

## 4. Cáncer de próstata metastásico hormonosensible

**Nuria Azahara Linares Mesa**

Facultativo Especialista en Oncología Radioterápica.  
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

**M<sup>a</sup> Yeray Rodríguez Garcés**

Facultativo especialista en Oncología Médica.  
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

**Francisco Javier Jiménez Ruiz**

Facultativo Especialista en Oncología Médica.  
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

**Fecha recepción:** 10.12.2020

**Fecha aceptación:** 12.1.2021

### RESUMEN

#### Introducción

Pacientes con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical o radioterapia para la enfermedad localizada a menudo desarrollan recurrencia metastásica. Algunos pacientes también pueden mostrar enfermedad metastásica de novo sin procedimientos radicales previos. Aunque el momento de la presentación metastásica es bastante diferente, se supone que todos estos pacientes responden a la castración quirúrgica o médica y, por lo tanto, se ven afectados por una afección que se conoce como cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas o sensible a la castración. Esta etapa de la enfermedad precede al desarrollo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que se caracteriza por un mal pronóstico y una alta letalidad.

#### Objetivos

Revisión de la literatura del tratamiento tanto farmacológico, como del tumor primario con radioterapia del cáncer de próstata metastásico hormonosensible.

Evaluar cuál es el mejor tratamiento para este subgrupo de pacientes.

#### Metodología

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica de los últimos 5 años, así como de los estudios comparativos entre los diferentes tratamientos disponibles (docetaxel, abiraterona, enzalutamida entre otros) en PubMed-Medline y Cochrane.

Posteriormente se ha realizado una selección de los estudios, incluyendo tan solo ensayos clínicos prospectivos fase III.

### Resultados

La terapia de deprivación androgénica (TDA), ya no es el estándar de tratamiento actual, quedando así reflejado en las guías de la práctica clínica.

El tratamiento con quimioterapia (docetaxel) y los nuevos antiandrógenos (abiraterona, enzalutamida y apalutamida) han demostrado un beneficio significativo de supervivencia global cuando se combinan con TDA en comparación con TDA exclusiva, considerándose un estándar de tratamiento para esta población de pacientes en las guías de la práctica clínica actualizadas. La radioterapia dirigida al tumor primario también es un nuevo estándar de tratamiento en el CPHSm de bajo volumen, necesitándose más estudios para evaluar el papel de la prostatectomía citorreductora.

Actualmente no disponemos de ninguna evidencia científica sobre la secuencia de tratamiento óptima. La elección debería guiarse por el mecanismo de acción del fármaco, la vía de administración, la duración del tratamiento, el perfil de toxicidad y el impacto en la calidad de vida para los pacientes.

### Conclusiones

La TDA exclusiva ya no es la primera opción de tratamiento, existiendo múltiples opciones terapéuticas que se pueden asociar a la TDA. Se necesitan más estudios para conocer la secuencia óptima de tratamiento.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata. Sensible a la castración. Docetaxel. Antiandrógenos. Radioterapia.

### ABSTRACT

#### Introduction

*Prostate cancer patients treated by radical prostatectomy or radiation therapy for localized disease often develop metastatic recurrence. Some patients may also show de novo metastatic disease without prior radical procedures. Although the timing of metastatic presentation is different, all of these patients are presumed to respond to surgical or medical castration. These patients have castration-sensitive metastatic prostate cancer. This stage of the disease precedes the development of castration-resistant metastatic prostate cancer, which is characterized by a poor prognosis and high lethality.*

#### Objectives

*Review of the literature on pharmacological treatment and radiotherapy of the primary tumor for hormone-sensitive metastatic prostate cancer.*

*To assess what is the best treatment for this subgroup of patients.*

#### Methodology

*Search for Clinical Practice Guidelines from the last 5 years, as well as for comparative studies between the different*

available treatments (docetaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide) in PubMed-Medline and Cochrane. Subsequently, a selection of studies has been carried out, including only prospective phase III clinical trials.

**Results**

Currently, androgen deprivation therapy (ADT) is not the gold standard of treatment, and is reflected in clinical practice guidelines.

Treatment with chemotherapy (docetaxel) and the new antiandrogens (abiraterone, enzalutamide and apalutamide) have shown a significant benefit in overall survival when combined with ADT compared to exclusive ADT, being considered standard of treatment for this patient population in the guidelines of the clinical practice. Radiation therapy to the primary tumor is also a new standard of treatment in low-volume, castration-sensitive metastatic prostate cancer, and more studies are needed to evaluate the role of debulking prostatectomy.

Currently we do not have any scientific evidence on the optimal treatment sequence. The choice should be guided by the mechanism of action of the drug, the route of administration, the duration of treatment, the toxicity profile, and the impact on quality of life for patients.

**Conclusions**

Exclusive ADT is not the first treatment option, there are multiple therapeutic options that can be associated with ADT. More studies are needed to know the optimal sequence of treatment.

**Keywords:** Prostate cancer. Sensitive to castration. Docetaxel. Antiandrogens. Radiotherapy.

**1. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de próstata es la tercera neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial y la primera en los países desarrollados si exceptuamos el cáncer de piel, siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo<sup>1,2</sup>.

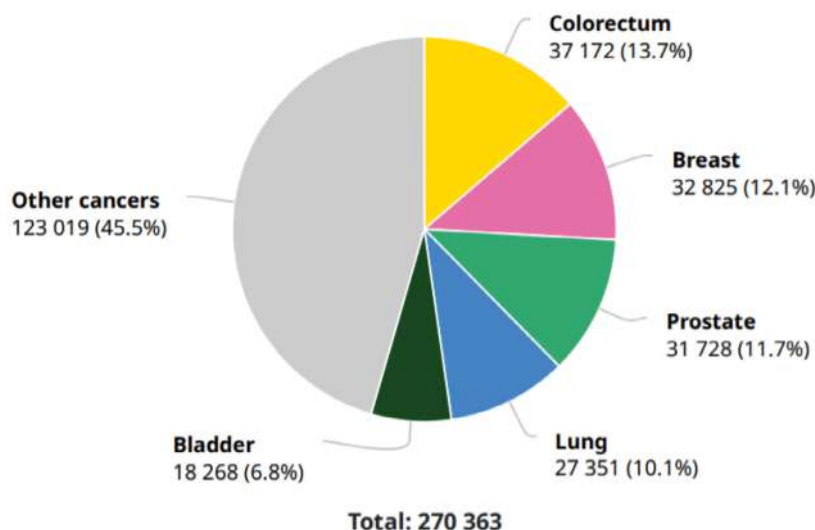
Pacientes tratados mediante prostatectomía radical o radioterapia para la enfermedad localizada a menudo desarrollan recurrencia metastásica después del tratamiento local. Algunos pacientes también pueden mostrar enfermedad metastásica de novo sin procedimientos radicales previos. Aunque el momento de la presentación metastásica es bastante diferente, se supone que todos estos pacientes responden a la castración quirúrgica o médica y, por lo tanto, se ven afectados por una afección que se conoce como cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas o sensible a la castración (CPHSm). Esta etapa de la enfermedad precede al desarrollo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que se caracteriza por un mal pronóstico y una alta letalidad.

Las regresiones del cáncer de próstata metastásico se documentaron por primera vez en la década de 1940 y se lograron con castración quirúrgica; posteriormente, la terapia de privación androgénica (TDA) se convirtió en el pilar fundamental del tratamiento de estos pacientes<sup>4</sup>. Los intentos de mejorar la eficacia o disminuir la carga del tratamiento de la TDA han incluido el uso de antiandrógenos como tratamiento exclusivo, la administración intermitente de la TDA y el uso de un antiandrógeno combinado con medicamentos o castración quirúrgica<sup>5-7</sup>.

Un metaanálisis reveló un aumento en la supervivencia a los 5 años con el uso concurrente de un antiandrógeno no esteroideo en el momento del inicio de la TDA<sup>5</sup>. Sin embargo, la resistencia a la TDA ocurre en la mayoría de los pacientes, con el resultado de que la mediana de supervivencia global entre pacientes con cáncer de próstata metastásico es de aproximadamente 3 años.

**2. DESARROLLO**

Todos los datos prospectivos disponibles se basan en la definición de enfermedad metastásica prostática basada en la tomografía computarizada (TC) y la exploración por gammagrafía ósea. La influencia en el tratamiento y el resultado de las pruebas de imagen más nuevas y sensibles aún no se ha evaluado.



**Figura 1.** Incidencia de todos los cánceres en España en 2018, ambos sexos, todas las edades<sup>3</sup>.

El cáncer de próstata metastásico hormonosensible es aquel cáncer de próstata M1, sensible a terapia de privación androgénica (TDA).

La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásicos de novo es de aproximadamente 42 meses<sup>10</sup>. Sin embargo, la población M1 es heterogénea. Se han sugerido varios factores pronósticos para la supervivencia, incluido el número y la ubicación de las metástasis óseas, la presencia de metástasis viscerales, el grado de ISUP, el estado basal del paciente medido mediante la escala Performance Status (PS) y el PSA inicial, fosfatasa alcalina, pero solo unos pocos han sido validados<sup>11-14</sup>.

Las posibles opciones de tratamiento para el cáncer de próstata metastásicos sensible a TDA han aumentado dramáticamente durante los últimos años.

Clásicamente la terapia de privación androgénica primaria era el "estándar of care" durante más de 50 años 15, sin embargo, actualmente, ya no es la única opción. No existe evidencia de alto nivel a favor de un tipo específico de TDA, ni para orquiectomía ni para un análogo o antagonista de LHRH.

A pesar del hecho de que se han realizado varios ensayos fase 3 aleatorizados y controlados de alta calidad en este contexto, actualmente no hay una comparación directa disponible entre las diferentes estrategias. La potencia inadecuada, la ausencia de planificación previa y el tamaño de muestra pequeño con frecuencia afectan los análisis de subgrupos según el volumen de la enfermedad o el riesgo del paciente. La elección entre TDA exclusiva y TDA combinada con docetaxel, acetato de abiraterona, enzalutamida, apalutamida o radioterapia para el tumor primario sigue siendo un desafío.

Actualmente, los factores que están relacionados con el tumor, el paciente o los efectos secundarios del medicamento son los que guían estas decisiones clínicas.

## 2.1. Terapia hormonal

La privación de andrógenos se puede lograr suprimiendo la secreción de andrógenos testiculares o inhibiendo la acción de los andrógenos circulantes al nivel de su receptor. Estos dos métodos se pueden combinar para lograr lo que se conoce como bloqueo androgénico completo utilizando los antiandrógenos combinados<sup>16</sup>.

El nivel de castración queda definido como la testosterona < 50 ng/dl (1.7 nmol/L), que se definió hace más de 40 años cuando las pruebas de testosterona eran menos sensibles. Los métodos actuales han demostrado que el valor medio después de la castración quirúrgica es de 15 ng/dl 17.

Por lo tanto, un nivel más apropiado debe definirse como testosterona < 20 ng/dl (1 nmol/l). Esta definición es importante ya que se observan mejores resultados con niveles más bajos de testosterona en comparación con 50 ng/dl 18-20. Sin embargo, el nivel de castración considerado por las autoridades reguladoras y en los ensayos clínicos que abordan la castración en cáncer de próstata sigue siendo el histórico < 50 ng / dL (1.7 mmol/l).

La orquiectomía bilateral todavía se considera una modalidad de tratamiento primario para la TDA. Es un procedimiento quirúrgico simple, barato y prácticamente libre de complicaciones. Se realiza fácilmente bajo anestesia local y es la forma más rápida de alcanzar un nivel de castración, que generalmente se alcanza en menos de doce horas. Es irreversible y, por lo tanto, no permite el tratamiento intermitente<sup>21</sup>.

El tratamiento con estrógenos produce la supresión de testosterona y no está asociado con la pérdida ósea<sup>22</sup>. Los primeros estudios probaron dietilestilboestrol oral en varias dosis. Debido a los efectos secundarios graves, especialmente las complicaciones tromboembólicas, incluso a dosis más bajas, estos medicamentos no se consideran como tratamiento estándar de primera línea<sup>23-25</sup>.

Los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (agonistas de la LHRH) de acción prolongada son actualmente las principales formas de TDA. Estos análogos sintéticos de LHRH, se administran como inyecciones de depósito en una base de 1, 2, 3, 6 meses o anualmente. La primera inyección induce una transición en la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) que conduce al fenómeno de "aumento de testosterona" o "efecto flare", que comienza dos o tres días después de la administración y dura aproximadamente una semana.

Esto puede conducir a efectos secundarios como aumento del dolor óseo, obstrucción aguda de la salida de la orina de la vejiga, insuficiencia renal obstructiva, compresión de la médula espinal y muerte cardiovascular debido al estado de hipercoagulación<sup>26</sup>. Los pacientes en riesgo suelen ser aquellos con enfermedad ósea de alto volumen, sintomática.

La terapia concomitante con un antiandrógeno disminuye la incidencia del efectos flare pero no elimina completamente el riesgo.

La terapia antiandrogénica generalmente se realiza durante 4 semanas, pero ni el momento ni la duración de la terapia antiandrogénica se basan en estudios de alta calidad. Además, se desconoce el impacto a largo plazo de prevenir el "efecto flare"<sup>27-28</sup>. La exposición crónica a los agonistas de LHRH da como resultado la baja regulación de los receptores de LHRH, suprimiendo la secreción de LH y FSH y, por lo tanto, la producción de testosterona. Generalmente se obtiene un nivel de castración tras aproximadamente 2-4 semanas<sup>29</sup>. Aunque no existe una comparación directa formal entre los diversos compuestos, son considerado igualmente efectivos<sup>30</sup>. No se ha informado ninguna diferencia de supervivencia con la orquiectomía, a pesar de la falta de ensayos de alta calidad<sup>31</sup>.

Los diferentes productos tienen diferencias prácticas que deben considerarse a la hora de prescribirlos, incluida la temperatura de almacenamiento, la administración por inyección subcutánea o intramuscular entre otras consideraciones.

Los antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante se unen inmediatamente a los receptores de LHRH, lo que conduce a una disminución rápida de los ni-

veles de LH, FSH y testosterona sin ningún efectos flare. La desventaja práctica de estos compuestos es la falta de una formulación de depósito de acción prolongada con, hasta ahora, solo formulaciones mensuales disponibles.

El degarelix es un antagonista de la LHRH. La dosis estándar es de 240 mg en el primer mes, seguida de inyecciones mensuales de 80 mg. La mayoría de los pacientes alcanzan un nivel de castración en aproximadamente tres días<sup>29</sup>. Se ha publicado un seguimiento extendido, lo que sugiere una mejor supervivencia libre de progresión bioquímica en comparación con la leuprorelina mensual<sup>32</sup>. Una revisión sistemática no mostró una diferencia importante entre los agonistas y el degarelix y destacó la escasez de datos sobre el tratamiento después de 12 meses, así como la falta de datos de supervivencia<sup>33</sup>. Su superioridad definitiva sobre los análogos de LHRH no está demostrada.

Los antiandrógenos son compuestos orales se clasifican según su estructura química como:

- Esteroides, como por ejemplo el acetato de ciproterona, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona.
- No esteroideos o antiandrógenos puros, como por ejemplo la nilutamida, flutamida y la bicalutamida.

Ambos tipos compiten con los andrógenos a nivel del receptor. Esto conduce a un nivel de testosterona sin cambios o ligeramente elevado. Por el contrario, los antiandrógenos esteroideos tienen propiedades progestacionales que conducen a la inhibición central al cruzar la barrera hematoencefálica.

Los antiandrógenos esteroideos son compuestos sintéticos derivados de la hidroxiprogesterona. Sus principales efectos secundarios farmacológicos son secundarios a la castración (la ginecomastia es bastante rara), mientras que los efectos secundarios no farmacológicos principales son la toxicidad a nivel cardiovascular y la hepatotoxicidad.

El acetato de ciproterona fue el primer antiandrógeno con licencia, pero el menos estudiado. Aún se desconoce su dosis más efectiva como monoterapia. Aunque tiene una vida media relativamente larga (31-41 horas), generalmente se administra en dos o tres dosis fraccionadas de 100 mg cada una. En un ensayo clínico aleatorizado, el acetato de ciproterona mostró una supervivencia global peor en comparación con los análogos de LHRH<sup>34</sup>. En otro ensayo clínico de baja potencia que comparó la monoterapia con acetato de ciproterona con flutamida en cáncer de próstata M1b no mostró ninguna diferencia en la supervivencia específica por cáncer ni en la supervivencia global tras una mediana de seguimiento de 8,6 años<sup>35</sup>.

Otros estudios de monoterapia con acetato de ciproterona presentan limitaciones metodológicas que impiden conclusiones firmes.

Respecto a los antiandrógenos no esteroideos en monoterapia, no suprime la secreción de testosterona y se afirma que la libido, el rendimiento físico general y la densidad mineral ósea (DMO) se conservan con frecuencia<sup>36</sup>.

Los efectos secundarios farmacológicos difieren entre los diferentes fármacos. La bicalutamida muestra un perfil de

seguridad y tolerabilidad más favorable que la flutamida y la nilutamida<sup>37</sup>. Los tres agentes comparten el potencial de toxicidad hepática (ocasionalmente mortal), que requieren una monitorización regular de las enzimas hepáticas de los pacientes.

La monoterapia con nilutamida no se ha comparado con la castración y no tiene licencia para la monoterapia. Los efectos secundarios directos relacionados con el fármaco son trastornos visuales (es decir, adaptación tardía a la oscuridad), intolerancia al alcohol, náuseas y neumonitis intersticial grave (potencialmente mortal). Por tanto es raro su uso actualmente.

La flutamida es un profármaco, y la vida media del metabolito activo es de 5 a 6 horas, lo que requiere una administración de tres veces al día. La dosis diaria total recomendada es de 750 mg. El efecto secundario farmacológico más frecuente no relacionado con su efecto antiandrogénico es la diarrea.

Por último, respecto a la bicalutamida, la dosis autorizada para su uso es de 50 mg /día y 150 mg para monoterapia. Los efectos secundarios farmacológicos son principalmente ginecomastia (70%) y dolor en las mamas (68%). Sin embargo, la monoterapia con bicalutamida ofrece una clara protección ósea en comparación con los análogos de la LHRH y probablemente los antagonistas de la LHRH<sup>36-37</sup>.

Una vez utilizada la TDA, el desarrollo de resistencia a la castración (CPRC) es solo cuestión de tiempo. Se considera que está mediado por dos mecanismos principales superpuestos: mecanismos independientes del receptor de andrógenos (RA) y dependientes del RA. En el CPRC, el nivel de andrógenos intracelulares aumenta en comparación con las células sensibles a los andrógenos, y se ha observado una sobreexpresión de los RA, lo que sugiere un mecanismo de adaptación<sup>38</sup>. Esto ha llevado al desarrollo de varios compuestos nuevos dirigidos al andrógeno como son el acetato de abiraterona y la enzalutamida entre otros.

Como ya se ha mencionado, los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía o radioterapia a menudo desarrollan recurrencia metastásica después del tratamiento local. Algunos pacientes también pueden mostrar enfermedad metastásica de novo sin procedimientos radicales previos. Aunque el momento de la presentación metastásica es bastante diferente, se supone que todos estos pacientes responden a la castración quirúrgica o médica y, por lo tanto, se ven afectados por lo que se conoce como cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas (CPHSm).

