácidos grasos. Aunque el mecanismo de captación en las neoplasias no está del todo claro, se ha postulado que la actividad metabólica en los tumores se produce en un microambiente con bajas concentraciones de oxígeno, asociado a un aumento de las reservas de ácidos grasos que acompaña a la proliferación celular acelerada; la captación también podría estar relacionada con las alteraciones hormonales asociadas al cáncer de próstata (23). En una revisión sobre el papel de la PET con ¹¹C-acetato en pacientes con cáncer de próstata en la detección de enfermedad local, ganglionar y afectación ósea, se analizaron 5 estudios que incluían 154 pacientes. Se observó que los estudios publicados incluían muestras de pacientes pequeñas y heterogéneas, presentaban múltiples defectos metodológicos (fundamentalmente sesgos de inclusión y de confirmación) y no permitían llegar a una conclusión sobre el papel de la PET con ¹¹C-acetato en estos pacientes. No obstante, la evidencia disponible sugiere que la PET con ¹¹C-acetato es más sensible que la PET con ¹⁸F-FDG en la detección de recidiva. Esta mayor sensibilidad se acompaña de baja especificidad, debido a que el ¹¹C-acetato también se acumula en tejido hiperplásico. Para poder explicar estos resultados es necesario analizar las características farmacodinámicas del ¹¹C-acetato, aunque hasta el momento no se han publicado estudios al respecto. El conocimiento de las propiedades farmacodinámicas del ¹¹C-acetato y de los demás radiotrazadores podría permitir incrementar la exactitud diagnóstica de la PET mediante la realización de estudios con múltiples radiotrazadores y estudios dinámicos (9).

Al disponer de diferentes radiotrazadores se plantea la cuestión de cuál tiene un rendimiento diagnóstico superior. En la actualidad la evidencia disponible sobre la comparación del rendimiento de los diferentes radiotrazadores es escasa y de baja calidad. En concreto, sólo se ha publicado un estudio que compara directamente la PET con ¹¹C-colina y la PET con ¹¹C-acetato en un mismo grupo de 12 pacientes. En este estudio la muestra de pacientes era muy pequeña y heterogénea, ya que las indicaciones por las que se realizaban los estudios PET con ambos radiotrazadores era variada (estadificación inicial, sospecha de recidiva y seguimiento). Este

estudio muestra resultados prácticamente idénticos con ¹¹C-colina y ¹¹C-acetato; no obstante, estos resultados deben ser valorados con cautela, debido a la baja calidad de la evidencia por los defectos metodológicos mencionados (24).

¹⁸F-ACETATO

El acetato también se ha marcado con ¹⁸F para facilitar su distribución y aplicación clínica, al estar marcado con un isótopo de periodo de semidesintegración más largo. Sin embargo, hasta el momento no se han desarrollado métodos de producción eficientes. Por otra parte, todavía no existe evidencia de calidad que permita valorar el papel de la PET con ¹⁸F-acetato en el cáncer de próstata (5).

¹⁸F-TESTOSTERONA

El papel del receptor androgénico en el cáncer de próstata es conocido y prácticamente todos los pacientes inicialmente responden a la terapia hormonal con antiandrogénos. Para poder monitorizar la respuesta a esta terapia se han desarrollado radiotrazadores con afinidad por el receptor androgénico. El radiotrazador marcado con un emisor de positrones es el ¹⁸F-dihidrotestosterona. El papel de este radiofármaco sería la identificación de resistencia a la terapia hormonal ablativa. Actualmente se están llevando a cabo estudios para determinar si puede ser utilizado en esta indicación.

¹⁸F-FLUORURO

El papel del ¹⁸F-fluoruro es el estudio del metabolismo óseo. Aunque permite obtener estudios de alta calidad, el elevado coste de la PET con este radiotrazador impide su aplicación clínica en lugar de los rastreos óseos convencionales (5).

¹¹C-METIONINA

La ¹¹C-metionina es un marcador del transporte de aminoácidos y ha sido utilizado como un radiotrazador no específico para detectar patología maligna. Datos preliminares sugieren un posible papel de la ¹¹C-metionina en el cáncer de próstata.

PSMA

El antígeno de membrana específico prostático (PSMA), es una glicoproteína de superficie celular trans-

membrana, con un componente intracelular y un gran componente extracelular con función enzimática, también conocido como hidrolasa folato o carboxipeptidasa glutamato; sin embargo, la función exacta del PSMA y de su ligando, son desconocidas (25-28).

El PSMA ha mostrado tener un enorme potencial no sólo como agente diagnóstico cuando se une a ^{68}Ga , sino también por la posibilidad de tratamiento cuando se une a ^{177}Lu (29).

FACBC

El ácido anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorociclobutano-1-carboxílico, es un análogo del aminoácido L-leucina, que ha mostrado un incremento de captación *in vitro* en células tumorales prostáticas. Presenta escasa excreción urinaria en comparación con otros radiofármacos PET, lo cual podría convertirlo en un agente en la detección de tumor primario, recidiva local y enfermedad ganglionar pélvica (30).

BOMBESINA/PÉPTIDO LIBERADOR DE GASTRINA

El péptido liberador de gastrina (GRP), es un neuropéptido de 10 aminoácidos, con muchas funciones fisiológicas y es un análogo de la bombesina. Existe una baja expresión de receptores de GRP en la próstata normal, en comparación con la expresión incrementada en un 45-100% en las células tumorales prostáticas (31).

Se ha marcado con ^{18}F , ^{64}Cu y ^{68}Ga para el diagnóstico y con ^{177}Lu e ^{90}Y con fines terapéuticos (29).

El papel de la PET con diferentes radiotrazadores en la estadificación del cáncer de próstata, en el diagnóstico inicial, estadificación inicial, detección de recidiva y valoración de la respuesta al tratamiento se tratarán a continuación.

Diagnóstico inicial

La PET con ^{18}F -FDG no resulta útil en la detección del tumor primario de próstata. El papel de la PET-TC con ^{11}C -colina, ^{18}F -colina y ^{11}C -acetato en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, es aún tema de debate y actualmente no se recomienda su aplicación clínica; de hecho, diferentes estudios han demostrado que la PET-TC con dichos radiotrazadores no es capaz de diferenciar entre cáncer de próstata y tejido prostático normal, o entre hipertrofia prostática benigna y neoplasia intraepitelial de alto grado, presentando una elevada incidencia de resultados falsos positivos (32,33). Los valores de sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica obtenidos de dos estudios en que se comparaba la PET-TC con ^{11}C -colina

y el análisis histológico sextante tras prostatectomía radical, son muy bajos, lo que sugiere que la ^{11}C -colina no es un radiotrazador adecuado para el diagnóstico inicial y la estadificación local del cáncer de próstata (34,35). La elevada tasa de resultados falsos negativos podría estar en relación con el pequeño tamaño de las lesiones y la escasa captación de las lesiones malignas. Además el cáncer de próstata es con frecuencia multifocal, con lesiones muy pequeñas para ser detectadas con PET-TC, cuya resolución espacial es de alrededor de 5 mm.

Por todo ello, la evidencia disponible sugiere que la PET con los radiofármacos disponibles en la actualidad tiene poco que ofrecer en el diagnóstico del tumor primario de próstata (5).

Estadificación inicial

Cuando se diagnostica un cáncer prostático, es fundamental una adecuada estadificación para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. Para la estadificación local es importante la diferenciación entre tumor intracapsular (T1 y T2) y extracapsular (T3-T4). Con los datos publicados hasta el momento, la PET-TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina y ^{11}C -acetato no es la técnica de elección para la estadificación local del cáncer de próstata (36,37).

El conocimiento de la afectación ganglionar y metástasis a distancia es crucial para la planificación del tratamiento. Actualmente, la linfadenectomía pélvica es el *gold standard* para determinar la afectación ganglionar.

La PET-TC con colina resulta útil en la estadificación ganglionar en pacientes de medio-alto riesgo según la clasificación de D'Amico (38). La mayoría de estudios analizados arrojan una alta especificidad pero una baja sensibilidad entre sus resultados, por lo que un estudio negativo no permite evitar la linfadenectomía. Beheshti y cols. realizaron un estudio prospectivo con ^{18}F -colina para la estadificación preoperatoria de pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio o alto de enfermedad extracapsular, concluyendo que esta técnica es de gran utilidad para excluir enfermedad a distancia en el grupo de pacientes de alto riesgo, cambiando la actitud terapéutica en un 20% de los casos (39).

Las guías de la NCCN recomiendan la realización de PET-colina en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo, con alta probabilidad de metástasis ($T \geq T3a$, Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml).

Hodolic y cols. exponen una sensibilidad del 74%, una especificidad del 99% y una exactitud diagnóstica del 85% en la detección de metástasis óseas, con mayor rendimiento diagnóstico que la gammagrafía ósea al evidenciar infiltración medular de forma precoz (40) (Fig. 2).

Aunque se han publicado algunos estudios sobre el uso de la PET con ^{11}C -acetato, su papel en la práctica clínica no está aún definido.

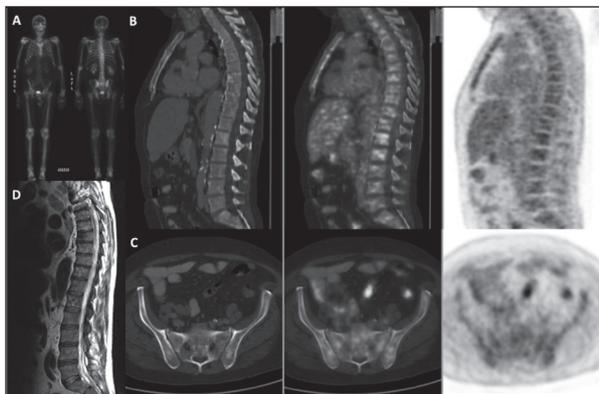


Fig. 2. Paciente de 68 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (3 + 4) y PSA de 350 ng/ml. La gammagrafía ósea (A), mostró irregularidad en la captación en la columna vertebral, no claramente sugerente de enfermedad metastásica. En PET-TC ^{18}F -colina realizada un mes después se apreció captación de colina en imágenes blásticas en columna vertebral (B) y en huesos pélvicos (C), compatibles con metástasis. La RM (D) confirmó la presencia de enfermedad metastásica ósea extensa.

La PET-TC con ^{18}F -fluoruro se ha propuesto como una herramienta diagnóstica muy sensible para la detección de metástasis óseas con una sensibilidad y especificidad que superan a la gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. En un estudio prospectivo reciente, que comparaba la PET-TC con ^{18}F -fluoruro y con ^{18}F -colina, mostró valores de sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica de 81, 93 y 86% para el ^{18}F -fluoruro frente a 74, 99 y 85% para la ^{18}F -colina (41); sin embargo, la dosis efectiva estimada y el estudio de coste-efectividad, no hacen recomendable su uso en la actualidad.

Detección de recidiva

Después de la prostatectomía o radioterapia con intención radical, se encuentran recidivas de cáncer de próstata hasta en un 20-50% de pacientes. Un incremento en los niveles de PSA es normalmente el primer signo de recidiva y se detecta habitualmente antes de que la enfermedad pueda ser confirmada por las técnicas de imagen. Tras la prostatectomía radical, un PSA superior a 0,2 ng/ml puede asociarse a enfermedad residual o recurrente. Tras tratamiento radioterápico, un ascenso del PSA superior a 2,0 ng/ml por encima del valor nadir, es el mejor indicador de enfermedad persistente o recurrente. Cuando ocurre una recidiva bioquímica, es necesario determinar si se trata de enfermedad local o a distancia para decidir el tratamiento. El valor de PSA no permite distinguir entre recidiva local, afectación ganglionar locorregional o metástasis a distancia; en este momento entran en juego las técnicas diagnósticas de imagen.

Varios estudios han demostrado que la PET-TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina y con ^{11}C -acetato son particularmente útiles para la reestadificación de pacientes con recidiva bioquímica; sin embargo, la PET-TC con ^{11}C -acetato se encuentra aún en investigación y son necesarios estudios con más pacientes para definir la utilidad clínica de este radiofármaco.

Hay evidencia científica sobre la indicación clínica de la PET-TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ colina para la detección de afectación linfática y metástasis óseas cuando ocurre un incremento progresivo del PSA. Los valores de sensibilidad y especificidad para la detección de afectación ganglionar y de metástasis a distancia oscilan entre el 64 y el 98% y entre el 90 y el 100%, respectivamente. La principal ventaja de la PET-TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina consiste en los elevados valores de especificidad y de valor predictivo positivo (33).

Con un valor umbral de $\text{SUV}_{\text{max}} > 3$ y un tamaño del foco tumoral $> 1,7$, la sensibilidad y especificidad de la ^{11}C -colina en la recidiva local tras prostatectomía radical son del 73% y 88% (42). Se debe tener precaución en la evaluación de los ganglios mediastínicos, en donde es frecuente la presencia de captación inflamatoria/reactiva (Fig. 3).

La detección precoz de afectación esquelética es crucial para un adecuado manejo terapéutico del paciente, que permita evitar complicaciones como las fracturas patológicas y compresión medular que conllevan una elevada morbilidad y reducen la calidad de vida de los pacientes.

En los estudios que comparan la gammagrafía ósea con la PET-TC colina en la detección de enfermedad

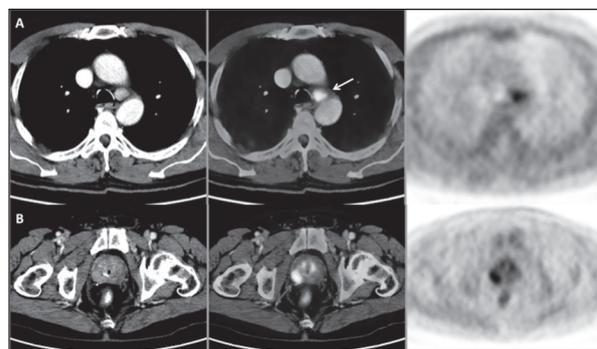


Fig. 3. Paciente varón de 70 años, con adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (4 + 3), tratado con radioterapia con intención radical. En el seguimiento clínico se evidenció una recidiva bioquímica (PSA 9,35 ng/ml). La PET-TC ^{18}F -colina mostró captación patológica en una lesión nodular en el lóbulo prostático derecho (B, flecha gris), compatible con enfermedad maligna, con confirmación de malignidad en la pieza quirúrgica. Se identificó además captación de colina en una adenopatía mediastínica paratraqueal izquierda (A, flecha blanca). La PAAF de la adenopatía mediastínica fue compatible con linfadenitis granulomatosa.

ósea, la mayor parte de los autores se inclinan por los análogos de la colina, con sensibilidad y especificidad superiores en la detección de metástasis óseas. Un resultado positivo en el nivel óseo es considerado fehacientemente por algunos autores como una lesión maligna, incluso en ausencia de pruebas confirmatorias (43). Sin embargo, hay que tener en cuenta la posibilidad de patología ósea traumática, que podría dar lugar a resultados falsos positivos.

Tal y como se exponía en la estadificación pretratamiento, la PET-TC con ^{18}F -fluoruro también podría ser útil en la localización de enfermedad ósea tras tratamiento con una mayor sensibilidad que la descrita para la gammagrafía ósea, pero son necesarios ensayos más amplios para confirmar estos resultados.

Se encuentra todavía en fase de investigación el papel de la PET-TC con colina y acetato para la detección de recidiva local. Algunos autores han demostrado un valor clínico limitado de la PET-TC colina en la detección de recidivas locales, particularmente en lesiones de pequeño tamaño.

Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia diagnóstica de la PET-TC con ^{11}C -colina para la visualización de recidiva local son de 73, 88, 92, 61 y 78%, respectivamente (36); de forma similar, los valores de sensibilidad de la PET-TC con ^{11}C -acetato, oscilan entre el 66 y el 83%.

En general, la PET-TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina y ^{11}C -acetato no se recomienda como herramienta diagnóstica inicial en la sospecha de enfermedad persistente o recurrente, debiendo de realizarse únicamente cuando el estudio de extensión con TC y gammagrafía ósea resultan negativos o no concluyentes (Fig. 4).

Ninguno de los factores de riesgo de recurrencia conocidos (edad del paciente > 65 años, tiempo transcurrido entre la cirugía y la recaída, fracaso bioquímico previo, Gleason score, estadios iniciales T y N) parece influir tanto en la sensibilidad de la prueba como lo hace el valor del PSA. La mayoría de los autores asumen que cuanto más alto sea el valor del PSA mayor será el metabolismo tisular, y en consecuencia mayor será la avidéz por la ^{18}F -fluorocolina, aumentando la capacidad para detectar recurrencias. Sin embargo, en aquellos casos en los que el aumento del PSA sea muy discreto, los resultados positivos deben ser validados con otras técnicas, teniendo en cuenta que la especificidad y el VPP de la PET-TC ^{18}F -fluorocolina disminuyen con valores bajos de PSA.

En cuanto a las cifras de PSA aconsejables para la realización de esta técnica, en el estudio realizado por Heinisch y cols. (44), los autores opinan que la realización de una PET con ^{18}F -colina no debe restringirse a pacientes con un PSA > 5 ng/ml. Recientemente, Pelosi y cols. (22), han hallado estudios PET con ^{18}F -colina positivos en un 44% de pacientes con niveles de PSA entre 1,1 y 5 ng/ml. Refuerzan estos datos los hallazgos de Husarik

y cols. (45) en un grupo de 111 pacientes con cáncer de próstata que concluyen que la detección de recidivas se realiza con fiabilidad en pacientes con niveles de PSA por encima de 2 ng/ml. Además, Vees y cols. (46) han demostrado en estudios PET con ^{18}F -colina y ^{11}C -acetato la detección de tumor residual o recidivas en casi la mitad de los pacientes con niveles de PSA < 1 ng/ml después de una prostatectomía radical.

El tiempo de duplicación del PSA y otras variables, como una anterior recidiva bioquímica, un tumor de grado avanzado o afectación linfática en la estadificación inicial, se han mostrado como predictores independientes de PET-TC positivos.

El análisis de la cinética del PSA utilizando como parámetros la velocidad de ascenso y el tiempo de duplicación (PSA_{vel} y PSA_{dt}, respectivamente), puede mejorar la selección de los pacientes candidatos a la técnica (47). La cinética del PSA permite estratificar de forma fidedigna la probabilidad de acierto de la PET-TC colina, siendo el PSA_{dt} < 6 meses el factor de predicción más significativo y que mejor refleja el patrón de crecimiento natural de la enfermedad.

En un estudio multicéntrico español retrospectivo publicado recientemente, con 374 pacientes con recidiva bioquímica, únicamente la prostatectomía radical precoz mostró una relación estadísticamente significa-

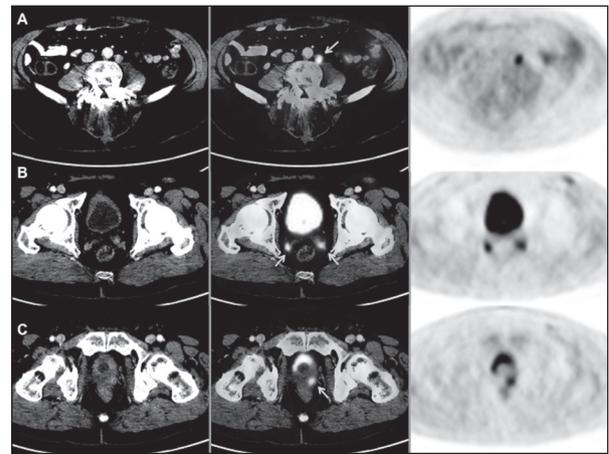


Fig. 4. Paciente de 81 años con adenocarcinoma de próstata de alto riesgo (T1c, Gleason 8, PSA 48,19 ng/ml), tratado con RT radical, que alcanzó nadir de 0,43 ng/ml. Tres años después comienza un ascenso progresivo de los niveles del PSA hasta alcanzar cifras de 21 ng/ml. La gammagrafía ósea fue negativa y en la TC se apreció una adenopatía retroperitoneal paraaórtica izquierda con un diámetro en el límite alto de la normalidad. La PET-TC ^{18}F -colina mostró captación patológica de colina en adenopatía retroperitoneal paraaórtica izquierda (A, flecha gris), en implantes seminales (B, flechas grises) y en área prostática (C, flecha gris). Se descartó tratamiento radioterápico y pasó a tratamiento hormonal (Bicalutamida y Decapeptyl trimestral), dada la extensión de la enfermedad.

tiva en los resultados de la PET-TC, con mayor número de resultados positivos en los pacientes sin prostatectomía radical. Entre las variables cuantitativas, los puntos óptimos de corte fueron de: 3 ng/ml para el valor de PSA y de 6 meses para el PSAtd. Sólo el PSAtd fue capaz de diferenciar las recidivas localizadas en la próstata de las de otras localizaciones (enfermedad ganglionar y ósea) con menor tiempo de duplicación en estos casos (48).

Aunque se ha demostrado en la literatura publicada al respecto que la tasa de detección tanto con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina como con ^{11}C -acetato aumenta a medida que los niveles de PSA se elevan, con los datos publicados hasta el momento actual, el valor de 1 ng/ml ha sido recomendado recientemente para la realización de PET-TC con ^{11}C -colina en la práctica clínica (49) (Fig. 5).

Los nuevos agentes diagnósticos y terapéuticos no están actualmente disponibles, aunque se encuentran en ensayos fases 0 a 2. Estas investigaciones incluyen ensayos en fase 2 con FACBC para la detección de recidiva de cáncer de próstata y para guiar la radioterapia tras prostatectomía y ensayos en fases 0 y 1 con ^{68}Ga -PSMA, ^{18}F -dihidrotestosterona y ^{68}Ga -bombesina. Un estudio reciente usando ^{68}Ga -PSMA para la detección de recidiva de cáncer de próstata en 248 pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical, demostró una elevada tasa de detección incluso con valores muy bajos de PSA (50).

