

CÁNCER DE PROSTATA

HOT TOPICS



CÁNCER DE PRÓSTATA

HOT TOPICS

UNA PUBLICACIÓN REALIZADA POR



SPOM Sociedad Peruana de
Oncología Médica

JUNTA DIRECTIVA DE SPOM:

Dra. Silvia Neciosup
Dr. Alejandro Figueroa
Dr. Hugo Fuentes
Dr. Oscar Carnero
Dr. Carlos Desposorio
Dr. Paola Montenegro
Dra. Essy Madariegue
Dr. Marco Gálvez

COMITÉ EDITOR:

Dr. Hugo Fuentes
Dra. Zaida Morante
Dr. Guillermo Valencia
Dra. Patricia Rioja

COORDINADORES DEL TEMA

Dra. Silvia Neciosup
Dr. Hugo Fuentes
Dra. Zaida Morante
Dra. Patricia Rioja

LIMA - PERÚ 2022



Este documento está bajo la Licencia de Creative Commons:
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).
Para mayor información sobre los usos de este documento visite:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

ABREVIATURAS

AA	Antiandrógenos
ASTRO	Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica,
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urology Association
BAT	Braquiterapia de alta tasa
BBT	Braquiterapia de baja tasa
BT	Braquiterapia
CaP	Cáncer de Próstata
CPHS	cáncer de próstata sensible a las hormonas
CPRC	Cáncer de Próstata Resistente a Castración
CPRC	Cáncer de Próstata Resistente a Castración
CPRCnm	Cáncer de Próstata Resistente a Castración No Metastásico
EUA	European Urology Association
HIFU	Ultrafrecuencia de alta intensidad
IGRT	radioterapia guiada por imágenes
IMRT	Radioterapia de Intensidad Modulada
ISUP	Sociedad Internacional de Patología Urológica
LHRH	hormona liberadora de hormona luteinizante
LR	Linfadenectomía de rescate
NCCN	Red Nacional Integral del Cáncer
PET CT	Tomografía de emisión de positrones – Tomografía computarizada
PR	Prostatectomía Radical
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSADT	Tiempo de duplicación del PSA

ABREVIATURAS

PSADT	Tiempo de doblaje de PSA
PSMA	Antígeno de membrana específico de la próstata
PTV	volumen blanco planificado
QT	Quimioterapia
RB	Recurrencia Bioquímica
RNMmp	Resonancia Magnética Multiparamétrica
RST	Radioterapia de Salvataje temprana
RST	Radioterapia de Salvataje temprana
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Radioterapia Estereotáctica
SCE	Sobrevida cáncer específica.
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Libre de Enfermedad
SLM	Sobrevida libre de metástasis,
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
SUO	Sociedad de Oncología Urológica
TDA	Terapia de Deprivación Andrógena
TDM	Terapia dirigida a la metastásis
VMAT	radioterapia de arco volumétrico

CONTENIDO

01	PRÓLOGO	07
02	DEFINICIONES - CÁNCER DE PRÓSTATA	10
03	CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO: CIRUGÍA vs. RADIOTERAPIA	13
04	MANEJO DE LA RECURRENCIA BIOQUÍMICA	21
05	MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO	27
06	CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE	32
07	OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN	36
08	CONCEPTOS Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA	40
09	ÚLTIMOS AVANCES EN RADIOTERAPIA PARA CÁNCER DE PRÓSTATA	46
10	ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN CÁNCER DE PRÓSTATA	52
11	IMÁGENES EN CÁNCER DE PRÓSTATA: ROL DEL PSMA PET-TC	55
12	MECANISMO DE RESISTENCIA A ANTIANDRÓGENOS DE SEGUNDA GENERACIÓN	62

PRÓLOGO

01

PRÓLOGO

El cáncer de próstata es el cáncer más común en los hombres a nivel mundial siendo una de las primeras causas de muerte en esta población. El éxito de la prevención, diagnóstico y tratamiento dependen del abordaje multidisciplinario.

A medida que el tratamiento del cáncer de próstata sigue evolucionando rápidamente, es importante mantenernos informados con respecto a las diferentes y nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento disponibles para el cuidado de estos pacientes.

La creciente complejidad del manejo del cáncer de próstata desde sus etapas iniciales a la etapa avanzada genera la necesidad de desarrollar esta revisión bibliográfica denominada “Cáncer de Próstata - HOT TOPICS” con la finalidad de proporcionar una base racional para el tratamiento de pacientes con esta enfermedad próstata en todos su estadios y variaciones biológicas y moleculares.

Desarrollaremos la exploración de las modalidades diagnósticas y terapéuticas, entre ellas cirugía, radioterapia, terapia sistémica, impacto de las nuevas moléculas, terapias combinadas y mecanismos de resistencia, entre otros.

Por otro lado, “Cáncer de Próstata - HOT TOPICS” permitirá contribuir al campo de la investigación, más aún en las necesidades actuales aún no satisfechas de esta patología.

Agradecemos a la Sociedad Peruana de Oncología Médica (SPOM) y especialmente al equipo editor por reunir a diferentes especialistas en esta revisión que estamos seguros que contribuirá a nuestra práctica clínica y al beneficios de nuestros pacientes.

Dra. Silvia Neciosup
Medicina Oncológica

DEFINICIONES CÁNCER DE PRÓSTATA

OR2

DEFINICIONES

CÁNCER DE PRÓSTATA

Dr. Miguel J. Sotelo
Medicina Oncológica

Para un adecuado manejo del cáncer de próstata, el primer paso es conocer y familiarizarse con la definición correcta de ciertos términos con los que nos encontraremos en la práctica clínica diaria.

RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN

Según la guía de la Sociedad Europea de Urología la resistencia a la castración se define como progresión bioquímica (tres elevaciones sucesivas de PSA con al menos una semana de diferencia, resultando en dos aumentos del 50 % sobre el nadir y un PSA > 2 ng/mL) y/o progresión radiológica (aparición de dos o más lesiones óseas nuevas en la gammagrafía ósea, o al menos una lesión nueva utilizando RECIST), a pesar de mantener los niveles de testosterona en rangos de castración (<50ng/dL) (1).

Este escenario incluye un grupo heterogéneo de pacientes que podrían tener progresión metastásica, progresión locorregional o sólo progresión de PSA.

Es importante tener claro que la presencia de resistencia a la castración no implica que la enfermedad sea totalmente independiente de los andrógenos y resistente a otras terapias dirigidas a bloquear la vía del receptor androgénico (2).

OLIGOMETÁSTASICO

No existe un consenso para definir la enfermedad oligometastásica. Múltiples estudios retrospectivos y prospectivos utilizan como puntos de corte la presencia de máximo 3 o 5 lesiones para seleccionar al subgrupo de pacientes con enfermedad oligometastásica (3,4).

El cáncer de próstata oligometastásico incluye varios subgrupos: enfermedad oligometastásica de novo, enfermedad oligo-recurrente y enfermedad oligoprogresiva (4).

La importancia de identificar pacientes con enfermedad oligometastásica radica en que estos pacientes podrían beneficiarse de tratamientos agresivos locales que pueden conseguir un prolongado control de la enfermedad (3,4,5,6).

OLIGO-RECURRENCIA

La oligo-recurrencia se define como recaída en un número limitado de localizaciones metastásicas, tras un tratamiento radical del tumor primario (4).

Existen diferencias entre los pacientes oligometastásicos de novo y aquellos con enfermedad oligorrecurrente, ya que estos últimos asocian un mejor pronóstico, probablemente por una biología de la enfermedad diferente (7,8).

OLIGOPROGRESIÓN

Se habla de enfermedad oligoprogresiva en pacientes con metástasis conocidas que durante un tratamiento que tiene controlada la enfermedad, presentan progresión en pocas localizaciones metastásicas (4).