Esta etapa de la enfermedad precede al desarrollo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm), que se caracteriza por un mal pronóstico y una alta letalidad.

A continuación, desglosaremos las diferentes tratamientos disponibles para los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible y los estudios actualizados de las nuevas terapias.

## 2.2. TDA intermitente vs continua

Tres revisiones sistemáticas<sup>39-41</sup> y dos metanálisis<sup>42,43</sup>. Analizaron la eficacia clínica de la terapia de privación androgénica intermitente. Todas estas revisiones incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales solo tres se realizaron en pacientes con enfermedad exclusivamente M1. Los 5 ensayos restantes incluyeron diferentes grupos de pacientes, principalmente pacientes con recaída y metastásicos localmente avanzados.

Hasta ahora, el SWOG 9346 es el mayor ensayo que aborda la TDA intermitente en pacientes con cáncer de próstata M1b<sup>44</sup>. De 3.040 pacientes seleccionados, solo 1.535 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Esto destaca que, en el mejor de los casos, solo se puede esperar que el 50% de los pacientes con M1b sean candidatos para la TDA, es decir, los mejores respondedores de PSA. Este fue un ensayo de no inferioridad que condujo a resultados no concluyentes, el límite de no inferioridad especificado previamente no se alcanzó, y los resultados no mostraron una inferioridad significativa para ningún brazo de tratamiento. Sin embargo, según este estudio, no se puede descartar por completo la supervivencia inferior con la TDA intermitente.

Otros ensayos no mostraron ninguna diferencia de supervivencia con una HR para la supervivencia global de 1.02 (0.94-1.11)<sup>39</sup>.

Estas revisiones y los metanálisis llegaron a la conclusión de que es poco probable una diferencia entre ambos tratamientos. Una revisión reciente de los ensayos fase III disponibles destacó las limitaciones de la mayoría de los ensayos y sugirió una interpretación prudente de los resultados de no inferioridad<sup>45</sup>. Ninguno de los ensayos que abordó la TDA intermitente versus la TDA continua en pacientes con M1 mostró un beneficio de supervivencia, pero hubo una tendencia constante hacia una mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión con TDA continua. Sin embargo, la mayoría de estos ensayos fueron ensayos de no inferioridad. En algunas cohortes, el impacto negativo en la función sexual fue menos pronunciado con la TDA intermitente. Existe una tendencia que favorece la TDA intermitente en términos de calidad de vida, especialmente con respecto a los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, como los sofocos<sup>46,47</sup>.

En conclusión, los resultados son heterogéneos, según la guía europea actualizada en 2020<sup>48</sup>, podría ser una opción para pacientes bien informados y de baja carga asintomáticos que por motivos de calidad de vida quieren preservarla tanto como sea posible.

## 2.3. TDA inmediata vs diferida

En pacientes sintomáticos, el tratamiento inmediato es obligatorio, sin embargo, todavía existe controversia para pacientes metastásicos asintomáticos debido a la falta de estudios de alta calidad.

Una primera revisión Cochrane que incluyó cuatro ensayos clínicos aleatorizados, los ensayos VACURG I y II, el ensayo MRC y el estudio ECOG 7887<sup>49-50</sup>. Estos estudios se realizaron en la era previa al PSA e incluyeron pacientes con cáncer

de próstata metastásico o no metastásico avanzado que recibieron TDA inmediata versus diferida<sup>51</sup>. No se observó mejoría en la supervivencia específica por cáncer de próstata, aunque la TDA inmediata redujo significativamente la progresión de la enfermedad.

Este análisis de Cochrane se actualizó en 2019 y concluyó que la TDA temprana probablemente retrasa el tiempo de muerte por cualquier causa y el tiempo de muerte por cáncer de próstata<sup>52</sup>. Dado que el análisis incluyó solo un número muy limitado de pacientes M1 que no fueron evaluados por separado, el beneficio de la TDA inmediata en este contexto sigue sin estar claro.

## 2.4. Monoterapia con antiandrógenos no esteroideos

Basado en una revisión de Cochrane, la monoterapia con antiandrógeno no esteroideo es menos efectiva en términos de supervivencia global, progresión clínica e interrupción del tratamiento por efectos secundarios frente a la castración médica con análogos de la LHRH y la orquiectomía<sup>53</sup>.

La Guía de la Práctica Clínica NICE, revisada en 2019<sup>54</sup>, recomienda ofrecer bicalutamida 150 mg a pacientes con cáncer de próstata metastásico que estén dispuestas a aceptar el impacto adverso sobre la supervivencia global y la ginecomastia con el objetivo de mantener la función sexual, cambiar por TDA con análogos de la LHRH si impotencia sexual con bicalutamida.

## 2.5. Tratamiento combinado

El tratamiento clásico para el cáncer de próstata metastásico hormonosensible es la TDA, pero en los últimos años se han publicado diferentes ensayos randomizados fase III, que añaden a la TDA diferentes fármacos (docetaxel, abiraterona, enzalutamida, apalutamida) que han demostrado aumento de supervivencia global sin al menos deterioro en la calidad de vida. Por lo tanto, actualmente, la TDA no es un estándar, considerándose su utilización como tratamiento exclusivo tan solo en pacientes no aptos o que no deseen añadir otro tratamiento<sup>48</sup>.

### 2.5.1. Bloqueo androgénico completo (BAC)

Añadir un antiandrógeno no esteroideo a la deprivación androgénica ofrece una pequeña ventaja de supervivencia (<5%) frente a la monoterapia (castración quirúrgica o agonistas de la LHRH) a los 5 años, pero esta ventaja mínima en un subgrupo de pacientes, no compensa con el aumento de los efectos secundarios asociados con el uso a largo plazo de BAC, por lo que su uso no está extendido<sup>55-57</sup>.

La Guía Nice de 2019 lo desaconseja como primera línea<sup>54</sup>.

### 2.5.2. Docetaxel

El docetaxel es un agente de quimioterapia que promueve y estabiliza el ensamblaje de los microtúbulos, inhibiendo así la división celular mitótica. Este fue el primer



**Figura 2.** Ensayos clínicos fase III disponibles en CPHSm y ensayos clínicos en marcha con docetaxel, abiraterona, enzalutamida y apalutamida. Elaborado por autores.

fármaco que demostró una mejora en la SG en el cáncer de próstata<sup>58</sup>.

El beneficio de agregar docetaxel a la TDA en el cáncer de próstata metastásico hormonosensible se estableció mediante tres ensayos fase III, el GETUG-AFU 15, el ensayo CHAARTED y el STAMPEDE C (Tabla 2).

El ensayo CHAARTED<sup>59,60</sup> es un ensayo fase III, prospectivo, multicéntrico, publicado en 2015 y 2018.

Entre julio de 2006 hasta diciembre de 2012, un total de 790 pacientes fueron aleatorizados. Diez pacientes no eran elegibles, 7 tenían información incompleta para evaluar la elegibilidad y 6 pacientes en el grupo del docetaxel no comenzaron la terapia asignada.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TDA exclusiva, frente a una terapia combinada de TDA más docetaxel a una dosis de 75 mg por metro cuadrado de superficie corporal administrada cada 3 semanas durante seis ciclos, con premedicación con 8 mg de dexametasona oral a las 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de docetaxel. La prednisona diaria no fue requerida.

Previo al desarrollo del ensayo, los pacientes se estratificaron según la edad (< 70 años frente a ≥ 70 años), la puntuación del estado de rendimiento del ECOG (0 o 1 frente a 2), el uso planificado de bloqueo combinado de andrógenos durante más de 30 días (sí frente a no) o agentes aprobados para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en la enfermedad resistente a la castración (ácido zoletrónico o denosumab) (sí versus no). Los pacientes también se estratificaron según la duración de la ADT adyuvante previa (< 12 meses frente a ≥ 12 meses) y, por último, la extensión de las metástasis, dividido en alto y bajo volumen:

- Alto volumen: al menos una de las que siguen
  - Metástasis Viscerales y/o
  - ≥4 lesiones óseas (con al menos 1 fuera de la columna vertebral y la pelvis)
- Bajo volumen: el resto

Posteriormente, tras la publicación de este ensayo, la enfermedad de alto o bajo volumen quedó definido como un

factor pronóstico independiente en el cáncer de próstata metastásico hormonosensible, siendo utilizado en otros ensayos para medir la eficacia de cada fármaco en estos subgrupos, y que podría ayudar a la toma de decisiones para el tratamiento.

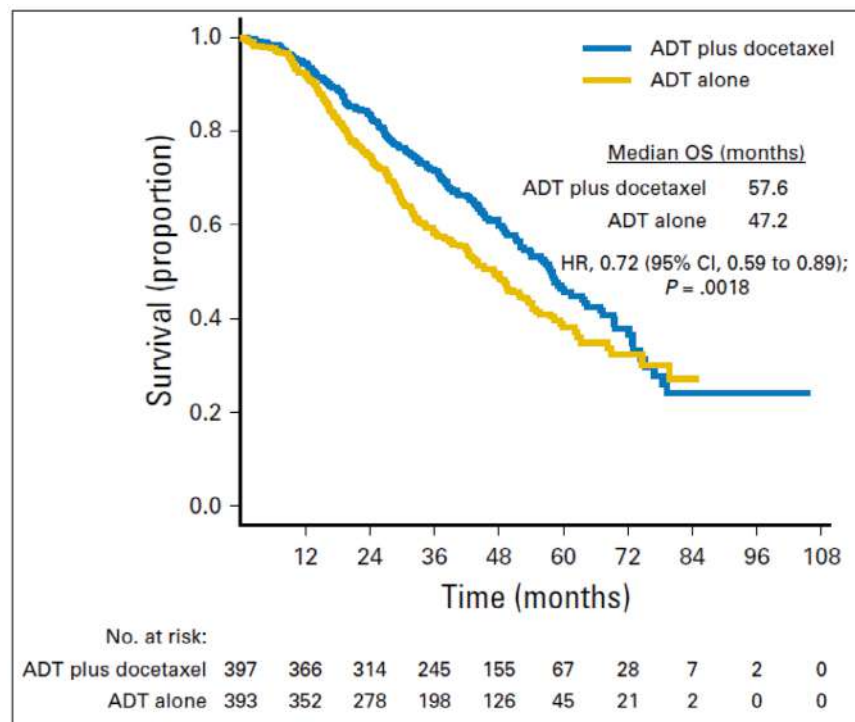
Se requirió que los pacientes tomaran al menos 500 mg de carbonato de calcio oral y al menos 400 UI de vitamina D por día.

Las características de los pacientes fueron (placebo/docetaxel):

- Mediana de edad 64/64 años, rango 36-91.
- Raza blanca en un 84/86.6%.
- ECOG 0 en un 69/69%, ECOG 1 en un 29/29%, ECOG 2 en un 1.5%/1.5% de los pacientes.
- El 63.6% de los pacientes con ADT y el 66.2% de los pacientes con ADT + docetaxel presentaban enfermedad de alto volumen.
- Tan solo el 16.8/14.4% presentaron metástasis viscerales.
- Gleason 8-10 el 61.8/60.7% de los pacientes.
- Mediana de PSA 52/51 ng/ml. Rango 0.1-8550 ng/ml.
- ALL COMER: pacientes metastásicos de novo en un 72.8% de los casos. El resto fueron diagnosticados como cáncer de próstata localizado y recibieron terapia local previa (cirugía o radioterapia), progresando posteriormente como metastásico sin haber recibido previamente TDA.

Tras una mediana seguimiento de 54 meses, para la población general, la mediana de supervivencia global (SG) fue de 10.4 meses más larga en el brazo de TDA combinada con docetaxel, 57.6 versus 47.2 meses; HR 0.72; IC del 95%, 0.59 a 0.89; P = 0.0018 (Figura 3).

Un seguimiento más prolongado confirmó que el efecto de docetaxel fue más pronunciado en pacientes con enfermedad de alto volumen. En este subgrupo definido previo a la aleatorización, hubo un beneficio medio de SG



**Figura 3.** Supervivencia global (SG) por brazo de tratamiento entre todos los pacientes del ensayo CHAARTED. ADT, terapia de privación de andrógenos; HR, razón de riesgo, OS: Supervivencia global<sup>60</sup>.

de 16.8 meses, la mediana de SG fue de 51.2 versus 34.4 meses; HR 0.63; IC 95%, 0.50 a 0.79; P, 0.001.

Por el contrario, en el subgrupo de bajo volumen, con la misma mediana de seguimiento, no se confirmó un beneficio de supervivencia con docetaxel, mediana de SG de 63.5 meses para el brazo TDA asociado a docetaxel, sin alcanzar mediana de supervivencia en el grupo de TDA exclusiva, HR 1.04; IC 95%, 0.70 a 1.55; P = .86 (Figura 4).

La interacción entre el tratamiento y el volumen de la enfermedad se examinó y mostró heterogeneidad entre pacientes con enfermedad de alto y bajo volumen (P = 0,033). El beneficio del tratamiento con docetaxel se detectó en todos los demás subgrupos analizados y fue similar al análisis inicial.

Respecto a los resultados en calidad de vida, el ensayo CHAARTED publicó sus resultados en 2018<sup>61</sup> (Tablas 2 y 7).

Midieron el efecto en la calidad de vida mediante escalas generadas por el paciente (Patient Reported Outcome Measure, PROM). Las escalas utilizadas fueron el FACT-P, FACT-T y FACIT-F, encontrándose deterioro en algunos dominios específicos (físico y funcional) de las escalas a los 3 meses, sin encontrarse diferencias a los 12 meses.

El 90% de los pacientes completaron la escala FACT-P al inicio del estudio, un 86% a los 3 meses, un 83% a los 6 meses, un 78% a 9 meses y un 77% a los 12 meses. Los pacientes con docetaxel asociado a la TDA informaron una disminución estadísticamente significativa en FACT-P a los 3 meses (P = 0.001), sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el FACT-P entre el inicio del tratamiento y a los 12 meses del mismo (P = 0.38). Las diferencias no excedieron la mínima diferencia clínicamente importante en ningún momento. Los dominios específicos

que empeoraron a los 3 meses fueron a nivel físico y funcional.

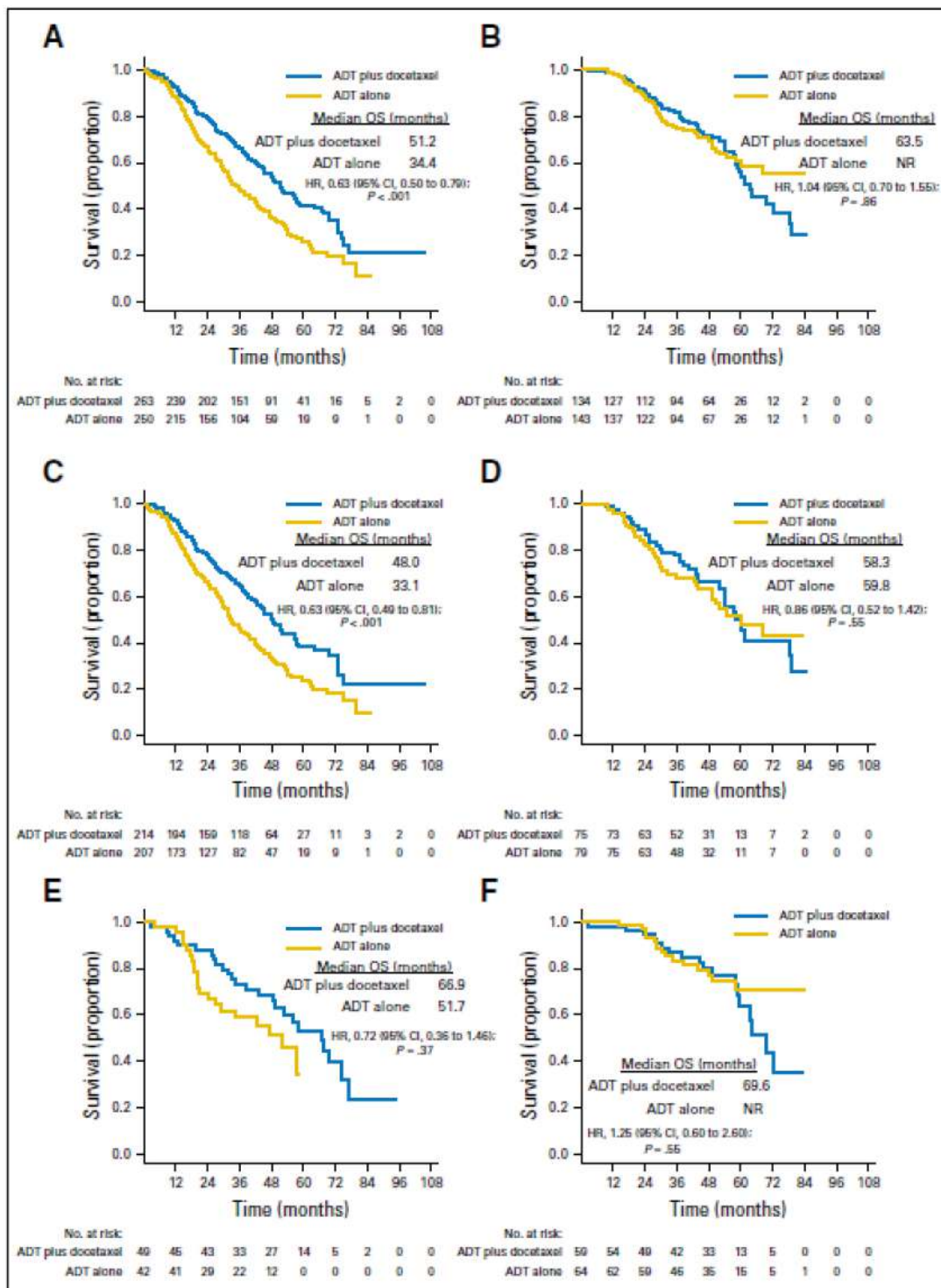
El ensayo GETUG-AFU 15 fue el primer ensayo clínico que comparó el uso de docetaxel asociado a TDA, frente a TDA exclusiva, publicó sus primeros resultados en 2013, y posteriormente en 2016<sup>62,63</sup>.

Es un ensayo clínico fase III, prospectivo, multicéntrico, abierto, que entre el octubre de 2004 diciembre de 2008 aleatorizó a 385 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible a recibir tratamiento de privación androgénica exclusiva, frente a TDA asociado a docetaxel.

Las características de los pacientes fueron:

- Mediana de edad 64 en el grupo de la TDA y 63 en el grupo de TDA asociado a docetaxel, rango 57-70.
- Índice de Karnofsky 80-100 en el 100% de los casos, ECOG 0 en el 96-99% de los pacientes.
- La mayoría de los pacientes tenían metástasis al momento del diagnóstico (metastásico de novo) 75% en el grupo control, 67% en el experimental.
- Un 24% de pacientes en el grupo control y un 32% en el grupo experimental desarrollaron metástasis tras un tratamiento local por cáncer de próstata localizado.
- Un 81% de pacientes presentaban metástasis óseas, 56%/52% metástasis ganglionares, un 11% pulmonares y tan sólo un 2%/5% hepáticas.
- Mediana de PSA 26ng/ml, rango 5-126 ng/ml.