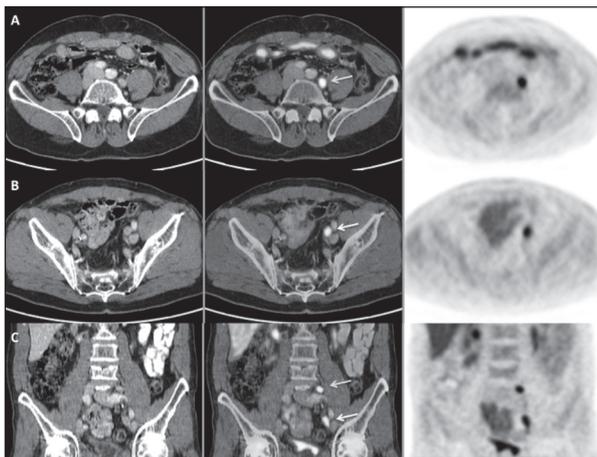


Fig. 5. Paciente de 71 años con adenocarcinoma de próstata Gleason 6 (3 + 3), tratado con prostato-vesicuclectomía bilateral y RT adyuvante sobre lecho de prostatectomía. Doce años después presenta elevación progresiva del PSA, de hasta 2,53 ng/ml. La PET-TC ^{18}F -colina mostró intensa captación de colina en adenopatías en pelvis, una en bifurcación de arteria iliaca común izquierda, de 1,1 cm (A y C, flecha gris) y otra en cadena iliaca externa izquierda, de 1,3 cm (B y C, flecha blanca). Se decidió tratamiento radioterápico, normalizándose tras el tratamiento los niveles de PSA.

Planificación de radioterapia/valoración de la respuesta al tratamiento

Se han descrito otras posibles indicaciones como el empleo en la planificación radioterápica, monitorización del tratamiento (hormonal y/o radioterápico) y redefinición de la zona a biopsiar en casos de elevación persistente de PSA con repetidas biopsias negativas. Sin embargo, los pacientes tratados con radioterapia tienen tejido prostático residual viable por ello, y debido a que tanto el tejido prostático benigno como maligno presentan una captación fisiológica de colina, no parece razonable utilizar la PET-TC colina para la detección de recidivas locales tras radioterapia externa.

Los pacientes con cáncer de próstata primario o metastásico inicialmente responden a la terapia hormonal con antiandrógenos, aunque en una fase más tardía de la enfermedad el tumor se puede hacer resistente a los andrógenos y más agresivo. Algunos autores opinan que la PET-TC con ^{18}F -FDG quizá pueda ser utilizada en la monitorización del tratamiento en el cáncer de próstata, basándose en estudios experimentales en animales y datos preliminares en pacientes; no obstante, se trata de especulaciones ya que no existe evidencia científica suficiente. En la actualidad, la evidencia científica indica que la PET con ^{18}F -dihidrotestosterona quizá sea útil en la monitorización del tratamiento en el cáncer de próstata (5).

RADIOFÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Se dispone en la actualidad de radionúclidos que permiten paliar el dolor óseo en pacientes con metástasis resistentes al tratamiento hormonal.

Los radiofármacos estroncio-89 y samario-153 son emisores β que mejoran el dolor de las metástasis óseas, pero se han asociado a cierto grado de mielotoxicidad.

El radio-223, es el primer radiofármaco terapéutico emisor α , que muestra como principal ventaja la ausencia de mielotoxicidad, debido al tipo de emisión, quedando el radiofármaco retenido de forma selectiva en el esqueleto. Este radiofármaco ha demostrado aumentar la supervivencia global y aumentar la calidad de vida en pacientes con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales, resistentes a la castración, independientemente del uso previo de docetaxel. Es importante destacar que el nivel de PSA y la mejoría del dolor no son una medida de la respuesta al tratamiento; por tanto, la mejoría en estos parámetros no debe alterar la pauta de seis inyecciones radio-223, que es el régimen recomendado para obtener un beneficio de supervivencia. El radio-223 es generalmente bien tolerado, y constituye un agente muy útil en el arsenal terapéutico del tratamiento del cáncer de próstata con metástasis óseas resistentes a la hormonoterapia (51).

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata es un tumor de bajo grado que muestra escasa avidéz por la ^{18}F -FDG, radiofármaco que es únicamente de utilidad en los tumores prostáticos indiferenciados, y permite evaluar respuesta del cáncer de próstata metastásico a la hormonoterapia y quimioterapia. La introducción de nuevos radiofármacos, fundamentalmente la ^{11}C -colina y la ^{18}F -colina, han mejorado significativamente las posibilidades de detección de enfermedad, fundamentalmente en la estadificación inicial de los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo según la clasificación D'Amico, y en la sospecha de recidiva bioquímica, con elevación del PSA y estudio de extensión con TC y gammagrafía ósea negativo. Existen otros radiofármacos prometedores en la evaluación de la extensión del cáncer de próstata, incluso en pacientes con valores muy bajos de PSA, como el ^{68}Ga -PSMA, pero que no se encuentran aún disponibles para uso clínico.

Por otra parte, la medicina nuclear ofrece la posibilidad del tratamiento del dolor óseo metastásico en pacientes resistentes a la castración, con radiofármacos como el radio-223, cuya emisión α , permite un tratamiento selectivo de la enfermedad ósea, evitando la posible mielotoxicidad de los emisores β .

CORRESPONDENCIA:

María Nieves Cabrera Martín
Servicio de Medicina Nuclear
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mncabreram@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Delgado Bolton R, Cabrera Martín MN, Pérez Castejón MJ, Carreras Delgado JL. Tomografía por emisión de positrones en cáncer de riñón, vías urinarias y próstata. En: Martín Comín J, Soriano Castrejón A. Medicina Nuclear en la Práctica Clínica. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2012; p.737-50.
- Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:9-17.
- García JR, Soler M, Blanch MA, Ramírez I, Riera I, Lozano P, et al. PET/TAC con 11C-colina y 18F-FDG en pacientes con elevación de PSA tras tratamiento radical de un cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:95-100.
- Carreras Delgado JL, Cabrera Martín MN. Introducción. En: Utilidad de la PET-TAC en Oncología. En: Carreras Delgado JL, editor. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2010. p. 13-20.
- Fanti S, Nanni C, Ambrosini V, Gross MD, Rubello D, Farsad M. PET in genitourinary tract cancers. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007;51:260-71.
- Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwai-ger M. 18Fluorine-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1999;36:31-5.
- Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolf JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-8.
- Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 2004;34:274-92.
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG. PET imaging of prostate cancer with 11C-acetate. *J Nucl Med* 2003;44:556-8.
- Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996;199:751-6.
- Öztürk H, Karapolat I. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse following radical treatment of a local-stage prostate cancer. *Oncol Lett* 2016; 11:316-22.
- Roivainen A, Forsback S, Gronroos T, Lehtikainen P, Kähkönen M, Sutinen E, et al. Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:25-32.
- Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009;50:1394-400.
- Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline. *J Nucl Med* 1997;38:842-7.
- Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998;39:990-5.
- Hara T, Inagaki K, Kosaka N, Morita T. Sensitive detection of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer with 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2000;41:1507-13.
- Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using 11C-choline and 18F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999;86:1638-48.
- Picchio M, Landoni C, Messa C, Gianolli L, Matarrese M, De Cobelli F, et al. Positive [11C]choline and negative [18F]FDG with positron emission tomography in recurrence of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:482-4.
- Müller SA, Holzapfel K, Seidl C, Treiber U, Krause BJ, Senekowitsch-Schmidtke R. Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1434-42.
- Nanni C, Castellucci P, Farsad M, Rubello D, Fanti S. 11C/18F-choline PET or 11C/18F-acetate PET in prostate cancer: may a choice be recommended? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1704-5.
- Cimitran M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garboglio A, Baresic T, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1387-98.
- Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, et al. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008;113:895-904.
- Morris MJ, Scher HI. 11C-acetate PET imaging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:181-4.
- Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, Van den Hoff J, Gschwend JE, Messer P, et al. Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 2003;42:25-30.
- Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:528-39.
- Zaheer A, Cho SY, Pomper MG. New agents and techniques for imaging prostate cancer. *J Nucl Med* 2009;50:1387-90.
- Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer with PET. *J Nucl Med* 2013;54:1685-8.

28. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013;13:951-62.
29. Koo PJ, Kwak JJ, Pokharel S, Choyke PL. Novel imaging of prostate cancer with MRI, MRI/US, and PET. *Curr Oncol Rep* 2015;17:56.
30. Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:56-63.
31. Ischia J, Patel O, Bolton D, Shulkes A, Baldwin GS. Expression and function of gastrin-releasing peptide (GRP) in normal and cancerous urological tissues. *BJU Int* 2014;113 Suppl 2:40-7.
32. Kirienko M, Sollini M, Lopci E, Versari A, Chiti A. Applications of PET imaging with radiolabelled choline (11C/18F-choline). *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 59: 83-94.
33. Picchio M, Giovannina E, Messa C. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2011;21:230-6.
34. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of 11C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005;46:1642-9.
35. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, et al. [11C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and antiandrogenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1065-73.
36. Picchio M, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. PET-CT for treatment planning in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:245-68.
37. Jambor I, Borra R, Kempainen J, Lepomäki V, Parkkola R, Dean K, et al. Functional imaging of localized prostate cancer aggressiveness using 11C-acetate PET/CT and 1H-MR spectroscopy. *J Nucl Med* 2010;51:1676-83.
38. Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, Petersen H, Svolgaard B, Marcussen N, et al. [18F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int* 2010;106:639-43.
39. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254:925-33.
40. Hodolič M, Maffione AM, Fettich J, Gubina B, Cimitan M, Rubello D. Metastatic prostate cancer proven by 18F-FCH PET/CT staging scan in patient with normal PSA but high PSA doubling time. *Clin Nucl Med* 2013;38:739-40.
41. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1766-74.
42. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:9-17.
43. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. [11C]choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:13-26.
44. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol* 2006;8:43-8.
45. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, et al. Evaluation of [18F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:253-63.
46. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, et al. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99:1415-20.
47. Navarro-Pelayo MM, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Vázquez-Alonso F, Cózar-Olmo JM, Llamas-Elvira JM. The role of positron emission tomography/computed tomography imaging with radiolabeled choline analogues in prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2014;38:613-21.
48. Rodado Marina S, Coronado-Poggio M, García Vicente AM, García-Garzón JR, de la Jara AC, Maldonado-Suárez A, et al. Clinical utility of 18F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. *BJU Int* 2015;115:874-83.
49. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:51-60.
50. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-74.
51. Nilsson S. Radionuclide therapies in prostate cancer: integrating radium-223 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18:14.

Principios de la cirugía del cáncer de próstata

L. GARCÍA GONZÁLEZ, J.M. DUARTE OJEDA, J. ROMERO OTERO, B. GARCÍA GÓMEZ,
R. SOPEÑA SUTIL, A. RODRÍGUEZ ANTOLÍN

Servicio de Urología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

La prostatectomía radical (PR) es el tratamiento más empleado para el cáncer de próstata localizado. La PR ofrece buen control oncológico en estos pacientes y es un procedimiento seguro. El perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y el desarrollo de los abordajes mínimamente invasivos han permitido disminuir las complicaciones y las tasas de impotencia e incontinencia asociadas a la cirugía. Existen tres modalidades de PR: abierta, laparoscópica y asistida por robot; aún no disponemos de estudios metodológicamente correctos que nos permitan concluir la superioridad de una modalidad sobre otra con alto nivel de evidencia científica, debiendo descansar la decisión en la experiencia del cirujano. Cuando hay riesgo de afectación ganglionar, la PR debe asociarse con linfadenectomía pélvica bilateral extendida. La cirugía también puede tener un papel importante en el manejo de pacientes bien seleccionados con recidiva de la enfermedad después del fracaso de otras modalidades terapéuticas: PR y linfadenectomía de rescate.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Próstata. Cirugía.

ABSTRACT

Radical prostatectomy (RP) is the most common used treatment for the located prostate cancer. RP shows good oncological outcomes in these patients and it is considered a safe procedure. Surgical complications, and erectile dysfunction and incontinence postoperative rates have decreased due to the surgical technique improvement and the development of minimally invasive surgical approaches. At present, there are three RP approaches: open, laparoscopic, and robot-assisted procedures. We have not methodologically appropriate studies that allow us to conclude the superiority of one method over another with high level of scientific evidence, so the decision must be based on surgeon experience. Extended bilateral pelvic lymphadenectomy must be performed in cases of lymph node involvement risk. Surgery could also have a significative role in the management of well selected patients with cancer recurrence after other therapeutical modalities have failed: salvage PR and lymphadenectomy.

KEY WORDS: Cancer. Prostate. Surgery.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico con intención curativa en el cáncer de próstata (CP) es la prostatectomía radical (PR), que implica la exéresis total de la glándula prostática junto con las vesículas seminales, asociada o no a linfadenectomía pélvica, seguida de la reconstrucción del tracto urinario inferior con la anastomosis entre el cuello vesical y la uretra.

La PR es el tratamiento más antiguo para el CP localizado. Hugh Hampton Young realizó la primera PR perineal por CP en 1904 en el Hospital Johns Hopkins.

Pero el verdadero despegue de la técnica tuvo lugar en los años 80, después de que Patrick C. Walsh sentara las bases para el control del sangrado intraoperatorio a través del abordaje retropúbico; describiendo la apertura de la fascia endopélvica, la sección de los ligamentos puboprostáticos, la cauterización del plexo dorsal superficial y la ligadura y sección en bloque del complejo profundo.

Una vez conseguido el control hemorrágico, Walsh centró sus esfuerzos en disminuir la incontinencia y la impotencia postoperatorias. Para ello perfeccionó la disección uretral y del ápex prostático, y la recons-

trucción cervical, y describió la relación de los haces neurovasculares con las cubiertas fasciales, estableciendo así los principios de la prostatectomía radical con preservación de las bandeletas neurovasculares como la conocemos en la actualidad (1).

Más de treinta años han pasado desde entonces y numerosas modificaciones se han incorporado a la técnica original con la intención de disminuir la morbilidad y mejorar los resultados funcionales sin comprometer la radicalidad oncológica. También el desarrollo en las últimas décadas de la cirugía laparoscópica y robótica ha permitido realizar la PR mediante abordajes mínimamente invasivos.

En 1997 se describió la técnica de la PR laparoscópica y la escuela francesa la desarrolló y protocolizó extendiéndola al resto del mundo; el principal problema de esta técnica es su larga curva de aprendizaje. La PR robótica permite acortar esta dificultosa curva de aprendizaje. Además aporta visión en tres dimensiones, mejorando la calidad de imagen y, por otro lado, al operar el cirujano sentado desde una consola distante del propio campo quirúrgico mejora la ergonomía del mismo.

Gracias a todo ello, y a pesar del avance de otras modalidades terapéuticas con aplicación de diferentes fuentes de energía (radioterapia, braquiterapia, crioterapia, HIFU, etc.), la PR hoy día sigue siendo la opción de tratamiento más utilizada en el CP localizado y el patrón oro de referencia para testar la efectividad de cualquier otra modalidad (2).

PROSTATECTOMÍA RADICAL

INDICACIONES

La PR debe ser considerada un tratamiento adecuado para cualquier paciente con cáncer clínicamente localizado que pueda ser técnicamente resecado, con una expectativa de vida de más de 10 años y que no tenga comorbilidad que impida la cirugía. Si bien no debiera denegarse la cirugía por razones puramente etáreas (3), es generalmente aceptado el límite de 75 años para su realización. La PR no está indicada en pacientes con evidencia clínica de metástasis ganglionares regionales, metástasis a distancia o cuando existe fijación del tumor a estructuras adyacentes, si bien varios trabajos retrospectivos demuestran el beneficio de la cirugía en N1 dentro de un esquema multimodal de tratamiento (4,5).

El tratamiento quirúrgico óptimo requiere la exéresis completa de la glándula, asegurándonos la negatividad de los márgenes, y en los pacientes de alto riesgo, la realización de una linfadenectomía adecuada. El ulterior análisis anatomopatológico nos permitirá decidir sobre la necesidad o no de un tratamiento adyuvante.

Según el Registro Nacional de Cáncer de Próstata del año 2010, casi el 90% de los tumores en España se

diagnostican en estadio localizado y el 68% de estos presentan un riesgo bajo o intermedio de progresión. Según datos de este mismo registro la PR es la opción terapéutica escogida en primera instancia para el 37% de los pacientes con CP en nuestro país (6).

Atendiendo al estadio clínico y datos preoperatorios los candidatos a PR incluyen (2):

- *Tumor localizado de bajo/muy bajo riesgo: T1c-T2a, Gleason ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/ml (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A):*
 - T1a con expectativa de vida superior a 15 años o Gleason 7 (NE 3).
 - T1b con expectativa de vida superior a 10 años (NE 1b).
 - T1c con expectativa de vida superior a 10 años (NE 1b).
 - T2a con expectativa vital de 10 años (progresión a 5 años 35%-55%) (NE 1b).
 - *Tumor localizado de riesgo intermedio: T2b-2c o Gleason 7 o PSA entre 10-20 ng/ml (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A).*
 - *Tumor localizado de alto riesgo: PSA ≥ 20 ng/ml o Gleason ≥ 8 (NE 2a, GR A):*
- Un número significativo de tumores clínicamente localizados, a pesar de tener un Gleason o un PSA elevados, pueden tener un buen pronóstico tras PR (7). Además un tercio de los mismos tendrán un Gleason ≤ 7 en la pieza quirúrgica. El porcentaje de biopsias afectadas, junto con los medios de imagen (ETR y RMN) ayudarán a seleccionar los pacientes que puedan beneficiarse de la cirugía.
- *Tumores de muy alto riesgo, cT3-T4 N0 o cualquier TN1 (Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación A):*

En pacientes muy seleccionados la cirugía radical puede tener un papel en el contexto de un tratamiento multimodal como se ha comentado (EAU), especialmente si no existe fijación de la próstata a la pared pélvica o afectación del esfínter externo. Así, aunque históricamente la PR no se contemplaba en los pacientes con CP de alto riesgo, su papel en estos enfermos se está incrementando en los últimos años.

El perfeccionamiento de la técnica quirúrgica ha disminuido la morbilidad de la PR significativamente en los tumores de alto riesgo, y se han demostrado resultados en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia cáncer específica equiparables a la combinación de radioterapia y hormonoterapia en pacientes bien seleccionados (8). La clave es elegir adecuadamente a los pacientes y entender que la cirugía, bien sola o en combinación con tratamientos adyuvantes, se puede asociar con una evolución favorable, en un concepto de abordaje multimodal.

TÉCNICA Y ABORDAJES

Los pasos técnicos simplificados para la realización de una prostatectomía radical, independientemente del abordaje empleado, y en orden variable según el mismo, incluyen:

1. Linfadenectomía pélvica, si procede.
2. Apertura de la fascia endopélvica y sección de los ligamentos puboprostáticos.
3. Ligadura y sección del complejo venoso dorsal.
4. Disección de la uretra a nivel del ápex y sección de la misma.
5. Disección de la cara posterior prostática y de las bandeletas neurovasculares, si van a ser respetadas.
6. Ligadura y sección de los pedículos prostáticos posteriores.
7. Disección de las vesículas seminales y sección de los conductos deferentes.
8. Sección del cuello vesical, con o sin remodelación del mismo.
9. Anastomosis vésico-uretral.

Preservación neurovascular en la prostatectomía radical

La función eréctil posterior a la PR puede estar influida por muchos factores, entre los que destacan: función previa a la intervención, edad del paciente, experiencia del cirujano, estadio local de la enfermedad y variaciones anatómicas interpersonales. Sin duda, las tres primeras son capitales.

El mejor conocimiento de la anatomía relacionada con la distribución y localización de las estructuras nerviosas que dan sustrato a la función eréctil, junto con el desarrollo de las técnicas anatómicas de preservación neurovascular desarrolladas por Walsh y otros autores, nos han permitido comprender que la función eréctil tras la PR depende en gran medida de la preservación de los nervios cavernosos autonómicos, localizados en las bandeletas neurovasculares. Debe, por lo tanto, realizarse un esfuerzo para su preservación siempre que el control oncológico no se vea comprometido (la radicalidad debe primar frente a la preservación).

La preservación de las bandeletas está indicada en los pacientes potentes con bajo riesgo de afectación extracapsular (T1c, Gleason < 7 y PSA < 10 ng/ml), y no está recomendada en los tumores cT3, cT2c, Gleason > 7. La preservación unilateral es una opción en tumores cT2a-T2b (2). Un nomograma validado para la determinación del riesgo de afectación capsular puede ayudarnos en la decisión. Recientemente, la RM también es utilizada en la misma línea.

Modalidades de prostatectomía radical

En la actualidad se dispone principalmente de tres modalidades quirúrgicas para realizar la PR: abierta retropúbica, laparoscópica, y asistida por robot. La técnica abierta perineal presenta resultados equiparables a la retropúbica, pero no ha logrado mayor aceptación debido a la poca familiaridad de muchos urólogos con la anatomía prostática y del suelo pélvico desde una perspectiva perineal, a la mayor incidencia de fístula anal, y a la necesidad de combinar un abordaje intraabdominal para realizar la linfadenectomía pélvica cuando está indicada.

El abordaje en la PR abierta retropúbica es preperitoneal, y en las técnicas mínimamente invasivas (laparoscopia o robótica) el acceso puede ser trans o extra-peritoneal.