PSA INDETECTABLE

De acuerdo con la guía de la Sociedad Europea de Urología, se considera PSA indetectable a los niveles < 0.1ng/dL (1). Los pacientes con enfermedad localizada sometidos a prostatectomía radical, deben alcanzar un PSA indetectable, ya que un cirugía exitosa implica que todo el tejido prostático haya sido extraído. Por lo tanto, cualquier PSA

detectable, teóricamente indica tejido prostático remanente y podría representar una enfermedad persistente o recurrente (9,10,11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022. https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf

2. Leung DK, Chiu PK, Ng CF, et al. Novel Strategies for Treating Castration-Resistant Prostate Cancer. *Biomedicines* 2021;9:339

3. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 2017;14:15-25

4. Deek MP, Tran PT. Oligometastatic and Oligoprogression Disease and Local Therapies in Prostate Cancer. *Cancer J* 2020;26:137-143

5. Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol* 2013;2:215

6. Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, et al. A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer: fighting a challenge or tilting at windmills?. *World J Urol* 2019;37:2343-2353

7. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018;78:889-895

8. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol* 2018;;73:847-855

9. Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, et al. Comparison Between Adjuvant and Early-SalvagePostprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological

Features. *JAMA Oncol* 2018;4:e175230

10. Lohm G, Bottke D, Jamil B, et al. Salvage radiotherapy in patients with persistently detectable PSA or PSA rising from an undetectable range after radical prostatectomy gives comparable results. *World J Urol* 2013;31:423-8

11. Rogers CG, Khan MA, Miller MC, et al. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004;101:2549-56

**MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
DE ALTO RIESGO**

03

MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO: CIRUGÍA VS. RADIOTERAPIA DE LA MONOTERAPIA AL TRATAMIENTO MULTIMODAL

Dr. Luis Meza Montoya (1), Dr. Juan Trejo (2), Int. Alejandra Meza (3)

1. Urología Oncológica

2. Radioterapia

3. Interna de Medicina. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

Aproximadamente, entre el 17-31% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata (CaP) son catalogados como CaP localizado de alto riesgo y localmente avanzado (1). En América Latina esta cifra llega hasta un 30-40%, ya que los diagnósticos de CaP generalmente son tardíos (2).

El CaP de alto riesgo es un grupo muy heterogéneo, que en las distintas sociedades médicas lo han clasificado de diversas maneras. Hace más de 23 años, D'Amico estableció una clasificación que tal vez es la más popular y usada en el mundo. Establece que un CaP de alto riesgo es aquel con un PSA >20 ng/ml, >T3a y un Gleason 8, 9 y 10 (3). El National Comprehensive cancer Network (NCCN) divide en alto riesgo y ultra-alto riesgo, la European Urology Association (EUA) y la American Urology Association (AUA) también tienen una clasificación parecida, pero no igual (Tabla 1).

TABLA 1. DEFINICIONES DE CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO

Sistema de clasificación	PSA (ng/ml)	Grado	TNM
D'Amico	>20	4-5	T2c
AUA/ASTRO/SUO	≥20	4-5	≥T3
EAU (localizado)	>20	4-5	T2c
EAU (localmente avanzado)	Ningún	Ningún	T3-4 o N1
NCCN (alto)	>20	4-5	T3a
NCCN (muy alta)	Ningún	5 primarios o >4 núcleos de 4-5	T3b-4

PSA=ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO, AUA=ASOCIACIÓN ESTADOUNIDENSE DE UROLOGÍA, ASTRO=SOCIEDAD ESTADOUNIDENSE DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA, SUO=SOCIEDAD DE ONCOLOGÍA UROLÓGICA, EAU=ASOCIACIÓN EUROPEA DE UROLOGÍA, NCCN=RED NACIONAL INTEGRAL DEL CÁNCER

Si bien estas clasificaciones son útiles en proporcionarnos información pronóstica, no cubren todo el espectro de la agresividad biológica del tumor o los factores genéticos que pueden jugar un rol. En el 2020, el NCCN incorporó el uso de biomarcadores moleculares en CaP de alto riesgo y con una esperanza de vida mayor a 10 años. Esta heterogeneidad en las diversas clasificaciones hace que los resultados oncológicos en las diversas publicaciones no sean homogéneas y por lo tanto comparables.

Las nuevas imágenes de tomografía de emisión de positrones – tomografía computarizada (PET CT) con colina, Fluciclovina o antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), ayudan a encontrar células de cáncer fuera de la próstata y metástasis a distancia de forma más efectiva, comparado con las imágenes convencionales. Hofman (4) en el estudio proPSMA demostró una mayor exactitud para descartar compromiso extra prostático aproximadamente en un 27% mejor que las imágenes convencionales, cambiándose el tratamiento hasta en un 28%.

ROL DE LA CIRUGIA

Históricamente el CaP de alto riesgo, especialmente en localmente avanzado, la principal forma de manejo ha sido el tratamiento sistémico con ADT o radioterapia tanto como mono tratamiento, como en forma combinada.

La cirugía no se consideraba la primera opción por el elevado porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos, la falta de tratamiento de las micrometástasis y la elevada morbilidad del procedimiento (5). En los últimos años en Estados Unidos (E.E.U.U.) Existe un incremento de la cirugía de 22.8% a 40.5%, disminuyendo el abordaje con radioterapia de un 60% a un 40%, en el manejo del CaP de alto riesgo (6).

La prostatectomía radical en CaP de alto riesgo requiere amplia experiencia, teniendo algunas peculiaridades a resaltar, como la resección de la fascia denonvilliers, cuello vesical y casi siempre de las bandeletas vasculonerviosas. La disección ganglionar

pélvica extensa es prioritaria, reseccándose los ganglios alrededor de la arteria iliaca primitiva, externa, interna, fosa obturatriz y pre sacra.

Actualmente no existe diferencia oncológica con disecciones menos extensas, estándose a la espera de dos estudios prospectivos que puedan demostrar que la disección extensa es terapéutica o no (7). El abordaje abierto o mínimamente invasivo (con robot) es desde el punto de vista oncológico y funcional muy parecido, por lo que su preferencia va de acuerdo a la experiencia del cirujano y deseo del paciente. (5)

La Prostatectomía radical como monoterapia ha sido evaluada en múltiples estudios retrospectivos, destacándose el estudio de Clínica Mayo (8) quien demostró sobrevida a 10 años, entre 70-90%. Se observa además un sub-estadiaje a pT2 y sub-graduación de Gleason a < 7, en un porcentaje que llega hasta 25%. En estos estudios se observan mejores resultados que el tratamiento con radioterapia, aunque hay que aclarar que la dosis total de radioterapia recibida es alrededor de 72 cGy. (9)

En los estudios actualizados de Prostatectomía radical dentro de un abordaje multimodal: prostatectomía radical (PR), radioterapia (RT) y terapia de deprivación de andrógenos (ADT). Se observa un incremento de la sobrevida libre de metástasis y sobrevida global, no encontrándose diferencia con los estudios actualizados del abordaje multimodal con RT, braquiterapia (BT) y ADT (10).

Al ser un grupo tan heterogéneo nos obliga a usar otras herramientas para decidir en qué pacientes hay que intensificar tratamiento o no. Se ha especulado que sub dividir el CaP de alto riesgo en tres grupos, de acuerdo a la presencia de 1, 2 o 3 de los factores (PSA >20ng/ml, Gleason 8, 9 o 10, T2c – T3). Otra forma de abordarlo es usando las plataformas genéticas (decipher, prolaris, oncotype) para tomar decisiones sobre intensificación de tratamiento o no, ya sea con RT + ADT, aunque aún no hay resultados de estudios prospectivos, los cuales están en curso. (11)

La neoadyuvancia es otro abordaje que intenta mejorar la sobrevida libre de

libre de progresión y sobrevida global.

En los años 90 el uso de los análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o antagonistas de LHRH solos o en combinación con anti andrógenos (AA) de primera generación disminuyeron bordes positivos y ganglios positivos, pero no logran aumentar la sobrevida global (11)

Con la aparición de abiraterona y AA de segunda generación que han probado ser efectivos en CaP metastasico hormono sensible y en cáncer de próstata resistente a castración (CPRC). Se han iniciado varios estudios prospectivos neoadyuvantes combinando ADT+ abiraterona, ADT + enzalutamida, ADT+apalutamida y ADT+darolutamida con la idea de intensificar el tratamiento para lograr mejores resultados (11)

Los resultados de neoadyuvancia con quimioterapia (QT) o ADT + QT son contradictorios. El estudio fase III PUNCH es tal vez el más robusto; a 3 años no demostró incremento en la sobrevida libre de falla bioquímica pero la evaluación a 8 años se demostró incremento de sobrevida libre de falla bioquímica y sobrevida global (12)

CONCLUSIÓN ¿POR QUÉ OPERAR?

- La Prostatectomía radical ha demostrado lograr un elevado porcentaje de sobrevida global y sobrevida cáncer-específica a 10 y 15 años, ya sea como monoterapia o dentro de la estrategia multimodal.
- La prostatectomía radical proporciona un real estadiaje que permite determinar que paciente requiere tratamiento adicional.
- Al menos entre 20-25% existe un sub-estadiaje y sub-graduación patológica.
- La Prostatectomía radical como monoterapia evita la toxicidad tardía de RT y ADT.
- La Prostatectomía radical garantiza un óptimo control local, evita síntomas del tracto urinario inferior y complicaciones locales tardías.