Todos los pacientes recibieron TDA, que consistió en orquiectomía o agonistas de la LHRH, solos o combinados



**Figura 4.** Estimaciones Kaplan-Meier de la supervivencia global (SG) en el ensayo CHAARTED para (A) Población total de pacientes de alto volumen, (B) Población total de pacientes de bajo volumen, (C) Pacientes metastásicos de alto volumen de novo, (D) Pacientes metastásicos de bajo volumen diagnosticados de novo, (E) pacientes de alto volumen con terapia local previa, (F) pacientes de bajo volumen con terapia local previa 60. HR, razón de riesgo; NR, No resultados.

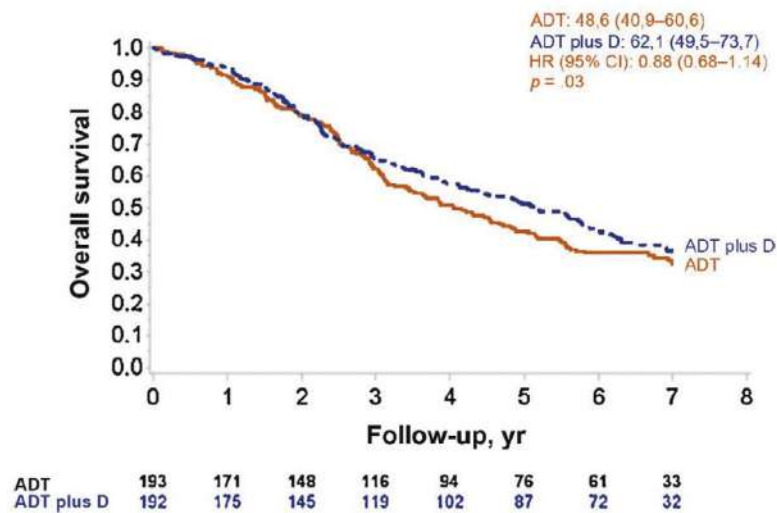
con antiandrógenos no esteroideos. La TDA se administró de forma indefinida hasta que le paciente presentara efectos tóxicos inaceptables o por petición del propio paciente.

En el grupo que recibió TDA más docetaxel, los pacientes recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel por vía intravenosa en una solución de glucosa al 5% de 250 cm<sup>3</sup> en el transcurso de 1h el primer día de cada ciclo de 21 días. El tratamiento con docetaxel continuó hasta nueve ciclos o se interrumpió

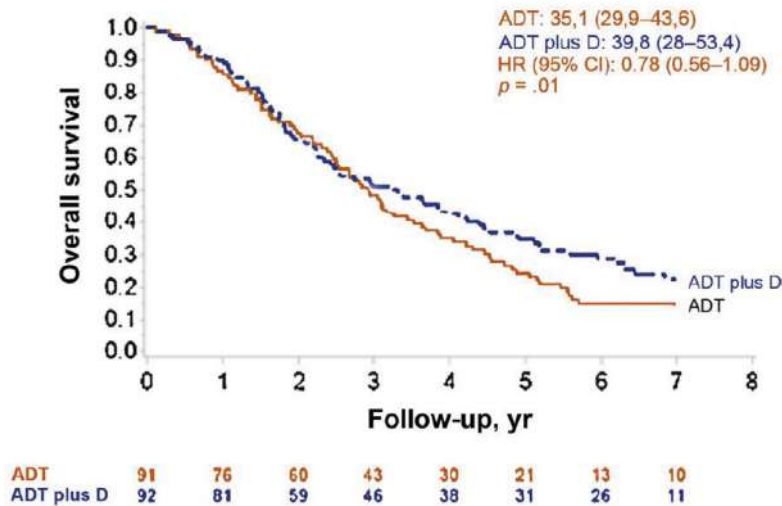
prematuramente en caso de progresión, efectos tóxicos inaceptables o solicitud de los pacientes. La mediana de ciclos de docetaxel fue 8, un 48% de pacientes cumplió el tratamiento completo.

La premedicación con corticosteroides (8 mg de dexametasona o equivalente) se administró por vía oral la noche anterior a la infusión de docetaxel, el día de la infusión de docetaxel y al día siguiente. Los bifosfonatos se permitieron con el tratamiento de primera línea.





**Figura 5.** Supervivencia global en la población general del ensayo GETUG-AFU 15<sup>63</sup>. ADT = TDA = terapia de privación de andrógenos; CI = intervalo de confianza; D = docetaxel; HR = razón de riesgo.



**Figura 6.** Supervivencia global en pacientes con enfermedad de alto volumen del ensayo GETUG-AFU 15<sup>63</sup>. ADT: terapia de privación de andrógenos; CI: intervalo de confianza; D: docetaxel; HR: Hazard Ratio.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de progresión bioquímica y la supervivencia libre de progresión radiográfica. Posteriormente, se realizó un análisis retrospectivo en función del volumen tumoral establecido según criterios CHAARTED, según alto y bajo volumen.

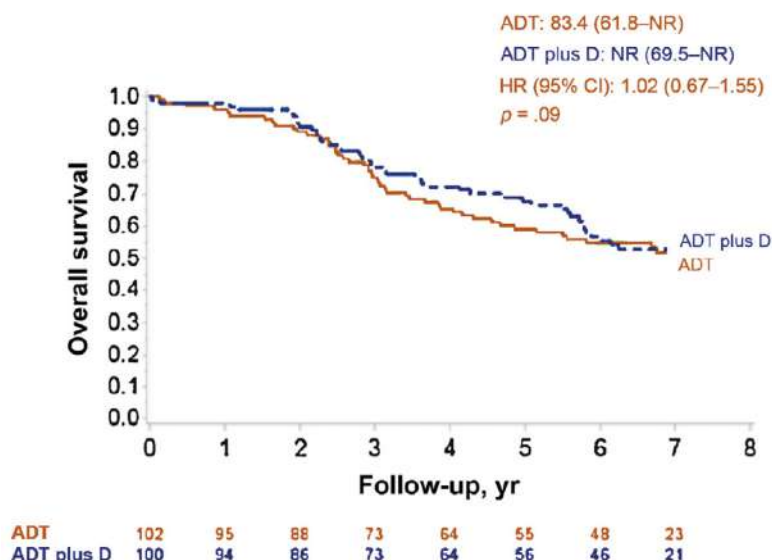
Tras una mediana de seguimiento de 83.9 meses (IC 95%, 82.9–84.7) 242 pacientes habían muerto, 127 en el brazo de la TDA y 115 en el brazo de TDA más docetaxel, 147 y 95 en los subgrupos de alto y bajo volumen respectivamente. Las causas de muerte fueron la progresión de la enfermedad en el 82%, otras causas en el 9,5% y desconocidas en el 8,2% de los pacientes.

En la población general, la mediana de SG no fue significativamente diferente entre los dos brazos, 62.1 meses (IC 95%, 49.5–73.7) en el brazo de la TDA más docetaxel y 48.6 meses (IC 95%, 40.9–60.6) en el brazo la TDA, HR: 0,88 (IC 95%, 0,68–1,14), p = 0,3. (Figura 5).

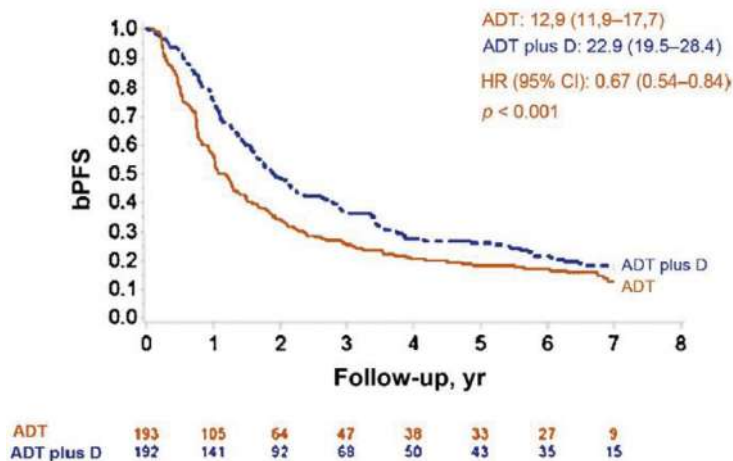
En pacientes con enfermedad de alto volumen según criterios CHAARTED, la mediana de SG fue 4.7 meses más larga en el brazo de TDA más docetaxel, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, 39.8 meses (IC 95%, 28.0–53.4) versus 35.1 meses (IC 95%, 29.9–43.6), HR: 0,78 (IC 95%, 0,56–1,09), p = 0,14) (Figura 6).

En pacientes con enfermedad de bajo volumen, no se alcanzó la mediana de SG (NR; IC del 95%, 69.5 – NR) en el brazo de TDA más docetaxel y 83.4 meses (IC 95%, 61.8 – NR) en el brazo TDA, HR: 1.02 (95% CI, 0,67–1,55); p = 0,9 (Figura 7).

Los pacientes con enfermedad metastásica después del fracaso del tratamiento local (28%) tuvieron una mediana de SG significativamente más larga que aquellos con metástasis en el momento del diagnóstico (72%), siendo de 83.1 meses (IC 95%, 68.6–NR) versus 46.5 meses (IC 95%, 40.5 –54,6), HR: 1,57 (IC 95%, 1,09–2,26), p = 0,015). En pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, la



**Figura 7.** Supervivencia global en pacientes con enfermedad de bajo volumen del ensayo GETUG-AFU 15<sup>63</sup>. ADT: terapia de privación de andrógenos; CI: intervalo de confianza; D: docetaxel; HR: Hazard Ratio; NR: no alcanzado.



**Figura 8.** Supervivencia libre de progresión bioquímica para la población general del ensayo GETUG-AFU 15<sup>63</sup>. ADT: terapia de privación de andrógenos; bPFS: supervivencia libre de progresión bioquímica; CI: intervalo de confianza; D: docetaxel; HR: Hazard Ratio.

mediana de SG fue 11.1 meses más larga en el grupo de TDA más docetaxel en comparación con el brazo de TDA, sin una diferencia estadísticamente significativa,  $p = 0.6$ .

Se produjeron cuatro muertes relacionadas con el tratamiento durante el curso de la quimioterapia en el brazo de TDA más docetaxel, incluidas dos muertes relacionadas con la neutropenia.

El ensayo GETUG no ha medido sus resultados en calidad de vida mediante escalas validadas. Respecto a la toxicidad (Tabla 1), se informaron 72 eventos adversos graves en el grupo que recibió TDA más docetaxel, de los cuales los más frecuentes fueron neutropenia (21%), neutropenia febril (3%), pruebas de función hepática anormales (2%) y neutropenia asociada a infección (1%).

Hubo cuatro muertes relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en el grupo de TDA más docetaxel (dos de las cuales estaban relacionadas con la neutropenia), tras lo cual

el comité recomendó el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. Después de esta recomendación, no se produjeron más muertes relacionadas con el tratamiento. No se informaron eventos adversos graves en el grupo de TDA exclusiva.

El ensayo STAMPEDE es un ensayo controlado aleatorizado que utiliza un diseño de plataforma multibrazo y multietapas<sup>64</sup>.

El estudio incluyó 2962 pacientes con cáncer de próstata que se habían diagnosticado recientemente como metastásico, ganglios positivos o alto riesgo localmente avanzado (con al menos dos de los siguientes: T3/4, Gleason de 8-10 y PSA  $\geq 40$  ng/ml); o que habían sido previamente tratados con cirugía radical, radioterapia, o ambas, y hubieran recidivado con características de alto riesgo. Todos los pacientes eran candidatos TDA a largo plazo, no podían haber comenzado más de 12 semanas antes de la aleatorización.

**Tabla 1.** Toxicidad informada en los primeros 6 meses de tratamiento del ensayo GETUG-AFU 15<sup>62</sup>.

	Androgen-deprivation therapy plus docetaxel (n=189)			Androgen-deprivation therapy alone (n=186)		
	Grade 1-5	Grade 3-4	Grade 5	Grade 1-5	Grade 3-5	Grade 5
Neutropenia	94 (50%)	61 (32%)	0	5 (3%)	0	0
Febrile neutropenia	15 (8%)	14 (7%)	1 (<1%)	0	0	0
Infections with neutropenia	5 (3%)	4 (2%)	1 (<1%)	0	0	0
Anaemia	136 (72%)	4 (2%)	0	41 (22%)	2 (1%)	0
Thrombocytopenia	20 (11%)	1 (<1%)	0	9 (5%)	0	0
Fatigue	140 (74%)	13 (7%)	0	37 (20%)	2 (1%)	0
Nausea	55 (29%)	0	0	4 (2%)	0	0
Vomiting	16 (8%)	0 (0%)	0	0	0	0
Diarrhoea	58 (31%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	0	0
Constipation	42 (22%)	0	0	9 (5%)	0	0
Alopecia	102 (54%)	5 (3%)	0	1 (<1%)	0	0
Sensory neuropathy	54 (29%)	3 (2%)	0	7 (4%)	0	0
Nail changes	74 (39%)	5 (3%)	0	0	0	0
Peripheral oedema	55 (29%)	2 (1%)	0	10	0	0
Dyspnoea	36 (19%)	4 (2%)	0	6 (3%)	0	0
Stomatitis	15 (8%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Mucositis	40 (21%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Hot flushes	70 (37%)	8 (4%)	0	118 (63%)	3 (2%)	0
Erectile dysfunction	21 (11%)	16 (8%)	0	23 (12%)	14 (8%)	0
Decreased libido	21 (11%)	12 (6%)	0	28 (15%)	9 (5%)	0
Gynaecomastia	8 (4%)	0 (0%)	0	10 (5%)	1 (<1%)	0
Increased concentrations of alanine aminotransferase	43 (23%)	3 (2%)	0	22 (12%)	1 (<1%)	0
Increased concentrations of aspartate aminotransferase	38 (20%)	3 (2%)	0	17 (9%)	1 (<1%)	0
Other	131 (69%)	13 (7%)	2 (1%)	56 (30%)	1 (<1%)	0

Las características de los pacientes fueron:

- Mediana de edad 65 años, rango 41-84.
- Mediana de PSA aproximadamente 65ng/ml, rango 22 a 183ng/ml.
- 65% T3. Gleason 8-10 70%
- Ganglios regionales positivos 50%.
- Metástasis óseas 52%, metástasis heáticas 1-2%, pulmonares 2-3%, metástasis ganglionares 18%.
- TDA con análogos de la LHRH en un 98% de los casos.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir el tratamiento estándar con TDA exclusiva, TDA asociado a ácido zoledrónico, TDA asociado a docetaxel y un último brazo con TDA asociado a docetaxel y ácido zoledrónico.

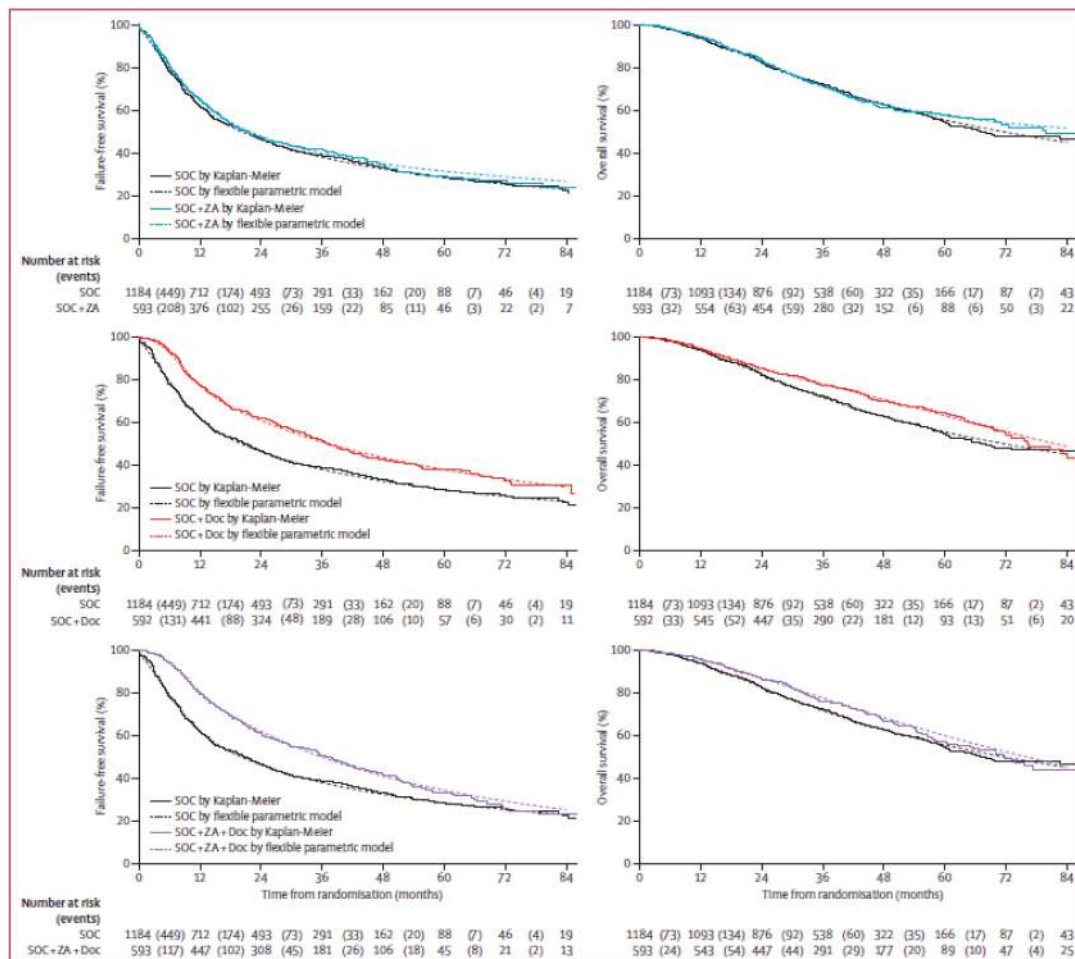
Se administró ácido zoledrónico 4 mg durante seis ciclos de 3 semanas, luego 4 veces por semana hasta 2 años, y docetaxel (75 mg / m<sup>2</sup>) durante seis ciclos de 3 semanas con prednisolona 10 mg al día. No hubo cegamiento a la asignación al tratamiento.

El objetivo primario fue la supervivencia global.

Tras una mediana de seguimiento de 43 meses, hubo 415 muertes en el grupo control. La mediana de supervivencia global (Figura 9) fue de 71 meses solo para el grupo con TDA exclusiva, no se alcanzó la mediana de supervivencia para TDA + ácido zoledrónico, mediana de 81 meses para TDA más docetaxel (P = 0.006), y 76 meses para TDA + ácido zoledrónico más docetaxel (p = 0.022). No hubo evidencia de heterogeneidad en el efecto del tratamiento (para ninguno de los tratamientos) en los subconjuntos especificados previamente.

Se informaron eventos adversos grado 3-5 en un 32% de pacientes que recibieron TDA, 32% de pacientes que recibieron TDA + ácido zoledrónico, un 52% de pacientes que recibieron TDA + docetaxel y un 52% de pacientes que recibieron TDA + ácido zoledrónico + docetaxel.