Datos de nuestro país en 2010 reflejan un predominio del acceso abierto (56%) seguido por el laparoscópico (23%) y el robótico (14%) (6). En Estados Unidos la PR robótica está desplazando a la retropúbica como gold estándar del tratamiento quirúrgico del CP, y está aumentando exponencialmente su realización en Europa y en otras partes del mundo.

No obstante, hasta el momento no se dispone de estudios randomizados metodológicamente correctos que comparen la PR abierta con la laparoscópica o robótica, y que nos permitan obtener conclusiones acerca de la superioridad de una sobre otra con alto nivel de evidencia científica. Estudios comparativos de eficacia a nivel de parámetros oncológicos, funcionales, y de efectos secundarios no han establecido hasta el momento una clara superioridad de ningún acceso sobre otro a largo plazo, debiendo descansar la decisión en la experiencia del cirujano (Nivel de evidencia 1a, Grado de recomendación A).

En el metaanálisis publicado en 2011 por Novara, ninguna de las tres modalidades demostró mejores resultados oncológicos, pero la PR robótica presentó ligera ventaja en cuanto a continencia y potencia a los 12 meses (9,10,11). El estudio del grupo sueco LAPPRO publicado en 2015 no encuentra diferencias entre la PR abierta y la robótica salvo por un ligero beneficio en cuanto a la potencia a los 12 meses a favor de la robótica (12). El metaanálisis de Tewari de 2012, la PR robótica presentó menor tasa de complicaciones postoperatorias frente a las otras dos técnicas (13). Y la revisión de Moran de 2013, describe un porcentaje de márgenes positivos más alto para la PR abierta que para la robótica, aunque los propios autores apuntan el poco nivel de evidencia de este dato (14). Debe destacarse que la mayoría de estudios se basan en datos retrospectivos y, por tanto, no permiten establecer conclusiones claras al respecto.

Comparado con el acceso abierto retropúbico, las técnicas laparoscópicas o robóticas se benefician de incisiones menores, magnificación visual del campo operatorio, menores pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión,

y menor estancia postoperatoria. A favor de la PR abierta está un menor tiempo operatorio, una curva de aprendizaje más corta y el menor coste económico.

RESULTADOS ONCOLÓGICOS

La PR es la única modalidad de control del cáncer de próstata que ha demostrado superioridad oncológica, en relación a supervivencia global, respecto a la observación.

- En el estudio escandinavo (Bill-Axelsson et al., 2014), 695 varones con CP T1-2 se randomizaron hacia PR o espera vigilante con 23 años de seguimiento; mostrando una menor incidencia de muerte por cáncer (18% vs. 29%), mortalidad global (56% vs. 69%) y metástasis (26% vs. 38%) en el grupo de cirugía, siendo los beneficios más acentuados en los pacientes menores de 65 años y en tumores de riesgo intermedio (15).
- En el estudio PIVOT, con 731 varones con tumores estadio T1-2, se demostró una significativa disminución de la incidencia de metástasis óseas (4,7% vs. 10,6%), con reducción también de la mortalidad cáncer específica, aunque sin alcanzar significación estadística HR 0,63, 95% CI 0,36-1,09) (16).

Además de la PR existen otras alternativas para el control de la enfermedad. Actualmente la vigilancia activa en tumores de muy bajo, y bajo riesgo, y la braquiterapia en tumores de bajo riesgo son competidores naturales de la cirugía. La radioterapia externa es la alternativa en tumores de riesgo intermedio y la radioterapia + hormonoterapia de ciclo largo es la primera alternativa en los tumores de alto riesgo y localmente avanzados.

No existen estudios comparativos randomizados prospectivos entre cirugía y radioterapia/braquiterapia. Solamente se dispone de evidencia indirecta, proporcionada por grandes series que reportan excelente control de la enfermedad con ambas terapias.

Las ventajas que ofrece un abordaje quirúrgico en relación al tratamiento ionizante son las siguientes:

- Hasta la fecha es la única técnica que ha demostrado aumento de supervivencia global y cáncer-específica, y reducción de metástasis a distancia frente al tratamiento conservador.
- Permite el análisis histológico de toda la próstata para una correcta estadificación patológica, facilitando la decisión posterior.
- Buen control de órganos adyacentes con nulo o mínimo daño de los mismos.
- Resultados de curación que superan los 25-30 años.
- Mejor y más fácil seguimiento posterior.
- Reducción de las complicaciones locales a largo plazo.

- Menor necesidad de procedimientos endoscópicos posteriores.
- Rescate locorregional curativo eficaz con radioterapia, en caso de recidiva.
- Evita neoplasias secundarias radioinducidas.

Los resultados a largo plazo de grandes series de PR están en función del estadio patológico de la pieza quirúrgica, que determinará el pronóstico.

En tumores organoconfinados de riesgo bajo e intermedio muestran un excelente control de la enfermedad. La supervivencia libre de recidiva bioquímica se sitúa entre el 60%-75% a los 10 años. La supervivencia cáncer-específica a 10, 15 y 25 años es del 94-98%, 85-90% y 82% respectivamente (17,18,19).

La supervivencia cáncer-específica en diversas series de PR en tumor localmente avanzado, cT3a, a 5, 10 y 15 años también muestra un excelente control de enfermedad con cifras del 85-89%, 57-92% y 79% a los 10, 15 y 25 años respectivamente (20,21).

La relación entre estadio patológico y pronóstico se refleja en una serie multicéntrica con 23910 PR realizadas en 4 centros con una mortalidad a 15 años del 0,8-1,5%, 2,9-10%, 15-27% y 22-30% para pT2, pT3a, pT3b y pN1 respectivamente (22). El grado de Gleason de la pieza también condiciona de manera importante el pronóstico.

La realización de hormonoterapia neoadyuvante previa a la cirugía ha demostrado reducción de márgenes quirúrgicos, invasión ganglionar y mayor organoconfinamiento de la pieza, si bien no tiene repercusión en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, y no debe ser realizada en tumores cT1-T2 (Nivel de evidencia 1a, Grado de recomendación A) (23).

RESULTADOS FUNCIONALES

Las complicaciones más frecuentes y que más condicionan la calidad de vida de los pacientes sometidos a una PR, son la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil, estando ambas estrechamente relacionadas con la experiencia del cirujano.

El término anglosajón “trifecta” conjunta los objetivos del control oncológico, el mantenimiento de la potencia y la conservación de la continencia; y su acunamiento refleja el interés de los urólogos por mantener la radicalidad de la PR pero centrando los esfuerzos en disminuir al máximo estos efectos secundarios.

Disfunción eréctil tras la prostatectomía radical

La recuperación de la erección depende, además de la habilidad de cirujano, de la edad del paciente, la función sexual previa a la cirugía, el estadio local, y de la preservación de las bandeletas.

La incidencia de disfunción eréctil es variable, entre el 29%-86% según la definición y la fuente de información. Pero en centros con muchos pacientes y con cirujanos expertos, en pacientes jóvenes con buena función previa a los que se les han preservado las bandeletas, y con ayuda de inhibidores de 5-fosfodiesterasa, se han publicado cifras de potencia que superan el 70% (24,25).

Se ha descrito potencia hasta en el 68% de los pacientes con preservación bilateral y en 47% de los que solo se conservó una bandeleta. Quinlan publicó que el 70% de sus pacientes con enfermedad organoconfinada y conservación bilateral preservaban función eréctil, frente al 50% de aquellos con afectación de las vesículas seminales (26). La probabilidad de recuperar la potencia tras la PR disminuye con la edad: 86% en pacientes de 40 años, y 80%, 60%, y 42% en los de 50, 60 y 70 años respectivamente (24).

La recuperación de la potencia puede tardar más de 2 años en conseguirse. En algunos estudios la rehabilitación penénea temprana con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, con toma diaria o a demanda, ha demostrado su superioridad frente a placebo para la recuperación de la función eréctil (27).

Incontinencia urinaria tras la prostatectomía radical

El daño del esfínter urinario, la fibrosis de la anastomosis y la inestabilidad vesical pueden conducir a la incontinencia tras la PR. Si bien la incontinencia de orina completa es muy rara tras la PR, la mayoría de los pacientes manifiestan algún grado de incontinencia temporal, especialmente de esfuerzo, tras la cirugía. La incidencia es muy variable en función de la definición, el tiempo transcurrido y la técnica empleada, aunque el 85%-90% de los pacientes son continentes entre los 6 y los 24 meses tras la intervención (28). La mayoría de los pacientes que presentan esta complicación mejoran después de un año, por lo que es preferible no realizar ninguna maniobra invasiva hasta ese momento. Los ejercicios de suelo pélvico pueden acelerar la recuperación de la continencia (29).

COMPLICACIONES

La PR se ha convertido en un procedimiento bien tolerado y con baja morbilidad. La mortalidad perioperatoria en los pacientes sometidos a PR es < 1% en la mayoría de las series. Las complicaciones postoperatorias más frecuentes varían su incidencia de un abordaje a otro, y en su mayoría pertenecen al grupo I o II de la clasificación de Clavien (30).

- Fístula urinaria (Incidencia: 0,3%-15,4%): la fuga urinaria a través de la anastomosis vesicouretral

constituye la complicación más frecuente de la PR. Habitualmente se resuelve de forma conservadora manteniendo el drenaje y la sonda vesical, siendo excepcional la necesidad de maniobras adicionales.

- Esclerosis de la anastomosis uretrovesical (incidencia: 0,5%-14,6%): Puede precisar una cirugía endoscópica transuretral para su resolución.
- Estenosis de uretra (incidencia: 2-9%).
- Íleo adinámico (incidencia: 1-85%): más frecuente con los accesos transperitoneales, y la mayor parte se relaciona con fuga urinaria.
- Lesión rectal: más frecuente en la PR perineal y con las técnicas mínimamente invasivas que en la PR retropúbica. Su incidencia en la PR laparoscópica oscila entre el 0,3 y el 3,8% de los casos.
- Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (Incidencia: 0,8-7,7%): Su frecuencia ha descendido gracias a la profilaxis con heparina y a los dispositivos de compresión de los miembros inferiores.
- Infección urinaria (incidencia: 0,8-5%).

LINFADENECTOMÍA PÉLVICA

INDICACIONES

La necesidad de linfadenectomía pélvica bilateral junto a la PR está determinada por el riesgo de afectación ganglionar, el cual dependerá del estadio clínico, el PSA, el grado de Gleason, y el porcentaje de cilindros afectados en las biopsias. Existen tablas de predicción y nomogramas para ayudar al urólogo a determinar el riesgo de afectación ganglionar preoperatorio en función de estos parámetros (31).

- Según las Guías Europeas, en tumores de bajo riesgo la linfadenectomía no es necesaria dado que el riesgo de afectación no excede el 5%. La NCCN recomienda su realización cuando el riesgo exceda el 2% en estos tumores.
- Debe realizarse linfadenectomía en el CP de riesgo intermedio si el riesgo de afectación ganglionar supera el 5% (2% según la recomendación de las Guías Americanas).
- La linfadenectomía es mandataria en todos los tumores de alto riesgo (2,3).

Además de su papel de estadiaje, la linfadenectomía también puede ser beneficiosa en los pacientes con metástasis ganglionares limitadas. En algunas series el número de ganglios resecaos se relaciona con el tiempo hasta la progresión del CP y una mayor extensión de la linfadenectomía se ha asociado a mejoría en la supervivencia cáncer específica de los pacientes pN1 (32).

TÉCNICA

La linfadenectomía pélvica bilateral debe realizarse siempre extendida y no limitada, incluyendo los ganglios linfáticos que rodean la arteria y la vena ilíacas externas, los incluidos en la fosa obturatriz, craneales y caudales al nervio obturador y los mediales y laterales a la arteria hipogástrica. Esta extensión de linfadenectomía permite el estadiaje correcto del 94% de los pacientes (2,33,34).

Morbilidad

La linfadenectomía añade morbilidad a la PR. Algunos trabajos reflejan una tasa de complicaciones tres veces mayor asociada a la linfadenectomía extendida frente a la limitada. Se han publicado series con hasta un 20% de complicaciones, de las cuales el linfocele es la más frecuente, con una incidencia de hasta el 10,3% (35).

CIRUGÍA DE RESCATE

Además de constituir un tratamiento de primera línea del CP localizado, la cirugía puede tener un papel importante en el manejo de los pacientes con recidiva de la enfermedad después del fracaso de otras modalidades terapéuticas.

PROSTATECTOMÍA RADICAL DE RESCATE

La prostatectomía radical de rescate, tras el fracaso de la RT o la braquiterapia, puede ser una opción en pacientes seleccionados con recidiva local, baja comorbilidad, esperanza de vida mayor a 10 años, estadio cN0 y estadio clínico inicial T1 o T2.

La PR tras radioterapia es la técnica de rescate que ha demostrado mejor control local, sin embargo, debido a los efectos de la radioterapia sobre los tejidos, se asocia a más riesgo de efectos adversos (36).

La PR de rescate presenta cifras de supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 y 10 años de hasta el 82% y 53% respectivamente. Se han reportado datos de supervivencia cáncer específica a los 10 años del 70-83% y supervivencia global del 54-89% a 10 años (36,37).

La PR de rescate presenta mayor tasa de fístula urinaria, estenosis de la anastomosis, absceso y lesión rectal en comparación con la PR primaria. Los resultados funcionales también son peores, con mayores tasas de incontinencia urinaria y disfunción eréctil (37).

LINFADENECTOMÍA PÉLVICA DE RESCATE

El tratamiento estándar de la recidiva ganglionar del CP en la actualidad es la deprivación androgénica. Pero

la linfadenectomía pélvica también podría tener papel en el manejo de la recidiva ganglionar después de un tratamiento local primario del CP, aunque la falta de estudios prospectivos y randomizados aún no nos permite obtener conclusiones con un nivel de evidencia aceptable (38).

En estos pacientes, muy seleccionados, se recomienda que la linfadenectomía sea extendida y no se limite sólo a la resección de los ganglios sospechosos detectado por las pruebas de imagen, sino a las áreas contiguas que también pueden contener ganglios afectados. En varias de las series publicadas, la linfadenectomía de rescate se asoció a un tratamiento adyuvante: deprivación androgénica o radioterapia pélvica.

La ausencia de respuesta completa del PSA tras la linfadenectomía, el número de ganglios positivos, la presencia de adenopatías fuera de la pelvis y un PSA preoperatorio > 4 ng/ml, pueden predecir una mala respuesta a la linfadenectomía de rescate (39).

En torno al 45% de los pacientes presentan respuesta completa tras la linfadenectomía de rescate (PSA < 0,2 ng/ml a los dos meses). La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años descrita es del 9 al 22%, y la supervivencia global a 5 años es del 75%. Las recidivas tras la linfadenectomía de rescate se han descrito en pelvis (40%), ganglios pélvicos y retroperitoneales (20%), hueso (9%), y combinadas (30%) (40).

CORRESPONDENCIA:

Alfredo Rodríguez Antolín
Servicio de Urología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
e-mail: arantolin@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *The Prostate* 1983;4(5):473-85.
- EAU guidelines on prostate cancer. 09-Prostate-Cancer_LR.pdf [Internet]. [cited 2016 May 14]. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. [cited 2016 May 14]. Available from: <https://www.nccn.org/>
- Steuber T, Budaus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011;107(11):1755-61.
- Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(5):754-61.
- Estudio Epidemiológico de Estimación de la Incidencia del Cáncer de Próstata en España-2010. *presentacion_datos_naciona-*

- les_registro_nacional_cap.pdf [Internet]. [cited 2016 May 14]. Available from: http://www.aeu.es/userfiles/presentacion_datos_nacionales_registro_nacional_cap.pdf
7. Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010;58(1):1-7; discussion 10-11.
 8. Briganti A, Spahn M, Joniau S, Gontero P, Bianchi M, Kneitz B, et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risks analysis. *Eur Urol* 2013;63(4):693-701.
 9. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):382-404.
 10. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):418-30.
 11. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):405-17.
 12. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 2015;68(2):216-25.
 13. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(1):1-15.
 14. Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, et al. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2013;20(3):312-21.
 15. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370(10):932-42.
 16. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203-13.
 17. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910-4.
 18. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-65.
 19. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528-34.
 20. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(2):253-9.
 21. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-6.
 22. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(3):869-75.
 23. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9-17.
 24. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JAV, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2227-31.
 25. Sivarajan G, Prabhu V, Taksler GB, Laze J, Lepor H. Ten-year outcomes of sexual function after radical prostatectomy: results of a prospective longitudinal study. *Eur Urol* 2014;65(1):58-65.
 26. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991;145(5):998-1002.
 27. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg J-U, Mulhalla J, Moncada I, Patel HRH, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol* 2014;65(3):587-96.
 28. Prabhu V, Sivarajan G, Taksler GB, Laze J, Lepor H. Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(1):52-7.
 29. Geraerts I, Van Poppel H, Devoogdt N, Joniau S, Van Cleynebreugel B, De Groef A, et al. Influence of preoperative and postoperative pelvic floor muscle training (PFMT) compared with postoperative PFMT on urinary incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013;64(5):766-72.
 30. Alibhai SMH, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(20):1525-32.
 31. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014;92(3):300-5.
 32. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68(1):121-5.
 33. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008;53(1):118-25.
 34. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63(3):450-8.
 35. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006-13.
 36. Matei DV, Ferro M, Jereczek-Fossa BA, Renne G, Crisan N, Bottero D, et al. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urol Int* 2015;94(4):373-82.
 37. Rosoff JS, Savage SJ, Prasad SM. Salvage radical prostatectomy as management of locally recurrent prostate cancer: outcomes and complications. *World J Urol* 2013;31(6):1347-52.
 38. Ploussard G, Almeras C, Briganti A, Giannarini G, Hennequin C, Ost P, et al. Management of Node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *J Urol* 2015;194(4):983-8.
 39. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizzello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015;67(2):299-309.
 40. Abdollah F, Briganti A, Montorsi F, Stenzl A, Stief C, Tombal B, et al. Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015;67(5):839-49.

Quimioterapia adyuvante en cáncer de próstata de alto riesgo

M. FERRER, E. GALLARDO

Servicio de Oncología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

RESUMEN

El tratamiento del cáncer de próstata localizado suele incluir un abordaje local y/o regional (cirugía, radioterapia) y la deprivación de andrógenos, al ser un tumor altamente hormono-dependiente. A pesar de estos tratamientos, los tumores localizados denominados “de alto riesgo” según criterios conocidos y validados, basándonos en los niveles del PSA, el grado de Gleason y el estadio tumoral, siguen presentando una tasa de recidivas importante.

Recientemente, diversos estudios han demostrado el beneficio de incorporar de inicio la quimioterapia, en concreto docetaxel, al tratamiento del cáncer de próstata metastásico (CHAARTED, STAMPEDE), en combinación con la deprivación androgénica.

En este artículo revisamos los diferentes estudios que plantean añadir quimioterapia al tratamiento local y la terapia antiandrogénica, basándonos en el mismo racional y en la efectividad demostrada de los taxanos en el cáncer de próstata.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Alto riesgo. Quimioterapia adyuvante.

ABSTRACT

Treatment of localized prostate cancer usually includes a local and/or regional approach (surgery, radiotherapy) besides androgen deprivation, since it is a highly hormone-dependent tumor. Despite these treatments, localized tumors called “high risk” by known and validated criteria, based on PSA levels, Gleason score and tumor stage, still have a significant recurrence rate.

Recently, several studies have shown the benefit of incorporating start chemotherapy, particularly docetaxel, to metastatic prostate cancer (CHAARTED, STAMPEDE) therapy in combination with androgen deprivation.

This article reviews the different studies posed to add chemotherapy to local treatment and androgen deprivation, based on the same rational and demonstrated effectiveness of taxanes in prostate cancer.

KEY WORDS: Prostate cancer. High risk. Adjuvant chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en hombres a nivel mundial, representando el 15% del total de los diagnósticos de cáncer. La incidencia aumenta según la distribución geográfica, con casi un 70% de los casos en las regiones más desarrolladas, en parte debido al mayor uso de los análisis del antígeno prostático específico (PSA) y la consecuente biopsia en estas regiones. Con una mortalidad a nivel mundial del 6,6%, el cáncer de próstata es la quinta causa de muerte por cáncer en hombres. En nuestro país, es el tumor más

frecuente en hombres, con una incidencia del 21,7%, una mortalidad del 8,6% y la mayor prevalencia a 5 años de todas las neoplasias, con un 31,4% (1,2).

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios iniciales. Entre ellos, existen diferentes situaciones clínicas con diferentes pronósticos. Para estratificar el cáncer de próstata localizado y poder estimar el riesgo de recidiva, diferenciar los pacientes según el riesgo y elegir la mejor terapia en función del mismo se han desarrollado diferentes clasificaciones y nomogramas que se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Estos clasifican el cáncer de próstata localizado en bajo,

medio y alto riesgo a partir de variables que incluyen el grado de Gleason, los niveles del PSA, el estadio del tumor primario y el número y el porcentaje de afectación de los cilindros de la biopsia con enfermedad (3). Así, se suele clasificar en el grupo de alto riesgo los pacientes con alguna de estas características: estadio del tumor primario mayor o igual a T3, grado de Gleason 8-10 y valor del PSA superior a 20 ng/mL.

El tratamiento del cáncer de próstata localizado de alto riesgo incluye habitualmente una maniobra local, radioterapia (RT) externa o prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica. En las últimas décadas la mejoría de técnicas de RT ha permitido elevar las dosis de radiación sin aumentar los efectos secundarios y mejorando las cifras de recidiva bioquímica y clínica (4-8).

Uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer de próstata es la deprivación de andrógenos (DA), bien de manera quirúrgica realizando una orquiectomía bilateral o, bien médicamente, con agonistas y antagonistas de LHRH (4). En el cáncer de próstata localizado de alto riesgo, la hormonoterapia ha demostrado beneficio en la supervivencia libre de progresión cuando se combina con la RT (9) y en algunos casos tras la cirugía (10).

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Históricamente, se consideró el cáncer de próstata como una neoplasia resistente a la quimioterapia (QT). En 1996, tras los resultados de beneficio en el control del dolor frente a prednisona sola, se aprobó el esquema con mitoxantrona y prednisona (MP) con la indicación de tratamiento paliativo para el cáncer de próstata metastásico "hormono-resistente" (11). Sin embargo, dicho tratamiento no demostró beneficio en la supervivencia global (SG). En 2004, dos estudios aleatorizados con sendos esquemas basados en docetaxel, combinado con prednisona (TAX-327) o estramustina (SWOG 99-16) frente a MP demostraron por primera vez en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) un beneficio significativo en la SG, con razones de riesgo o *hazard ratio* (HR) de 0,76 y 0,80, respectivamente (12,13). Por último, en el estudio TROPIC, el régimen con cabazitaxel y prednisona demostró así mismo una diferencia favorable en la SG de nuevo frente a MP en el escenario de CPRCm tras progresión a docetaxel (14).

Más recientemente, el papel de la quimioterapia, específicamente de los taxanos, en el cáncer de próstata se ha visto reforzado tras la publicación de los resultados de los estudios CHARTED y STAMPEDE. El primero de ellos aleatorizó 790 pacientes con cáncer de próstata metastásico (Cpm) en fase de hormonosensibilidad, es decir en primera línea de tratamiento, a recibir DA sola o DA más seis ciclos de docetaxel. En este estudio se demostró un beneficio de SG de más de 13 meses, con una HR de 0,61 (IC95% 0,47-0,80) (15).

El estudio STAMPEDE aleatorizó diversos brazos de tratamiento en 2.962 pacientes con cáncer de próstata de reciente diagnóstico. En el grupo de 1.817 pacientes metastásicos, el brazo de tratamiento estándar más docetaxel presentó un beneficio de la SG, con una HR de 0,78 (IC95% 0,66-0,93) (16). Un tercer estudio aleatorizado, GETUG-15, que incluyó 385 pacientes con Cpm hormono-sensible a recibir DA sola o DA más docetaxel, mostró un incremento de la supervivencia libre de enfermedad, aunque sin incremento estadísticamente significativo de la SG (17). A partir de estos resultados, el tratamiento con docetaxel asociado a la DA se considera una opción estándar en primera línea de Cpm en diferentes guías clínicas (18,19).

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en estadio diseminado, el cáncer de próstata localizado de alto riesgo constituye el escenario adecuado para la incorporación de tratamientos como la QT, con el objetivo de reducir la tasa de recidivas bioquímicas y clínicas. Existen, además, diversas evidencias a nivel molecular de la acción de los taxanos sobre el receptor androgénico, sobre todo evitando la translocación nuclear del mismo (20,21). De igual forma, parece que la introducción precoz de la quimioterapia, incluso en combinación con la hormonoterapia, puede producir mejores resultados sobre la supervivencia de las células neoplásicas (22).

En el presente apartado analizamos diversos estudios aleatorizados publicados o comunicados que evalúan el papel de docetaxel adyuvante o concomitante en diferentes situaciones en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

TAX-3501

TAX 3501 (23), publicado en 2013, es un ensayo fase III, aleatorizado, de pacientes (n = 228) con cáncer de próstata de alto riesgo (clasificado según el nomograma de Kattan) (24) sometidos a prostatectomía radical (PR), que compara DA durante 18 meses con o sin QT con 6 ciclos de docetaxel, de forma inmediata, como en contexto adyuvante, o diferida, en el momento de la progresión, con un total de 4 brazos.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y los objetivos secundarios la supervivencia global (SG) y la seguridad. La progresión de la enfermedad se definió como progresión por PSA, radiológica o histológica, después del tratamiento sistémico.

En la rama de tratamiento inmediato (que se podría entender como adyuvancia) con hormonoterapia ± QT se aleatorizó 55 pacientes en cada grupo.

El estudio cerró prematuramente por dificultades de reclutamiento, debido en parte a que no contemplaba nuevos tratamientos como la RT adyuvante (criterio de exclusión) o sustituyendo la cirugía, que surgieron en el periodo del mismo.

Los resultados mostraron una progresión según sus criterios de un 18% de todos los pacientes después de una mediana de seguimiento de 3,4 años. En la rama de tratamiento inmediato presentaron progresión un 22% (24 de 110), 10 pacientes en la rama de QT y 14 en la rama de DA, pero los autores concluyeron que el estudio no poseía suficiente poder estadístico para demostrar diferencias en ninguno de los objetivos.

GETUG 12

GETUG 12 (25), del Grupo de Tumores Genitourinarios francés, es un estudio fase III aleatorizado que reclutó pacientes con cáncer de próstata no metastásico (M0) sin tratamiento previo y con al menos un factor de riesgo (T3/4, Gleason 8-10, o PSA > 20 ng/ml, o afectación ganglionar), para comparar DA (durante tres años) sola o DA con 4 ciclos de docetaxel y estramustina, administrados como neoadyuvancia. El diseño del estudio obligó a realizar una linfadenectomía pélvica inicial para estadificación. El tratamiento local fue RT o prostatectomía en el caso de ausencia de afectación ganglionar y RT obligada en el caso de ganglios afectados en la linfadenectomía. De forma global, el 87% de los pacientes recibió RT. La RT debía iniciarse y la prostatectomía efectuarse a los 3 meses del inicio del tratamiento sistémico. La dosis prevista de radiación fue de 74-78 Gy.

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

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

El estudio concluye que la QT neoadyuvante con docetaxel en pacientes de alto riesgo mejora la supervivencia libre de recidiva en los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, aunque se necesita un seguimiento a más largo plazo para determinar un posible impacto en la SG.

RTOG 0521

El *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0521, presentado en el ASCO Annual Meeting en

2015, es un estudio fase III, aleatorizado, que comparó DA (durante 2 años) y RT frente a DA y RT más seis ciclos de docetaxel adyuvante tras la RT, en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo (26). Se consideró criterios de alto riesgo: grado de Gleason 7-8, cualquier T y PSA > 20 ng/ml; o Gleason 8, $\geq T2$ y cualquier PSA; o Gleason 9-10, cualquier T y cualquier PSA. El máximo de PSA permitido en el estudio fue 150 ng/mL. La dosis de radiación prevista fue de 72-75,6 Gy y se administró 6 ciclos de docetaxel a los 28 días del fin de la RT.

El objetivo primario fue la SG. Los principales objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de enfermedad y los efectos adversos.

Se analizaron los datos de 563 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. La aleatorización se llevó a cabo mediante estratificación según los factores de riesgo mencionados. Entre los pacientes incluidos, un 53% presentaba un grado de Gleason 9-10 y un 27%, un estadio cT3-4.

Con una mediana de 6 años de seguimiento, la SG a los 4 años fue 93% en el brazo con docetaxel y 89% en el brazo control, con una HR de 0,70 (IC 90% 0,51-0,98, $p = 0,04$).

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

La interpretación de los resultados de RTOG 0521 se acompaña de un alto grado de controversia. Es cierto que se trata del primer estudio que muestra una mejoría de la SG con QT adyuvante en cáncer de próstata localizado de alto riesgo. Sin embargo, existen una serie de puntos que discuten dicho resultado. En primer lugar, el beneficio observado no cumple el diseño del estudio, que obligaba a demostrar una reducción del riesgo relativo del 51% y una HR de 0,49 en la tasa anual de muertes. El diseño estadístico con un análisis de una cola y una potencia del 90% puede restar fortaleza a los resultados. Además, ninguno de los objetivos secundarios consigue diferencias estadísticamente significativas, sin olvidar que los resultados presentados proceden de un análisis relativamente precoz, que requiere un seguimiento más prolongado.

Todo lo anterior nos obliga a considerar con precaución la recomendación de docetaxel adyuvante a la RT en los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, si bien, en opinión personal de los autores, es probable que un grupo de pacientes pueda beneficiarse del mismo.

STAMPEDE

El estudio STAMPEDE (16), ya mencionado, es un ensayo clínico reciente, aleatorizado, con un diseño complejo de cuatro brazos que comparaba la adición de docetaxel o ácido zoledrónico (AZ) o ambos al tratamiento estándar de DA. En el caso de los pacientes no metastásicos (M0) de nuevo diagnóstico, el tratamiento incluyó la RT locorregional (Fig. 1).

El estudio incluyó un total de 2.962 pacientes: 61% de pacientes metastásicos (M1), 24% de alto riesgo (con al menos dos criterios de alto riesgo: T3-4, Gleason 8-10, o PSA > 40 ng/ml) pero sin afectación ganglionar (N0) y M0, y 15% con ganglios afectos (N+) o sin filiar (Nx) y M0. Algunos de los criterios de estratificación fueron la presencia o no de metástasis y de afectación ganglionar. El esquema de QT utilizado consistió en 6 ciclos de docetaxel con la dosis estándar de 75 mg/m². El uso de RT fue similar entre las diferentes ramas (25 y 27%).

La SG se definió como objetivo primario definitivo y la supervivencia libre de fallo como objetivo primario intermedio. La SG se definió como el tiempo entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa.

En el estudio se objetivó una diferencia de SG estadísticamente significativa a favor del grupo DA + docetaxel, con una HR de 0,78 (IC 95% 0,66-0,93; $p = 0,006$), una mediana de 81 meses, y una supervivencia a 5 años de 63%, frente al grupo de DA con una mediana de SG de 71 meses y una supervivencia a 5 años de 55%.

Existió también beneficio en la SG en el brazo de DA + AZ + docetaxel (HR 0,82, IC 95% 0,69-0,97; $p = 0,022$), con una mediana de 76 meses y una supervivencia a 5 años de 60%. No se evidenció beneficio en supervivencia en el brazo de AZ + DA respecto a DA sola.

Respecto a la supervivencia libre de fallo, se observó un beneficio estadísticamente significativo a favor de DA + docetaxel, con una HR de 0,61 (IC 95% 0,53-0,70; $p = 0,413 \times 10^{-13}$), una mediana de 37 meses y una tasa a 5 años del 38% y de forma similar para el brazo de DA + ZA + docetaxel, con una HR de 0,62 (IC 95% 0,54-0,70;

$p = 0,134 \times 10^{-12}$), una mediana de supervivencia libre de fallo de 36 meses y a 5 años de 34%.

Dada la heterogeneidad de los pacientes, con grupos de diferente pronóstico, podría atribuirse el beneficio en SG o libre de fallo observado a favor de los brazos con docetaxel al beneficio obtenido en el grupo de pacientes M1. No obstante, al realizar las diferentes comparaciones y análisis de subgrupos, el estudio indica que el efecto del tratamiento se mantiene tanto en M1 como en M0, mejorando la supervivencia libre de fallo en los pacientes M0, con HR 0,60, (IC 95% 0,45-0,80, $p = 0,283 \times 10^{-3}$) y en aquellos con enfermedad M1 (HR 0,61, (IC 95% 0,53-0,71, $p = 0,283 \times 10^{-3}$). Al hablar de supervivencia específica para cáncer de próstata se mantiene el beneficio de los brazos DA + docetaxel y DA + AZ + docetaxel, con unas sub-HR respectivas de 0,79 (IC 95% 0,65-0,96, $p = 0,019$) y 0,78 (IC 95% 0,65-0,95, $p = 0,013$). Este beneficio es algo mayor en pacientes M1, con una sub-HR de 0,80 (IC 95% 0,65-0,99, $p = 0,033$) y 0,78 (IC 95% 0,64-0,96), respecto a los pacientes M0, con HR de 0,82 (IC 95% 0,48-1,40) y 0,81 (IC 95% 0,46-1,43) para los brazos respectivas, aunque este beneficio no es estadísticamente significativo ($p = 0,475$).

En estos últimos análisis hay que tener en cuenta el menor poder estadístico y la presencia de pocos pacientes M0 en el estudio. Además, el mejor pronóstico y los fallecimientos por otras causas de este grupo diluyen el posible efecto de docetaxel en la supervivencia.

Estos resultados refuerzan los observados en el estudio CHARTED en pacientes con cáncer de próstata M1. Sin embargo, concluyen que la evidencia es insuficiente en el grupo M0 por los motivos ya mencionados, a pesar de que la tendencia observada en el efecto del tratamiento es favorable en el grupo de QT, manteniéndose en todos los subgrupos.

RTOG 9902

El RTOG 9902 (27) comparó con diseño de ensayo fase III aleatorizado la adición de QT adyuvante añadida a DA + RT en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, utilizando como citotóxicos, a diferencia del resto, paclitaxel, etopósido y estramustina. El objetivo primario del estudio fue la mejoría de la SG.

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

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

Los resultados a 10 años no revelaron diferencias entre los brazos de DA + RT y de DA + RT + QT en la SG (65% frente a 63%, con una $p = 0,81$), recidiva

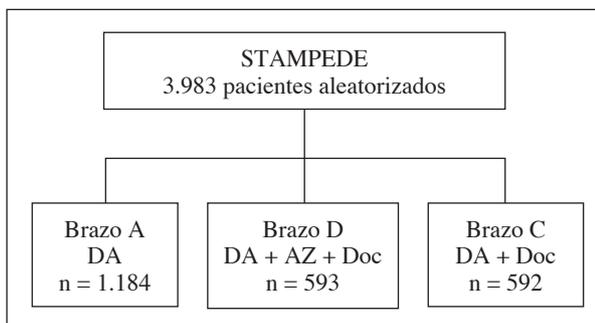


Fig. 1. Diseño del estudio STAMPEDE (DA: deprivación androgénica; AZ: ácido zoledrónico; Doc: docetaxel).

bioquímica, progresión local, M1 a distancia, ni supervivencia libre de enfermedad. No obstante, los autores concluyen que el cierre prematuro del estudio pudo haber reducido la potencia estadística (Tabla I).

VETERANS AFFAIRS CSP 553

Recientemente se ha presentado en la última reunión de la American Urological Association (AUA) los resultados del estudio fase III dirigido por el Veterans Affairs Cooperative Studies Group (VACSP) (28). Dicho estudio aleatorizó, en una ratio 1:1, 297 pacientes sometidos a prostatectomía radical con alto riesgo de recidiva según parámetros clínicos y patológicos, a realizar el tratamiento estándar (SOC) (n = 157) o a recibir QT con docetaxel y prednisona (n = 140), cada 3 semanas, durante un total de 18 semanas. Los factores de estratificación fueron el nivel del PSA previo a la cirugía, el grado de Gleason, el estadio del tumor y la presencia de márgenes positivos.

El objetivo primario fue la SLP; los objetivos secundarios, la SG, la supervivencia específica para cáncer de próstata, el tiempo libre de metástasis, y el tiempo hasta iniciar la DA.

El tiempo de seguimiento fue de 62.4 meses (rango de 0,2 meses a 104,3 meses).

En el análisis por intención de tratar de la población global del estudio no se objetivó diferencias entre los dos grupos para el objetivo principal (SLP de 55,5 meses para QT y 45,6 para SOC, p = 0,26, HR 0,82, IC 95% 0,60-1.14).

Sin embargo, en el análisis de subgrupos se observa un beneficio de SLP en hombres afroamericanos (HR 0,54, IC 95% 0,29-1.01, p = 0,054) y en los hombres con

tumores de mayor riesgo, definido como $\geq T3b$ (HR 0,58, IC 95% 0,34-0,98, logrank test p = 0,041).

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

En opinión de los autores, se trata de un régimen bien tolerado que, a partir de los resultados del análisis de subgrupos, podría valorarse en los pacientes de mayor riesgo de recidiva o con tumores más agresivos, siempre a expensas de una potencial confirmación de estos datos en posteriores ensayos.

METAANÁLISIS DE DOCETAXEL EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO

Un metaanálisis publicado en 2015 revisó la adición de docetaxel y bisfosfonatos al tratamiento estándar, tanto en pacientes metastásicos como en enfermedad localizada (29).

En lo que respecta a los pacientes con enfermedad localmente avanzada se revisó los cuatro primeros estudios mencionados, en los que se añadía docetaxel: GETUG 12, RTOG 0521, los subgrupos de STAMPEDE y TAX 3501. Se identificó otros siete estudios pendientes de resultados, por lo que no fueron incluidos en el análisis.

La combinación de estos cuatro estudios dio como resultado un total de 3978 pacientes, hombres con una edad media de 62 a 66 años, con enfermedad no metastásica y buen *performance status*, que aleatorizados a recibir el tratamiento estándar con DA o docetaxel. La mediana de seguimiento de los cuatro estudios fue

TABLA I
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS CON DOCETAXEL

Ensayos clínicos	Tipo de QT	Fecha publ.	Número ptes.	Objetivo primario	Gleason 8-10	Tiempo seguimiento resultados (años)	Resultados (control vs. experimental)*
TAX 3501	Docetaxel	2013	228	SLP	52%	3,25	83% vs. 91%
GETUG 12	Docetaxel	2014	413	SLR	42%	8	50% vs. 62% p = 0,017
RTOG 0521	Docetaxel	2015	612	SG	84%	4	89% vs. 93% p = 0,04
STAMPEDE (mayoría M1)	Docetaxel	2015	2962	SG	70%	5	55% vs. 63% p = 0,006
RTOG 9902	Paclitaxel, etopósido, estramustina	2009, 2015	380	SG	68%	9,2	63 vs. 65% p = 0,81

SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recaída; SG: supervivencia global. vs.: versus. *Resultados del objetivo principal expresado en porcentaje de pacientes sin progresión.

de 39 a 90 meses. El análisis de SG se llevó a cabo a partir de datos disponibles de 2.121 pacientes del total de 3.978 (53%) de tres de los 4 estudios; se habían documentado 340 muertes. La HR del metaanálisis fue 0,87 (IC 95% 0-69-1.09, $p = 0.218$), que se traduce en una potencial mejoría absoluta de SG del 2% (IC 95% -2 a 7), asumiendo una supervivencia basal típica de 80%. No obstante, los intervalos de confianza son amplios y el resultado no es estadísticamente significativo. El metaanálisis no halló evidencia de variación entre estudios.

Los datos de supervivencia libre de fallo estaban claramente definidos en los cuatro ensayos, pero en el STAMPEDE sólo se incluían muertes específicas por cáncer de próstata (en lugar de muertes por cualquier causa) y el ensayo GETUG12 incluía el tiempo hasta el primer tratamiento de rescate. Existían datos disponibles para 2.348 pacientes del total de 3.798 (59%), con 851 eventos documentados. La HR del metaanálisis fue 0,70 (IC 95% 0,61-0,81, $p < 0.0001$), y se traduce en una mejoría absoluta del 8% (IC 95% 5-10). Así mismo, se observó una reducción de la tasa de fallo a 4 años del 30% al 22%, asumiendo una supervivencia libre de fallo basal a 4 años del 70%.

A partir de los datos del metaanálisis podemos concluir que la adición de docetaxel al tratamiento estándar en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico produce un beneficio en la supervivencia libre de fallo. No obstante, esta conclusión se basa en datos de aproximadamente la mitad de todos los pacientes aleatorizados en los grupos de tratamiento. Sin embargo, como el efecto estimado (HR 0,70) es consistente con el efecto observado en hombres con enfermedad metastásica (HR 0,64) y el intervalo de confianza es estrecho, este hallazgo proporciona una señal clara y a tener en cuenta de beneficio potencial.

En cambio, para la SG los datos son menos maduros. La estimación del efecto se realizó sobre la mitad de los hombres aleatorizados y los intervalos de confianza son amplios. Por ello, será preciso realizar actualizaciones incluyendo el máximo de datos y de pacientes para determinar la validez de los resultados y su aplicación en la práctica clínica.

ENSAYOS EN MARCHA

Basándose en las mismas premisas ya mencionadas, se encuentran en marcha diversos estudios aleatorizados con el objetivo de determinar el posible beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

En su mayor parte plantean tratamiento adyuvante después de prostatectomía o RT radical, utilizando la mayoría de ellos docetaxel junto a DA (NCT00528866, NCT00348816, NCT00193271, NCT00653848), y añan-

diendo uno de ellos también estramustina. Dichos estudios se hallan pendientes de resultados definitivos.

Como alternativa al tratamiento adyuvante, en la práctica clínica actual se halla extendido el uso de quimioterapia neoadyuvante como parte del tratamiento radical en otras neoplasias, por ejemplo en neoplasia de mama y en cáncer rectal. Los objetivos del tratamiento neoadyuvante son la reducción del tamaño y la extensión tumoral, facilitando el tratamiento local, el tratamiento más precoz de las posibles micrometástasis y la evaluación del comportamiento del tumor frente a los fármacos. En el cáncer de próstata, es práctica asistencial el uso de la DA como neoadyuvante a la RT en pacientes con tumores localizados de riesgo intermedio y alto. En la actualidad se hallan en marcha ensayos aleatorizados que exploran la adición de quimioterapia neoadyuvante en estos pacientes.

Uno de los ensayos fase III que se halla actualmente en reclutamiento es el estudio PEACE 2 (NCT01952223). Se trata de un estudio aleatorizado con un diseño factorial, que aleatoriza 4 brazos con un ratio 1:1:1:1, para evaluar el efecto de cabazitaxel y de la RT pélvica. Los cuatro brazos son DA durante 3 años y RT pélvica, DA junto a RT exclusivamente sobre la próstata y cabazitaxel neoadyuvante, DA junto a RT pélvica y cabazitaxel neoadyuvante y, como brazo comparador DA y RT prostática (tratamiento estándar). El reclutamiento se estratifica por factores de riesgo (2 o 3), la extensión de la afectación ganglionar y el centro investigador.