ROL DE LA RADIOTERAPIA

A pesar de los grandes avances en los diferentes campos de la oncología urológica, el cáncer de próstata de alto riesgo es el que mantiene un manejo controversial en múltiples aspectos.

El cáncer de próstata de alto riesgo ha sido clásicamente tratado con una combinación entre radioterapia externa combinada con un curso largo de ADT. Se ha propuesto en estudios iniciales utilizar dosis menores a los 70Gy - 72Gy combinado con un curso largo de ADT (13). Actualmente el manejo estándar se basa en dosis escaladas de 76 – 78Gy en 38 a 39 sesiones combinado con un curso largo de ADT. Aunque la duración óptima del tratamiento hormonal no está bien establecida, suele darse en un rango de entre 18 a 36 meses (14).

Hay que tener en cuenta que no es el efecto de la ADT el que compensa bajas dosis de la radioterapia, ya que se ha confirmado actualmente que aún con dosis escaladas de 78Gy, el uso de ADT por 24 meses mejora la sobrevida libre de falla bioquímica y sobrevida global comparado a 4 meses de ADT (15).

Es importante además saber que existen múltiples estudios que asocian el escalamiento de dosis con mejoras en el control bioquímico de la enfermedad (16) (17). Por lo tanto el enfoque de ofrecer un escalamiento de dosis a una lesión dominante dentro de la próstata ha sido ensayado (18) a través del desarrollo de nuevas modalidades imagenológicas tales como la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) y el PET, en el estudio fase 3 FLAME, en el que se dio un boost al tumor visible macroscópico en RMNmp hasta los 95 Gy, obteniendo una mejora en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años con un HR de 0.45 y sin incrementar toxicidad genitourinaria o gastrointestinal.

Actualmente existen múltiples esquemas de hipo fraccionamiento moderado con dosis físicas en EQD2 (o dosis equivalente a 2Gy por sesión) que han reemplazado los tratamientos largos estándar mencionados previamente, y que han demostrado ser no inferiores en el

tratamiento del cáncer de próstata (19-21). La radioterapia estereotáctica (SBRT), es pues, al día de hoy, el mejor representante del hipo fraccionamiento extremo y, aunque inicialmente fue ampliamente estudiado en el campo del cáncer de próstata de bajo e intermedio riesgo, ya existen metaanálisis como el realizado por Jackson et al (22). En dicho estudio se evaluaron 38 estudios prospectivos con 6116 pacientes en total de los cuales el 38% de la muestra eran paciente de alto riesgo, obteniendo un excelente control bioquímico y sobrevida libre de progresión bioquímica a 5 años de 93.7%. Este estudio también demostró que las dosis más altas de SBRT presentaron un mayor control bioquímico.

Otro estudio relevante en cuanto a la SBRT en alto riesgo es HYPO-RT-PC (23), un estudio fase III de 1180 pacientes con cáncer intermedio y de alto riesgo y que fueron aleatorizados al brazo de terapia convencional de 78Gy versus ultra hipo fraccionamiento de 42.7Gy en 7 sesiones no hallándose ninguna diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida libre de falla a 5 años.

Otro punto que se debe tener presente durante la radioterapia externa es la inclusión o no de irradiación pélvica profiláctica en el escenario de alto riesgo, siendo este un tema controversial.

Aunque inicialmente estudios tales como RTOG 9413 (24) y GETUG 01 (25) no demostraron ningún tipo de beneficio en la radioterapia pélvica, estudios más actuales tales como el estudio POP – RT (26) en el que se incluyeron 228 pacientes y de los cuales el 80% aproximadamente fue estadiado con imágenes moleculares altamente específicas como PET – PSMA y con un seguimiento medio de 68 meses, se obtuvo que la radioterapia pélvica mejora la sobrevida libre de control bioquímico a 5 años, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de metástasis a 5 años comparado a irradiar solo la próstata, aunque no hubo impacto aun en la sobrevida global, probablemente por su poco seguimiento medio aun.

Casi para finalizar, mencionaremos que la braquiterapia ha tomado una gran fuerza en

los últimos años en cuanto al tratamiento combinado (27, 28), tal como en el estudio canadiense ASCENDE – RT donde paciente con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto fueron aleatorizados a radioterapia dosis escalada o boost con braquiterapia, encontrándose que el brazo de braquiterapia combinada presentaba el doble de probabilidad de control de falla bioquímica, con un reciente avance en el que se muestra una sobrevida libre de recaída bioquímica a 10 y 15 años de 85% y 80% respectivamente en favor del brazo de braquiterapia.

De hecho, la braquiterapia como boost podría ofrecer beneficios en enfermedad de alto riesgo y características patológicas adversas. En el estudio RADAR 03.04 (29) donde se evaluó la escalación de dosis junto con la duración optima de ADT. Se usaron dosis de externa de 66 Gy, 70 Gy o 74Gy o de 46 Gy con boost de braquiterapia. Se observó finalmente que, independientemente de la duración del ADT, el boost con braquiterapia redujo significativamente la progresión a distancia a 10 años. Así también un estudio retrospectivo (30) encontró una sobrevida específica de cáncer a 12 años de 87%, sobrevida libre de progresión bioquímica de 87% y sobrevida global de 61%, datos que nos hacen tener en cuenta la gran posibilidad que el escalamiento de dosis con braquiterapia debe ser considerado como una opción en el escenario de alto riesgo.

No debemos dejar de remarcar que el mejor manejo es controversial aún al día de hoy, y ni la modalidad quirúrgica ni de terapia combinada no han sido demostradas como la más óptima, teniendo en cuenta que existen estudios a favor de la cirugía en este escenario como de la radioterapia también.

Finalmente, se ha establecido que tanto la prostatectomía radical, radioterapia o ADT son abordajes válidos para el tratamiento del CaP de alto riesgo, que representa una entidad intermedia entre CaP localizado y metastásico con una alta probabilidad de falla bioquímica, progresión clínica y muerte. Por lo tanto, la monoterapia solo sirve en casos muy seleccionados. La estrategia ideal debería obtener tanto el control local como la enfermedad micrometastásica y solo el

abordaje multimodal puede lograr estos objetivos.

Existen múltiples estudios retrospectivos, revisiones sistemáticas y meta análisis (31-34) que comparan PR +RT+ADT vs RT EXT + BT +ADT no existiendo diferencia en sobrevida libre de progresión o sobrevida global.

Al momento aún no hay datos que puedan decir que abordaje multimodal es mejor, solo se sugiere que los pacientes jóvenes deberían iniciar con abordaje quirúrgico. Hay un solo estudio Prospectivo fase III de Escandinavia en marcha denominado SPCG-15 (35) que compara ambos abordajes multimodales que esperamos, resuelva en los próximos años, el dilema de qué terapia es superior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooperberg A et al . High risk prostate cancer in the United states 1990-2007. *World j urol* 2008 ;26 :210-2118

2. Pow Sang M et al. Cáncer de próstata en Latinoamérica. *Actas urol esp.* 2009;33(10):1057-1061

3. D'Amico AV et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2998 ;280 :969-74

4. Hofman M et al . Prostate specific me,brane antigen PET-CT in patients with high risk prostate cancer before curative intent surgery or radiotherapy (pro PSMA) a prostatic randomized multicentre study. *The Lancet* 20290 ;395 :1208- 1216

5. Morlaco A et al High risk prostate cancer, The rol of surgical management. *Crit Rev Oncol hematol* 2016 ;102 :135-143

6. Agrawal V, et al. Trends in diagnosis and disparities in initial management of high risk prostate cancer in the US . *JAMA NETWORK OPEN* 2020 ;3 (8) :1- 8

7. Fossati N et al. The benefits and harm of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate

:84-109.

8. Boorjian SA et al .Long-term survival after radical prstatectomy vs external-beam radiotherapy for patients with high risk prostate cancer., *Cancer* 2011 ;117 :2883-91

9. Tilki D et al . Surgery vs Radiotherapy in the managementof bipsy gleason score 9-10 prostate cancer and risk of mortlity. *JAMA oncol* 2018 : 1-9

10. Aydh A et al .Radiation therapy compared to radical prostatectomy as first line definitive therapy for patients with high risk localised prostate cancer :An update systematic review and metaanalysis *Arab j nurol* 2022 ;20(2) : 71-80

11. Mckay R et al . Recent advances in the management of high risk localized prostate cancer :local therapy, systemic therapy and biomarkers to guide treatment decisions 2020 *ASCO Educational book* 1-12

12. EasthamJ. Et al .Radical prostatectomy with or without neoadjuvant chemohormonal therapy in localized high risk prostate cancer. *J clin oncol* 2020 ;38 :3042-50

13. Lisa Moris, Marcus G Cumberbatch. Benefits And Risks Of Primary Treatments For High- Risk Localized And locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol.* 2020 May;77(5):614-627

14. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, Et Al. Duration Of Androgen Depri- Vation In Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update Of NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:296–303.