Un metaanálisis<sup>65</sup> sobre los datos individuales de los pacientes que se incluyeron en estos tres ensayos (CHAARTED, GETG-UG-AFU 15 y STAMPEDE C) (Tabla 2) confirmó el beneficio de supervivencia global obtenido con la combinación de docetaxel más TDA en hombres con cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Presentó una reducción del 23% en el riesgo de muerte, HR: 0,77 (IC del 95%, 0,68 a 0,87); p <0,0001, lo que se tradujo en una mejoría absoluta en la supervivencia global a los 4 años



**Figura 9.** Supervivencia libre de fallos y supervivencia global del ensayo STAMPEDE<sup>64</sup>. SIGLAS: SOC: Estándar Of Care (TDA exclusiva). SOC + ZA: TDA + ácido zoledrónico. SOC + Doc: TDA + docetaxel. SOC + ZA + Doc: TDA + ácido zoledrónico + docetaxel.

del 9% (IC 95%, 5–14). Reducción del 36% en el riesgo de progresión, HR: 0,64 (IC del 95%, 0,58-0,70); p <0,0001, reducción absoluta de tasa de fracasos bioquímicos del 16% (IC del 95%, 12-19) a los 4 años.

Un metaanálisis reciente<sup>66</sup> de los datos agregados de subgrupos de pacientes de los estudios CHARTED y GETUG-AFU evaluó la supervivencia global de acuerdo con la carga tumoral metastásica y el tiempo de aparición de metástasis (en el momento del diagnóstico o después del tratamiento local previo).

Los autores identificaron tres subgrupos pronósticos:

- Buen pronóstico: tratamiento local previo y enfermedad de bajo volumen.
- Pronóstico intermedio: Uno u otro.
  - Tratamiento local previo y enfermedad de alto volumen.
  - Enfermedad de bajo volumen y metástasis de novo.
- Mal pronóstico: enfermedad de alto volumen de novo.

### 2.5.3. Acetato de abiraterona

El acetato de abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos extragonadal que fue aprobado inicialmente

para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico<sup>67,68</sup>. Específicamente es un inhibidor de CYP17 (una combinación de inhibición de 17 $\alpha$ -hidrolasa y 17,20-liasa). Al bloquear el CYP17, el acetato de abiraterona disminuye significativamente el nivel de testosterona intracelular al suprimir su síntesis a nivel suprarrenal y dentro de las células cancerosas (mecanismo intracrino). Este compuesto debe usarse junto con prednisona/prednisolona para prevenir el hiperaldosteronismo inducido por fármacos.

La adición de abiraterona 1000 mg/24 h + prednisona 5 mg/24 h a la TDA ha demostrado mejorar la supervivencia global en dos ensayos fase III en cáncer de próstata metastásico hormonosensible, LATITUDE y STAMPEDE (Tabla 3).

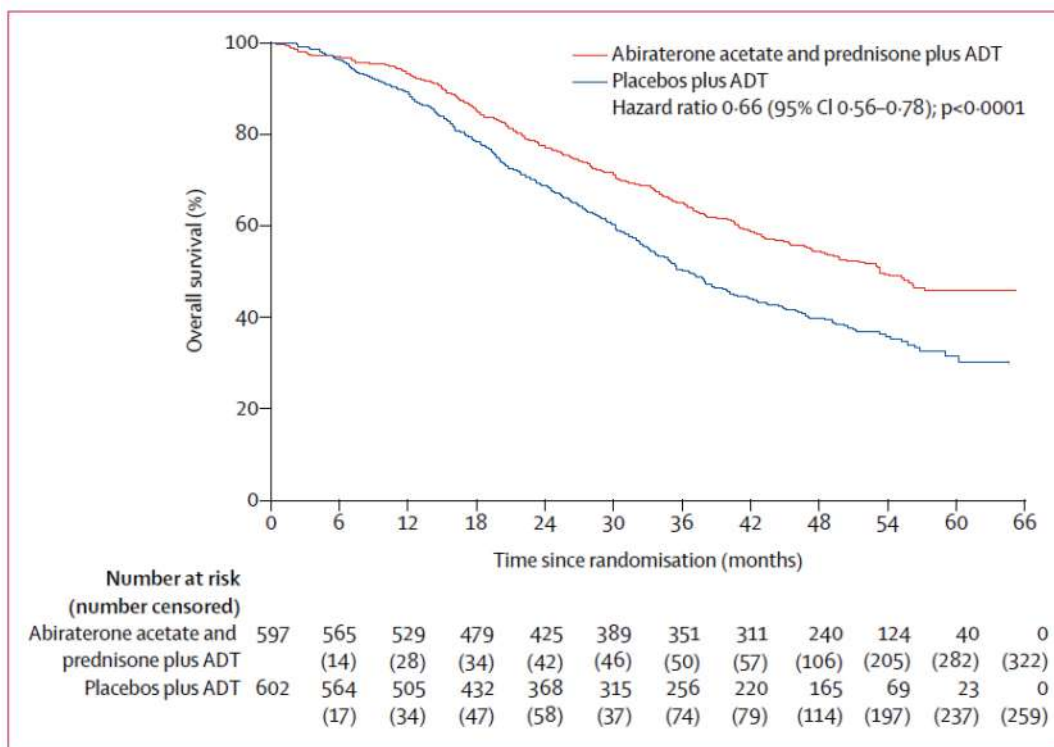
El ensayo LATITUDE<sup>69,71</sup>, es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, publicado por primera vez en 2017 y posteriormente en 2018 y 2019.

Aleatorizó a 1199 pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a TDA a recibir abiraterona + prednisona 0.5 mg + TDA frente a TDA + placebo.

Al igual que el ensayo CHARTED, que estratificó a los pacientes en dos subgrupos pronósticos, el ensayo LATITUDE creó dos nuevos subgrupos:

**Tabla 2.** Resumen ensayos clínicos fase III que comparan docetaxel + TDA frente a TDA exclusiva en cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Elaborado por autores en base a<sup>59-64</sup>. ALL COMER: Incluye tanto pacientes con CPHSm de novo, como pacientes con terapias locales previas que desarrollan metástasis durante el seguimiento.

Placebo/experimental	GETUG-AFU 15	CHAARTED	STAMPEDE C
Año de publicación	2013, 2016	2015, 2018	2016
Tipo estudio	Ensayo clínico fase III, Multicéntrico	Ensayo clínico fase III	Ensayo clínico fase III de varios brazos
N	193/192	393/397	1184/592
edad	64/63	63/64	65/65
PS	PS 0: 96/99%	PS 0: 69/69% PS 1 29/29% PS 2 1.5/1.5%	-
Mediana de seguimiento (meses)	84	54	43
Criterios inclusión	CPHSm ALL COMER	CPHSm ALL COMER	CP alto riesgo, localmente avanzando o CPHSm
Tratamiento radical previo (%)	24/33	27/27	3/3 en M1
Metástasis (%)	100	100	61/62
G>7 (%)	59/55	62/61	68/74
Mediana PSA (ng/ml)	26/27	52/51	67/70
Alto volumen (%)	47/48	64/66	NR
BRAZO CONTROL	TDA	TDA	TDA N: 1184
BRAZO EXPERIMENTAL	TDA + Docetaxel (75 mg / m2 por vía intravenosa cada tres semanas hasta nueve ciclos)	TDA + Docetaxel (75 mg / m2 IV cada tres semanas hasta seis ciclos)	TDA + Docetaxel (75 mg / m2 IV cada tres semanas) + a10mg/día N:593
Otros brazos experimentales	-	-	- TDA + ácido zoledrónico - TDA + ácido zoledrónico + docetaxel
Objetivo Primario	OS	OS	OS
SG	No diferencias. HR 1.01	- SG tras seguimiento 22.6 meses: 44meses vs 57.6 meses (p<0.001) - SG tras seguimiento 53.7 meses: 47.2 meses vs 57.6 meses (p=0.0018)	71 vs 81 meses El beneficio de SG parece ser mayor en pacientes metastásicos (HR: 0,76; IC del 95%: 0,62 a 0,92)
Calidad de vida	NR. Más toxicidad y muertes con docetaxel	- Peor a nivel físico y funcional a los 3 meses - Sin diferencias a 12 meses	NR
Toxicidad	Mayor experimental Neutropenia (32%), Neutropenia febril (7%), Astenia (7%)	Toxicidad G3: 16,7% Toxicidad G4: 12,6% Neutropenia (12%), Neutropenia febril (6%), Astenia (4%)	Neutropenia (12%), Neutropenia febril (15%) Trastornos GI (8%)
ALTO Y BAJO VOLUMEN	POST-HOC. >75% pacientes bajo volumen. <b>Alto volumen:</b> OS 35.1meses/39.8 meses HR: 0.78 (0.56–1.09) <b>Bajo volumen:</b> OS 83.4m/No estimable HR: 1.02 (0.67–1.55)	<b>Enfermedad alto volumen</b> (n:513) OS 34.3m vs 51.2 m <b>Enfermedad bajo volumen</b> (n:277) No hubo diferencias (HR: 1,04 (IC 95%, 0,70–1,55); p = 0,86)	NO RESULTADOS EN ALTO Y BAJO VOLUMEN
Un metanálisis que incluyó los 3 ensayos demostró una mejora absoluta SG a 4 años del 9%. Reducción absoluta del 16% de riesgo progresión.			



**Figura 10.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en la población. ADT = terapia de privación de andrógenos<sup>71</sup>.

- Alto riesgo: dos o más de las que siguen
  - ≥ 3 metástasis óseas
  - Metástasis viscerales
  - Gleason ≥ 8
- Bajo riesgo: el resto

Las características de los pacientes del ensayo LATITUD fueron (placebo/experimental):

- Mediana de edad 67/67 años.
- ECOG 0-2. Todos los pacientes eran diagnosticados de cáncer de próstata metastásico de novo
- Todos los pacientes debían ser de alto riesgo.
- ≥ Gleason 8: 98%
- Metástasis óseas: 98/97%, metástasis hepáticas 5/5%, pulmonares 12/12%, ganglionares (48/47%).

Los objetivos primarios del estudio fueron dos, la supervivencia global definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa y la supervivencia libre de progresión radiográfica, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de la progresión radiográfica.

Previo a la aleatorización de los pacientes, se establecieron subgrupos para el estudio en función de la edad (< 65 años frente a ≥ 65 años frente a ≥ 75 años), ECOG (0-1 frente a 2), puntuación de Gleason (< 8 frente a ≥ 8), número de lesiones óseas basales (≤ 10 vs > 10), presencia de enfermedad visceral en la asignación al azar (sí vs no), otros factores pronósticos potenciales iniciales (concentraciones basales

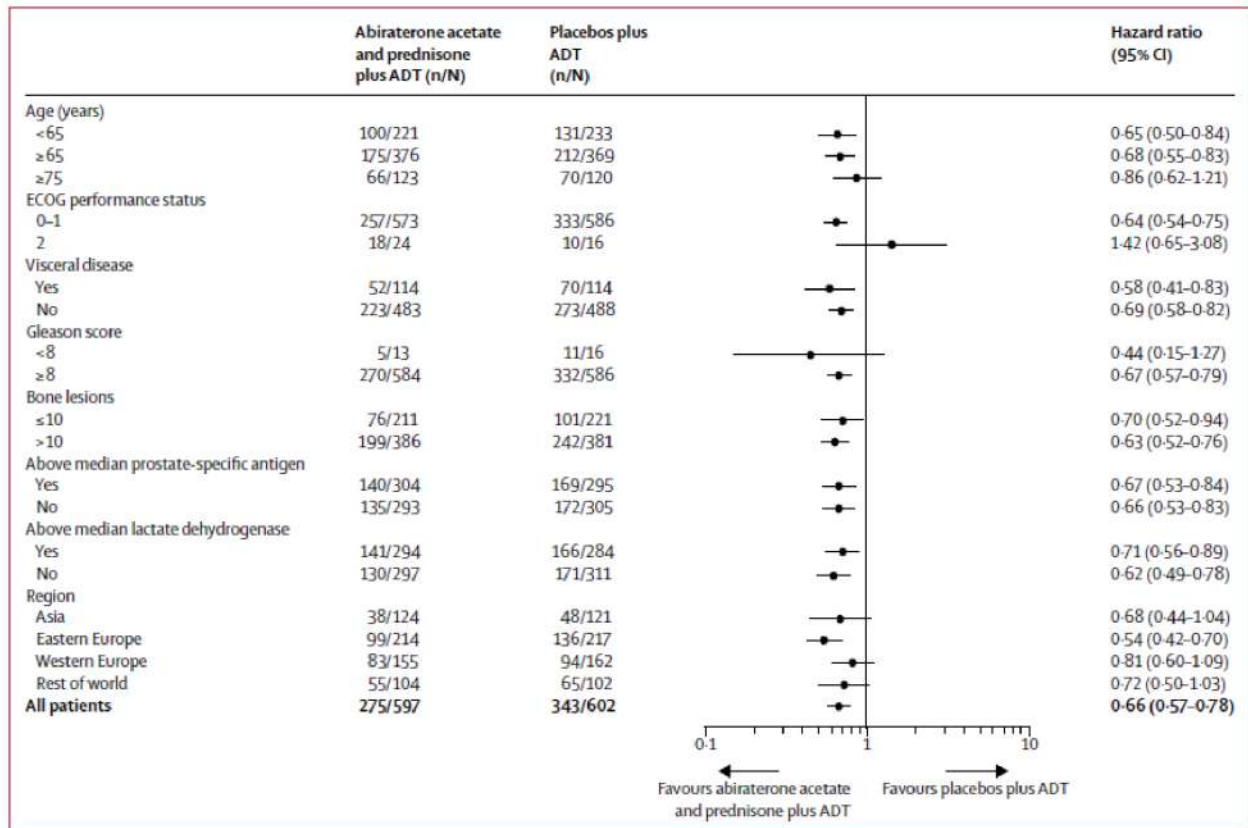
de antígeno prostático específico y concentraciones de lactato deshidrogenasa), y región (Asia vs Europa del Este vs Europa occidental vs el resto del mundo). Además, en un análisis post-hoc se valoró la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiográfica en función del volumen de la enfermedad según criterios CHARTED (alto frente a bajo volumen).

En un análisis preliminar planificado del estudio LATITUDE<sup>69</sup>, se realizó tras 406 fallecidos, con una mediana de seguimiento de 30.4 meses, la adición de acetato de abiraterona más prednisona a TDA se asoció con una supervivencia global significativamente más larga en comparación con la del grupo placebo (mediana no alcanzada con la adición de acetato de abiraterona frente a 34.7 meses (IC 95% 33.1 – no alcanzado) con placebo. Además, el tratamiento mostró beneficios clínicos en los resultados informados por el paciente, incluidos los síntomas de dolor y fatiga, y la calidad de vida general relacionada con la salud. Las tasas de hipertensión de grado 3 e hipocalcemia fueron más altas en el grupo de abiraterona.

Estos hallazgos llevaron a la recomendación unánime del comité independiente de monitorización de datos y seguridad de que el ensayo no fuera ciego y se permitiera el cruce de los pacientes en el grupo de placebo para recibir abiraterona.

El segundo análisis intermedio<sup>70</sup>, se realizó tras 535 fallecidos, con una mediana de seguimiento de 41.4 meses, la supervivencia global actualizada continuó favoreciendo el brazo de la abiraterona + prednisona, HR (IC 95%) 0.638 (0.538-0.758), p <0.0001.

Respecto a la toxicidad de este segundo corte, se produjeron efectos adversos graves en el 27% de los pacientes con abiraterona + prednisona y en el 20% de los pacientes



**Figura 11.** Análisis de subgrupos de supervivencia global en la población por intención de tratar. ADT = terapia de privación de andrógenos<sup>71</sup>.

con placebo. La toxicidad Grado 3/4 (abiraterona + prednisona frente a placebo) fueron hipertensión (21% frente a 10%), hepatotoxicidad (8% frente a 3%), hipopotasemia (12% frente a 2%), retención de líquidos (1% frente a 1%) y trastornos cardíacos (4% frente a 1%).

El último análisis se realizó tras 618 pacientes fallecidos<sup>71</sup>, tras una mediana de seguimiento de 51.8 meses, 72 pacientes habían cruzado a acetato de abiraterona más tratamiento con prednisona del grupo placebo.

La mediana de supervivencia global continuó siendo mayor en el grupo de acetato de abiraterona más prednisona, 53,3 meses (IC 95% 48,2- no alcanzado) que en el grupo placebo, 36,5 meses (33,5-54,0), con una HR de 0.66 (IC 95% 0.56-0.78),  $p < 0.0001$  (Figura 10).

La supervivencia global por subgrupos de pacientes (figura 11) mostró una mejora a favor del acetato de abiraterona más prednisona sobre el placebo en la mayoría de los subgrupos de pacientes, excepto aquellos con un estado de rendimiento ECOG 2 y aquellos con un Gleason menor a 8.

De acuerdo con los hallazgos de los análisis provisionales, el tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona mejoró significativamente los puntos finales secundarios del tiempo hasta la progresión del dolor, los eventos sintomáticos relacionados con el esqueleto, el inicio de la quimioterapia, la terapia posterior para el cáncer de próstata y la progresión del PSA y la supervivencia secundaria libre de progresión.