El objetivo principal es la SLP y algunos de los secundarios son la respuesta por PSA a los 3 meses, la SLP bioquímica, la SG, el tiempo libre de recidiva local, el tiempo libre de metástasis, la toxicidad aguda y la toxicidad retardada. El estudio se inició en 2013 y se estima que los primeros datos para el objetivo principal se obtendrán en 2019. Se planea un reclutamiento de 1.048 pacientes.

Además del uso de un taxano previo a la RT, este estudio planea responder la cuestión sobre el papel de la RT pélvica y las diferencias en toxicidad. Para cada comparación se usarán curvas de PFS analizadas con el *logrank test* bilateral, así como un análisis multivariante utilizando el modelo de Cox.

De una manera similar, aunque con un diseño aleatorizado 1:1 a dos brazos, el ensayo fase III CALGB 90203 (NCT00430183) evalúa el papel de docetaxel neoadyuvante junto a la DA seguidos de cirugía en comparación a cirugía sola. El diseño del estudio contempla añadir RT adyuvante según la decisión del clínico. La aleatorización se estratifica según la SLP bioquímica a 5 años predicha por un nomograma de riesgo y el uso de terapia de DA en los 4 meses previos a la misma.

El objetivo principal es la SLP bioquímica a 3 años. Algunos de los secundarios son la SG, las recaídas de la enfermedad, la toxicidad y la seguridad. El estudio se

inició en 2006 y estima finalizar con el análisis de los datos en 2018, con 788 pacientes reclutados.

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata es un tumor de influencia hormonal dependiente de los andrógenos pero tras los resultados en los estudios aleatorizados el papel de los taxanos en primera línea en cáncer de próstata metastásico queda reconocido en las guías clínicas.

El cáncer de próstata localizado de alto riesgo es el escenario ideal para la introducción de nuevas modalidades de tratamiento con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento estándar. A la vista de los datos, la incorporación de docetaxel adyuvante parece prolongar el tiempo hasta la recidiva, reducir su incidencia y disminuir las metástasis a distancia y podría ofrecer un beneficio en supervivencia global.

Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios y el diseño de los mismos, el papel de la quimioterapia adyuvante con taxanos en el escenario del cáncer de próstata localizado de alto riesgo no está plenamente establecido como práctica clínica.

Parece indicado entonces seleccionar a los pacientes de muy alto riesgo que puedan tolerar la administración de quimioterapia, y valorar junto al paciente los riesgos y los beneficios de dicho tratamiento en la situación de adyuvancia al tratamiento local.

CORRESPONDENCIA:

Enrique Gallardo
Servicio de Oncología
Corporació Sanitària Parc Taulí
Parc Taulí, 1
08208 Sabadell, Barcelona
e-mail: egallardo@tauli.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer-Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Las cifras del cáncer en España. SEOM; 2014.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:168-73.
4. Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:31-8.
5. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
6. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105.
7. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-9.
8. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.
9. Bolla M, Laramas M; Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean arEa (AROME). Combined hormone therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84(Supl. 1):e30-4.
10. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472-9.
11. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-64.
12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
13. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
14. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
15. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.
16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77.
17. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58.
18. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Supl. 5):v69-77.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, versión 2.2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Último acceso: 20 de mayo de 2016.
20. Gan L, Chen S, Wang Y, et al. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:8386-94.
21. Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, et al. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res* 2010;70:7992-8002.
22. Eigel BJC, Eggner SE, Baybik J, et al. Timing is everything: pre-clinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4905-11.
23. Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501). *Cancer* 2013;119:3610-8.
24. Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;1:221-6.
25. Fizazi K, Faivre L, Lesauvier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer

- (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):787-94.
26. Sandler HM, Hu C, Rosenthal SA, et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.; abstr LBA5002).
 27. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group phase 3 randomized trial NRG Oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(2):294-302.
 28. Lin D, Garzotto M, Aronson W, et al. VA CSP#553 chemotherapy after prostatectomy (CAP) for high risk prostate carcinoma: a phase III randomized study. 111th Annual Scientific Meeting of the American Urological Association (AUA). Abstract P1LBA 06.
 29. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243-56.

Principios de cáncer de próstata resistente a la castración

R. BARRABINO, F. VÁZQUEZ, J.M. COZAR

Servicio de Urología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada

RESUMEN

El cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC M0) es aquel en el que un paciente correctamente castrado experimenta una progresión del PSA en ausencia de metástasis. Actualmente, las nuevas terapias antitumorales han sido aprobadas en el CPRC metastásico por lo que existe una carencia de opciones terapéuticas en estos pacientes. Por lo tanto, en esta etapa de la enfermedad va a ser fundamental el seguimiento para la detección precoz de las metástasis. En el caso del CPRC metastásico disponemos de distintos tratamientos que han demostrado aumentar la supervivencia. El objetivo de este trabajo ha sido revisar las características de estos pacientes centrándonos en el seguimiento, en el caso del CPRC M0, y las distintas opciones terapéuticas en el CPRCm.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Resistencia a castración. Abiraterona. Enzalutamida. Radio-223.

ABSTRACT

No metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC M0) is defined as a patient with PSA increasing, a right castration in absence of metastasis. Currently, new antitumor therapies have been approved in metastatic CRPC so there is a lack of therapeutic options for these patients. Therefore, in this stage of disease, monitoring for early detection of metastases will be essential. We can use different treatments in order to increase overall survival in metastatic CRPC. The aim of this study was to review the characteristics of these patients focus on monitoring in CRPC M0, and review the different treatments in metastatic CRPC.

KEY WORDS: Prostate cancer. Castration-resistant. Abiraterone. Enzalutamide. Radium-223.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia más frecuente en hombres de edad avanzada (mayores de 70 años). Se estimaron 238.590 casos nuevos y 29.720 muertes en EE. UU. durante el año 2013 (1). Se trata de un importante problema de salud, especialmente en los países desarrollados, que presentan una mayor proporción de hombres de edad avanzada en su población. Con el aumento previsto de la esperanza de vida y el subsiguiente aumento de la incidencia de CaP, también se espera que la carga económica de la enfermedad aumente

en Europa (2). La introducción del antígeno prostático específico (PSA) en la década de los noventa ha desplazado el diagnóstico hacia estadios más tempranos. Como resultado de esto, la proporción de pacientes con diagnóstico de enfermedad metastásica se ha reducido de forma considerable. En la última actualización del estudio europeo de screening de CaP el porcentaje de hombre con diagnóstico de enfermedad metastásica o PSA \geq 100 ng/ml se redujo del 7,9% en el grupo control al 2,6% en el grupo de cribado con PSA (3). Este cambio de escenario ha impactado significativamente en los patrones de tratamiento. Actualmente la mayoría de

los pacientes se van a beneficiar de tratamiento curativo con prostatectomía radical, braquiterapia y radioterapia externa con o sin terapia de deprivación de andrógenos (TDA) (4). La vigilancia con PSA tras el tratamiento ha dado lugar a una detección temprana de la progresión. El 50% de los pacientes presentarán recidiva bioquímica 10 años después del tratamiento con prostatectomía radical o radioterapia (5). Además, a pesar de que aproximadamente un tercio de los pacientes con aumento de PSA desarrollarán metástasis óseas en un periodo de dos años (6), no hay estudios disponibles que sugieran un beneficio del tratamiento inmediato. Después de la terapia local, la recidiva bioquímica a menudo se trata con deprivación androgénica intermitente, ya que los resultados de supervivencia no fueron diferentes en comparación con la terapia continua (7). Además, los últimos datos del SWOG 0925 muestran que la TDA intermitente no es inferior a la terapia continua en pacientes diagnosticados inicialmente de enfermedad metastásica (8).

DEFINICIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

A lo largo de los años se han utilizado diferentes términos para referirse a la fase de la enfermedad en la que la deprivación androgénica inicial deja de ser efectiva, como cáncer de próstata hormono refractario o cáncer de próstata hormono independiente. Actualmente estos términos han sido sustituidos por el de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Las guías clínicas de la asociación europea de urología (EAU) definen el CPRC como aquel que presenta testosterona sérica en niveles de castración (< 50 ng/ml o 1,7 nmol/l) y además uno de los siguientes criterios:

- *Progresión bioquímica*: tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas por una semana, resultando en dos incrementos por encima del 50% del nadir, con un PSA final > 2 ng/ml, habiendo suprimido el requisito de realizar al menos una segunda manobra hormonal (9).
- *Progresión radiológica*: progresión ósea por gammagrafía (dos o más lesiones) o progresión de las lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (10).

La progresión sintomática debe ser cuestionada y sometida a una investigación adicional, no siendo suficiente para el diagnóstico de CPRC.

El conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de CPRC siguen siendo controvertidos (11,12). Se cree que una alteración en la señalización normal de andrógenos es fundamental para la patogénesis del CPRC.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

No se conoce con exactitud la prevalencia del CPRC. En una revisión bibliográfica de Kirby y cols. concluyen que aproximadamente el 10-20% de los CaP van a desarrollar resistencia a la castración tras 5 años de seguimiento (13). En otra revisión retrospectiva de pacientes con CaP no metastásico en el momento de iniciar el tratamiento hormonal, la incidencia acumulada de CPRC a los 5 años era del 50% (14). El CPRC se asocia con frecuencia a metástasis, mala calidad de vida y bajas tasas de supervivencia (13). La prevalencia de metástasis en estos pacientes es relativamente elevada ya que muchos de ellos ya presentaban metástasis en el momento del diagnóstico antes de hacerse resistente a la castración. El paciente sin metástasis identificables al diagnóstico de CPRC desarrollará metástasis óseas en el 33% de los casos a los 2 años (15). Las micro-metástasis ocultas podrían existir en pacientes con aumento de PSA pero por lo general no se van a detectar utilizando las pruebas de imagen convencionales (16). La mediana de supervivencia desde el diagnóstico de CPRC varió de 9 a 30 meses en diferentes estudios (13).

La aparición en los últimos años de nuevos fármacos para el tratamiento del CPRC ha dotado de un nuevo protagonismo a esta fase de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, estos nuevos fármacos han sido aprobados para pacientes con CPRC metastásico, de modo que, cuando se produce una progresión del PSA, que antecede a la aparición de metástasis, ni los fármacos ni la quimioterapia están todavía indicados. Por tanto, la progresión a CPRC metastásico será un acontecimiento fundamental en la evolución de la enfermedad que va a afectar a las decisiones de tratamiento.

SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO

Ya que la aparición de metástasis va a cambiar por completo la actitud terapéutica a seguir, será fundamental el seguimiento de estos pacientes para la detección de las mismas. No existe consenso sobre qué parámetros utilizar para decidir con qué frecuencia realizar las pruebas de imagen (PSA, cinética del PSA, Gleason, estadio T, clínica, etc.). Existen recomendaciones sobre la realización de pruebas de imagen en la estadificación del CaP primario, pero no en el seguimiento después de la recidiva bioquímica o en el CPRC.

En pacientes con CPRC M0 el nivel basal, la velocidad y el tiempo de doblaje de PSA se han asociado significativamente al tiempo hasta la aparición de la primera metástasis ósea, la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global (15,17).

La guía canadiense de urología recomienda el seguimiento mediante determinaciones periódicas de PSA y

pruebas de imagen (TC, gammagrafía ósea). Los pacientes con un tiempo de doblaje de PSA inferior a 8 meses son los que presentan un mayor riesgo de desarrollar metástasis por lo que se recomienda realizar pruebas de imagen cada 3-6 meses. En cambio, cuando presentan tiempo de doblaje más lento (> 12 meses) se realizarán controles cada 6-12 meses (18).

El grupo RADAR (Prostate Cancer Radiographic Assesment for detection of Advanced recurrence Group) considera el PSADT como el mejor predictor para el desarrollo de metástasis. Mostraron que el aumento o descenso del PSADT se correlacionaba con los resultados, por ejemplo el tiempo hasta el desarrollo de metástasis (15). Sin embargo, el PSADT a largo plazo (más de 3 años) es difícil de interpretar ya que algunos pacientes ya han desarrollado metástasis en ese tiempo.

Con respecto al seguimiento, el grupo RADAR recomienda la realización del primer escáner óseo cuando el PSA alcance un nivel de 2 ng/ml; si es negativo, deberá realizarse un nuevo escáner cuando el PSA ascienda a 5 ng/ml. Posteriormente, se realizará cada vez que se duplique el PSA, en pacientes asintomáticos. La realización de PSA se realizará cada 3 meses (19) (Fig. 1). Los pacientes sintomáticos deberán ser estudiados independientemente de los niveles de PSA.

PRUEBAS DE IMAGEN PARA LA DETECCIÓN DE METÁSTASIS

Aunque la gammagrafía ósea convencional con tecnecio 99 es sensible para la detección de metástasis óseas y puede evaluar todo el esqueleto rápidamente, tiene varias

limitaciones (20,21). Se pueden producir falsos positivos por traumatismos y otras lesiones no cancerosas, las infiltraciones microscópicas no son detectadas y las lesiones osteolíticas se detectan con mayor dificultad, lo que limita su sensibilidad y especificidad. El fenómeno “flare” puede confundir la evaluación de la respuesta, ya que la absorción se incrementa como consecuencia del aumento del recambio óseo que forma parte del proceso de curación. Otras técnicas como el TC, RMN y PET-TC podrían ser necesarias para aclarar lesiones equívocas (21,22).

En los últimos años se está iniciando el uso del PET-TAC con 18F-fluoruro de sodio (NaF) o 18F-colina (20). Un estudio prospectivo en pacientes con recidiva bioquímica mostró que el PET-TC con NaF es útil en la detección de metástasis óseas ocultas y que su positividad se asocia con el aumento del nivel de PSA y puede ocurrir en intervalos de PSA más bajos que los reconocidos actualmente (23).

Actualmente la linfadenectomía pélvica es el *gold standard* para evaluar la presencia de afectación ganglionar en pacientes sometidos a prostatectomía radical (24). Para la detección de metástasis ganglionares se utilizan el TC, RMN o incluso el PET-TC con tasas de detección fiables.

Teniendo en cuenta la relación coste-efectividad de las distintas pruebas de imagen para la detección de metástasis óseas y ganglionares, el grupo RADAR recomienda la gammagrafía ósea y el TC como técnicas iniciales, dejando la RMN y PET-TC para casos seleccionados (19).

En conjunto, las técnicas de imagen actuales tienen una precisión mejorada pero limitaciones que incluyen las variaciones en la precisión, alto coste y la falta de disponibilidad. Se necesitan ensayos prospectivos con-

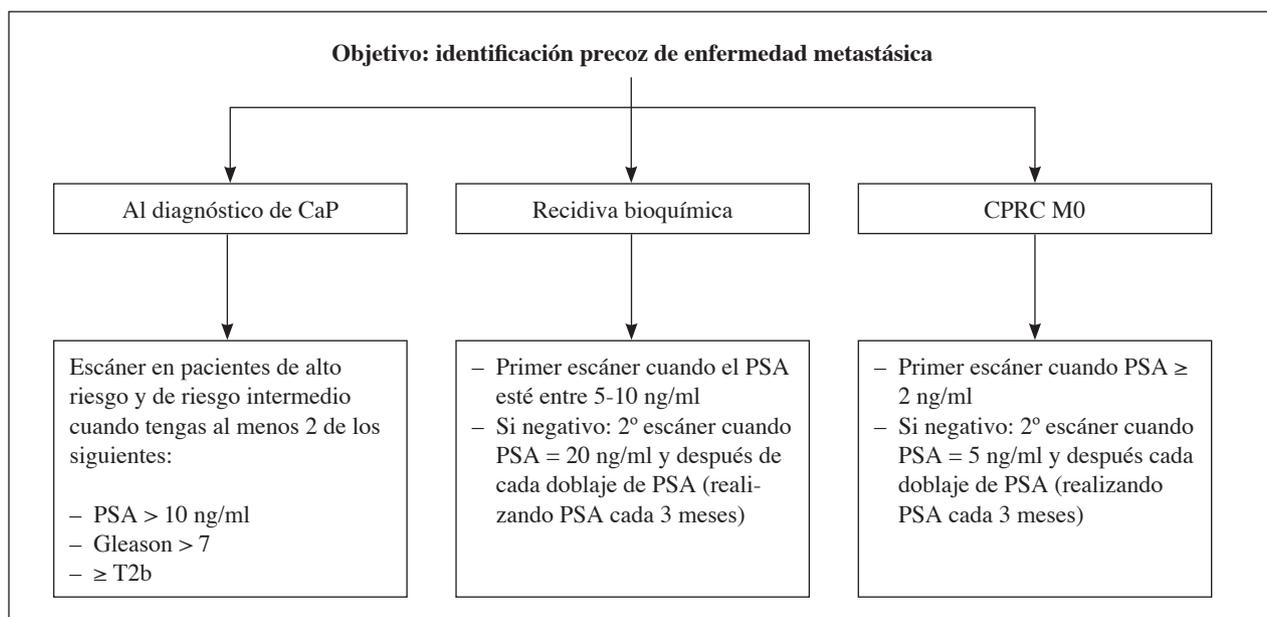


Fig. 1. Recomendaciones del Grupo RADAR para la solicitud de pruebas de imagen en los distintos estadios del cáncer de próstata.

trolados para establecer nuevas estrategias en cuanto a la realización de técnicas de imagen en el CPRC.

TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO

Actualmente no existe ningún fármaco aprobado para el tratamiento del CPRC M0. El tratamiento recomendado sigue siendo la observación con deprivación androgénica continua. Esta carencia de opciones terapéuticas tradicionalmente se ha cubierto con las maniobras hormonales de segunda línea.

- Retirada del antiandrógeno.
- Añadir antiandrógeno.
- Cambio de antiandrógeno no esteroideo.
- Bicalutamida a altas dosis.
- Glucocorticoides.
- Ketoconazol: la agencia europea de medicamentos (EMA) revisó y concluyó que el balance riesgo beneficio del ketoconazol es desfavorable recomendando suspender su comercialización (25).
- Estrógenos.

Algunos pacientes se pueden beneficiar de ellas mientras sean bien toleradas, estén bien informados y se desestime la observación o la entrada en un ensayo clínico.

PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL CPRC M0

En los últimos años se han llevado a cabo diferentes estudios con distintas moléculas en pacientes con CPRC M0 en general con pobres resultados (26). Smith y cols. realizaron un trabajo con denosumab, un anticuerpo monoclonal humano anti-RANKL. Se trata de un ensayo clínico fase III controlado con placebo de 1.432 pacientes con CPRC M0 que se randomizaron en dos grupos recibiendo bien 120 mg de denosumab o placebo subcutáneamente cada 4 semanas, observando un incremento significativo de la supervivencia libre de metástasis de 4,2 meses en el grupo con denosumab frente al placebo, sin que hubiera diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global entre ambos grupos (27). A pesar de estos resultados la FDA consideró que su acción no era suficientemente significativa para su aprobación en estos pacientes.

El estudio IMAAGEN, un ensayo en fase 2, multicéntrico, abierto y de brazo único realizado en Estados Unidos, muestra que abiraterona más prednisona (5 mg/día) disminuye significativamente los niveles de PSA y la supervivencia libre de progresión radiológica en varones con CPRC M0 de alto riesgo (n = 131) (28).

En la actualidad se están realizando dos estudios randomizados controlados con placebo en fase II, el estudio PROSPER (enzalutamida *versus* placebo) y el estudio SPARTAN (ARN-509 *versus* placebo). Se trata en ambos casos de dos potentes inhibidores del receptor androgénico, siendo el objetivo primario de ambos estudios la supervivencia libre de metástasis (29,30).

CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO (CPRCM)

Los tratamientos disponibles para el cáncer de próstata han aumentado considerablemente en los últimos 5 años. Antes del año 2010, para el manejo del cáncer no avanzado se disponía de terapias locales y TDA. En fases más avanzadas y conforme progresa la enfermedad, únicamente existían la realización de maniobras hormonales de segunda línea y la quimioterapia con docetaxel. Después de docetaxel, sólo había la opción de administrar quimioterapia paliativa. El primer fármaco aprobado para el tratamiento del CPRCM fue la mitoxantrona, basado en estudios que demostraron beneficios paliativos pero no mejoras en la supervivencia (31). Posteriormente, docetaxel demostró beneficios en supervivencia global (incremento medio de 2-3 meses) (32). Actualmente, existen varios agentes antitumorales, con mecanismos de acción distintos, aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) (Fig. 2):

- Inmunoterapia: sipuleucel-T (vacuna autóloga).
- Terapia hormonal:
 - Abiraterona: inhibidor de la síntesis de andrógenos.
 - Enzalutamida: bloqueante del receptor androgénico.
- Quimioterapia:
 - Docetaxel.
 - Cabazitaxel: inhibidor de los microtúbulos.
- Radiofármacos: Radio-223 (emisor alfa).