15 . Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Et Al. High-Dose Radiother- Apy With Short-Term Or Long-TermAndrogen Deprivation In Local-Ised Prostate Cancer (DART01/05 GICOR): A Randomised, Controlled,Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320–7.

16.U. Ganswindt, F. Paulsen, A. G. Anastasiadis, 70 Gy or more: which dose for which prostate cancer? *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* volume 131,

Local-Ised Prostate Cancer (DART01/05 GICOR): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320–7.

16. U. Ganswindt, F. Paulsen, A. G. Anastasiadis, 70 Gy or more: which dose for which prostate cancer? *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* volume 131, pages 407–419 (2005).

17. Garibaldi E, Gabriele D, Maggio A, External beam radiotherapy with dose escalation in 1080 prostate cancer patients: definitive outcome and dose impact. *Panminerva Med.* 2016 Jun;58(2):121-9.

18. Kerkmeijer, L.G.W.; Groen, V.H, J.; van Vulpen, M.; et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: Results from the FLAME randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 787–796.

19. David Dearnaley, Prof, FRCR,a,b,* Isabel Syndikus, MD,c Helen Mossop, MMathStat,a Vincent Khoo, Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial, *Lancet Oncol.* 2016 Aug; 17(8):1047–1060.

20. W. Robert Lee, corresponding author James J. Dignam, Mahul B. Amin, Deborah W. Bruner, Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer, *J Clin Oncol.* 2016 Jul 10; 34(20): 2325–2332.

21. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:274–283.

22. Jackson, W.C.; Silva, J.; Hartman, et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of over 6000 patients treated on prospective studies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019, 104, 778–789.

23. Widmark, A.; Gunnlaugsson, A.; Beckman, L.; et al. Ultra hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019, 394, 385–395.

24. Roach, M.; Moughan, J.; Lawton, C.A.F.; et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): Long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018, 19, 1504–1515.

25. Pommier, P.; Chabaud, S.; Lagrange, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Update of the long-term survival results of the GETUG-01 randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016, 96, 759–769.

26. Murthy, V.; Maitre, P.; Kannan, S.; et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): Outcomes from phase III randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 1234–1242.

27. Morris, W.J.; Tyldesley, S.; Rodda, suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): An analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017, 98, 275–285.

28. Oh, J.; Tyldesley, S.; Pai, H.H.; McKenzie. An updated analysis of survival endpoints for ASCENDE-RT, a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020, 108, S62.

29. Joseph, D.; Denham, J.W.; Steigler, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression to prevent distant progression in men with locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG03.04 RADAR trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020, 106, 693–702.

30. Bittner, N.; Merrick, G.S.; Butler, Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. *Brachytherapy* 2012, 11,250–255.

31. Terlizzi M et al. High risk locally advanced prostate cancer : multimodal treatment is the key. *Eur urol open science* 2022 ;38 :14-16

32. Burgess L et al. A review on the current treatment paradigm in high risk prostate cancer 2021 ;13 :1-15

33. Zkishan A et al .Comparison of multimodal therapies and outcomes among patients with high risk prostate cancer with adverse clinicopathologic features. *JAMA network open* 2021 ;4(7) :1-13

34. Moris L et al. Current and emerging therapies for localized high risk prostate cancer. *Exp Rev of anticancer ther* 2021 ;21(3) :267-282

35. Gongora M et al . Characteristics of patients in SPCG-15 A randomized trial comparing radical prostatectomy with primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy in men with locally advanced prostate cancer. *Eur urol open science* 2022 ;41 : 63-73

**MANEJO DE LA RECURRENCIA
BIOQUÍMICA**

04

MANEJO DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA M0.

Dr. Marco Huaman
Urología Oncológica

El manejo primario de un Cáncer de Próstata (CaP) localizado es mediante Prostatectomía Radical (PR), Radioterapia (RT) con o sin hormonoterapia o Vigilancia Activa. En el caso de los pacientes sometidos a cirugía o radiación, el 30% elevará los valores del Antígeno Prostático Específico (PSA, por sus siglas en inglés) sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad, escenario laboratorial llamado Recurrencia Bioquímica (RB)(1). Existen factores que pueden predecir la magnitud de la recurrencia bioquímica, lo que podría ayudar a decidir un tratamiento adyuvante o una vigilancia más estrecha del paciente. Existen nomogramas que modelan estas variables, como el de Stephenson (<https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/post-op>)(2).

I. DEFINICIONES:

1. RECURRENCIA BIOQUÍMICA POST PROSTATECTOMÍA RADICAL. Existen más de 50 definiciones de Recurrencia Bioquímica.(3) La más utilizada era si el PSA era mayor o igual a 0.2ng/ml. Sin embargo, la más aceptada actualmente por su impacto en resultados oncológicos, es el incremento del valor de PSA por encima de 0.4ng/ml.(4)

2. RECURRENCIA BIOQUÍMICA POST RADIOTERAPIA EXTERNA. El Consenso de Phoenix de RTOG-ASTRO (con una precisión de > 80 % para el fracaso clínico) lo define como "cualquier aumento de PSA > 2 ng/ml por encima del valor nadir de PSA. Dicha definición aplica igual para los que combinaron el tratamiento con Hormonoterapia.(5)

II. IMPACTO ONCOLÓGICO DE LA RECURRENCIA BIOQUÍMICA.

En el 2018 se realizó una Revisión sistemática y metaanálisis de los factores que podrían impactar la aparición de metástasis, la mortalidad cáncer específica y la mortalidad global en los pacientes con sólo recurrencia bioquímica posterior a un tratamiento local con intento curativo; lo que permitió categorizar en dos grupos: Bajo riesgo y Alto Riesgo propuestas por la Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés).(6) Posteriormente estas categorías fueron validadas en una gran cohorte europea.(7) Tabla 01.

Tabla 01. Grupos de Riesgo de Pacientes con Recurrencia Bioquímica EAU.

	Criterios para Categorización		Sobrevida a 5 años	
	Post PR	Post RT+/-ADT	SLM (%)	SCE (%)
Bajo Riesgo	-PSADT > 1 AÑO - Grupo ISUP < 4	-Intervalo para RB > 18 meses -ISUP biopsia < 4	97.5 (IC: 95.8 – 99.1)	99.7 (IC: 99.0 – 100)
Alto Riesgo	-PSADT < 1 AÑO -Grupo ISUP 4-5	-Intervalo para RB < 18 meses -ISUP biopsia 4-5	86.7 (IC 83.4 – 90.1)	93.8 (IC: 91.4 – 96.3)

PR: PROSTATECTOMÍA RADICAL, RT: RADIOTERAPIA, ADT: TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA, PSADT: TIEMPO DE DUPLICACIÓN DEL PSA, ISUP: SOCIEDAD INTERNACIONAL DE PATOLOGÍA UROLÓGICA, SLM: SOBREVIDA LIBRE DE METÁSTASIS, SCE: SOBREVIDA CÁNCER ESPECÍFICA.

III. HISTORIA NATURAL DE LA RECURRENCIA BIOQUÍMICA.

La recurrencia bioquímica no necesariamente significa que los pacientes evolucionarán a una recurrencia clínica o fallecerán por el cáncer. De los pacientes que recurren bioquímicamente, el 64% estará libre de metástasis a los 5 años, quedando un 36% con evidencia clínica de enfermedad; y un 15.9% fallecerá producto de la recurrencia y progresión de la enfermedad(8). La recurrencia bioquímica precede al desarrollo de metástasis en 8 años, y desde la metástasis a la muerte son 5 años.(9) Este conocimiento nos lleva a ser más personalísimos con la conducta que tengamos de tratar u observar.

IV. IMÁGENES UTILIZADAS EN RECURRENCIA BIOQUÍMICA.

El reestadiaje frente a la recurrencia bioquímica de forma estándar es a través de la Tomografía computarizada y de la gammagrafía ósea.(10) Sin embargo, sabemos que la probabilidad de que una gammagrafía ósea sea positiva es < 5 %, cuando el nivel de PSA es < 7 ng/ml, y sólo el 11-14% de los pacientes con RB después de la PR tienen una Tomografía positiva. En un estudio de pacientes post PR, el nivel medio de PSA y la velocidad del PSA asociados con una Tomografía positiva fueron de 27,4 ng/ml y 1,8 ng/ml/mes, respectivamente.(11) Desde hace más de una década los estudios de PET CT, con diferentes trazadores, han mejorado significativamente la probabilidad de encontrar enfermedad clínica con valores de PSA muy bajos (menor de 0.5ng/ml), además de cambiar el manejo en comparación a los estudios convencionales(12–14) (Tabla 02). Sin embargo, debemos decir que su impacto en la sobrevida aún es incierto.(15) La recomendación fuerte que hacen las guías internacionales es que deben usarse estos estudios cuando su resultado impacte la decisión del manejo.