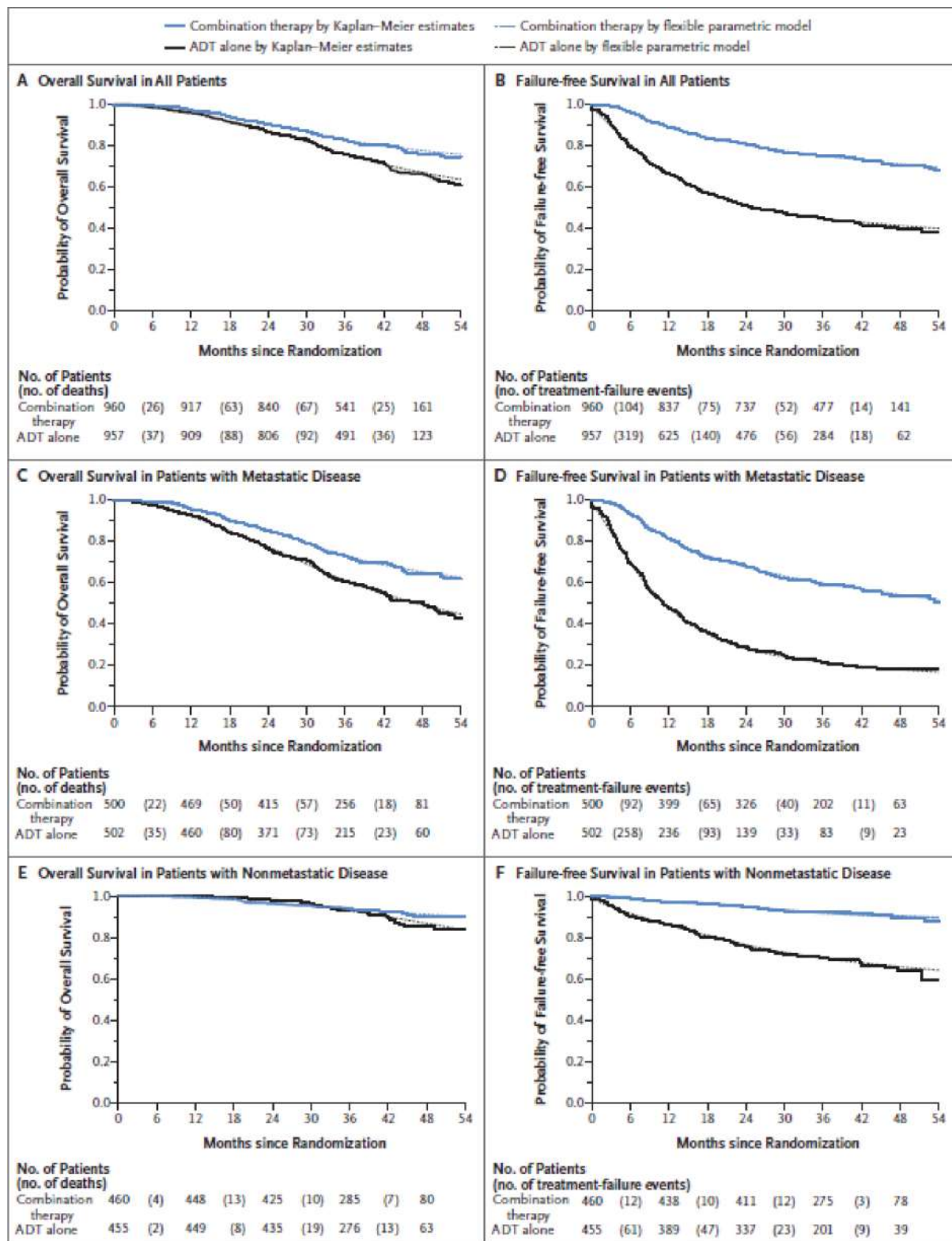
Respecto al análisis post-hoc del subgrupo de enfermedades de alto volumen (487 pacientes en el acetato de abi-

aterona más prednisona y 468 en el grupo placebo), la mediana de supervivencia global fue de 49.7 meses (IC 95% 43.2-55.4) con acetato de abiraterona más prednisona en comparación con 33.3 meses (30.2-36.7) con placebo, con una HR de 0.62 (IC 95% 0.52-0.74,  $p < 0.0001$ ). Destacar, como ya se ha mencionado, pocos pacientes tenían enfermedad de bajo volumen en este estudio (110 pacientes en el grupo de acetato de abiraterona y prednisona y 133 en el grupo placebo) y la mediana de supervivencia global en este subgrupo no se alcanzó en ninguno de los grupos de estudio, ni tampoco la HR fue estadísticamente significativa, HR 0.72 (IC 95% 0.47-1.10,  $p = 0.1242$ ).

Los eventos adversos Grado 3-4 más comunes fueron hipertensión, 21% en el grupo de acetato de abiraterona más prednisona, 10% en el grupo de placebo y 4% en el grupo cruzado de placebo e hipopotasemia, 12% en el grupo de acetato de abiraterona más prednisona, 2% en el grupo de placebo y 3% en el grupo cruzado de placebo.

Respecto a la calidad de vida del ensayo LATITUDE 72 (Tablas 3 y 7), los datos fueron recogidos por el paciente (PROM) en el día 1 de los ciclos 1-3, mensualmente durante los ciclos 4-13, y luego cada 2 meses hasta el final del tratamiento.

Las escalas utilizadas fueron un cuestionario breve para el dolor mediante el BPI-SF, cuestionario breve de la astenia mediante el BFI, una evaluación funcional mediante el FACT-P y los cuestionarios generales de calidad de vida EuroQol (EQ-5D-5L). Los análisis fueron por intención de tratar.



**Figura 12.** Kaplan Meier de supervivencia global y supervivencia libre de fallos en todos los pacientes y según el estado metastásico en la aleatorización (población con intención de tratar)<sup>73</sup>.

En resumen, tras una mediana de seguimiento de 31 meses, se encontró un retraso en la progresión de la gravedad del dolor (BPI-SF), mejor FACT-P, lo que conllevó a un retraso en el deterioro físico. No se encontraron cambios en el deterioro funcional, emocional, social y el bienestar familiar con abiraterona + prednisona, frente a placebo.

El ensayo STAMPEDE es un ensayo controlado aleatorizado que utiliza un diseño de plataforma multibrazo y multieta- pas.

Este brazo G del STAMPEDE<sup>73</sup>, aleatorizó a 1917 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, localmente avanza- do, y cáncer de próstata metastásico hormonosensible a recibir TDA exclusiva, frente a TDA + acetato de abiraterona 1000 mg al día + prednisona 5 mg al día.

Las características de los pacientes fueron:

- La edad promedio fue de 67 años.
- Performance status 0: 78%, PS1 o 2: 22%



**Tabla 3.** Ensayos fase III que comparan añadir abiraterona + prednisona en cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Elaborado por autores en base a<sup>69-73</sup>. NR: No resultados, SG: Supervivencia global, HTA: Hipertensión arterial, TDA: Terapia de privación Androgénica.

Placebo/experimental	LATITUDE	STAMPEDE G
<b>Tipo estudio</b>	Ensayo clínico fase III	Ensayo clínico fase III de varios brazos
<b>Año publicación</b>	2017, 2018, 2019	2017
<b>N</b>	602/597	957/960
<b>edad</b>	67/68	67/67
<b>PS</b>	0-2	0-2
<b>Criterios inclusión</b>	CPHSm de novo (ningún tto radical previo sobre próstata). <b>Al menos 2:</b> $\geq 3$ metástasis óseas, $G \geq 8$ , mts viscerales. No N+ único	CP alto riesgo, localmente avanzando o CPHSm
<b>SEGUIMIENTO (meses)</b>	52	40
<b>Tto radical previo (%)</b>	0/0	3/4 en M1
<b>Metástasis (%)</b>	100/100	53/52
<b>G&gt;7 (%)</b>	97/98	75/74
<b>Mediana PSA (ng/ml)</b>	NR	56/51
<b>Alto volumen (%)</b>	78/82	55.4 en M1
<b>BRAZO CONTROL</b>	TDA	TDA
<b>BRAZO EXPERIMENTAL</b>	TDA + Abiraterona 1000mg+ prednisona 5mg	TDA + Abiraterona 1000mg+ prednisona 5mg
<b>Objetivo Primario</b>	SG SLPr	SG
<b>SG</b>	Reducción del 38% en el riesgo de muerte a los 3 años - SG a 3 años: 66m vs 49m ( $p < 0.0001$ ) - SG a 51.8m (Apertura ensayo): 53.3m (IC95 48.2-NR) vs 36.5m (IC 33-40)	OS a 3 años: 83% vs 73% ( $p < 0.001$ ). HR: 0.60 (0.46-0.78)
<b>Toxicidad</b>	G3-4 HTA: 10% vs 21% HipoK 2 vs 12%	HTA (5%), Trastornos CV (10%), Trastornos hepáticos (7%)
<b>Calidad de vida</b>	Retraso progresión de la gravedad del dolor (BPI-SF), mejor FACT-P, retraso deterioro físico. Sin cambios deterioro funcional, emocional, social y el bienestar familiar con abiraterona.	NR
<b>POST HOC</b>	Mejores resultados en subgrupo de alto volumen. Pocos pacientes bajo volumen.	No se encontraron diferencias entre bajo y alto riesgo o volumen

- Nivel medio de PSA fue de 53 ng/ml.
- Gleason  $\leq 7$  fue del 23%, Gleason 8-10 fue del 75%.
- Un total del 52% de los pacientes tenía enfermedad metastásica, el 20% tenía enfermedad no metastásica con ganglios positivos o con ganglios indeterminados, y el

28% tenía enfermedad no metastásica con ganglios negativos.

- El 95% tenía una enfermedad metastásica de novo.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global.

Tras una mediana de seguimiento fue de 40 meses, hubo 184 fallecimientos en el grupo de combinación en comparación con 262 en el grupo de TDA exclusiva, HR 0,63 (IC 95% 0,52 a 0,76; P < 0,001). La HR fue de 0,75 en pacientes con enfermedad no metastásica y de 0,61 en pacientes con enfermedad metastásica (Figura 12).

Hubo 248 eventos de fracaso del tratamiento en el grupo de combinación en comparación con 535 en el grupo de TDA exclusiva, HR 0.29 (IC 95%, 0.25 a 0.34; P < 0.001). La HR fue de 0.21 en pacientes con enfermedad no metastásica y 0.31 en aquellos con enfermedad metastásica (Figura 12).

Respecto a la toxicidad Grado 3 a 5 ocurrieron en el 47% de los pacientes en el grupo de combinación (con nueve eventos Grado 5) y en el 33% de los pacientes en el grupo de TDA exclusiva (con tres eventos Grado 5).

### 2.5.4. Enzalutamida

La enzalutamida es un antiandrógeno de nueva generación, no esteroideo con una mayor afinidad por el receptor androgénico (RA) que la bicalutamida.

Mientras que los antiandrógenos no esteroideos previos todavía permiten la transferencia del RA al núcleo, la enzalutamida también bloquea la transferencia del mismo y, por lo tanto, suprime cualquier posible actividad similar a un agonista.

La enzalutamida está aprobada para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico<sup>74-76</sup>.

El beneficio de agregar enzalutamida a la TDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible ha sido establecido por dos ensayos fase III, ARCHES<sup>77</sup> y ENZAMET<sup>78</sup> (Tabla 4).

El estudio ARCHES, es un ensayo clínico fase III, randomizado, Multicéntrico, doble ciego, que aleatorizó a 1150 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible a recibir TDA exclusiva, frente a recibir TDA asociado a enzalutamida 160 mg diarios.

Las características de los pacientes fueron (Placebo/experimental):

- Mediana de edad 70/70 años, rango 42-92 años.
- ECOG 0 en un 77/78% de pacientes. ECOG 1 en un 23/22%.
- Gleason ≥8 en un 64/67% de pacientes.
- Metástasis óseas únicas en un 42/46% de pacientes, metástasis óseas + viscerales en un 41/37% de los pacientes.
- Metastásico al diagnóstico en un 63/70% de los casos.
- Enfermedad de alto volumen según criterios CHAARTED en un 64/61% de los casos.
- Mediana de SA 5/5 ng/ml, rango 0.4-823 ng/ml.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión radiológica, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión de la enfermedad radiográfica o la muerte (definida como la muerte por cualquier causa dentro de las 24 semanas posteriores a la interrupción del fármaco del estudio), lo que ocurra primero.

Los objetivos secundarios fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta el inicio de la nueva terapia antineoplásica (incluidas las terapias citotóxicas y hormonales), la tasa indetectable de PSA, la tasa de respuesta objetiva, el tiempo de deterioro de los síntomas urinarios, la supervivencia global y la calidad de vida entre otros.

Tras una mediana de seguimiento de 14 meses, el riesgo de progresión radiológica o muerte se redujo significativamente con enzalutamida más TDA frente a placebo más TDA, HR 0,39; IC 95%, 0,30 a 0,50; P < 0,001; (mediana no alcanzada vs 19,0 meses).

Se informaron mejoras significativas similares en la supervivencia libre de progresión radiológica (Figura 13)

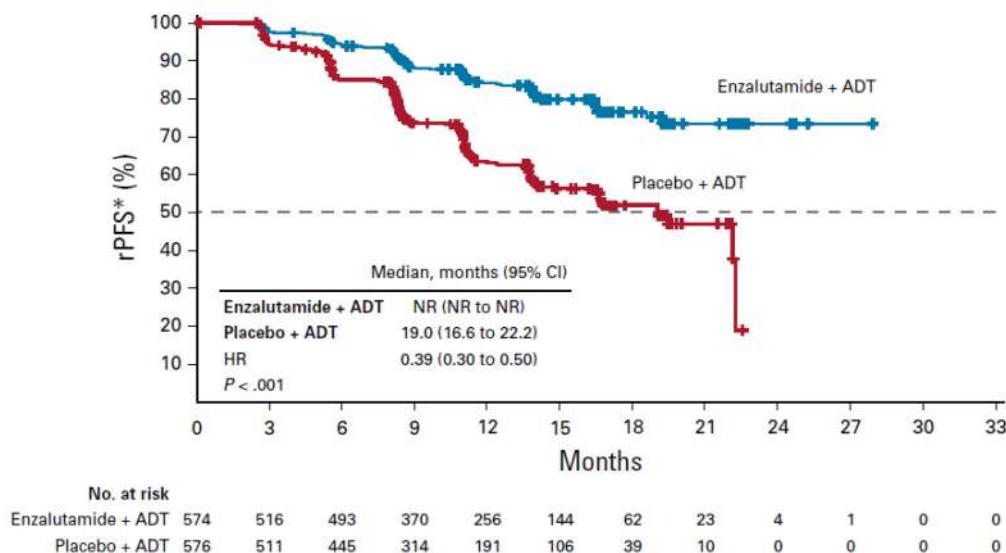
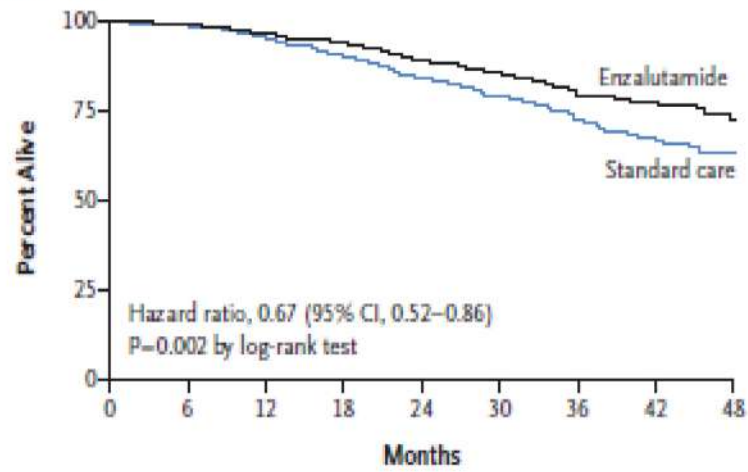


Figura 13. Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiográfica<sup>77</sup>.

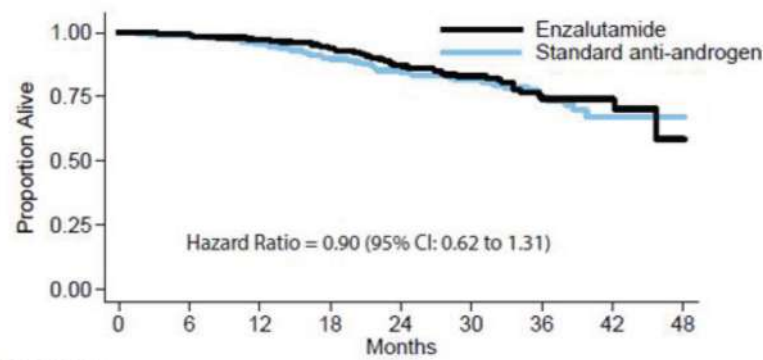
**A Overall Survival**



**No. at Risk**

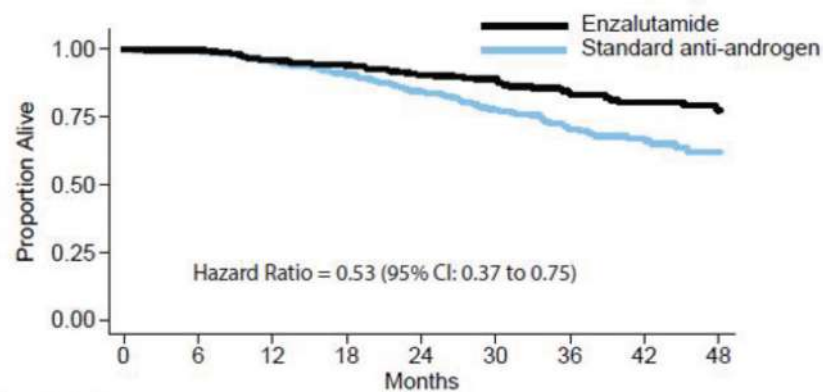
Enzalutamide	563	558	541	527	480	340	189	106	45
Standard care	562	551	531	501	452	311	174	86	32

**Figura 14.** Kaplan-Meier de supervivencia global del ensayo ENZAMET<sup>78</sup>.



**Number at risk**

Standard anti-androgen	249	241	235	220	203	135	56	13	2
Enzalutamide	254	252	246	238	210	139	54	19	3



**Number at risk**

Standard anti-androgen	313	310	296	281	249	176	118	73	30
Enzalutamide	309	306	295	289	270	201	135	87	42

**Figura 15.** Kaplan Meier de supervivencia global con docetaxel (arriba) y sin docetaxel (abajo)<sup>78</sup>.

en subgrupos preespecificados previos a la aleatorización, como el volumen de la enfermedad y la terapia previa con docetaxel. Enzalutamida más TDA redujo significativamente el riesgo de progresión del PSA, el inicio de una nueva terapia antineoplásica, el primer evento esquelético sintomático,

la resistencia a la castración y el riesgo de progresión del dolor.

Respecto a la toxicidad, los eventos adversos  $\geq$  Grado 3 en el 24.3% de los pacientes que recibieron enzalutamida.

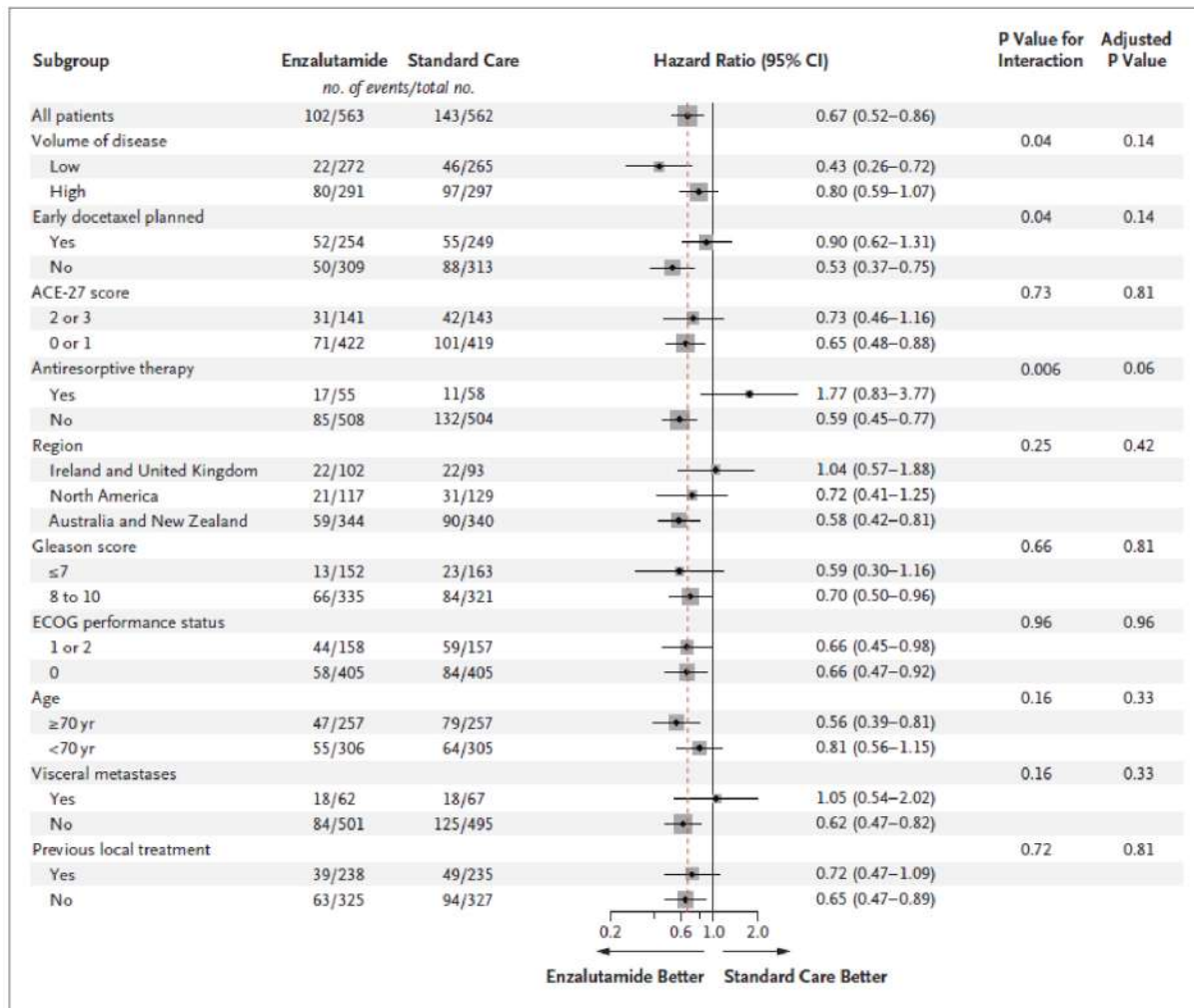


Figura 16. Análisis de supervivencia global por subgrupos definidos previos a la aleatorización del ensayo ENZAMET<sup>78</sup>.

da más TDA versus el 25.6% de los pacientes que recibieron placebo más TDA, sin eventos adversos inesperados.