INMUNOTERAPIA: SIPULEUCEL-T

Su objetivo es inducir una respuesta inmunitaria específica frente a la fosfatasa ácida prostática (PAP), un antígeno expresado en la mayoría de los cánceres de próstata. El principio activo está constituido por células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con PAP fusionada con el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos. Fue aprobado por la FDA en 2010 y por la EMA en 2013 para el tratamiento del CPRCM (no visceral) asintomático y levemente sintomá-

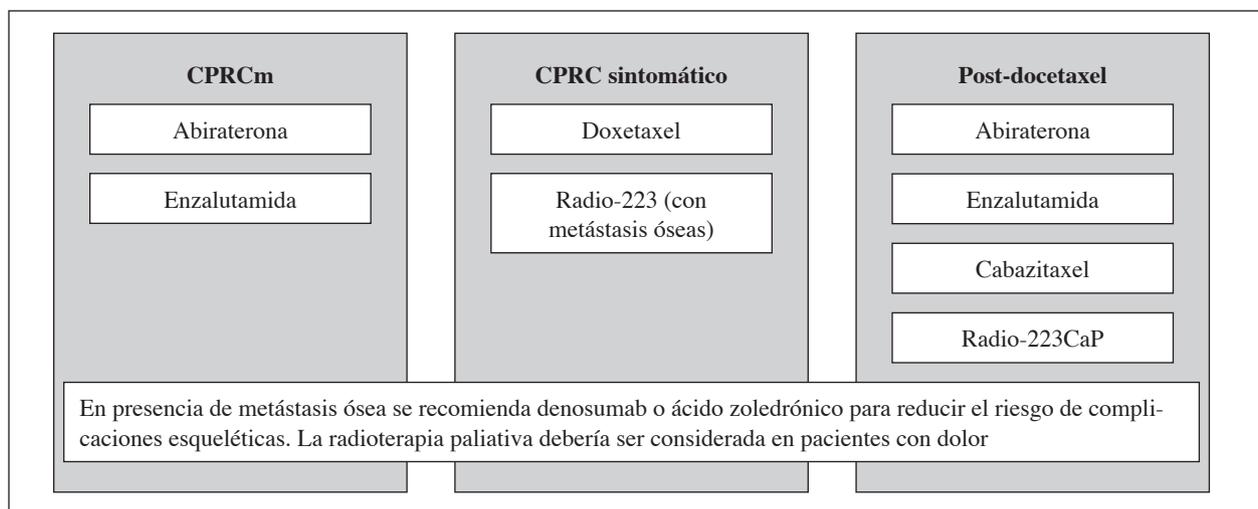


Fig. 2. Recomendaciones de la guía clínica 2015 para el manejo del cáncer de próstata resistente a la castración de la CUA-CUOG (Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group) (33).

tico. Ha demostrado aumentar la supervivencia global, en comparación con placebo, en tres ensayos clínicos fase 3 aleatorizados y controlados: los estudio D9901 y D9902A y el estudio IMPACT.

El estudio IMPACT incluyó 512 pacientes con CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos; después de una mediana de seguimiento de 34 meses, la mediana de supervivencia global fue de 25,8 meses en el grupo de sipuleucel-T en comparación con 21,7 meses en el grupo placebo (HR = 0,78; p = 0,03) (34).

TERAPIA HORMONAL

ABIRATERONA

El acetato de abiraterona (AA) se convierte, *in vivo*, en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. Su mecanismo de acción es la inhibición irreversible del complejo enzimático CYP-17, bloqueando dos reacciones cruciales de la síntesis androgénica: la conversión de pregnenolona en 17-OH pregnenolona y la subsecuente conversión de ésta en dehidroepiandrosterona (DHEA) (35). La inhibición del complejo CYP-17 también bloquea la producción de corticosteroides produciendo un desequilibrio hacia la producción excesiva de mineralocorticoides. Para contrarrestar estos últimos dos fenómenos, se administran simultáneamente corticoides exógenos (prednisona 10 mg al día). Así, las alteraciones en la esteroidogénesis y el uso concomitante de prednisona, explican varios de los efectos secundarios del tratamiento (edemas, hipopotasemia, etc.).

En el estudio COU AA 301 se incluyeron un total de 1195 pacientes con CPRCm que fueron aleatorizados (2:1) a AA o placebo, junto a prednisona en ambos

casos. Todos los pacientes habían progresado en base a los criterios PCWG2 después de tratamiento con docetaxel (con un máximo de dos regímenes de quimioterapia previos). Después de una mediana de seguimiento de 20,2 meses, la mediana de supervivencia en el grupo de AA fue de 15,8 meses frente a 11,2 en el grupo placebo (HR = 0,74; p < 0,0001) (36). La incidencia de efectos adversos grado 3-4 no difirió significativamente entre los dos brazos, pero los efectos secundarios relacionados con los mineralocorticoides fueron más frecuentes en el grupo de AA, principalmente de grado 1-2.

En el COU-AA 302, estudio en fase 3 aleatorizado y controlado con placebo con un seguimiento medio de 49,2 meses, se evaluaron 1.088 pacientes con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Los pacientes fueron asignados al azar a AA o placebo, ambos combinados con prednisona. Los que fueron tratados con AA presentaron una supervivencia global media de 34,7 meses, mientras que en aquellos con placebo fue de 30,3 meses (HR = 0,81; p = 0,0033) (37).

ENZALUTAMIDA

Es un potente inhibidor de la vía de señalización del receptor androgénico (RA) que actúa a tres niveles:

- Bloquea de manera competitiva la unión de los andrógenos al RA.
- Inhibe la translocación nuclear de los receptores activados.
- Impide la asociación del RA activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del RA y de células de cáncer de próstata resistente a los antiandrógenos.

Gracias al estudio AFFIRM, un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, la EMA aprobó en 2013 el tratamiento con enzalutamida en pacientes con CPRCm que habían recibido quimioterapia previa. Este ensayo asignó al azar 1.199 pacientes con una proporción 2:1 a enzalutamida o placebo. Los pacientes habían progresado a docetaxel de acuerdo con los criterios PCWG2. La administración de corticoides no era obligatoria pero se administró en el 30% de los pacientes. Después de una mediana de seguimiento de 14,4 meses, la mediana de supervivencia en el grupo de enzalutamida fue de 18,4 meses frente a 13,6 en el grupo placebo (HR = 0,63; $p < 0,001$) (38). No hubo diferencias en cuanto a los efectos secundarios en ambos grupos, con una menor incidencia de efectos adversos grado 3-4 en el brazo de enzalutamida. Hubo una incidencia de convulsiones del 0,6% en el grupo de enzalutamida no produciéndose en el grupo con placebo.

El estudio PREVAIL es un ensayo en fase 3 que compara enzalutamida frente a placebo en 1.717 pacientes con CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia previamente. Las variables principales fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (39). El análisis definitivo de los resultados muestra un beneficio significativo de enzalutamida, frente a placebo, en la supervivencia global: 35,3 meses con enzalutamida frente a 31,3 meses con placebo (HR = 0,77; $p = 0,0002$) (40). Los efectos secundarios más frecuentes fueron la fatiga y la HTA.

QUIMIOTERAPIA

DOCETAXEL

Se administra a una dosis de 75 mg/m² con prednisona 5 mg dos veces al día, tres dosis semanales, hasta 10 ciclos. Recientemente se ha presentado una definición de grupos de riesgo, basado en la cohorte del estudio TAX327: los factores pronósticos independientes fueron la presencia de metástasis viscerales, dolor, anemia (Hb < 13 g/dl), progresión en gammagrafía ósea y haber recibido estramustina antes. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de riesgo: bajo (0-1 factor), intermedio (2 factores) y alto (3-4 factores), que mostraron 3 estimaciones de la mediana de supervivencia global de 25,7, 18,7 y 12,8 meses respectivamente (41).

CABAZITAXEL

Se estudió en un ensayo fase 3 prospectivo aleatorizado (TROPIC) que compara cabazitaxel más prednisona versus mitoxantrona más prednisona en 755 pacientes

con CPRCm que habían progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel (42). La supervivencia global fue significativamente mayor con el cabazitaxel (15,1 meses frente a 12,7 meses, $p < 0,0001$). Los efectos secundarios grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de cabazitaxel, sobre todo los hematológicos (68,2% vs. 47,3%, $p < 0,0002$) (43).

TERAPIA DIRIGIDA AL HUESO EN EL CPRCm

El 90% de los pacientes con CPRC desarrollarán metástasis óseas. La terapia dirigida al hueso se recomienda para disminuir el riesgo de eventos relacionados con el esqueleto (ERE), prolongar la supervivencia y/o el alivio sintomático. Las complicaciones más frecuentes de las metástasis óseas incluyen dolor, aplastamiento vertebral o deformidad, fracturas patológicas y compresión de la médula espinal.

RADIO-223

Es un radioisótopo emisor de particular alfa. Actúa selectivamente en el hueso y específicamente sobre las metástasis óseas, formando complejos con la hidroxapatita mineral ósea. La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa genera una alta frecuencia de roturas de ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y como consecuencia un importante efecto citotóxico. Las partículas alfa emitidas por el radio-223 tienen una penetración de 0,2 mm y por tanto menor de 100 micras, lo que teóricamente reduce al mínimo los daños en el tejido normal circundante y por tanto su toxicidad. Se administra en una dosis de 50 kBq (1,35 microcurios) por kilogramo en intervalos de 4 semanas por 6 aplicaciones.

En el ensayo ALSYMPCA, 921 pacientes con CPRCm sin metástasis viscerales pero con al menos dos metástasis óseas sintomáticas el radio-223 aumentó la supervivencia global, 14,9 meses frente a 11,3 meses con placebo (HR = 0,70; $p < 0,001$). También se asoció con un aumento del tiempo hasta el primer ERE, mejora de las puntuaciones de dolor y una mejoría en la calidad de vida. La toxicidad asociada fue leve y, aparte de la toxicidad hematológica y diarrea, no difirió significativamente del grupo placebo (44).

BIFOSFONATOS

El ácido zoledrónico se ha utilizado en el CPRCm para reducir los ERE. Seiscientos cuarenta y tres pacientes con CPRC y metástasis óseas fueron aleatorizados para recibir ácido zoledrónico, 4 u 8 mg cada 3 semanas, o placebo, 15 meses consecutivos (45). La dosis de 8 mg fue mal

tolerada y no mostró beneficio significativo, por lo que se redujo a 4 mg. Este agente demostró disminuir, comparado con placebo, la tasa de pacientes que sufrieron ERE (38 frente a 49%; $p = 0,02$) y retrasar el tiempo hasta el primer evento esquelético (488 frente a 321 días; $p = 0,01$). Hay que tener en cuenta la toxicidad de estos fármacos, en especial la osteonecrosis mandibular, por lo que los pacientes deberán realizarse un examen dental antes de iniciar el tratamiento. El riesgo de osteonecrosis mandibular aumenta con historia de cirugía o infección dental, así como la administración intravenosa de estos fármacos a largo plazo (46). En ningún ensayo prospectivo con bifosfonatos se ha demostrado beneficio en la supervivencia.

DENOSUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido al ligando RANK. Actúa disminuyendo la resorción ósea mediante la inhibición de la formación y la función de los osteoclastos. Ha demostrado ser eficaz en la prevención de la pérdida de hueso y nuevas fracturas vertebrales secundarias a TDA. En un estudio realizado por el grupo de Fizazi en 2011, denosumab demostró ser más eficaz que el ácido zoledrónico en retrasar el tiempo hasta el primer ERE (20,7 frente a 17,1 meses (HR = 0,82; $p = 0,008$) (47). No se observaron diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión.

MARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CPRCM

Actualmente, el único factor predictor de respuesta al tratamiento en estos pacientes que ha sido identificado es la variante de corte y empalme 7 del receptor de andrógenos (AR-V7). En las variantes de corte y empalme del receptor de andrógenos falta el dominio de unión al ligando, una de las dianas terapéuticas de enzalutamida y abiraterona. Pero estas isoformas proteicas son todavía capaces de entrar en el núcleo y promover el crecimiento de la célula tumoral independientemente del ligando.

En un estudio publicado en 2014, se observó que la detección de AR-V7 en las células tumorales circulantes de pacientes con CPRCM se asocia a la resistencia de enzalutamida y abiraterona (48). Si se confirmaran los resultados de estos estudios en fase 2, en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, la AV-R7 podría ser en el futuro un buen biomarcador para seleccionar pacientes que se puedan beneficiar de estos tratamientos.

FUTURO EN EL CPRCM: SECUENCIACIÓN Y/O SINERGIA

Los rápidos avances terapéuticos han creado la dificultad de definir la secuenciación óptima de estas tera-

pias. Resultados iniciales parecen coincidir que las respuestas a abiraterona post enzalutamida (o viceversa) son menores que al tratamiento primario (49,50). Además, estudios preclínicos sugieren cierta superposición en los mecanismos de acción y por lo tanto, resistencia cruzada parcial entre taxanos y hormonoterapia (51,52), fenómeno que sería menor en el caso de cabazitaxel (53). Por lo tanto, la terapia inicial del CPRCM podría comprometer las tasas de respuesta a los tratamientos de segunda y tercera línea. Desafortunadamente, en la actualidad no existen estudios prospectivos evaluando la secuencia óptima de tratamientos. Las recomendaciones y guías clínicas recientes no han consensuado respecto a la terapia inicial de elección para el CPRCM (54). Considerando la heterogeneidad inherente de la enfermedad y las respuestas a los distintos tratamientos, la identificación y validación de biomarcadores será fundamental. Biomarcadores predictivos de respuesta a tratamientos o para medición precoz de eficacia, permitirán individualizar, guiar y objetivar las elecciones de terapias, optimizando así los resultados globales del tratamiento (55). En contraste con la terapia secuencial, los diferentes mecanismos de acción de AA y enzalutamida sustentan la hipótesis de sinergismo entre ellas. Algunas series han demostrado buenos resultados y ausencia de toxicidades inesperadas con el uso combinado (56).

En la actualidad, la elección del tratamiento debe ser individualizada y basarse principalmente en la disponibilidad del fármaco, estado funcional del paciente, comorbilidades que presenta, localización de metástasis, respuesta/resistencia a otras terapias, tolerancia previa, carga tumoral, preferencia del paciente, coste, etc.

CORRESPONDENCIA:

José Manuel Cozar
Servicio de Urología
Complejo Hospitalario Universitario de Granada
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2
18014 Granada
e-mail: cozarjm@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2013. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Accessed July 26, 2013.
2. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, *et al*. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1165-74.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al*. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981-90.
4. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, *et al*. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178(3 Pt 2):S14-S19.

5. Pound CR, Brawer MK, Partin AW. Evaluation and treatment of men with biochemical prostate-specific antigen recurrence following definitive therapy for clinically localized prostate cancer. *Rev Urol* 2001;3:72-84.
6. Smith MR, *Kabbinavar F, Saad F*, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25.
7. 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.
8. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25.
9. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467-79.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
11. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009;56:594-605.
12. Attard G, Cooper CS, de Bono JS, et al. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009;16:458-62.
13. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterizing the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-92.
14. Banefelt J, Liede A, Mesterton J, et al. Survival and clinical metastases among prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy in Sweden. *Cancer Epidemiol* 2014;38:442-7.
15. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25.
16. Murray NP, Reyes E, Tapia P, et al. Differential expression of matrix metalloproteinase-2 expression in disseminated tumor cells and micrometastasis in bone marrow of patients with non-metastatic and metastatic prostate cancer: theoretical considerations and clinical implications—an immune-cytochemical study. *Bone Marrow Res* 2012;2012:259351.
17. Smith MR, Cook R, Lee KA, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant non-metastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2077-85.
18. Saad F, Hotte S, Catton C, et al. CUA-CUOG guidelines for the management of castration-resistant cancer (CRPC):2013 update. *Can Urol Assoc J* 2013;7:231-7.
19. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014;83:664-9.
20. Fox JJ, Schöder H, Larson SM. Molecular imaging of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2012;22:320-7.
21. Pinto F, Totaro A, Palermo G, et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. *Urol In* 2012;88:125-36.
22. Tombal B, Lecouvet F. Modern detection of prostate cancer's bone metastasis: is the bone scan era over? *Adv Urol* 2012;2012:893193.
23. Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2012;37:637-43.
24. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251-65.
25. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf
26. Hong JH, Kim IY. Non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol* 2014;55:153-60.
27. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39-46.
28. Ryan CJ. IMAAGEN trial update: effect of abiraterone acetate and low dose prednisone on PSA and radiographic disease progression in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. [Poster] Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2015.
29. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924>
30. A Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (SPARTAN). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204>.
31. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-64.
32. 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(2):242-5.
33. Saad F, Chi K, Finelli A, et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the Management of Castration Resistant Prostate Cancer (CPRC) (monografía en internet). Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group (CUA-COUG); 2015.
34. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al.; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411-22.
35. Bryce A, Ryan CJ. Development and clinical utility of abiraterone acetate as an androgen synthesis inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(1):101-8.
36. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92.
37. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-7.
38. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.; AFFIRM Investigators. Enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
39. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al.; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Eng J Med* 2014;371(5):424-33.
40. Beer T, Bhattacharya S, Bjartell A, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCPRC): final overall survival analysis of the phase 3 PREVAIL. 30th Annual European Association of Urology (EAU) Congress Madrid, 2015. Abstract LBA2.
41. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:203-11.
42. 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.
43. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1623-34.
44. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397-406.

45. Saad F, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458.
46. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420.
47. 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.
48. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028-38.
49. Noonan KL, North S, Bittling RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24(7):1802-7.
50. Boegemann M, Ohlmann C-H, Schnoeller TJ, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014;65(1):30-6.
51. Bianchini D, Lorente D, Rodríguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014;50(1):78-84.
52. Van Soest RJ, Van Royen ME, de Morrée ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(18):3821-30.
53. Oudard S, Angelergues A. Prostate cancer: cabazitaxel-the taxane of choice in the new mCRPC landscape? *Nat Rev Urol* 2014;11(7):370-2.
54. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014;50(9):1617-27.
55. Armstrong AJ, Eisenberger MA, Halabi S, et al. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61(3):549-59.
56. Efsthathiou E, Titus MA, Wen S, et al. Enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 5000.

Prevención de las complicaciones de las metástasis óseas por cáncer de próstata

J. CASSINELLO ESPINOSA, C. LÓPEZ HERVÁS, L. CHARA VELARDE, E. CAVIEDES SÁNCHEZ, V. APALA ZÚÑIGA, E. ROBERTS CERVANTES

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

RESUMEN

Las metástasis óseas por cáncer de próstata tienen un impacto significativo sobre el estado funcional y calidad de vida de los pacientes no solo en relación con el dolor, sino también para el riesgo de desarrollar eventos relacionados con el esqueleto. Una mejor comprensión de los mecanismos asociados con la enfermedad metastásica ósea secundaria a cáncer de próstata representa la base para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas al hueso. El objetivo de esta revisión es resumir los principales resultados de los ensayos clínicos realizados con diferentes fármacos para controlar la morbilidad ocasionada por las metástasis óseas y la progresión de la enfermedad ósea. Para cada agente, la respuesta terapéutica sobre las metástasis óseas se ha medido en términos de control del dolor y/o la incidencia de eventos relacionados con el esqueleto. Se revisan en detalle, los datos obtenidos con agentes quimioterápicos, agentes hormonales de nueva generación, el radio-223, los tratamientos específicos dirigidos al hueso (denosumab y ácido zoledrónico) y varios agentes experimentales (cabozantinib, dasatinib, anti-endotelina y otros agentes) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

PALABRAS CLAVE: Eventos relacionados con el esqueleto. Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Metástasis óseas.

INTRODUCCIÓN

El hueso es una de las localizaciones más frecuentes de metástasis, junto con el hígado y el pulmón, en la mayoría de los tumores sólidos. La localización metastásica ósea condiciona en parte la sintomatología, la calidad de vida y el pronóstico del paciente.

Aunque las metástasis óseas pueden aparecer en cualquier paciente en fase avanzada, algunos tumores presentan un mayor riesgo de aparición, entre ellos los cánceres de mama, próstata, pulmón, riñón y ti-

ABSTRACT

Bone metastases have a significant impact on functional status and quality of life, not only related to pain, but also to the relevant risk of skeletal-related events. A better understanding of mechanisms associated with bone metastatic disease secondary to prostate cancer represented the background for the development of new effective bone-targeted therapies. Aim of this review is to summarize the main results of clinical trials conducted with different drugs to control morbidity induced by skeletal metastases and bone disease progression. For each agent, therapeutic effect on bone metastases has been measured in terms of pain control and/or incidence of skeletal-related events. In details, data obtained with chemotherapy, new generation hormonal agent, radium-223, bone-targeted agents and with several experimental agents (cabozantinib, dasatinib, anti-endothelin and other agents) in patients with castration-resistant prostate cancer are reviewed.

KEY WORDS: *Skeletal-related events. Metastatic castration-resistant prostate cancer. Bone metastases.*

roides. Aproximadamente un 70% de pacientes con cáncer de próstata avanzado llegan a desarrollar metástasis óseas (1).

Las metástasis óseas se asocian con una morbilidad significativa. Las consecuencias clínicas de estas metástasis se conocen con el término “evento relacionado con el esqueleto” (ERE), que incluyen 4 tipos de complicaciones: fractura, necesidad de radioterapia ósea, necesidad de cirugía ósea para el control del dolor y/o prevención de fractura inminente y compresión de la médula espinal (2).

Los ERE tienen un impacto considerable en la calidad de vida del paciente y se asocian con una menor supervivencia en cáncer de próstata, así como con un incremento del consumo de recursos sanitarios (3). La reducción de la calidad de vida se debe principalmente al dolor asociado, que a menudo requiere un manejo agresivo con analgésicos opioides y radioterapia y/o cirugía (hasta en el 40% de los casos).

FISIOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES ÓSEAS METASTÁSICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Las metástasis óseas tienen un especial tropismo por los huesos largos, dado que presentan un entorno permisivo para la entrada de células tumorales a nivel medular. En las metástasis de dichos huesos se encuentran los sinusoides, cuya elevada vascularización proporciona un punto de entrada natural para las células tumorales diseminadas en el hueso trabecular.