Tabla 02. Capacidad Diagnóstica de enfermedad de los diferentes PET CT en Recurrencia Bioquímica

	Sensibilidad	Especificidad	PSA < 1 ng/ml	PSA > 5 ng/ml	Cambiar manejo
PET/CT Colina	86-89%	89-93%	5-24%	67-100%	18-48%
PET/CT Fluciclovine	91%	95%	< 50%	87%	35.4%
PET/CT PSMA	75%	99%	59%	75 – 95%	62%

V. EVALUANDO RECURRENCIA LOCAL.

1. Evaluación post PR. Se recomienda realizar PET/CT PSMA con PSA mayor de 0.2ng/ml, PET/CT colina y PET/CT Fluciclovine con PSA mayor a 1ng/ml. De no contar con estos estudios, podría emplearse la Resonancia Magnética con contraste de cuerpo entero. PET/CT PSMA es el estudio ideal para evaluar recurrencia local y a distancia.(16).

2. Evaluación post RT. PSMA PET/CT es el estudio más sensible para identificar recurrencia local y a distancia. Si decidimos realizar un enfoque local de tratamiento (Crioterapia, HIFU, SBRT, Braquiterapia), se debería tener confirmación histológica mediante una biopsia TARGET fusionada con Resonancia Magnética.(17).

VI. CÓMO ABORDAR EL MANEJO DE LA RECURRENCIA BIOQUÍMICA M0:

Es importante aclarar que en este momento del manejo hemos descartado evidencia clínica o por imágenes (PET CT) de enfermedad a distancia. De no encontrar enfermedad ni local ni sistémica, las categorías de bajo riesgo o alto riesgo de la EAU, nos ayudará a decidir si sólo realizamos observación o proponemos un tratamiento activo respectivamente.

1.RB DESPUÉS DE PR.

La Radioterapia de Salvataje temprana (RST) (PSA < 0.5ng/ml) es la elección, reduciendo en 75 % el riesgo de progresión sistémica, con tasas de supervivencia sin RB del 88 %. La RTS ha demostrado ser eficaz principalmente en pacientes con un PSADT corto (menor de 6 meses). (18,19) Los hombres con alto riesgo de mayor progresión (PSA > 0,7 ng/ml y Grupo ISUP 5) pueden beneficiarse de RTS combinada con dos años de ADT; para aquellos con menor riesgo (PSA < 0,7 ng/ml y grupo ISUP 4), la RTS combinada con 6 meses de ADT puede ser suficiente. Los hombres con un perfil de bajo riesgo (PSA < 0,5 ng/ml y Grupo ISUP 3 o menos) pueden recibir sólo RTS.(20) Cuando los estudios revelan enfermedad ganglionar local (N1), las alternativas de tratamiento son Linfadenectomía de rescate (LR) o RTS. Los pacientes con una respuesta del PSA después de la LR + ADT dentro de los 6 meses posteriores a la LR tuvieron un menor riesgo de muerte por Cáncer de próstata. Todavía falta evidencia de alto nivel sobre el valor oncológico de la LR.(21)

2.RB DESPUÉS DE RT.

Existen dos alternativas de tratamiento: ADT y los procedimientos locales de salvataje [PR de salvataje (PRS), Crioterapia, Ultrafrecuencia de alta intensidad (HIFU), Reirradiación por RT estereotáxica (SBRT), Braquiterapia de alta tasa (BAT), Braquiterapia de baja tasa (BBT)].(22) La PRS se asocia con una mayor probabilidad de eventos adversos en comparación con la cirugía primaria debido al riesgo de fibrosis y cicatrización deficiente de la herida debido a la radiación. En general, la PRS debe considerarse sólo en pacientes con baja comorbilidad, una expectativa de vida de al menos 10 años, un PSA pre-PRS < 10 ng/ml y biopsia inicial ISUP grado 2/3, sin compromiso o evidencia N1 y con estadificación clínica inicial T1 o T2.(23) Un metanálisis y una revisión sistemática de las terapias locales de rescate después de la RT para el CaP ha sugerido que la reirradiación con SBRT, BAT o BBT parecen dar como resultado una toxicidad menos grave que la PRS.(22) Se encontraron resultados contradictorios sobre la efectividad clínica de la ADT después de una terapia curativa previa del tumor primario. La ADT temprana debe

reservarse para aquellos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad definido principalmente por un PSADT corto (<6 meses) o un grado ISUP inicial alto (>3) y una larga esperanza de vida. No ofrecer ADT a pacientes M0 con un tiempo de duplicación de PSA > 12 meses.(24)

BIBLIOGRAFÍA

1.Rodriguez JF, Liauw SL, Eggener SE. Managing Cancer Relapse After Radical Prostatectomy. Urol Clin North Am. noviembre de 2017;44(4):597-609.

2.Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, DiBlasio CJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de octubre de 2005;23(28):7005-12.

3.Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the Definition of Biochemical Recurrence in Patients Treated for Localized Prostate Cancer: The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel Report and Recommendations for a Standard in the Reporting of Surgical Outcomes. J Urol. 1 de febrero de 2007;177(2):540-5.

4.Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Psutka SP, Thompson RH, Frank I, et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? J Urol. junio de 2016;195(6):1754-9.

5.Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 de julio de 2006;65(4):965-74.

6.Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic

Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* junio de 2019;75(6):967-87.

7. Tilki D, Preisser F, Graefen M, Huland H, Pompe RS. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol.* junio de 2019;75(6):896-900.

8. Lin X, Kapoor A, Gu Y, Chow MJ, Xu H, Major P, et al. Assessment of biochemical recurrence of prostate cancer (Review). *Int J Oncol.* diciembre de 2019;55(6):1194-212.

9. Sood A, Keeley J, Palma-Zamora I, Arora S, Dalela D, Olson P, et al. Ten-year disease progression and mortality rates in men who experience biochemical recurrence versus persistence after radical prostatectomy and undergo salvage radiation therapy: A post-hoc analysis of RTOG 9601 trial data. *Urol Oncol.* junio de 2020;38(6):599.e1-599.e8.

10. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol.* mayo de 2010;20(5):1254-66.

11. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* febrero de 2010;22(1):46-55.

12. Ma W, Mao J, Yang J, Wang T, Zhao ZH. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 29 de abril de 2022;

13. Sathianathen NJ, Butaney M, Konety BR. The utility of PET-based imaging for prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 1 de julio de 2019;37(7):1239-49.

14. Wang R, Shen G, Huang M, Tian R. The Diagnostic Role of 18F-Choline, 18F-Fluciclovine and 18F-PSMA PET/CT in the Detection of Prostate Cancer With

Biochemical Recurrence: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 17 de junio de 2021;11:684629.

15. Pozdnyakov A, Kulanthaivelu R, Bauman G, Ortega C, Veit-Haibach P, Metser U. The impact of PSMA PET on the treatment and outcomes of men with biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 19 de abril de 2022;

16. Tan N, Oyoyo U, Bavadian N, Ferguson N, Mukkamala A, Calais J, et al. PSMA-targeted Radiotracers versus 18F Fluciclovine for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* julio de 2020;296(1):44-55.

17. Donati OF, Jung SI, Vargas HA, Gultekin DH, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology.* agosto de 2013;268(2):440-50.

18. Kneebone A, Fraser-Browne C, Delprado W, Duchesne G, Fisher R, Frydenberg M, et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "RAVES" Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de septiembre de 2019;105(1):S37-8.

19. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 31 de octubre de 2020;396(10260):1413-21.

20. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, Jairath NK, Kishan AU, Wallington DG, et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 1 de mayo de 2020;6(5):735-43.

21. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, Suardi N, Mazzone E, Robesti D, et al. Long-term

Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol.* noviembre de 2020;78(5):661-9.

22. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol.* septiembre de 2021;80(3):280-92.

23. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* mayo de 2012;61(5):961-71.

24. van den Bergh RCN, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WKM, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol.* mayo de 2016;69(5):802-20.

i

**CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE
A LA CASTRACIÓN
NO METASTÁSICO**

05

CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN NO METASTÁSICO (NMCRPC)

Dr. José Revilla
Medicina Oncológica

Reconocer que uno de los escenarios más desafiantes en el manejo de Cáncer de Próstata es el encontrarse con patrones de resistencia, la ausencia de metástasis en este escenario es lo que se define como cáncer de próstata resistente a castración no metastásico. (1)

Para entender el abordaje terapéutico y su complejidad es necesario conocer dos conceptos fundamentales: la heterogeneidad y la plasticidad de esta neoplasia.