Respecto a la calidad de vida (Tablas 4 y 7), se utilizaron las escalas PROM (generadas por el paciente) BPI-SF, FACT-P, QLQ-PR25. En líneas generales hubo un retraso en la progresión y gravedad del dolor con enzalutamida (BPI-SF). El resto de escalas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Por otro lado, el estudio ENZAMET, es un ensayo clínico fase III, randomizado, multicéntrico, abierto, que aleatorizó a 1126 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, a recibir bloqueo androgénico completo (DA + Antiandrógeno (bicalutamida, nilutamada o flutamida)) +/- docetaxel concurrente, frente a TDA sin antiandrógeno + enzalutamida 160 mg diarios +/- docetaxel concurrente.

La administración de docetaxel fue permitida tras la inscripción de 88 pacientes como factor de estratificación previo a la aleatorización, debido a la evidencia que demostró una mejor supervivencia con este enfoque.

Las características de los pacientes fueron (Placebo/experimental):

- Mediana edad 69/69 años.
- PS 0-2.

- Alto volumen según criterios CHARTED en un 53/52% de pacientes.
- G8-10 en un 57/60%.

El objetivo primario fue la supervivencia global, definido como el intervalo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa o hasta la fecha en que se sabía por última vez que el paciente estaba vivo.

Tras una mediana de seguimiento de 34 meses, la mediana de tiempo de supervivencia global no fue estimable. Un 72% de los pacientes estaban vivos a los 3 años en el brazo el BAC frente al 80% en el brazo de la enzalutamida, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (P = 0.002) (Figura 14).

Este beneficio en supervivencia conseguido con la enzalutamida, parece mayor en aquellos pacientes sin docetaxel, HR 0.53 (IC95% 0.37-0.75), de hecho, no hubo diferencias significativas en SG en los pacientes que se utilizó (Figuras 15 y 16). No obstante, por ser un análisis por subgrupos la potencia estadística disminuye, y el seguimiento es todavía corto, tendríamos que esperar tiempo para responder a esta pregunta con mayor precisión.

Con respecto al volumen de la enfermedad según criterios CHARTED, Parece que el efecto es menor en los de alto volumen (Figura 16). De nuevo, poco seguimiento,

**Tabla 4.** Ensayos fase III que comparan añadir enzalutamida a la TDA en cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Elaborado por autores en base a<sup>77,78</sup>. SG: Supervivencia global, SLP: Supervivencia libre de progresión radiográfica, TDA: Terapia de privación Androgénica, PS: Performance Status, G: Gleason.

Placebo/experimental	ARCHES	ENZAMET
Año publicación	2019	2018
Tipo estudio	Ensayo clínico fase III	Ensayo clínico fase III
N	576/574	563/563
edad	70/70	69/69
PS	PS0: 77/78% PS 1: 23/22%	0-2
Criterios inclusión	CPHSm all comer. PS 0-1. No convulsiones previas.	CPHSm all comer. PS 0-1 No convulsiones o predisposición (AVC previo) No IAM, arritmia continua, IC, trombo en los 3 meses previos.
Factores estratificación	Volumen enfermedad y si habían recibido docetaxel	Alto o bajo volumen, docetaxel concurrente, agentes óseos planificados, comorbilidad
SEGUIMIENTO (meses)	14	34
Tto radical previo (%)	28/25	42/42
Metástasis (%)	92/93	100/100
G>7 (%)	65/67	60/57
Mediana PSA (ng/ml)	5/5	NR
Alto volumen (%)	65/62	53/52
BRAZO CONTROL	TDA	TDA + Antiandrógeno (BAC) +/- docetaxel concurrente (44%)
BRAZO EXPERIMENTAL	TDA + Enzalutamida 160mg/24h	TDA + enzalutamida +/- docetaxel concurrente (45%)
Objetivo Primario	SLP radiológica o muerte	SG
SG	No estimable	3 años: 80% vs 72% (p=0.002). NNT 13 HR 0,67 (IC95% 0,51-0,86) Mejores resultados en bajo volumen y sin docetaxel concurrente.
SLPr	Mejoría en el grupo enzalutamida	
Calidad de vida	Retraso progresión y gravedad del dolor con enzalutamida (BPI-SF). Resto sin diferencias	Pte. publicación. Comunicación congresos: sin cambios en salud y calidad de vida global. Beneficios de supervivencia libre de deterioro a los 3 años

menor potencia estadística, y el hecho de que esos pacientes tengan más posibilidades de recibir docetaxel (61%) podría interferir en los resultados.

Respecto a la calidad de vida (Tablas 4 y 7) del ensayo ENZAMET, no hay datos en la publicación, pero se han comunicado sus resultados en congresos.

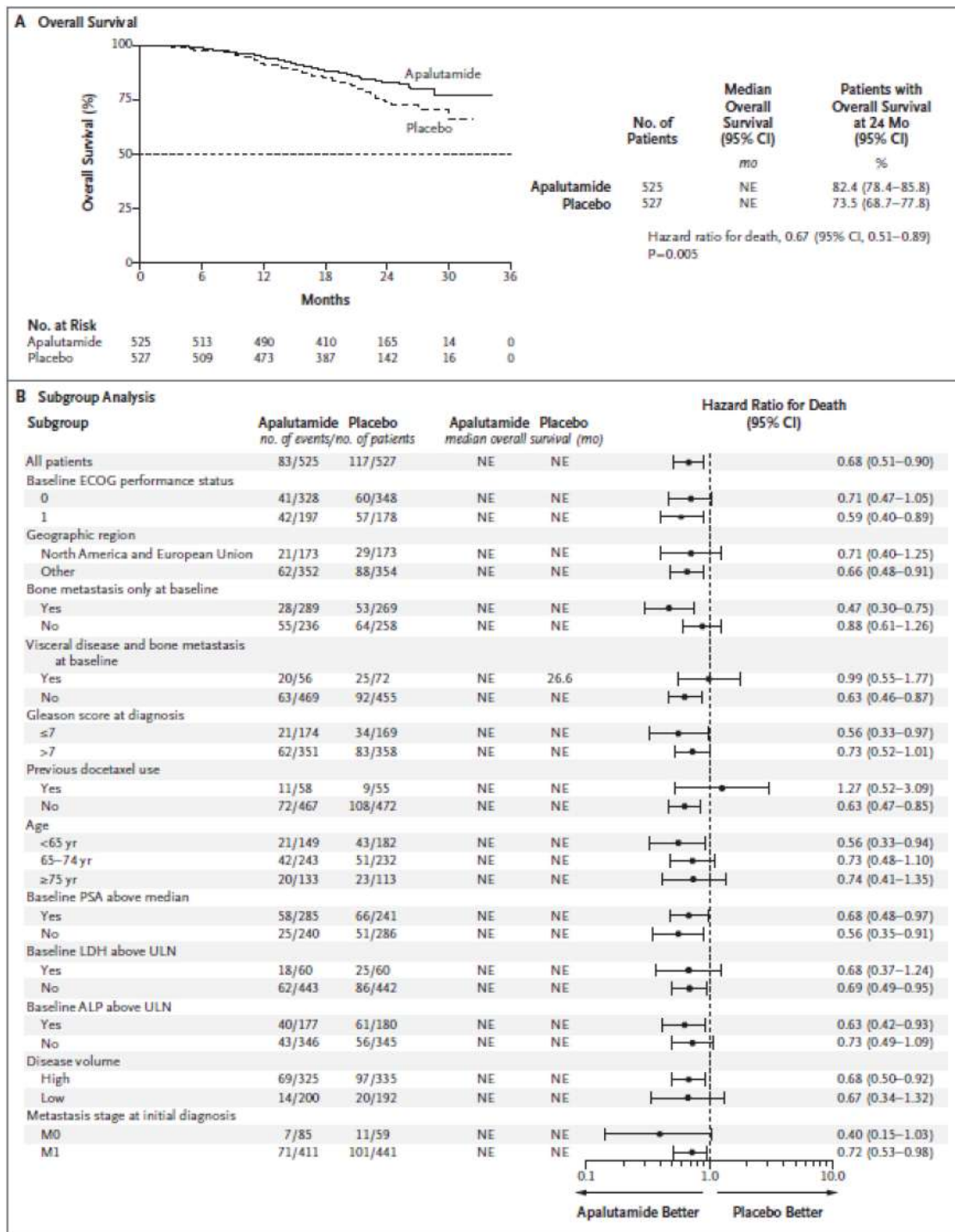
Las escalas generadas por el paciente utilizadas (PROM) fueron la EuroQol (EQ-5D-5L), EORTC QLQ-C30 y PR-25. En resumen, no sin cambios en salud y calidad de vida global, encontrando beneficios de supervivencia libre de deterioro a los 3 años.

### 2.5.5. Apalutamida

La apalutamida es un antiandrógeno no esteroideo no vedoso con propiedades similares a la enzalutamida y un mecanismo de acción idéntico.

El beneficio de agregar apalutamida a la TDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible ha sido establecido por el estudio TITAN<sup>79</sup> (Tabla).

El estudio TITAN (Tabla 5), publicado en 2019, es un ensayo clínico fase III, randomizado, multicéntrico, doble cie-



**Figura 17.** Kaplan-Meier de la supervivencia global y Forest Plot de la supervivencia global según las características basales del paciente del ensayo TITAN<sup>79</sup>.

go, que aleatorizó a 1052 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, a recibir TDA exclusivo, frente a TDA + apalutamida 240 mg/24 h.

Las características de los pacientes fueron (Placebo/apalutamida):

- Mediana de edad 68/69 años, rango 43-94 años.
- PS 0 en un 66/62% de los pacientes, PS 1 en un 33/37%.
- Gleason >7 en un 68/67% de los casos.
- Metastásico de novo en un 83/78% de los casos, un total de 16.4% de los pacientes se habían sometido a prosta-

tectomía o recibieron radioterapia por enfermedad localizada.

- Un 10.7% habían recibido terapia previa con docetaxel.
- El único criterio de inclusión en relación a les metástasis fue tener más de una metástasis ósea.
- Enfermedad de alto volumen según criterios CHAARTED en un 64/62% de los casos y el 37.3% tenía enfermedad de bajo volumen.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global.

**Tabla 5.** Resumen único ensayo fase III (TITAN) con apalutamida en cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Elaborado por autores en base a<sup>79</sup>.

Placebo/experimental	TITAN
Año publicación	2019
Tipo estudio	Ensayo clínico fase III
N	527/525
Edad	Mediana 68/69 años
PS	PS 0-1
Criterios inclusión	CPHSm all comer. Criterio inclusión: ≥1 mts ósea
Factores estratificación	Gleason y uso previo de docetaxel (15%)
SEGUIMIENTO (meses)	23
Tto radical previo (%)	15/18
Metástasis (%)	100/100
G>7 (%)	68/67
Mediana PSA (ng/ml)	4/6
Alto volumen (%)	63%
BRAZO CONTROL	TDA + placebo
BRAZO EXPERIMENTAL	TDA + apalutamida
Objetivo Primario	SG y SLP radiológica
SG	SG a 2 años: 74% vs 82% (p=0.0053) HR 0.67 (95%IC 0.51-0.89). Sin diferencias significativas según el volumen de la enfermedad
Toxicidad	Tasas G3/4 fueron similares entre los grupos, y las interrupciones debidas a ello fueron del 5% en placebo y 8% con apalutamida. Rash (6%), Astenia (2%)
Calidad de vida	No hubo diferencias

En el primer análisis intermedio, tras una mediana de seguimiento de 22,7 meses, la supervivencia global a 2 años fue del 82% en el grupo de TDA + apalutamida frente al 74% en el grupo de la TDA + placebo, HR 0.67 (95%IC 0.51-0.89; p = 0.0053 (Figura 17). Sin diferencias significativas según el volumen de la enfermedad según criterios CHARTED.

El porcentaje de pacientes con supervivencia libre de progresión radiográfica a los 24 meses fue del 68,2% en el grupo de apalutamida y del 47,5% en el grupo placebo HR 0,48, IC 95% 0.39 a 0.60; P < 0,001.

Respecto a la toxicidad, la frecuencia de eventos adversos Grado 3 o 4 fue del 42,2% en el grupo de apalutamida y del 40,8% en el grupo placebo; la erupción fue más común en el grupo de apalutamida.

En relación a la calidad de vida (Tablas 5 y 7), las escalas generadas por el paciente recogidas fueron el BPI-SF, BFI-SF, FACT-P y EuroQoL (EQ-5D-5L). En rangos generales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### 2.5.6. Radioterapia prostática

El papel del tratamiento del tumor primario se reconoce en el cáncer renal metastásico<sup>80</sup>. Los ensayos HORRAD<sup>81</sup> y STAMPEDE<sup>82</sup> abordaron la eficacia de esta estrategia en cáncer de próstata metastásico hormonosensible (Tabla 6).

El estudio HORRAD<sup>81</sup>, es un ensayo clínico fase III, randomizado, multicéntrico, que aleatorizó a 432 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible a recibir TDA exclusiva, frente a recibir TDA asociado a RT prostática.

Las características de los pacientes fueron (Control/experimental):

- Mediana de edad 67/67 años, rango 61-71 años.
- Performance Status: PS 0 en el 82/87% de los pacientes, PS 1 en el 14/10% de los pacientes, PS 2 en el 3/2% y PS 3 tan solo en el 1/1% de los casos.
- Mediana de PSA al inicio del TDA 149/125 ng/ml.

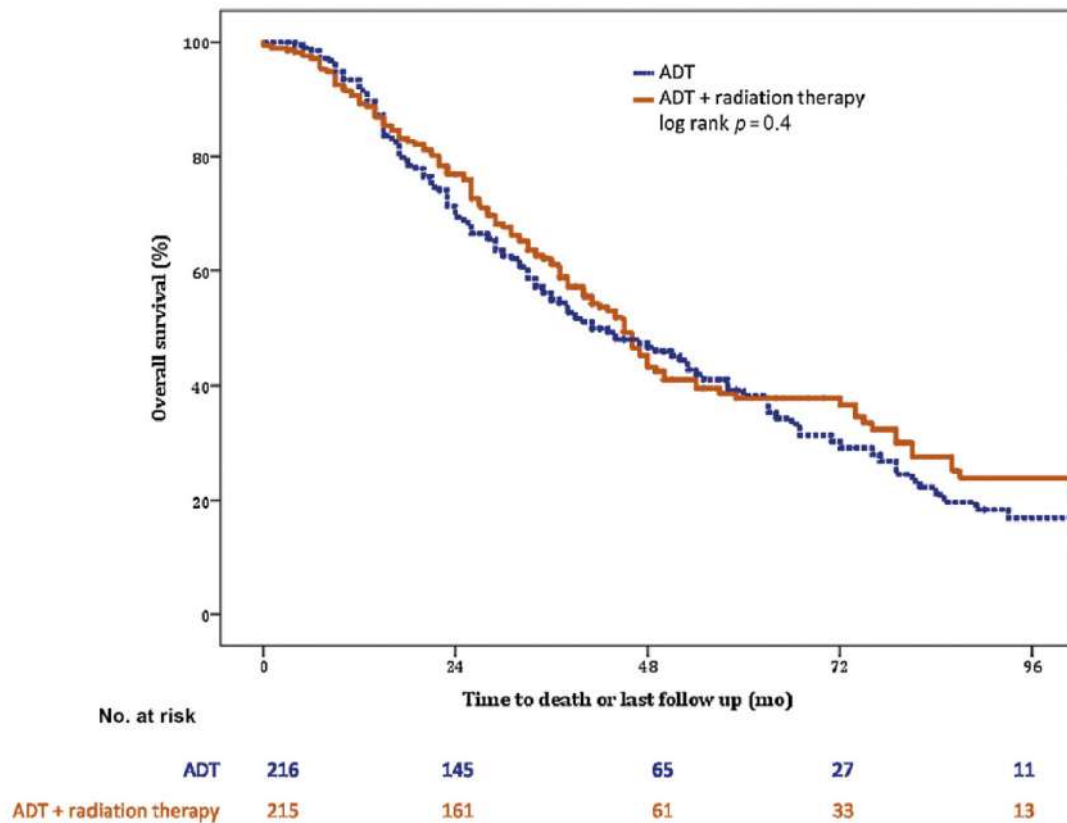


Figura 18. Kaplan-Meier de la supervivencia global del ensayo HORRAD<sup>81</sup>, análisis por intención de tratar. TDA = terapia de privación de andrógenos.