Esta entrada está asistida por múltiples proteínas como VCAM-1 (moléculas de adhesión vascular) o factores de crecimiento como TGF- β (factor de crecimiento celular beta) que suprimen la capacidad de las células inmunes, como las células T y NK (*natural Killer*), para atacar a las células tumorales diseminadas. Por otra parte las células tumorales pueden secretar factores de crecimiento que estimulan directamente el desarrollo y la diferenciación de los osteoclastos, incluyendo endotelina-1, TGF-B, IGF (factor de crecimiento de insulina), PDGF (factor de crecimiento plaquetario), o el factor de crecimiento de fibroblastos (4).

A su vez, RANKL (ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa B) es una citoquina que pertenece a la familia del TNF (factor de necrosis tumoral) y que se expresa en la membrana de los osteoblastos. El proceso de interacción entre osteoblasto y osteoclasto se fundamenta en un mecanismo paracrino de proximidad entre células secretoras y receptoras de ligandos, en el que se secreta RANKL por el osteoblasto que se une a RANK en los osteoclastos maduros y en sus precursores y se inicia una vía de transducción de señal que estimula la formación de los osteoclastos, su activación y su supervivencia (5). Todo ello finalmente conduce a un aumento de la actividad osteolítica.

La osteoprotegerina (OPG), por su parte, tiene la capacidad de unirse y bloquear RANKL, con la consiguiente inhibición de la resorción ósea osteoclástica. Por lo tanto, la densidad mineral ósea sería el resultado final de una compleja sucesión de interacciones celulares entre osteoblastos y osteoclastos a través de la vía RANKL/RANK/OPG (5).

Se produce, por tanto, un mecanismo cíclico en el que las células cancerosas secretan factores para estimular la resorción osteoclástica, se liberan factores de proliferación tumoral y en paralelo, la proliferación osteoblástica tumoral inhibe la respuesta inmune (4).

EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO

Las metástasis óseas se asocian con una morbilidad significativa. Las consecuencias clínicas de estas metástasis se conocen con el término “evento o suceso relacionado con el esqueleto” (ERE), que incluyen 4 tipos de complicaciones: fracturas patológicas, necesidad de radioterapia ósea, necesidad de cirugía ósea para el control del dolor y/o prevención de fractura inminente y compresión de la médula espinal (7).

En el cáncer de próstata, el ERE más frecuente es la necesidad de radioterapia (33%) seguido de la fractura patológica (25%), la compresión medular (8%) y la necesidad de cirugía (4%) (8). Estas complicaciones alteran profundamente la calidad de vida de los pacientes y pueden aumentar la mortalidad.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS EN EL CPRC

BIFOSFONATOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato endógeno que se incorporan a la matriz ósea en los sitios con remodelación activa, promoviendo la apoptosis de los osteoclastos. Mediante la reducción de la actividad osteolítica, los bifosfonatos también podrían tener un papel inhibiendo la proliferación tumoral, al privar al tumor de factores de crecimiento liberados durante la osteólisis, como sugieren algunos estudios preclínicos (9,10).

Ácido zoledrónico

En los pacientes con metástasis óseas de CPRC, el ácido zoledrónico ha demostrado disminuir los ERE, mientras que no hay datos disponibles acerca de otros bifosfonatos. En un ensayo fase III, 643 pacientes con CPRC y metástasis óseas fueron asignados aleatoriamente a recibir, durante 15 meses, ácido zoledrónico intravenoso a una dosis de 4 mg cada 3 semanas, ácido zoledrónico a 8 mg cada 3 semanas (posteriormente se redujo a 4 mg por toxicidad) o placebo (11). El objetivo primario fue la proporción de pacientes que desarrollaron un ERE durante el estudio. Los objetivos secundarios fueron el tiempo hasta la aparición de algún ERE, la tasa de morbilidad esquelética, el tiempo a la progresión de la enfermedad, la respuesta ósea objetiva, los marcadores bioquímicos de recambio óseo y el estudio de calidad de vida. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron ácido zoledrónico 4 mg cada 3 semanas sufrieron menos ERE que los del grupo placebo (33,2% frente a 44,2%, diferencia: -11,0%, intervalo de confian-

za [IC] del 95%: -20,3 a -1,8%; $p = 0,021$). Además, los pacientes que recibieron ácido zoledrónico 4 mg cada 3 semanas experimentaron menos fracturas (13,1% con al menos una fractura frente a 22,1% en el grupo placebo; $p = 0,015$). La mediana de tiempo hasta el primer ERE fue superior en los pacientes tratados con ácido zoledrónico que en los pacientes que recibieron placebo (488 frente a 321 días; $p = 0,01$) (11). No se observaron diferencias en la supervivencia global, progresión de enfermedad o en la calidad de vida entre los grupos de estudio (11).

Con un seguimiento de 24 meses, el ácido zoledrónico, frente a placebo, redujo el riesgo de ERE en un 36% (riesgo relativo de 0,64, $p = 0,002$) y produjo una disminución del dolor óseo (diferencia de -0,47 en el índice de dolor óseo, $p = 0,024$).

En la actualidad, el ácido zoledrónico es el único bisfosfonato intravenoso aprobado para la prevención de los ERE en CPRC. El régimen de dosis recomendado es de 4 mg cada 3 o 4 semanas, aun cuando no está claro el mejor intervalo de administración (12). Se administra como una perfusión intravenosa única durante al menos 15 min. Se debe acompañar con suplementos de calcio y vitamina D. En pacientes con alteraciones de la función renal (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min) la dosis de ácido zoledrónico debe reducirse (13). El tratamiento no está recomendado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Las reacciones de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos, son un efecto adverso frecuente del ácido zoledrónico que habitualmente se resuelve en pocos días. Los pacientes deben someterse a una exploración dental antes del inicio de la administración de un bifosfonato para prevenir el desarrollo de osteonecrosis mandibular. El riesgo de este efecto adverso aumenta en caso de antecedentes de traumatismos, cirugía dental o infección dental, así como con la administración a largo plazo de bifosfonatos por vía intravenosa (13,14).

En cuanto al uso del ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible, a diferencia del escenario con CPRC, no se ha demostrado ningún beneficio con su utilización en pacientes con metástasis óseas sensibles al tratamiento de deprivación androgénica (TDA). El estudio fase III CALGB 90202 incluyó 645 varones con cáncer de próstata sensibles a la castración y metástasis óseas, cuya terapia de deprivación androgénica se inició dentro de los 6 meses de entrada en el estudio. Fueron aleatorizados a recibir ácido zoledrónico (4 mg IV cada 4 semanas) o placebo. El objetivo principal fue tiempo al primer ERE. El estudio fue interrumpido prematuramente (645 pacientes; 299 ERE) al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en el tiempo al primer ERE: 31,9 meses en el grupo del ácido zoledrónico vs. 29,8 meses en el grupo placebo (HR 0,97); tampoco la SG mostró diferencias significativas (HR = 0,88; 95% CI 0,70-1,12) (15). Los efectos

adversos fueron similares en los dos grupos. Por lo tanto, en varones sensibles a la castración y metástasis óseas, el tratamiento precoz con ácido zoledrónico no se asoció con un menor riesgo de desarrollar ERE (15).

El estudio ZEUS (16) es un ensayo que evalúa el efecto del ácido zoledrónico en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (PSA > 20 ng/dl, afectación ganglionar o Gleason 8-10); fueron analizados un total de 1.393 pacientes, aleatorizados a recibir ácido zoledrónico cada 3 meses durante 48 meses vs. controles. El objetivo primario fue demostrar la capacidad del ácido zoledrónico en disminuir la proporción de pacientes que desarrollan metástasis óseas tras 48 meses de tratamiento, frente a placebo. El diagnóstico de metástasis óseas por pruebas de imagen ocurrió en 88 sujetos de los 515 en el grupo del AZ (17,1%) y en 89 de los 525 pacientes (17%) en el grupo control (Chi-cuadrado $p = 0,95$), con una diferencia entre proporciones a favor del grupo control 0,1% (95% IC, 4,4 a 4,7). El estudio es negativo y no demuestra diferencias en la incidencia de metástasis óseas en los pacientes que reciben ácido zoledrónico (16).

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2, formado por 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras tipo kappa. Su origen es completamente humano y se une con gran afinidad y especificidad a RANKL, compitiendo con este por la unión con RANK. Así, denosumab evita la activación de RANK por RANKL y la posterior activación de la vía de transducción de señal asociada. Al presentar un mecanismo de acción anti-RANKL denosumab, en última instancia, disminuye la resorción ósea inducida por las lesiones metastásicas.

En el estudio pivotal fase III aleatorizado, doble ciego, se comparó denosumab con ácido zoledrónico en pacientes con metástasis óseas de CPRC no tratados previamente con bifosfonatos (17). Este estudio incluyó 1.901 pacientes que fueron aleatorizados (1:1) a recibir cada 4 semanas, denosumab subcutáneo (120 mg) + placebo intravenoso o ácido zoledrónico (4 mg) intravenoso + placebo subcutáneo. El *endpoint* principal fue el tiempo hasta el primer ERE. La mediana del tiempo hasta el primer ERE fue de 20,7 meses en el grupo con denosumab y de 17,1 meses en el grupo con ácido zoledrónico (riesgo relativo: 0,82; IC 95%: 0,71-0,95; $p = 0,008$ para prueba de superioridad). También se apreció que en el grupo con denosumab había una disminución del riesgo de sufrir múltiples ERE (p ajustada = 0,008). No se apreciaron diferencias entre los 2 grupos en supervivencia global, tiempo hasta la progresión tumoral ni en la incidencia de osteonecrosis mandibular, que de hecho, se observó de forma infrecuente en los 2 grupos: 2% en el grupo con denosumab frente al 1% en

el grupo con ácido zoledrónico ($p = 0,09$). La hipocalcemia fue más frecuente en los pacientes que recibieron denosumab (13 vs. 6% en el grupo con ácido zoledrónico; $p < 0,0001$). Los acontecimientos adversos relacionados con reacciones de fase aguda fueron menos frecuentes con denosumab (8 frente a 18% en el grupo con ácido zoledrónico; $p < 0,0001$) (17). Por otro lado, se observó que el 22% de pacientes con ácido zoledrónico requirieron ajustes de dosis debido a la presencia de función renal disminuida, mientras que no se llevó a cabo ningún ajuste en el grupo con denosumab (17).

En cuanto a la evolución del dolor se observó que un porcentaje significativamente menor de pacientes con dolor leve o sin dolor al inicio del estudio experimentó dolor moderado o grave con denosumab, en comparación con ácido zoledrónico en cada visita ($p < 0,05$ en los meses 5-7,12-15). La mediana de tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en la puntuación del peor dolor según el Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor (BPI-SF) en pacientes con dolor leve o sin dolor al inicio del estudio fue de 177 días con denosumab frente a 148 días con ácido zoledrónico ($p = 0,142$) (18). También se observó que una menor proporción de pacientes sin analgésicos, o con analgésicos leves al inicio del estudio, comenzó a utilizar opioides fuertes durante el estudio con denosumab en comparación con los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Ante dichos beneficios demostrados en el ensayo pivotal en cáncer de próstata, así como en los otros 2 ensayos de fase III llevados a cabo en pacientes con cáncer de mama y otros tumores sólidos o mieloma múltiple (19,20), denosumab fue aprobado por las agencias reguladoras de los Estados Unidos (FDA) y europea (EMA) con la indicación de prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Las guías más recientes de práctica clínica recomiendan tanto la utilización de ácido zoledrónico como de denosumab para prevenir o retrasar los ERE en pacientes con CPRC y metástasis óseas, y reconocen los beneficios clínicos y en tolerabilidad de denosumab cuando se compara con el ácido zoledrónico (21,22).

Denosumab: prevención del desarrollo de metástasis en el CPRC

Debido al papel clave de RANKL en la fisiopatología de las metástasis óseas del cáncer de próstata se investigó el papel del denosumab en la prevención o retraso de aparición de dichas metástasis en pacientes con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo. En dicho contexto se llevó a cabo un ensayo fase III que aleatorizó entre denosumab y placebo a 1.432 pacientes con tumores resistentes a TDA (23), con alto riesgo de metástasis óseas ($PSA \geq 8$, o tiempo de doblaje de $PSA \leq 10$ me-

ses, o ambos). Los resultados mostraron que denosumab consiguió alargar significativamente el intervalo libre de metástasis óseas (mediana 29,5 vs. 25,2 meses; riesgo relativo: 0,85; IC 95%: 0,73-0,98; $p = 0,032$), siendo el beneficio particularmente relevante en el subgrupo de pacientes con tiempo de doblaje de $PSA < 6$ meses (24). Se notificaron metástasis óseas sintomáticas en el 10% de pacientes con denosumab frente al 13% en los tratados con placebo ($p = 0,03$), sin diferencias en la supervivencia global. Los efectos secundarios fueron similares en los 2 grupos, excepto en lo que respecta a la osteonecrosis mandibular y a la hipocalcemia, que se observaron más frecuentemente en el grupo con denosumab (5 y 2% respectivamente) que en el grupo con placebo (0 y $< 1\%$ respectivamente) (23). Al no lograr denosumab aumentar la SG sobre el grupo control y dado que se observó el desarrollo de osteonecrosis mandibular en el 5% de los casos, la FDA no ha aprobado este agente para esta indicación.

Radium-223

El otro gran grupo de fármacos dirigidos contra el hueso son los radiofármacos. Estos compuestos se unen con elevada afinidad al hueso, en especial donde se localizan las metástasis: liberan localmente su energía con pocos efectos sistémicos. Los distintos radiofármacos se diferencian entre sí en las partículas que emiten, la vida media y las dosis terapéuticas empleadas. Hasta ahora los radiofármacos disponibles eran el estroncio 89 y el samario 109 (25). Con estos dos agentes no se demostró aumento de la SG en los estudios fase III, aunque sí mostraron beneficio paliativo del dolor, lo que motivó su aprobación por la FDA (26,27). La limitación del uso de estos dos fármacos consiste en la supresión de la médula ósea que puede llegar a inducir, fundamentalmente la trombopenia, que podría impedir el uso posterior de otros agentes sistémicos con posible toxicidad medular.

Dicloruro de radium-223

El dicloruro de radium-223 (Ra-223-Cl₂) es un agente terapéutico radioactivo emisor de partículas alfa de un alto Let (*Linear energy transfer* - transferencia lineal de energía), pero con poca profundidad, lo que le convierte en un agente ideal para obtener un efecto antitumoral sobre las metástasis óseas. Otro aspecto único del radium-223 consiste en imitar el calcio y formar complejos con la hidroxiapatita en áreas de aumento del recambio óseo, tales como las metástasis en el hueso.

La alta transferencia lineal (casi constante) de energía del emisor alfa puede causar una rotura en la doble cadena del ADN con la consiguiente apoptosis celular, lo que resulta en un importante efecto antitumoral sobre

las metástasis óseas. El rango de acción de la partícula alfa del radium-223 es menor de 100 micras, lo que limita el daño al tejido circundante normal (28).

El estudio ALSYMPCA (29) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego fase III en el se incluyeron 921 pacientes CPRC con múltiples metástasis óseas y que o bien habían progresado a quimioterapia con docetaxel o no eran aptos o no elegibles para quimioterapia con este agente. Se comparó dicloruro de radium-223 (^{223}Ra) en combinación con el mejor tratamiento estándar frente a placebo y el mejor tratamiento estándar. En el tratamiento estándar se incluyeron: radioterapia externa local, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrógenos, estrógenos, estramustina o ketoconazol.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sujetos adultos con adenocarcinoma de próstata, confirmado histológica o citológicamente, resistente a castración y con múltiples metástasis esqueléticas visibles en una gammagrafía ósea en las 12 semanas previas, previamente tratados con docetaxel, o no elegibles para este agente por su situación clínica, rechazo del paciente a su uso o que no hubiera estado disponible. Además, se requería un ECOG de 0-2 y una expectativa de vida mayor de 6 meses.

Radium-223, en comparación con placebo, mejoró la SG en 3,6 meses (14,9 meses vs. 11,3 meses; HR 0,70; IC 95%, 0,58-0,83; $p < 0,001$). EL radium-223 redujo en un 30% el riesgo de fallecer en comparación con placebo. Asimismo, este agente demostró retrasar desde aproximadamente 6,7 meses hasta 12,2 meses la aparición del primer ERE.

Por otra parte, los pacientes tratados con radium-223 consiguieron un mayor porcentaje de normalización de la concentración de fosfatasa alcalina en comparación con el grupo placebo (34% vs. 1%), y hubo también una prolongación del tiempo hasta el primer aumento en el nivel de fosfatasa alcalina (7,4 vs. 3,8 meses; [HR] = 0,17; $p < 0,001$) en estos pacientes (29).

Así mismo, los pacientes que recibieron radium-223, presentaron un tiempo significativamente más prolongado hasta la aparición del primer ERE (mediana, 15,6 meses frente a 9,8 meses; HR = 0,66; IC del 95%, 0,52 hasta 0,83; $p < 0,001$) en comparación con los que fueron tratados con placebo. Este beneficio del tratamiento y el aumento de la supervivencia global se produjeron independientemente del tratamiento con docetaxel previo o el tratamiento concomitante con bifosfonatos.

Los efectos secundarios observados en el grupo de radium-223 y el grupo placebo también fueron similares. Los análisis de calidad de vida (FACT-P) también indicaron una mejoría significativa en el brazo del radium-223 frente a los pacientes con placebo. La toxicidad hematológica en los pacientes que recibieron quimioterapia tras radium-223 no demostró ser superior a la del grupo placebo. Finalmente, el número de pacientes que suspendieron la medicación de estudio

debido a efectos adversos fue menor en el grupo del radium-223 (29).

La FDA, basándose en este ensayo, aprobó en mayo de 2003 el radium-223 para pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales. La dosis y el esquema recomendado es de 50 kBq kg (1,35 microcuries/kg) administrado por vía intravenosa lenta de 1 minuto cada 4 semanas y por 6 dosis. Dada la posible toxicidad hematológica de este agente, que puede producir hasta un 2% de afectación medular significativa, se requieren para su uso unos adecuados parámetros celulares en médula ósea: recuento absoluto de neutrófilos de $\geq 1,5 \times 10^9/l$, hemoglobina ≥ 10 g/dl y plaquetas $> 100 \times 10^9/l$. Se prevé un uso más precoz de este fármaco incluso antes de la quimioterapia y no solo en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

TRATAMIENTO DEL CPRC CON INFLUENCIA SOBRE EL DESARROLLO DE ERE

ACETATO DE ABIRATERONA

El acetato de abiraterona (AA) es una prodroga oral, que se transforma en el compuesto activo abiraterona. Su mecanismo de acción es la inhibición irreversible del complejo enzimático CYP-17, bloqueando dos reacciones cruciales de la síntesis androgénica: la conversión de pregnenolona en 17-OH pregnenolona y la subsecuente conversión de ésta en dehidroepiandrosterona (DHEA). La inhibición del complejo CYP-17 también bloquea la producción de corticosteroides e induce un desequilibrio hacia la producción excesiva de mineralocorticoides. Para contrarrestar estos últimos dos fenómenos, se administran simultáneamente corticoides exógenos (prednisona 10 mg al día). De esta manera, las alteraciones en la esteroidogénesis y el uso concomitante de prednisona, explican varios de los efectos secundarios del tratamiento (30).

AA fue evaluado en un estudio controlado aleatorio doble-cego fase III (COU-AA-301) (31) que incluyó pacientes con CPmRC en progresión que habían recibido docetaxel, con niveles hormonales de castración (testosterona < 50 ng/dL) y buen estado funcional (ECOG PS 0-2).

El 90% de los pacientes en los dos grupos tenían metástasis óseas con intensidad del dolor similar en ambos grupos. La incidencia de ERE fue del 29% con AA y 33% con placebo; el tiempo hasta el primer ERE fue estadísticamente más largo con AA (mediana de 25,0 vs. 20,3 meses HR 0,615; $p = 0,0001$).

Los ERE más frecuentes en los pacientes analizados fueron el uso de radioterapia ósea (24% con AA vs. 46,1% con placebo), fractura patológica (6% vs. 4%), cirugía ósea (1,7% vs. 1,0%) y compresión medular (7,3% vs. 14%). En el grupo de pacientes con AA la intensidad

del dolor mejoró considerablemente (45% vs. 28%; $p = 0,0005$) y con mayor rapidez que el comparado con el grupo placebo (mediana de tiempo 5,6 meses vs. 13,7 meses; $p = 0,0018$) (31).

En el estudio complementario (COU-AA-302) (32) se evaluó el uso de AA/prednisona en pacientes con CPmRC previo a quimioterapia (docetaxel); 1.088 pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos fueron aleatoriamente asignados (en razón 1:1) a AA/prednisona vs. placebo/prednisona con las mismas dosis que en el estudio post-docetaxel. Los objetivos principales fueron SG y SLP. La proporción de pacientes con metástasis óseas fue del 51% y 49% en el brazo experimental y control, respectivamente.

AA mejoró la SG y SLP frente al grupo control. Por otra parte, los objetivos secundarios como el tiempo hasta deterioro sintomático, tiempo hasta progresión del dolor y SLP por PSA fueron significativamente mayores comparados con el grupo de prednisona sola.

El tratamiento con AA retrasó el uso de opioides para el control del dolor (mediana no alcanzada vs. 23,7 meses; $p = 0,001$) y aumentó el tiempo a la progresión de la intensidad del dolor (mediana 26,7 meses vs. 18,4 meses; $p = 0,049$) (32).