La heterogeneidad se ve reflejada, del punto de vista celular en los grupos poblacionales que definen la arquitectura de los diferentes compartimientos a lo largo del ducto epitelial y del estroma fibromuscular que lo sostiene, que demuestran que están compuesto por 3 principales grupos celulares; células basales (40%), lumbinales (60%) y neuroendocrinas (menor a 1%), adicional a estas podemos encontrar progenitores neurales, fibroblastos, células de músculo liso y las recientemente descritas células Club y Hillock; cada grupo celular imprime su distintiva biología a la presentación clínica de la neoplasia que originará (2).

Del punto de vista de histológico también es importante reconocer el papel de las zonas prostáticas y su influencia en el resultado clínico, así por ejemplo reconocemos que los pacientes con tumores de la zona transicional (ZT) tienden a tener mejor pronóstico que aquellos con tumores de la zona periférica (3), del punto de vista molecular también estas zonas prostáticas tienen diferente proporción de expresión de genes, como la pérdida del PTEN 18% en ZP y 2% ZT (4), también es importante reconocer que esta diversidad histológica expresada en; los patrones de

aparición histológica de las células de cáncer de próstata, la extensión de la diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del estroma fueron usados para evaluar y graduar la severidad de la enfermedad en un trabajo presentado por un joven patólogo Donald Gleason en 1960, score que es un pilar fundamental para clasificar, comprender y tomar decisiones de manejo médico y quirúrgico en cáncer de próstata (5). Toda esta diversidad molecular, celular e histológica se condensa en el concepto de heterogeneidad en cáncer de próstata.

El segundo concepto importante de conocer desde el punto de vista de biología molecular es que, cáncer de próstata desde sus estadios iniciales tiene ya clones celulares de resistencia a la castración o independencia al control del receptor de andrógeno, estas clones a partir de la presión selectiva del; bloqueo anti androgénico o de fármacos como los modernos antiandrogénicos; van a empezar a seleccionarse lentamente y hacer que este grupo celular logre progresiva predominancia en el cáncer de próstata y pasado el tiempo sea el único grupo celular que conforme el tumor, reprogramando de esta manera el tumor prostático hacia un fenotipo letal de eminentemente resistencia a la castración.

En palabras de Kathleen Kelly del Laboratorio de Patogénesis de cáncer Genitourinario del National Cancer Institute en Bethesda "...esta remarcable plasticidad en la identidad celular.... le permite al cáncer prosperar. (6)

Estos conceptos de heterogeneidad y plasticidad celular fueron combinados por Tanya Dorff durante su presentación en ASCO 2019, donde nos explicó que el cáncer de próstata es un cáncer complejo e "inteligente"

y que tiene una gran capacidad adaptativa, dándonos sustento para el uso de la terapia multi target desde estadios tempranos con el objetivo de asesinar las células neoplásicas, pero asesinarlas de manera muy temprana. Dra. Dorff concluye su discusión remarcando: "Atacar el cáncer de próstata de manera firme y temprana es fundamental para el control del cáncer a largo plazo". (7)

Teniendo claros los conceptos de heterogeneidad, plasticidad celular y enfoque multi target, tenemos que repasar otra variable dentro del cáncer de próstata resistente a castración M0; el tiempo de duplicación del PSA en la progresión de la enfermedad, esta variable surgió a partir de los análisis de los estudios de bifosfonatos en cáncer de próstata y refleja el porcentaje de pacientes que hacen metástasis ósea en el tiempo, donde reconocemos que los pacientes que tienen un tiempo de duplicación del PSA menor de 6 meses tienen un impacto en la aparición de metástasis y un riesgo de mortalidad por cáncer de próstata muy importante.(8)

Es importante también reconocer cómo se define resistencia a la castración, para lo cual el paciente debe tener niveles de castración de testosterona (menor a 50 mg/dl o 0,5 ngs/ml o 1.7nmol/L) y una de las dos siguientes variables; presencia de progresión bioquímica (3 aumentos consecutivos de PSA, con 1 semana de intervalo, con 2 incrementos de más del 50% sobre el nadir, con PSA > 2 ng/ml) o progresión radiológica (la aparición de 2 o más nuevas lesiones en la gammagrafía ósea o crecimiento de una lesión en tejidos blandos usando RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)). (9).

El cáncer de próstata resistente a castración M0 se define encontrándonos ya en un escenario de resistencia a castración por el uso en el estadiaje de imágenes convencionales, como la tomografía y la gammagrafía ósea, la participación de imágenes moleculares en este escenario si bien es cierto nos permite detectar hasta un 90% de metástasis extra pélvica, pero lamentablemente todavía no se ha incorporado como parte de la definición de este escenario y todavía mantenemos la ausencia de metástasis óseas, ganglionar

extra pélvica o visceral en imágenes convencionales como pilar de esta definición. (1)

Otro punto importante en CPRCnm es definir el objetivo principal que se usa en todos los estudios pivotaes, pues obtener un impacto de sobrevida global es muy complicado por la lentitud de la progresión de la enfermedad que requeriría un tiempo de seguimiento bastante prolongado, es así que Cristofer Sweney en el año 2017 publica los resultados del ICECaP donde luego del análisis estadístico se califica que la sobrevida libre metástasis es un subrogado de sobrevida global en M0 y se recomendó que se utilice como objetivo primario a determinar para los estudios pivotaes en estadios de M0. (10)

Es importante también conocer la farmacología de los inhibidores del receptor de andrógeno que aprobados para escenario tenemos 3 miembros de la familia; Enzalutamida, Apalutamida y Darolutamida este grupo de fármacos tiene tres mecanismos de acción; una alta afinidad por el receptor del andrógeno a nivel del citosol, inhiben la translocación nuclear del complejo receptor de andrógeno y evitando la transcripción del ADN. (11).

Cada uno tiene una potencialidad diferente en penetración a la barrera hematoencefálica, tiempo de semivida plasmática y un perfil de inducción de los citocromos p450 de manera diferente. (12)

Revisaremos la presencia de las tres drogas en el orden de aparición. Tenemos el estudio SPARTAN de Apalutamida que fue capitaneado por Eric Small de la universidad California de San Francisco y fue presentado en el ASCO Genitourinario del 2019, este estudio fase 3 doble ciego randomizó pacientes con CPRCnm con ganglios pélvicos menores de 2 cm abajo de la bifurcación de la ílica y un PSADT de 10 meses o menos, como tratamiento de estos pacientes tenían que tener una administración continua de terapia androgénica, y fueron randomizados 2-1 a Apalutamida 240 mg cada día + ADT (terapia de deprivación androgénica) versus placebo + ADT y como objetivo primario se evaluó la sobrevida libre de metástasis, logrando

demostrar un impacto en la sobrevida libre de metástasis alcanzando para el dato publicado en el 2019 un 72% de reducción en la progresión a distancia o muerte con HR de 0,28 con $p < 0.0001$ y una sobrevida libre de metástasis media para Apalutamida de 40.5 meses versus placebo de 16.2 meses con incremento absoluto de 24 meses de esta manera posicionando Apalutamida en el escenario de M0, con una sobrevida global que alcanza un HR de 0.78 con $p = 0.01$ (13).

El segundo estudio que revisaremos es el estudio PROSPER que fue capitaneado por Cora N. Sternberg del Instituto de Medicina de Precisión Weill Cornell de Nueva York cuyo análisis global fue presentado en ASCO de 2020, este estudio fase 3 doble ciego randomizó pacientes con CPRCnm, que tenga un incremento de PSA a pesar de niveles de castración con un PSA basal de 2 ng/ml o más y un PSADT menor de 10 meses, que fueron expuestos en una randomización 2 a 1 Enzalutamida 160mg/día más ADT versus placebo más ADT, el objetivo primario fue sobrevida libre de metástasis, obteniendo un 71% reducción de la progresión a distancia o de muerte con un HR de 0,29 con $p < 0.0001$ y una sobrevida libre metástasis media para enzalutamida de 36.6 meses versus placebo 14.7 meses con incremento absoluto de 22 meses, para el análisis final este estudio alcanzó una sobrevida global media de 67 meses versus 56.3 meses para el grupo de placebo con HR de 0,73 con $p = 0.001$.(14)

El tercer estudio que revisaremos, es el estudio ARAMIS de Darolutamida presentado por Karim Fizazi del Instituto Gustave Roussy, Universidad de Paris-Saclay en Francia, este estudio randomizó de igual manera a hombres con CPRCnm con PSADT \leq de 10 meses y fueron randomizados 2 a 1 a Darolutamida 1200mg + ADT versus placebo + ADT, y el objetivo primario fue sobrevida libre de metástasis obteniendo un 59% de reducción del riesgo de metástasis distancia o muerte obteniendo una sobrevida libre de metástasis para Darolutamida de 40.4 meses versus 18.4 meses para placebo con incremento absoluto de 22 meses en sobrevida libre de metástasis con HR de 0,41 con $p < 0.0001$ el estudio también tuvo impacto en sobrevida global obteniendo un 29% de reducción del riesgo de progresión o muerte con HR de 0,71 y

$p = 0.0452$.(15)

¿CÓMO ELEGIR LA DROGA?