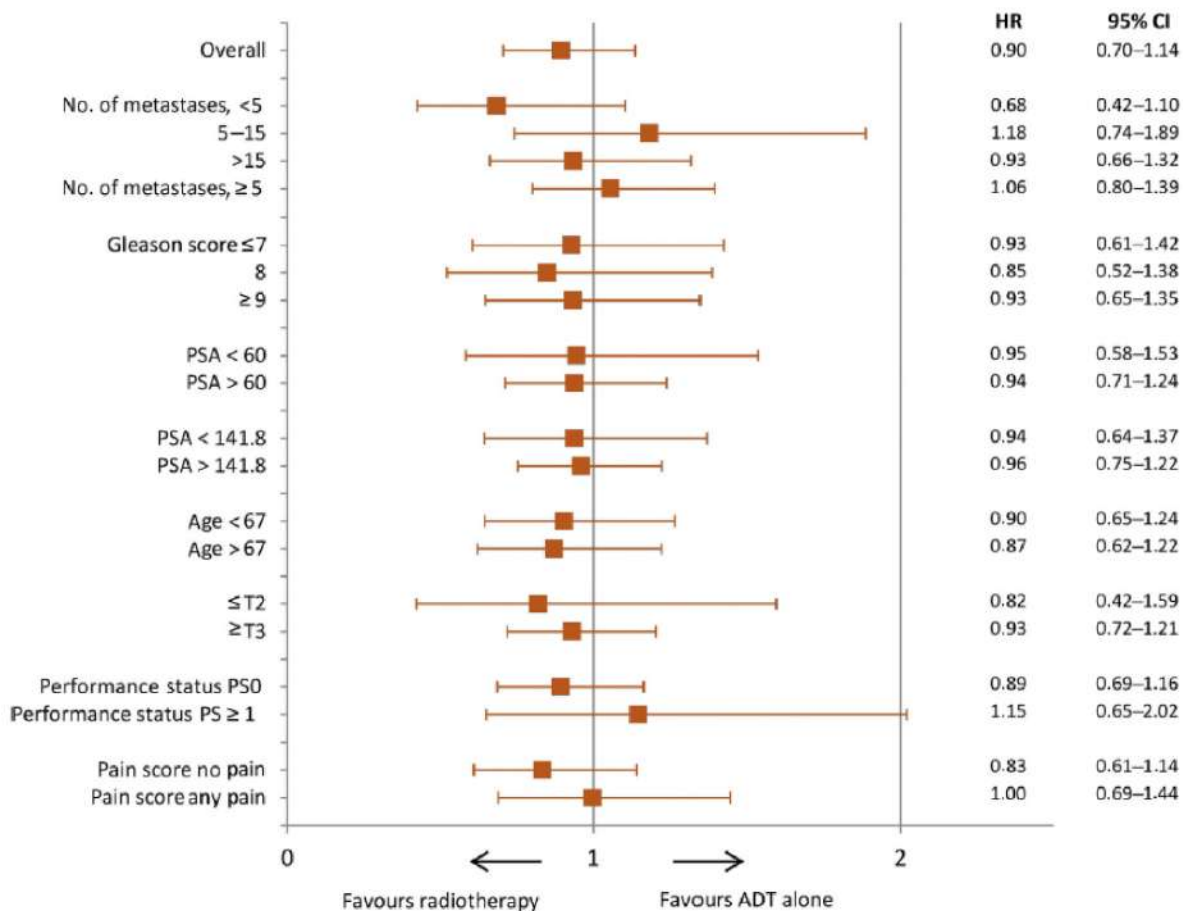
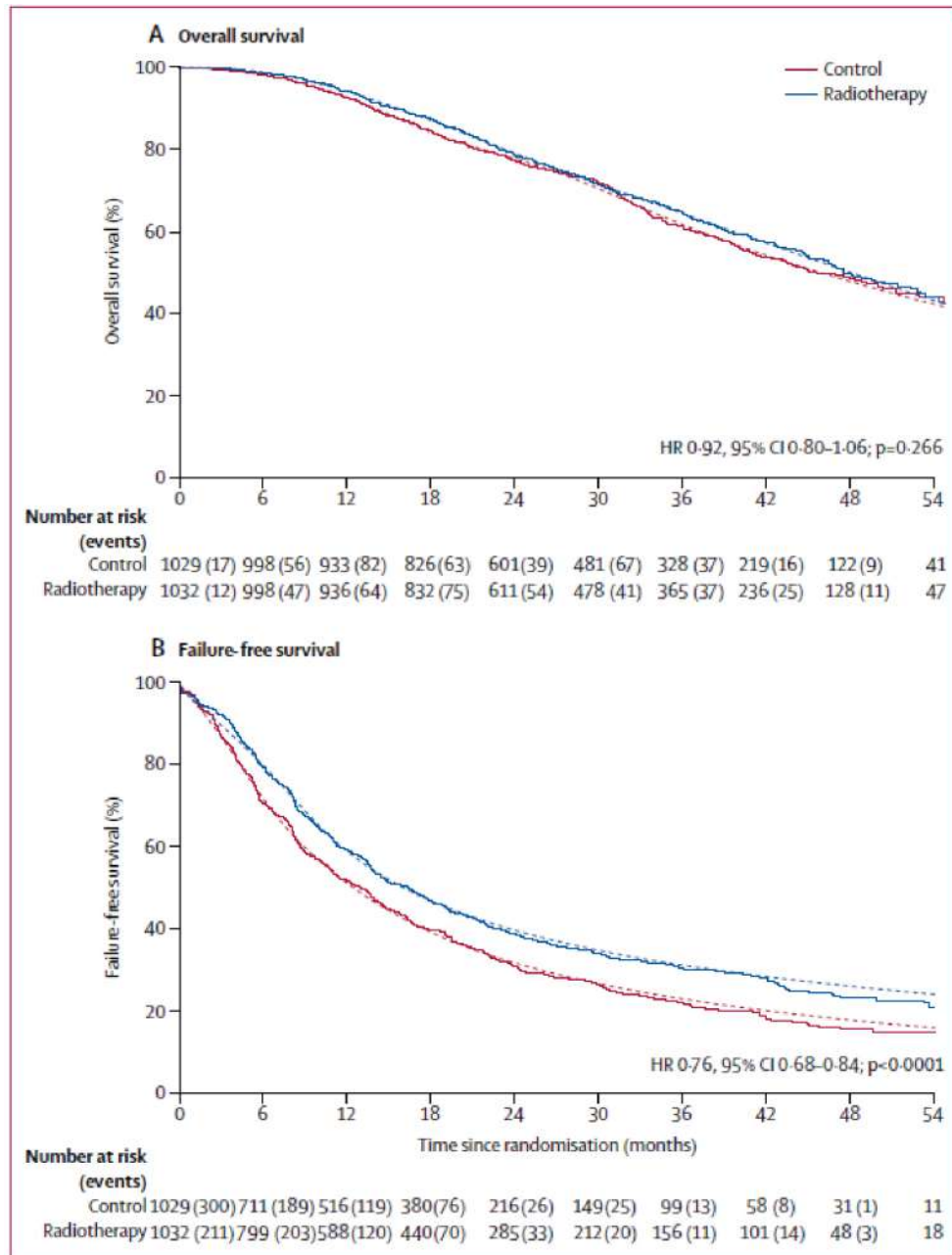


Figura 19. Forest Plot de los HR brutos con IC del 95% basados en diferentes covariables<sup>81</sup>.





**Figura 20.** Supervivencia global y supervivencia libre de fallo del brazo H del ensayo STAMPEDE<sup>82</sup>. HR = Hazard Ratio.

- Gleason 6: 3/3%, Gleason 7 30/31%, Gleason 8: 30%/22%, Gleason 9: 33/39%, Gleason 10 3/4%.
- Estadío T: T1: 3/3%, T2 9/15%, T3 59/58%, T4 27/24%.
- < 5 lesiones metastásicas en un 33/41% de los pacintes, entre 5-15 lesiones en el 30/25%, y >15 lesiones 37/34% de los casos.

El fraccionamiento utilizado en el grupo de la radioterapia prostática, fue de 70 Gy en 35 fracciones de 2 Gy o 57.76 Gy en 19 fracciones de 3.04 Gy.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global.

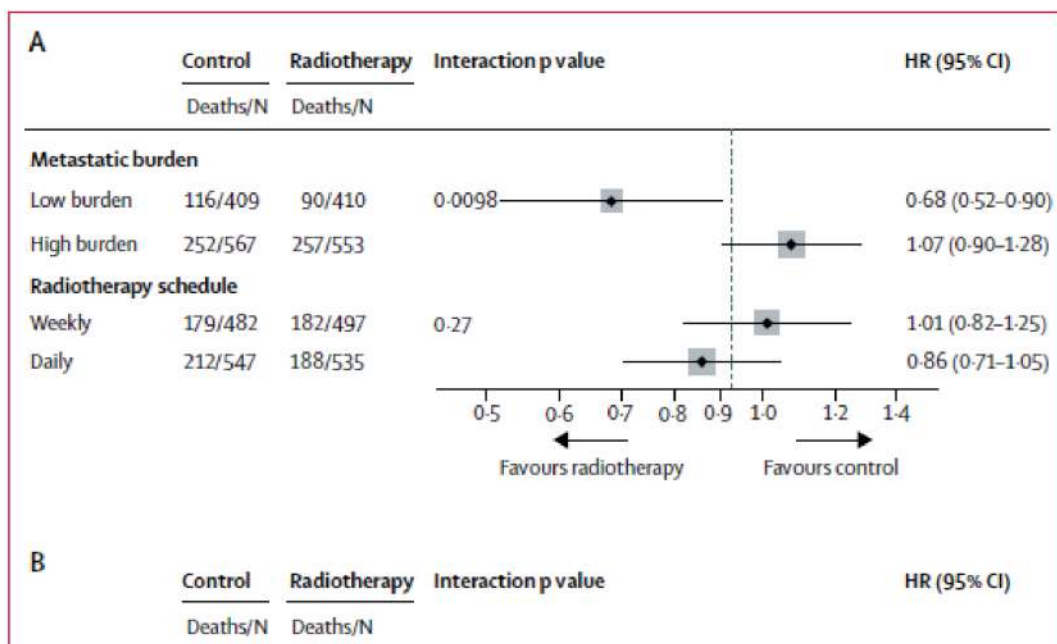
Tras una mediana de seguimiento de 47 meses, la mediana de supervivencia global fue de 45 meses (IC 95%, 40.4-49.6) en el grupo de radioterapia y 43 meses (IC95%: 32.6-53.4) en el grupo control (p = 0,4). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global, HR 0.90 (IC95%: 0.70-1.14; p = 0,4), (Figura 18).

Como se puede apreciar en la figura 19, el subgrupo de menos de 5 metástasis podría tener un beneficio en supervivencia global añadir a la TDA la radioterapia prostática, sin ser estadísticamente significativos estos resultados, por lo que este ensayo planteó la posibilidad de que la supervivencia pudiera mejorar en un subgrupo de pacientes con menos de cinco metástasis óseas, HR: 0,68 (IC del 95%, 0,42-1,10).

No presentaron resultados de toxicidad ni calidad de vida.

El ensayo STAMPEDE, como ya se ha mencionado en varias ocasiones, es un ensayo controlado aleatorizado que utiliza un diseño de plataforma multibrazo y multietapas.

El brazo H del ensayo STAMPEDE<sup>82</sup>, aleatorizó a 2061 pacientes con CPHSm de novo a recibir TDA exclusiva, frente a recibir TDA asociada a RT prostática, con un fraccionamiento de 55 Gy/2.75 Gy, 20 sesiones diarias o 36 Gy/6Gy, haciendo un total de 6 sesiones, una a la semana.



**Figura 21.** Efecto del tratamiento sobre la supervivencia global según las categorías enfermedad de alto o bajo volumen, y según los diferentes fraccionamientos de radioterapia del brazo H del ensayo STAMPEDE<sup>82</sup>.

Previo a la randomización, se estratificó la población en alto y bajo volumen según criterios CHARTED.

Las características de los pacientes fueron (control/experimental):

- Mediana de edad 68/68 años, rango 37-87 años.
- Performance Status, PS 0 71/71%, PS 1-2 29/29%.
- Mediana de PSA 97ng/ml, rango 33-315ng/ml.
- Estadío T: T3 en un 63/62% de los casos, T4 26/28%.
- N + en un 64/64% de pacientes.
- Alto volumen según criterios CHARTED en un 57/58% de los casos, bajo volumen en un 43/42%.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global.

Tras una mediana de seguimiento de 37 meses, la radioterapia mejoró la supervivencia libre de fracaso, HR 0.76 (IC 95% 0.68-0.84; p <0.0001) pero no la supervivencia global (0.92, 0.80-1.06; p = 0.451), (Figura 20).

En el análisis de subgrupos preespecificado según la carga tumoral según criterios CHARTED (figura 21), se observó un beneficio en supervivencia global en el subgrupo de bajo volumen, HR 0.68 (IC95% 0.52-0.90; P = 0.0098), siendo la supervivencia global a 3 años del 81% con radioterapia frente al 73% con TDA exclusiva.

Respecto a la toxicidad, la radioterapia fue bien tolerada, con un 5% de eventos adversos G3-4 informados durante la radioterapia y del 4% después de la radioterapia. La proporción que informa al menos un evento adverso grave (≥G3) fue similar en ambos grupos, siendo del 38% en el grupo control y del 39% en el grupo de la radioterapia.

No evaluaron sus resultados en calidad de vida.

En resumen, el tratamiento con radioterapia prostática añadido a la TDA no ha demostrado en términos generales un aumento de supervivencia global en los pacientes con cáncer de próstata metastásicos sensibles a la castración, siendo probable el beneficio en el subgrupo de bajo volumen.

### 2.5.7. Ensayos clínicos fase III en marcha

#### 2.5.7.1. Darolutamida

La darolutamida es un nuevo antiandrógeno no esteroideo que en comparación con los otros nuevos antiandrógenos, presenta propiedades estructuralmente únicas y farmacocinética distinta. En particular, no cruza la barrera hematoencefálica, tiene una alta afinidad por los receptores de andrógenos y una baja afinidad por los receptores GABA, y por lo tanto un menor potencial de interacciones farmacológicas. Ha sido aprobado por la FDA y la EMA.

La darolutamida ha demostrado prolongar la supervivencia global en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración<sup>83</sup>. El ensayo ARASENS (NCT02799602)<sup>84</sup>, es un ensayo clínico fase III, randomizado, multicéntrico, doble ciego, que evalúa la seguridad y la eficacia de la darolutamida añadida a la TDA y al docetaxel en cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Actualmente, 1303 pacientes con CPHSm se asignan al azar para recibir 300 mg de darolutamida frente a placebo dos veces al día, añadido a la TDA y al docetaxel durante 6 ciclos.

El objetivo principal del estudio es la supervivencia global. La fecha estimada de finalización primaria de este estudio es en agosto de 2022.

**Tabla 6.** Ensayos clínicos fase III que comparan la adición de RT prostática a la TDA en cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Elaborado por autores en base a<sup>81,82</sup>. BE: Brazo experimental, BC: Brazo Control, HR: Hazard Ratio.

Estudio	HORRAD	STAMPEDE H
<b>Año publicación</b>	2019	2018
<b>n</b>	432	2061
<b>Mediana seguimiento</b>	47 meses	37 meses
<b>Paciente</b>	CPHSm de novo. PS 0-1	CPHSm de novo
<b>Intervención</b>	ADT + RT próstata Fx: 70Gy/2Gy (35 sesiones diarias) o 57.76Gy/3.04Gy (19 sesiones diarias)	ADT + RT próstata Fx: 55Gy/2.75Gy (20 sesiones diarias) o 36Gy/6Gy (6 sesiones, semanal)
<b>Comparador</b>	ADT	ADT
<b>Objetivo primario</b>	Supervivencia global	Supervivencia global
<b>Resultado (BEvsBC)</b>	No aumento SG. HR: 0,90 (IC del 95%, 0,70-1,14) Subgrupo <5 mts posible beneficio.	No mejoría SG. HR: 0,92 (IC del 95%, 0,80-1,06); p = 0,266 Análisis preespecificado: <b>Bajo volumen:</b> SG a 3 años: 81% vs 73%. HR 0,68, IC del 95%: 0,52 a 0,90 No diferencias en alto volumen
<b>Calidad de vida</b>	NR	NR

**Tabla 7.** Resultados en calidad de vida de todos los ensayos fase III en cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Elaborado por autores en base a<sup>61,63,64,72,73,77-79,81,82</sup>.

TRATAMIENTO	Ensayo clínico fase III	CALIDAD DE VIDA
DOCETAXEL	<b>CHAARTED</b>	<b>FACT-P, FACT-T y FACIT-F. FACT-P, FACT-T y FACIT-F.</b> 3 meses disminución de la calidad de vida (nivel físico y funcional). 12 meses sin diferencias.
	<b>GETUG-AFU 15</b>	NO
	<b>STAMPEDE C</b>	NO
ABIRATERONA	<b>LATITUDE</b>	<b>BPI-SF, BFI, FACT-P y EuroQoL (EQ-5D-5L).</b> Retraso progresión de la gravedad del dolor (BPI-SF), mejor FACT-P, retraso deterioro físico. Sin cambios deterioro funcional, emocional, social y el bienestar familiar con abiraterona
	<b>STAMPEDE G</b>	NO
ENZALUTAMIDA	<b>ARCHES</b>	<b>BPI-SF, FACT-P, QLQ-PR25.</b> Retraso progresión y gravedad del dolor con enzalutamida (BPI-SF). Resto sin diferencias.
	<b>ENZAMET</b>	<b>EuroQoL (EQ-5D-5L), EORTC QLQ-C30 y PR-25.</b> Sin cambios en salud y calidad de vida global. Beneficios de supervivencia libre de deterioro a los 3 años
APALUTAMIDA	<b>TITAN</b>	<b>BPI-SF, BFI-SF, FACT-P y EuroQoL (EQ-5D-5L).</b> Sin diferencias
RADIOTERAPIA PRÓSTATA	<b>HORRAD</b>	NO
	<b>STAMPEDE H</b>	NO

2.5.7.2. STAMPEDE

El estudio STAMPEDE, como ya se ha mencionado en varias ocasiones, es un ensayo clínico fase III de múltiples brazos y etapas múltiples diseñado para evaluar si la adición de varios tratamientos en el momento del inicio de la TDA mejora la supervivencia global. Este ensayo incluye pacientes con CPHS M0 y M1, y los hombres son asignados al azar a TDA exclusiva o en combinación con varias terapias.

El brazo J del ensayo STAMPEDE<sup>85</sup> está investigando si la adición de enzalutamida más abiraterona a TDA mejora la SG sobre TDA exclusiva. De forma general, 1.800 pacientes que comienzan la TDA a largo plazo serán asignados al azar 1:1 al brazo de control A (actualmente TDA con RT prostática para pacientes N0M0), o al brazo de investigación J. Se planean dos análisis intermedios sobre supervivencia libre de fallas, y se esperan fechas maduras en los próximos años.

En el brazo K de STAMPEDE, aproximadamente 1700 pacientes no diabéticos con CPHSm se asignan al azar para investigar el papel de la metformina en la mitigación de los efectos debilitantes del tratamiento TDA a largo plazo<sup>86</sup>. El estándar de atención más metformina se comparará con el estándar de atención actual (brazo de control A).

El brazo L analizará la eficacia clínica y el perfil de efectos secundarios del estradiol transdérmico frente a TDA exclusiva en hombres con CPHSm localmente avanzado<sup>87</sup>. El estradiol transdérmico debe evitar las toxicidades asociadas con la deficiencia de estradiol observadas durante la TDA a largo plazo<sup>88</sup>.

2.5.7.3. PEACE 1

El ensayo fase III PEACE I (NCT01957436), 1173 pacientes son aleatorizados en cuatro brazos que comparan TDA + doceta-

xel frente a TDA + docetaxel + acetato de abiraterona frente a TDA + docetaxel + radioterapia prostática frente a TDA + docetaxel + acetato de abiraterona + radioterapia prostática<sup>89</sup>.

El objetivo primario del estudio es doble, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Los pacientes se estratifican de acuerdo con el estado funcional, la extensión de la enfermedad (solo afectación linfática frente a afectación ósea frente a la presencia de metástasis viscerales). Se espera que los resultados de este ensayo proporcionen información importante sobre la mejor estrategia de tratamiento para el CPHSm, esperados para 2030.

2.5.7.4. PROSTATEGY

El estudio Prostrategy (SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7), es un ensayo randomizado fase II/III multibrazo y multietapa, en proceso de reclutamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con el objetivo de evaluar si la adición de inmunoterapia a quimioterapia y TDA mejora el pronóstico y la supervivencia.