Desafortunadamente, no existen datos que avalen el impacto del tratamiento con AA y el tiempo a los primeros ERE. Un análisis *post hoc* evaluó la seguridad y eficacia de AA en combinación con agentes dirigidos al hueso (TDH) (33). El 34% de los pacientes en el grupo experimental y el 31% en el grupo control recibieron tratamiento concomitante con denosumab o con zoledrónico.

Los resultados de este estudio *post hoc* muestran que la combinación de AA con agentes dirigidos al hueso prolongan el tiempo a la necesidad de uso de opioides (HR 0,80; $p = 0,036$), retrasan el deterioro del *performance status* (HR 0,75; $p < 0,0001$) y se asociaron con un aumento de SG (HR 0,75; $p = 0,01$). Estos datos preliminares deberán ser confirmados por los estudios fase III en marcha.

ENZALUTAMIDA

Enzalutamida es un antagonista selectivo de alta afinidad del RA. Sus mecanismos de acción inhibitorios son múltiples y a varios niveles en la transducción de señal androgénica: unión competitiva al RA, reducción de la translocación nuclear del RA, interferencia en la unión a factores de transcripción y/o reclutamiento de coactivadores del RA, supresión de la proliferación celular e inducción de apoptosis. A diferencia de otros antiandrogénicos (bicalutamida) carece de actividad agonista residual sobre el RA. Enzalutamida no requiere coadministración de corticosteroides pues no afecta el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. En el estudio fase I/II se observaron favorables respuestas bioquími-

cas tanto en el escenario pre como post docetaxel, fijando la dosis terapéutica en 160 mg al día (34).

El estudio fase III AFFIRM (35) evaluó el beneficio de enzalutamida en pacientes con CPmRC previamente tratados con docetaxel. Mil ciento noventa y nueve hombres fueron asignados (en razón 2:1) a recibir enzalutamida *versus* placebo. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global, con objetivos secundarios de supervivencia libre de progresión, tasas de respuestas y calidad de vida. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión (clínica o radiológica) y/o tres incrementos consecutivos del PSA.

La proporción de paciente con metástasis óseas (aproximadamente 92%), la presencia de más de 20 lesiones (38%) y la intensidad del dolor, fueron similares en ambos brazos del estudio. El tratamiento con enzalutamida demostró un aumento de la SG estadísticamente significativa. La mediana de tiempo al primer ERE fue de 16,7 meses con enzalutamida vs. 13,3 meses con placebo (HR 0,69; $p < 0,001$). Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban recibiendo bifosfonatos al inicio del estudio.

El tiempo al primer ERE mejoró de manera significativa incluso en pacientes que no recibieron tratamiento con bifosfonatos (HR 0,614, $p = 0,0005$) y no fue estadísticamente significativo en los pacientes que estaban recibiendo bifosfonatos (HR 0,762, $p = 0,553$), aunque el estudio no fue diseñado para valorar la interacción con tratamientos dirigidos al hueso. Así mismo, enzalutamida proporcionó beneficios consistentes en varias medidas de dolor, incluyendo su intensidad, su interferencia con las actividades de la vida diaria y el alivio del mismo. En este sentido el alivio del dolor se logró en 45% de los pacientes con enzalutamida frente al 7% de los pacientes con placebo ($p = 0,0079$).

El estudio fase III PREVAIL (36) comparó enzalutamida frente a placebo en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos con CPRC sin quimioterapia previa, teniendo la SG y la SLP como objetivo principal. Ambos objetivos mejoraron significativamente con enzalutamida. Es destacable la tasa de respuesta bioquímica (reducción PSA > 50%) en aproximadamente 80% de los pacientes, siendo esta significativa (reducción > 90%) en más de la mitad de los casos. Enzalutamida incrementó asimismo el tiempo medio en requerir terapia citotóxica de 10,8 a 28 meses ($p < 0,0001$).

Al inicio del estudio, el número de lesiones óseas y la intensidad del dolor fueron similares en los dos brazos. Aunque la mediana de tiempo hasta el primer ERE fue similar en los dos grupos, el riesgo de primer ERE se redujo significativamente con enzalutamida (HR 0,72, IC 95% 0,61-0,84; $p < 0,001$).

La mediana del tiempo hasta la progresión del dolor fue de 5,7 meses con enzalutamida vs. 5,6 meses con placebo (HR 0,62, IC del 95%: 0,53 a 0,74; $p < 0,0001$). En la semana trece, la progresión del dolor fue significativamente menos frecuente con enzalutamida (29%) que con placebo (42%), $p < 0,0001$.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA SOBRE LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A LAS METÁSTASIS ÓSEAS EN PACIENTES CON CPRC

DOCETAXEL

Antes de los estudios TAX-327 (37) y SWOG 99-16 (38), que confirmaron los datos de eficacia del docetaxel, ningún otro agente quimioterapéutico había demostrado beneficio en supervivencia global en pacientes CPRC. En ambos estudios con docetaxel el objetivo primario fue la SG y uno de los objetivos secundarios era el impacto sobre el dolor.

El estudio TAX-327 comparó 2 esquemas de docetaxel (trisemanal o semanal) en combinación con prednisona frente a mitoxantrona con prednisona, y en él se demostró un beneficio significativo en SG con el esquema de docetaxel trisemanal. La mayoría de los pacientes (91%) tenían metástasis óseas, de los cuales el 45% presentaban dolor como síntoma principal. Se observó mayor control del dolor en los pacientes tratados con docetaxel trisemanal vs. mitoxantrona (37). La respuesta del dolor se asoció con una mejoría en la supervivencia global: los pacientes que presentaban respuesta al dolor presentaban una supervivencia mayor (18,6 meses) comparada con los pacientes sin respuesta (12,5 meses). Sin embargo el beneficio en SG observada con docetaxel trisemanal también se observó en pacientes que no tenían dolor como síntoma principal.

A su vez, en el estudio SWOG 99-16 (38), los pacientes fueron randomizados a recibir docetaxel más estramustina vs. mitoxantrona más prednisona. Los pacientes con docetaxel más estramustina tuvieron una SG significativamente mayor que los tratados con mitoxantrona más prednisona. Aunque el control del dolor fue similar en ambos brazos del estudio, los ERE no fue un objetivo de análisis.

En el escenario de cáncer de próstata sensible a la castración, en el estudio STAMPEDE (39), la adición de docetaxel al bloqueo hormonal no solo produjo un aumento significativo en SG (HR 0,78; $p = 0,006$), sino que también redujo de manera importante el tiempo al primer ERE (HR 0,60; $p = 0,13$). La adición de zoledrónico no impactó en la supervivencia global.

CABAZITAXEL

En modelos clínicos y preclínicos, el tratamiento con cabazitaxel ha demostrado su eficacia en el escenario post docetaxel (40,41). En el estudio fase III TROPIC (42) que comparaba cabazitaxel más prednisona vs. mitoxantrona más prednisona en pacientes con CPRC tras progresión a docetaxel, se observó un aumento significativo en la SG en pacientes tratados con cabazitaxel frente a mitoxantrona (12,7 meses vs. 15,1 meses IC 95% 0,61-0,84 $p = 0,001$, HR 0,72).

Más del 80% de los pacientes tenían metástasis óseas y cerca del 45% presentaban dolor basal. Uno de los objetivos secundarios del estudio fue la respuesta al dolor y el tiempo a la progresión del mismo. Cabazitaxel mostró un similar control del dolor en comparación con mitoxantrona, cuyo valor paliativo es bien conocido (61). Sin embargo, en un programa de uso expandido con cabazitaxel llevado a cabo en el Reino Unido (43), cerca del 57% de pacientes tratados con este agente, mostraron un adecuado control del dolor durante el tratamiento. En el estudio TROPIC no describe el impacto de cabazitaxel sobre los ERE.

NUEVAS DROGAS

CABOZANTINIB

Cabozantinib es un inhibidor tirosina cinasa oral que bloquea MET, VEGFR-2 así como otros residuos tirosina cinasa como RET, KIT, AXL y FLT3. MET está sobreexpresada en las metástasis óseas de tumores sólidos, como el cáncer de próstata y participa en la proliferación, diferenciación y migración de los osteoclastos (44).

En un estudio fase II randomizado (45), cabozantinib produjo un aumento importante en SLP comparada con placebo, con tasas de respuesta parcial o completas de las lesiones óseas en un 56% y 19%, respectivamente. Un 64% de los pacientes que recibían tratamiento analgésico experimentaron una mejoría en la intensidad del dolor, mientras que un 46% de los mismos redujeron la dosis o suspendieron el tratamiento analgésico. De igual forma, en un estudio no randomizado fase II (46), cabozantinib consiguió control del dolor en el 42% de los pacientes. Lamentablemente estos datos de eficacia no se confirmaron en los estudios fase III randomizados.

En el estudio COMET-1 (47) que comparaba cabozantinib vs. prednisona en pacientes con CPRC en progresión tras docetaxel, abiraterona y/o enzalutamida, cabozantinib mejoraba la SLP y la respuesta ósea pero no mejoraba la SG. En el estudio COMET-2 (48) cabozantinib se comparó con mitoxantrona en pacientes con CPRC en progresión, sin alcanzar el objetivo primario de control del dolor.

DASATINIB

SRC, es una proteína tirosina cinasa no asociada a receptor de membrana que tiene una función clave en la señalización de la tumorigénesis y metabolismo óseo. La señal de SRC tiene un papel protagonista en el crecimiento tumoral, la invasión y el desarrollo de metástasis y es un mediador de la actividad osteoclastica relacionada con la patogénesis de las metástasis óseas del cáncer de próstata. Dasatinib es un potente inhibidor oral de varias proteínas tirosina cinasa incluidas SRC, SFK y BCR-ABL.

En un ensayo fase I/II (49) se evaluó dasatinib en combinación con docetaxel en pacientes con CPRC no tratados con quimioterapia previa o tratados con docetaxel. Catorce pacientes (30%) presentaron desaparición de al menos una lesión metastásica ósea y 19 pacientes (41%) presentaron enfermedad estable ósea. La mayoría de los pacientes presentaron reducción de los niveles urinarios de los marcadores de recambio óseo N-telopeptido (NTX) y fosfatasa alcalina (87% y 76% respectivamente). En otro estudio fase II (50) realizado en pacientes con CPRC en el escenario prequimioterapia, dasatinib mostró también una reducción significativa de los niveles urinarios de NTX y fosfatasa alcalina.

En el estudio fase III randomizado READY (51), se comparó la combinación de dasatinib y docetaxel frente a docetaxel más placebo en pacientes con CPRC en el escenario pre-quimioterapia; el objetivo primario era la SG y el objetivo secundario el desarrollo de ERE y el control del dolor. Aunque dasatinib no mostró un aumento de la SG sí mejoró, con una diferencia no estadísticamente significativa, el tiempo al primer ERE: 31,1 meses en el brazo de placebo vs. mediana no alcanzada en el brazo de dasatinib (HR 0,81, $p = 0,08$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la reducción de la intensidad del dolor en ambos brazos del tratamiento.

ANTIENDOTELINAS

Las endotelinas (ET-1, ET-2 y ET-3) son una familia de pequeños péptidos con varias funciones incluyendo la regulación del tono vasomotor, nocicepción, producción hormonal y proliferación celular. ET-1 estimula la actividad osteoblástica y juega un importante papel en la en la patogénesis de las metástasis óseas en el cáncer de próstata. La actividad de ET-1 está mediada por un receptor A de endotelinas (ET-A).

En modelos preclínicos, el agonista del receptor de endotelinas demostró una inhibición en el desarrollo de metástasis. Atrasentan, un fármaco oral, potente agonista selectivo del receptor ET-A, inhibe la formación de osteoblastos dependiente de la formación de nuevo hueso inducido por las células metastásicas. En un estudio fase II (53), en pacientes con CPRC, atrasentan fue comparado con placebo, siendo el objetivo principal la tasa de alivio del dolor después de 12 semanas de tratamiento. Aunque no se cumplió el objetivo del estudio, el tratamiento con atrasentan produjo una mejoría estadísticamente significativa en el Brief Pain Inventory (BPI), especialmente en la interferencia del dolor en las relaciones sociales ($p = 0,031$) y en la mejoría de la intensidad del dolor en las últimas 24 horas ($p = 0,03$). En otro estudio fase II (52) en pacientes con CPRC, atrasentan comparado con placebo, disminuyó significativamente los marcadores de resorción ósea. En un estudio

fase III (54), randomizado, comparado con placebo, en pacientes con CPRC no metastásico, atrasentan no alcanzó su objetivo primario de retrasar el tiempo a la progresión ni tampoco mejorar significativa el tiempo hasta la aparición de la primera lesión ósea, si bien aumentó el tiempo a la duplicación del PSA ($p = 0,031$).

Zibotentan es otro fármaco oral, antagonista selectivo de ET-A que compite con el sitio de unión del receptor ET-1, aumentando la señal de apoptosis. Los ensayos ENTHUSE evaluaron zibotentan en pacientes con CPRC. Desafortunadamente, ambos fármacos no aumentaron la SG ni alcanzaron otros objetivos secundarios como el tiempo a la progresión del dolor o la respuesta al mismo (55,56).

INHIBIDORES DE LA CATEPSINA K

La catpentina K es una proteasa, expresada en los osteoclastos y en varios tipos de tumores. Esta molécula tiene un importante papel en la resorción ósea mediada por osteoclastos y promueve la capacidad invasiva de las células tumorales (57).

Odanacatib, es un inhibidor de la catpentina K evaluado en un estudio fase II, doble ciego y randomizado, (58) diseñado para valorar la eficacia y seguridad de este agente en la reducción de los marcadores de resorción ósea en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Cuarenta y tres pacientes fueron randomizadas a recibir odanacatib 5 mg cada 24 horas por 4 semanas o ácido zoledrónico IV 4 mg al inicio del estudio. Odanacatib redujo la concentración de N-telopeptido urinario (uNtx) de manera similar a zoledronato tras 4 semanas de tratamiento.

Dos ensayos fase III (59) fueron planificados para evaluar la eficacia y las seguridad de odanacatib, tanto en pacientes con CPRC y metástasis óseas (NCT00691899) como en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas (NCT00692458). Lamentablemente, se produjo el cierre prematuro de estos estudios, por lo que se requieren más ensayos para evaluar la eficacia de odanacatib en este contexto.

Aflibercept

Aflibercept es un agente antiangiogénico con alta afinidad por las isoformas VEGF-A, VEGF-B y factor de crecimiento asociado a las plaquetas PDGF1 y PDGF2. Un ensayo fase III (60) controlado, randomizado, doble ciego (VENICE) ha comparado docetaxel en combinación con aflibercept, frente a docetaxel con placebo, en 1.224 pacientes con CPRCm. El objetivo principal fue la SG y los objetivos secundarios incluían la SLP, la SLP bioquímica y el tiempo al primer ERE. Aflibercept no demostró superioridad en cuanto a la SG (22,1 mes vs. 21,1 meses;

$p = 0,38$). Tampoco se alcanzaron diferencias en el tiempo al primer ERE entre ambos brazos (15,3 meses en el grupo del aflibercept vs. 15 meses en el grupo placebo; $p = 0,31$).

CONCLUSIONES

Se conocen mejor, hoy en día, los mecanismos asociados a la enfermedad metastásica en el cáncer de próstata y en especial se ha profundizado en el papel crucial existente entre las células tumorales y el microambiente óseo. Este mayor conocimiento favorece al desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra las metástasis óseas. Buena parte de las lesiones óseas metastásicas del cáncer de próstata van a ocasionar el desarrollo de ERE y se asocian con disminución de la calidad de vida, de la autonomía y probablemente de la supervivencia global.

La actividad incrementada de los osteoclastos es la razón fundamental para la administración de inhibidores de la osteolisis, tales como el ácido zoledrónico y denosumab. Estos agentes reducen la carga de la enfermedad metastásica ósea, si bien este beneficio no se traduce en mejoras en la SG. El radium-223 ha demostrado no solo ser eficaz en la prevención de eventos sintomáticos en el esqueleto, sino que además es el primer tratamiento dirigido al hueso que aumenta la SG. Por otra parte, en los últimos cinco años, los nuevos agentes sistémicos han modificado significativamente el curso natural del CPRC, mejorando la evolución clínica y la esperanza de vida de los pacientes.

Algunos de estos agentes también han documentado una eficacia en el retraso de los ERE y en la mejoría del dolor óseo. Los ensayos que evalúan la administración concomitante de radium-223 con abiraterona (NCT02043678), enzalutamida (NCT02194842) y docetaxel (NCT01106352) se encuentran en desarrollo. Los resultados de estos estudios ayudarán a comprender mejor la forma más adecuada de combinar estos nuevos agentes sistémicos con tratamientos dirigidos al hueso en el control de la enfermedad tumoral.

CORRESPONDENCIA:

Cynthia López Hervás
Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara
Hospital de Día de Oncología, 3ª planta B
Donantes de Sangre, s/n
19002 Guadalajara
e-mail: cyndan212@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Buijs JT, van der Pluijm G. Osteotropic cancers: from primary tumor to bone. *Cancer Lett* 2009;273:177-93.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
- Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal related events for the health related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005;16:579-84.
- Cowan RW, Singh G, Ghert M. PTHrP increases RANKL expression by stromal cells from giant cell tumor of bone. *J Orthop Res* 2011;30:877-84.
- Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, et al. RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010;468:103-7.
- Horwich A, Hugosson J. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;24(5):1141-62.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
- 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.
- Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:207-24.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-45.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
- NCCN Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 4.2011. National Comprehensive Cancer Network, 2015. Disponible en: www.nccn.org
- ZOMETA: ficha técnica [consultado 30 Jan 2012]; Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/000336/WC500051730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf)
- Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawaz B, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:198-207.
- Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Efficacy and safety of zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:1143-50.
- Wirth M, Tammela T, DeBruyne F, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol* 2015;67:482-91.
- 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.
- Brown J, Cleeland C, Rolan L, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases from castrate-resistant prostate cancer: results from a phase 3 trial of denosumab vs. zoledronic acid. *Eur Urol Suppl* 2011;10:336-40.
- Stopeck AT, Lipton A, Vadhan-Raj S, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
- NCCN Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 4.2011. National Comprehensive Cancer Network, 2011 [consultado 30 Jan 2012]. Disponible en: www.nccn.org
- Cassinello J González Del Alba Baamonde A, Rivera Herrero F, et al. SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol* 2012;14(7):505-11.

23. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;379:39-46.
24. Smith MR, Saad F, Shore ND, et al. Effect of denosumab on prolonging bone-metastasis-free survival (BMFS) in men with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) presenting with aggressive PSA kinetics. *J Clin Oncol* 2012;30:4510.
25. Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer Lett* 2012;323:135-46.
26. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *European Journal of Cancer* 1991;27(8):954-8.
27. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):940-5.
28. Henriksen, G, Roeske JC. Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the -emitter 89Sr in mice. *Nucl Med* 2003;44:252-9.
29. 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.
30. Bryce A, Ryan CJ. Development and clinical utility of abiraterone acetate as an androgen synthesis inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(1):101-8.
31. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92.
32. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66(5):815-25.
33. Saad F, Shore N, Van Poppel H, et al. Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. *Eur Urol* 2015;68:570-7.
34. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324:787-90.
35. 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.
36. Beer TM, Armstrong AJ, Keane T, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
37. Tannock IF, de Wit R, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
38. 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.
39. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77.
40. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:723-30.
41. Bouchet BP, Galmarini CM. Cabazitaxel, a new taxane with favorable properties. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:735-42.
42. 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.
43. Bahl A, Masson S, Malik Z, et al. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int* 2015; 116(6):880-7.
44. Yakes FM, Chen J. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10:2298-308.
45. Smith DC, Smith MR, Elfiky AA, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 2013;3:412-9.
46. Basch E, Autio KA, Smith MR, et al. Effects of cabozantinib on pain and narcotic use in patients with castration-resistant prostate cancer: results from a phase 2 nonrandomized expansion cohort. *Eur Urol* 2015;67:310-8.
47. Smith RM, De Bono JS, Pilon D, et al. Final analysis of COMET-1: cabozantinib versus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients previously treated with docetaxel and abiraterone and/or enzalutamide. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl. 7) (abstr 139).
48. Basch EM, Scholz MC, De Bono JS, et al. Final analysis of COMET-2: cabozantinib versus mitoxantrone/prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients with moderate to severe pain who were previously treated with docetaxel and abiraterone and/or enzalutamide. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl. 7) (abstr 141).
49. Araujo JC, Mathew P, Armstrong AJ, et al. Dasatinib combined with docetaxel for castration-resistant prostate cancer: results from a phase 1-2 study. *Cancer* 2012;118:63-71.
50. Yu EY, Wilding G, Posadas E, et al. Phase II study of dasatinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:7421-8.
51. Araujo JC, Trudel GC, Saad F, et al. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1307-16.
52. Nelson JB, Nabulsi AA, Vogelzang NJ, et al. Suppression of prostate cancer induced bone remodeling by the endothelin receptor A antagonist atrasentan. *J Urol* 2003;169:1143-9.
53. Nelson JB. Endothelin receptor antagonists. *World J Urol* 2005;23:19-27.
54. Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with non metastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008;113:2478-87.
55. Fizazi K, Higano CS, Nelson JB, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1740-7.
56. Miller K, Moul JW, Gleave M, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:187-92.
57. Verbovšek U, Van Noorden CJ, Lah TT. Complexity of cancer protease biology: cathepsin K expression and function in cancer progression. *Semin Cancer Biol* 2015;35:71-84.
58. Jensen AB, Wynne C. The cathepsin K inhibitor odanacatib suppresses bone resorption in women with breast cancer and established bone metastases: results of a 4-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Breast Cancer* 2010;10:452-8.
59. Deal C. Future therapeutic targets in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:380-5.
60. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. Afibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:760-8.
61. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6):1756-64.