Y acá tenemos que balancear entre beneficio y riesgo. Conocemos que Enzalutamida, Apalutamida y Darolutamida, retardan significativamente la sobrevida libre de metástasis en pacientes con CPRCnm de alto riesgo, es decir la eficacia la tenemos para los tres estudios (PROSPER, SPARTAN, ARAMIS) y todos con respaldo en sobrevida global.

Definitivamente se establece que estas drogas son el estándar de tratamiento para este grupo de pacientes, entonces desde el punto de vista de beneficio no hay diferencias entre estas drogas, la arista a analizar se centra en los efectos adversos y el perfil de toxicidad de cada uno de ellos, recordemos que en toxicidad grado 3; el estudio de Apalutamida reporta 16% para hipertensión arterial, 5% para fracturas, 5% para rash y fatiga menor a 1%; el estudio de Darolutamida reporta un perfil de toxicidad muy diferente, hipertensión arterial 3%, 1% para fracturas y menos de 1% de fatiga y rash, y que el estudio de Enzalutamida reporta, 6% para hipertensión, 4% para fatiga, 2% en caídas. (13,14,15)

Si bien es cierto las tres drogas son eficaces y muy tolerables cada una tiene un perfil de toxicidad un tanto diferente según los estudios pivotaes que se presentan, por lo cual debemos apoyarnos en nuestra decisión de elección también en variables como la polifarmacia del paciente la cual está enlazada directamente con; el potencial de inhibición de CYP450, la edad del paciente que tiene implicancias como por ejemplo una persona de más de 80 años es más frágil y con más riesgo de caídas y fracturas que una persona menor de 60 años; y comorbilidades como hipertensión arterial.

En conclusión, podemos decir que en CPRCnm con tiempo de duplicación de PSA muy rápido, los tres fármacos son eficaces y bien tolerados prolongando considerablemente la sobrevida libre metástasis y la sobrevida global, con eventos adversos típicos de la clase farmacológica a la que pertenecen. Los temas pendientes que tenemos en este escenario son el rol de la imagen molecular, las tripletas, la terapia

multi target y conocer qué plataformas moleculares son necesarias para guiar la toma de decisión del fármaco o intensificar el fármaco en aquellos grupos de pacientes que no han respondido al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rebello R. Prostate cancer. *Nature Review*. 2021. 7:9. Pag 1-27
2. Amin A. Prostate zones and cancer: Lost in transition. *Nature Review Urology*. Vol 19, Febreruary 2022, pag 101
3. Takamatsu K. The pronostic value of zonal origin and extraprostatic extensión of prostate cancer for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig*. Vol 37. 2019. Pag 575
4. Colombo P. Molecular disorders in transitional vs. Peripheral zone prostate adenocarcinoma. *Int. J. Cancer*. Vol 94. 2001. Pag 383-89
5. Gleason D. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of Urology*. Vol 111. 1974 Jan.
6. Kathleen K. 1. Reprogramming to resist: Prostate cancer cells alter identity to resist therapy. *Science*. Vol 355. 2017 Jan. Pag 29-30
7. ASCO 2019: Intensified Up-Front Therapy for Prostate Cancer: The Revolution Continues with ENZAMET. [Internet]. [Consultado 29 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2019-annual-meeting/asco-2019-prostate-cancer/112992-asco-2019-intensified-up-front-therapy-for-prostate-cancer-the-revolution-continues-with-enzamet.html> . 2019.
8. Smith M. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J. Clin Oncol*. Vol 23, 2005 May, pag 2919-25
- 9: Scher H. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*.
11. Amm J. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Critical Review of Enzalutamide. *Clinical Medicine Insights: Oncology* Vol 7. 2013.pag. 235–245
12. Ryan Ch. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. Vol 23. 2020. 23. Pag 207–219
13. Matthew R. Apalutamide Treatment and Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer. *NEJM* Vol 378. 2018 Apr. pag 1408-18
14. Hussain M. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM*. Vol 378. 2018 Jun. pag 2465-74
15. Fizazi K. Darolutamida in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM*. 2019 Febr. Pag 1-11

**CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
HORMONONSENSIBLE**

06

CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE

Dr. Carlos Desposorio
Medicina Oncológica

El manejo del cáncer de próstata metastásico hormonosensible ha evolucionado en los últimos años. La Terapia de Deprivación Androgénica (ADT, de sus siglas en inglés) es la piedra angular en el tratamiento en esta etapa de la enfermedad. Son alternativas la Orquiectomía Bilateral, los Análogos o los Antagonistas de la Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (LHRH).

TERAPIA QUIMIOHORMONAL.

Tres estudios randomizados han evaluado la utilidad de añadir Docetaxel a la ADT en el escenario metastásico hormonosensible. El primero fue el estudio GETUG-AFU 15, publicado en el año 2013, el cual randomizó 385 pacientes a recibir ADT sin o con Docetaxel hasta por 9 ciclos. El estudio no demostró que Docetaxel prolongue la sobrevida, probablemente por la inclusión de más de 50% de pacientes con bajo volumen de enfermedad (1).

Posteriormente, en el año 2015, se publicó el estudio CHAARTED (2), el cual randomizó 790 pacientes a recibir ADT con o sin Docetaxel por 6 ciclos. Este fue el primer estudio que demostró un beneficio significativo de la terapia quimiohormonal (HR=0.72; p=0.0018), alcanzándose una diferencia de 10.4 meses a favor de la combinación con Docetaxel. Adicionalmente con este estudio aprendimos a clasificar a los pacientes según el volumen de la enfermedad. Pacientes con alto volumen de enfermedad, eran aquellos con metástasis visceral o con ≥ 4 metástasis óseas con 1 ó más fuera de la columna y pelvis. En una actualización del estudio, se demostró que en este subgrupo de pacientes con alto volumen de enfermedad, el beneficio de Docetaxel fue más pronunciado (HR=0.63; p<0.001), con una diferencia significativa de 16.8 meses a favor de Docetaxel (51.2 vs 34.4 meses).

Cabe resaltar que no se evidenció beneficio de añadir Docetaxel en los pacientes con bajo volumen de enfermedad (3).

Finalmente, el brazo C del estudio STAMPEDE, el más grande de los 3, incluyó 2962 pacientes M0 y M1, y los aleatorizó a recibir ADT o ADT más 6 ciclos de Docetaxel con o sin Ácido Zoledrónico (4). 61% de los pacientes tenía enfermedad metastásica y en ellos se demostró que la combinación con Docetaxel prolongaba significativamente la Sobrevida Global de los pacientes (HR=0.81; p=0.009), con 16 meses de sobrevida global media a favor del grupo tratado con Docetaxel (59.1 vs 43.1 meses); mostrando un beneficio tanto para los pacientes con alto y bajo volumen de la enfermedad (5).

La combinación de la data de estos tres ensayos clínicos, en el metaanálisis del Dr. Tucci et al, confirmó categóricamente el beneficio de añadir Docetaxel a la ADT (6).

Inhibidores de la Vía del Receptor de Andrógeno

La utilidad de los nuevos Inhibidores de la Vía del Receptor de Andrógeno (ARPI, de sus siglas en inglés) asociado a ADT también ha sido evaluada en el escenario de enfermedad metastásica hormonosensible.

Dos estudios randomizados han demostrado que Acetato de Abiraterona prolonga significativamente la sobrevida de los pacientes en esta etapa de la enfermedad. En primer lugar, el estudio LATITUDE (7), publicado en el año 2017, el cual incluyó 1199 pacientes con cáncer de próstata metastásico de novo, de alto riesgo (≥ 3 metástasis óseas, metástasis visceral o score Gleason ≥ 8), aleatorizó a los pacientes a recibir ADT asociado a Abiraterona o ADT con placebo. La combinación de ADT con Abiraterona, cumplió

con ambos objetivos primarios del estudio, al prolongar significativamente la Sobrevida Libre de Progresión Radiográfica (33 vs 14.8 meses; HR=0.47; $p<0.001$) y la Sobrevida Global (53.3 versus 36.5 meses; HR=0.66; $p<0.0001$). Del mismo modo, Abiraterona prolongó el tiempo a la progresión del PSA, el tiempo a la progresión del dolor y retrasó significativamente la aparición de eventos esqueléticos y la necesidad de una terapia subsecuente (8).