Por el momento los brazos incluidos son TDA + 6 ciclos de Docetaxel como brazo control, y dos brazos experimentales de TDA + Docetaxel + Nivolumab y un tercer brazo de TDA + Ipilimumab alternando con Docetaxel y con Nivolumab.

2.6. ¿Qué dicen las Guías de la Práctica Clínica?

Las guías de la práctica clínica ya no recomiendan la TDA como tratamiento exclusivo en el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración, incluso lo desaconsejan (Tabla 8).

Tabla 8. Recomendaciones de la Guía EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG en CPHSm actualizada en 2020<sup>48</sup>.

Recommendations	Strength rating
Offer immediate systemic treatment with androgen deprivation therapy (ADT) to palliate symptoms and reduce the risk for potentially serious sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction) to M1 symptomatic patients.	Strong
Offer luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists, especially to patients with an impending spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	Weak
Offer surgery and/or local radiotherapy to any patient with M1 disease and evidence of impending complications such as spinal cord compression or pathological fracture.	Strong
Offer immediate systemic treatment also to M1 patients asymptomatic from their tumour.	Weak
Discuss deferred ADT with well-informed M1 patients asymptomatic from their tumour since it lowers the treatment-related side-effects, provided the patient is closely monitored.	Weak
Offer short-term administration of an older generation androgen receptor (AR) antagonist to M1 patients starting LHRH agonist to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.	Weak
Do not offer AR antagonists monotherapy to patients with M1 disease.	Strong
Offer ADT combined with chemotherapy (docetaxel) to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit for docetaxel.	Strong
Offer ADT combined with abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit enough for the regimen.	Strong
Offer ADT combined with prostate radiotherapy to patients whose first presentation is M1 disease and who have low volume of disease by CHAARTED criteria.	Strong
Do not offer ADT combined with any local treatment (radiotherapy/surgery) to patients with high volume (CHAARTED criteria) M1 disease outside of clinical trials (except for symptom control).	Strong

**Tabla 9.** Recomendaciones de la Guía NICE en CPHSm actualizada en 2019<sup>54</sup>.

Treatment	
1.5.6	Offer docetaxel chemotherapy to people with newly diagnosed metastatic prostate cancer <sup>13</sup> who do not have significant comorbidities as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>• start treatment within 12 weeks of starting androgen deprivation therapy and</li> <li>• use six 3-weekly cycles at a dose of 75 mg/m<sup>2</sup> (with or without daily prednisolone). [2019]</li> </ul>

Respecto al docetaxel asociado a la TDA es considerado un estándar en el CPHSm por las guías europea 48 y la NICE 54 con un fuerte nivel de recomendación (Tablas 8 y 9).

Respecto al acetato de abiraterona más prednisona, la enzalutamida y la apalutamida asociados a la TDA también son considerados un estándar en el CPHSm por la guía europea de 2020 con un fuerte nivel de recomendación, aún no reconocido por la NICE, de no tan reciente actualización (Tabla 8).

Por último, la RT prostática asociada a la TDA tan sólo se recomienda ofrecer a los pacientes con CPHSm de baja carga tumoral según criterios CHARTED según la guía europea 2020, no siendo recomendado en los pacientes de alto volumen.

## 2.7. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento en CPHSm?

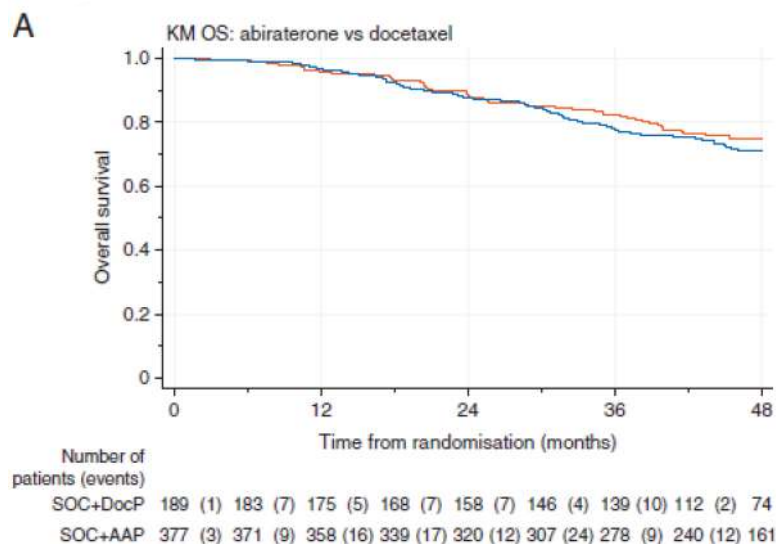
La falta de comparaciones directas entre todas las nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer de próstata metastásico hormonosensible representa un desafío para los científicos y clínicos para elegir el tratamiento más adecuado a cada paciente.

El único análisis directo, aleatorizado y comparativo lo ha realizado el ensayo STAMPEDE<sup>90</sup> que no reveló ninguna di-

ferencia en la supervivencia global y específica por cáncer entre la abiraterona y el docetaxel (Figura 22). En este análisis, los peores eventos adversos fueron similares e incluyeron diferentes toxicidades que eran consistentes con las propiedades conocidas de los medicamentos.

No existe ningún otro ensayo clínico que comparen las diferentes opciones terapéuticas que disponemos para el CPHSm, y dado que no se pueden comparar los ensayos clínicos entre sí, por el momento no podemos recomendar ninguno de ellos, siendo todos alternativas adecuadas para esta población de pacientes.

La elección podría guiarse por el mecanismo de acción del fármaco, la vía de administración, la duración del tratamiento, el perfil de toxicidad y el impacto en la calidad de vida. El docetaxel tiene una incidencia importante de supresión mieloide con potencial neutropenia, fatiga y neurotoxicidad. La abiraterona se asocia con efectos secundarios asociados a los mineralocorticoides, que incluyen hipertensión, hipopotasemia y toxicidad hepática. La enzalutamida frecuentemente causa fatiga, hipertensión y caídas. La apalutamida se asocia con un mayor riesgo de erupción cutánea, prurito, sofocos, hipotiroidismo y fracturas. La radioterapia dirigida al tumor primario puede causar efectos tóxicos agudos y tardíos en la vejiga y el intestino, todo ello puede afectar notablemente la calidad de vida, por lo que las preferencias y las comorbilidades



**Figura 22.** Kaplan Meir de supervivencia global del brazo STAMPEDE en CPHSm que compara abiraterona vs docetaxel<sup>90</sup>. OS: Supervivencia global.

del paciente deben considerarse antes de comenzar los tratamientos.

### 3. CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible ha evolucionado por completo durante los últimos años. La TDA exclusiva ya no es la primera opción de tratamiento, existiendo múltiples opciones terapéuticas que se pueden asociar a la TDA.

El tratamiento con Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días durante 6 ciclos añadido a la TDA mejora la mediana supervivencia en 9-10 meses comparada con TDA exclusiva. Respecto calidad de vida se encontraron un deterioro en algunos dominios específicos (físico y funcional) de las escalas a los 3 meses, sin encontrarse diferencias a los 12 meses.

El tratamiento con abiraterona 1000 mg/24 h (2 comprimido 500 mg) + prednisona 5 mg/24 h añadido a la TDA mejora la mediana supervivencia global en 17 meses comparada con TDA exclusiva. Sin deterioro en calidad de vida, incluso mejoría en algunos dominios específicos.

El tratamiento con enzalutamida 160 mg/24 h añadida a la TDA mejora la supervivencia global frente a la adición de un antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida, nilutamida o flutamida), es decir frente al bloqueo androgénico completo, sin al menos deterioro en la calidad de vida ni salud a nivel global.

La apalutamida 240 mg/24 h añadida a la TDA mejora la supervivencia global frente a TDA exclusiva, sin deterioro en la calidad de vida.

La radioterapia prostática en esta población de pacientes benefició en términos de supervivencia global frente a TDA exclusiva en el subgrupo de bajo volumen en el ensayo STAMPEDE, sin encontrarse diferencias en el ensayo HORRAD.

Por lo tanto, tanto la quimioterapia como los nuevos antiandrógenos (abiraterona, enzalutamida y apalutamida) han demostrado un beneficio significativo de supervivencia global cuando se combinan con TDA en comparación con TDA exclusiva, considerándose un estándar de tratamiento para esta población de pacientes en las guías de la práctica clínica actualizadas. La radioterapia dirigida al tumor primario también es un nuevo estándar de tratamiento en el CPHSm de bajo volumen, necesiéndose más estudios para evaluar el papel de la prostatectomía citorreductora.

A pesar del hecho de que muchas opciones de tratamiento se implementan actualmente en las directrices internacionales para pacientes con CPHSm, no disponemos de ninguna evidencia científica sobre la secuencia de tratamiento óptima. La elección debería guiarse por el mecanismo de acción del fármaco, la vía de administración, la duración del tratamiento, el perfil de toxicidad y el impacto en la calidad de vida para los pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. *World journal of urology*. 2017;35(6):851-8. (Cancer Research UK. Prostate cancer incidence statistics. 2018).
2. Government of Canada. Canadian cancer statistics: a 2018 special report on cancer incidence by stage. June, 2018.
3. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. *Globocan*; 2019. International Agency for Research of Cancer.
4. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
5. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-8.
6. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 361-76.
7. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1314-25
8. Tangen CM, Hussain MH, Higano CS, et al. Improved overall survival trends of men with newly diagnosed M1 prostate cancer: a SWOG phase III trial experience (S8494, S8894 and S9346). *J Urol* 2012; 188: 1164-9.
9. Wu JN, Fish KM, Evans CP, Devere White RW, Dall'Era MA. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014; 120: 818-23.
10. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*, 2015. 67: 1028.
11. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*, 2003. 169: 164.
12. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Non-castrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol*, 2015. 68: 196.
13. Gravis, G., et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden

- and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*, 2016. 70: 256.
14. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 737.
  15. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 11.
  16. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61:11.
  17. Oefelein, M.G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000. 56: 1021.
  18. Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2009. 103: 332.
  19. Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*, 2012. 110: E500.
  20. Klotz, L., et al. MP74-01 Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*, 33: 1151.
  21. Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*, 1988. 61: 143.
  22. Scherr, D.S., et al. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol*, 2003. 170: 1703.
  23. Klotz, L., et al. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol*, 1999. 161: 169.
  24. Farrugia, D., et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int*, 2000. 85: 1069.
  25. Hedlund, P.O., et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol*, 2008. 42: 220.).
  26. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*, 2001. 58: 5.
  27. Collette, L., et al. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate*, 2001. 48: 29.
  28. Krakowsky, Y., et al. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 81.
  29. Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531.
  30. Seidenfeld, J., et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2000. 132: 566.
  31. Ostergren, P.B., et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. *J Urol*, 2017. 197: 1441.
  32. Shore, N.D. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol*, 2013. 5: 11.
  33. Sciarra, A., et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e3845.
  34. Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 1990. 18 Suppl 3: 26.
  35. Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol*, 2004. 45: 457.
  36. Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 2546.
  37. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*, 2002. 60: 64.
  38. Montgomery, R.B., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*, 2008. 68: 4447.
  39. Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 2029.
  40. Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2014. 14: 9.
  41. Tsai, H.T., et al. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology*, 2013. 82: 327.

42. Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17: 105.
43. Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 1261
44. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 1314.
45. Hussain, M., et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 280.
46. Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol*, 2014. 32: 1287.
47. Calais da Silva, F., et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol*, 2014. 66: 232.
48. Briers E, Uomo E, Santis M De, Krankenhausverband W, Fanti S. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Abril 2020.
49. Harshman, L.C., et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 376.
50. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 6: CD009266.
51. Nair, B., et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD003506.
52. Kunath, F., et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 6: CD003506.
53. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014.
54. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline. 2019.
55. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 2000. 355: 1491.
56. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD001526.
57. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 2009.: 3437.
58. Tannock, I.F.; deWit, R.; Berry, W.R.; Horti, J.; Pluzanska, A.; Chi, K.N.; Oudard, S.; Theodore, C.; James, N.D.; Turesson, I.; et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1502–1512.
59. Tannock, I.F.; deWit, R.; Berry, W.R.; Horti, J.; Pluzanska, A.; Chi, K.N.; Oudard, S.; Theodore, C.; James, N.D.; Turesson, I.; et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1502–1512.
60. Sweeney, C.J.; Chen, Y.H.; Carducci, M.; Liu, G.; Jarrard, D.F.; Eisenberger, M.; Wong, Y.N.; Hahn, N.; Kohli, M.; Cooney, M.M.; et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 737–746.
61. Kyriakopoulos, C.E.; Chen, Y.H.; Carducci, M.A.; Liu, G.; Jarrard, D.F.; Hahn, N.M.; Shevrin, D.H.; Dreicer, R.; Hussain, M.; Eisenberger, M.; et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J. Clin. Oncol. O. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2018, 36, 1080–1087.
62. Morgans AK, Chen Y, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018, 36:1088-1095.
63. Gravis, G.; Fizazi, K.; Joly, F.; Oudard, S.; Priou, F.; Esterni, B.; Latorze, I.; Delva, R.; Krakowski, I.; Laguerre, B.; 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, 149–158.
64. Gravis, G.; Boher, J.M.; Joly, F.; Soulie, M.; Albiges, L.; Priou, F.; Latorze, I.; Delva, R.; Krakowski, I.; Laguerre, B.; et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non-castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur. Urol.* 2016, 70, 256–262.
65. James, N.D.; Sydes, M.R.; Clarke, N.W.; Mason, M.D.; Dearnaley, D.P.; Spears, M.R.; Ritchie, A.W.; Parker, C.C.; Russell, J.M.; Attard, G.; 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*: London, UK, 2016; Volume 387, pp. 1163–1177.



66. Vale, C.L.; Burdett, S.; Rydzewska, L.H.M.; Albiges, L.; Clarke, N.W.; Fisher, D.; Fizazi, K.; Gravis, G.; James, N.D.; Mason, M.D.; 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, 243–256.
67. Gravis, G.; Boher, J.M.; Chen, Y.H.; Liu, G.; Fizazi, K.; Carducci, M.A.; Oudard, S.; Joly, F.; Jarrard, D.M.; Soulie, M.; et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur. Urol.* 2018, 73, 847–855.
68. De Bono, J.S.; Logothetis, C.J.; Molina, A.; Fizazi, K.; North, S.; Chu, L.; Chi, K.N.; Jones, R.J.; Goodman, O.B., Jr.; Saad, F.; et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 1995–2005.
69. James, N.D.; de Bono, J.S.; Spears, M.R.; Clarke, N.W.; Mason, M.D.; Dearnaley, D.P.; Ritchie, A.W.S.; Amos, C.L.; Gilson, C.; Jones, R.J.; et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 338–351.
70. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–60.
71. Fizazi K, Feyerabend S, Matsubara N, et al. Longer term preplanned efficacy and safety analysis of abiraterone acetate + prednisone (AA + P) in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naive prostate cancer (NDx-HR mCNPC) from the phase 3 LATITUDE trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 5023.
72. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686–700.
73. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. S1470-2045(17)30911-7.
74. James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–51.
75. Scher, H.I.; Fizazi, K.; Saad, F.; Taplin, M.E.; Sternberg, C.N.; Miller, K.; de Wit, R.; Mulders, P.; Chi, K.N.; Shore, N.D.; et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 1187–1197.
76. Beer, T.M.; Armstrong, A.J.; Rathkopf, D.E.; Loriot, Y.; Sternberg, C.N.; Higano, C.S.; Iversen, P.; Bhattacharya, S.; Carles, J.; Chowdhury, S.; et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 424–433.
77. Hussain, M.; Fizazi, K.; Saad, F.; Rathenborg, P.; Shore, N.; Ferreira, U.; Ivashchenko, P.; Demirhan, E.; Modelska, K.; Phung, D.; et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 2465–2474.
78. Armstrong, A.J.; Szmulewitz, R.Z.; Petrylak, D.P.; Holzebeierlein, J.; Villers, A.; Azad, A.; Alcaraz, A.; Alekseev, B.; Iguchi, T.; Shore, N.D.; et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol. O. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2019.
79. Davis, I.D.; Martin, A.J.; Stockler, M.R.; Begbie, S.; Chi, K.N.; Chowdhury, S.; Coskinas, X.; Frydenberg, M.; Hague, W.E.; Horvath, L.G.; et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 121–131.
80. Chi, K.N.; Agarwal, N.; Bjartell, A.; Chung, B.H.; Pereira de Santana Gomes, A.J.; Given, R.; Juarez Soto, A.; Merseburger, A.S.; Ozguroglu, M.; Uemura, H.; et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 13–24.
81. Bhindi, B.; Abel, E.J.; Albiges, L.; Bensalah, K.; Boorjian, S.A.; Daneshmand, S.; Karam, J.A.; Mason, R.J.; Powles, T.; Bex, A. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol.* 2019, 75, 111–128.
82. Boeve, L.M.S., Hulshof, M, Vis, AN, Zwinderman, AH, Twisk, JWR, Witjes, WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur. Urol.* 2019, 75, 410–418.
83. Parker, C.C.; James, N.D.; Brawley, C.D.; Clarke, N.W.; Hoyle, A.P.; Ali, A. et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy, i., Radiotherapy to the Primary Tumor for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial; *Lancet: London, UK*, 2018; Volume 392, pp. 2353–2366.
84. Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*, 2015. 193: 80.
85. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Journal of Clinical Oncology.* 2018.

- 86. Attard, G.; Sydes, M.R.; Mason, M.D.; Clarke, N.W.; Aebersold, D.; de Bono, J.S.; Dearnaley, D.P.; Parker, C.C.; Ritchie, A.W.; Russell, J.M.; et al. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *Eur. Urol.* 2014, 66, 799–802.
- 87. Gillessen, S.; Gilson, C.; James, N.; Adler, A.; Sydes, M.R.; Clarke, N. Repurposing Metformin as Therapy for Prostate Cancer within the STAMPEDE Trial Platform. *Eur. Urol.* 2016, 70, 906–908.
- 88. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy.
- 89. Gilbert, D.C.; Duong, T.; Sydes, M.; Bara, A.; Clarke, N.; Abel, P.; James, N.; Langley, R.; Parmar, M. Transdermal oestradiol as a method of androgen suppression for prostate cancer within the STAMPEDE trial platform. *BJU Int.* 2018, 121, 680–683.
- 90. A Phase III Study for Patients with Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer.
- 91. Sydes, M.R.; Spears, M.R.; Mason, M.D.; Clarke, N.W.; Dearnaley, D.P.; de Bono, J.S.; Attard, G.; Chowdhury, S.; Cross, W.; Gillessen, S.; et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: Directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann. Oncol. O. J. Eur. Soc. Med Oncol.* 2018, 29, 1235–1248.

**+ Publicación Tesina**  
(Incluido en el precio)



**1500 HORAS**  
**60 ECTS**

### Máster en catástrofes, emergencias y ayuda humanitaria



**+ Publicación Tesina**  
(Incluido en el precio)



### Máster en Salud Laboral en el Medio Sanitario



Solicita información y consulta todas nuestras categorías profesionales

[formacionalcala.es](http://formacionalcala.es)