El segundo estudio, el brazo G del estudio STAMPEDE (9), incluyó 1917 pacientes, con una población más heterogénea de pacientes, de las cuales el 52% tenían enfermedad metastásica predominantemente de novo. De igual forma, la adición de Abiraterona + Prednisona a ADT, prolongó significativamente la sobrevida global de los pacientes (HR=0.61).

Enzalutamida también demostró beneficio en dos ensayos clínicos publicados en el año 2019. El estudio ENZAMET incluyó 1125 pacientes, los cuales fueron randomizados a combinar ADT con Enzalutamida versus un antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida, flutamida); permitiéndose además el empleo de hasta 6 ciclos de Docetaxel (10). En este estudio Enzalutamida prolongó significativamente la Sobrevida Global de los pacientes (HR=0.67; $p=0.002$), siendo el beneficio más pronunciado en los pacientes con bajo volumen de enfermedad.

Cabe mencionar que un 65% de pacientes que recibieron Docetaxel, lo hicieron en forma concurrente con Enzalutamida, sin embargo, no se demostró beneficio en este subgrupo de pacientes (11).

El estudio ARCHES incluyó 1150 pacientes y los aleatorizó a ADT más Enzalutamida o placebo. El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión radiográfica, demostrándose que Enzalutamida reducía significativamente el riesgo de progresión o muerte (HR=0.39; $p<0.001$) independientemente del volumen de la enfermedad. De igual modo, Enzalutamida prolongó significativa la sobrevida global de los pacientes, así como el tiempo a la progresión de PSA, el tiempo a una nueva terapia antineoplásica y el tiempo libre de eventos esqueléticos (12).

Finalmente, también en el año 2019, se publicó el estudio TITAN, con 1052 pacientes incluidos, demostrándose igualmente el beneficio de añadir Apalutamida a ADT. En este ensayo clínico, Apalutamida alcanzó ambos objetivos primarios del estudio, al prolongar significativamente la sobrevida libre de progresión radiográfica (HR=0.48; $p<0.001$) y la sobrevida global (HR=0.65; $p<0.0001$). Dicho beneficio se demostró tanto en pacientes con alto y bajo volumen de enfermedad (13).

TRIPLETAS

Mucho más recientemente, se ha evaluado la estrategia de intensificar el tratamiento con tripletas. Si bien en el estudio ENZAMET no se evidenció beneficio en el subgrupo de pacientes tratadas con ADT, Docetaxel y Enzalutamida en forma concurrente; los estudios PEACE-1 y ARASENS han demostrado datos preliminares muy alentadores para esta estrategia.

El estudio PEACE-1, publicado en el año 2022, es un estudio fase 3 con un diseño factorial 2x2, que enroló 1173 pacientes con enfermedad metastásica de novo y los aleatorizó en proporción 1:1:1:1 a recibir terapia estándar (ADT +/- Docetaxel); terapia estándar + Radioterapia; terapia estándar + Abiraterona; o terapia estándar + Radioterapia + Abiraterona. En la población tratada con Docetaxel, el agregar Abiraterona prolongó significativamente la Sobrevida libre de progresión radiográfica (HR=0.5; $p<0.0001$) y la sobrevida global (HR=0.75; $p=0.017$). No obstante, se debe mencionar que en los pacientes tratados con la tripleta, la frecuencia de eventos adversos de grado ≥ 3 fue mayor, particularmente la hipertensión arterial (14).

El estudio ARASENS, cuyo análisis primario ha sido publicado en el año 2022, incluyó 1306 pacientes, de los cuales aproximadamente el 85% tenían enfermedad metastásica de novo. Los pacientes recibieron ADT con 6 ciclos de Docetaxel y fueron randomizados a recibir Darolutamida o placebo. El objetivo primario del estudio fue la sobrevida global, lográndose una reducción significativa en el riesgo de muerte en el grupo tratado con Darolutamida (HR=0.68; $p<0.001$). Se reportó una frecuencia similar de eventos adversos en ambos grupos,

siendo más frecuentes en el periodo de tratamiento concurrente con Docetaxel (15).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gravis G, 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: 149-58.

2. Sweeney CJ, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-46.

3. Kyriakopoulos CE, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1080-7.

4. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-77.

5. Clarke NW, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 2019; 30(12): 1992-2003.

6. Tucci M, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; 69: 563-73.

7. Fizazi K et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 352-60.

8. Fizazi K, 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: 686-700.

9. James ND, et al. Abiraterone for Prostate

Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338-51.

10. Davis ID, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121-31.

11. Davis ID, et al. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol* 2022; 40:17_suppl, LBA5004.

12. Armstrong AJ, 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* 2019; 37: 2974-86.

13. Chi KN, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13-24.

14. Fizazi K, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2x2 factorial design. *Lancet* 2022; 399(10336): 1695-1707.

15. Smith MR, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*; 386 (12): 1132-1142.

**CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN**

07

CANCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Dr. Atilio Romero
Medicina Oncológica

La presencia de los nuevos antiandrógenos de segunda generación utilizados en el escenario de M0 y M1 (escenario sensible a la castración) permite al momento decidir posteriores líneas de tratamiento en base a las características de los pacientes, comorbilidades, criterios de inclusión de los estudios y al perfil de seguridad de cada medicamento.

PACIENTES SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA Y SIN TRATAMIENTO PREVIO CON NUEVOS AGENTES HORMONALES

En este escenario tenemos 3 estudios aleatorizados que por sus criterios de inclusión y presencia de eventos adversos podemos direccionar el tratamiento.

El estudio COU-AA-302 evaluó la abiraterona + prednisona previo al docetaxel en pacientes **asintomático u oligosintomáticos y sin metástasis viscerales**.

El brazo que recibió abiraterona y prednisona presentó tasas superiores de supervivencia libre de progresión (SLP) radiológica (16.5 versus 8.3 meses, HR=0.43, p<0.001) y de supervivencia global (SG) (34.7 versus 30.3 meses, p=0.0033). También hubo superioridad de abiraterona en otros objetivos evaluados, tales como: tiempo para el inicio de la QT (25.2 versus 16.8 meses, p<0.001) y tiempo para la progresión del PSA (11.1 versus 5.6 meses, p<0.001)(1)(2).

La enzalutamida fue evaluada versus placebo en el estudio aleatorizado PREVAIL, **que incluyó pacientes asintomáticos u oligosintomáticos sin exposición previa al docetaxel, incluyendo aquellos con metástasis viscerales** (3). El brazo que recibió enzalutamida presentó reducción del riesgo de

progresión radiológica (SLP radiológica mediana no alcanzada versus 3.9 meses, HR=0.19; p<0.0001), así como aumento en la SG (32.4 versus 30.2 meses; HR=0.71; IC del 95%: 0.60-0.84; p<0.0001). El brazo que recibió enzalutamida también presentó mejora en la calidad de vida y extendió la presencia del primer evento óseo(4).

El uso de docetaxel se evaluó en 2 estudios: En el estudio SWOG 99-16 y el estudio TAX 327. El estudio TAX 327 mostró aumento significativo de la tasa de SG en el brazo del docetaxel cada 3 semanas, en comparación con el brazo de la mitoxantrona tanto en pacientes asintomáticos como sintomáticos (19.2 versus 16.3 meses, HR=0.79; IC del 95%: 0.67-0.93; p=0.004)(5)

PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA PREVIA Y SIN TRATAMIENTO PREVIO CON NUEVOS AGENTES HORMONALES

La actividad de abiraterona post docetaxel fue establecida en el estudio de fase III COU-AA-301. Los pacientes tratados con abiraterona obtuvieron aumento de la SG de 14.8 versus 10.9 meses (HR=0.65; p<0.001). En el análisis pre planificado, el uso de abiraterona mostró beneficio en el tiempo para la progresión del PSA (10.2 versus 6.6 meses, p<0.001), en la SLP radiológica (5.6 versus 3.6 meses, p<0.001)(6)

La enzalutamida fue evaluada en el estudio de fase III AFFIRM, en pacientes tratados con uno o dos regímenes previos de QT (por lo menos uno conteniendo docetaxel). La SG mediana fue de 18.4 versus 13.6 meses (HR=0.63; p<0.001), recomendando la enzalutamida. La superioridad de este medicamento fue demostrada en todos los objetivos secundarios: respuesta al PSA,

tiempo para la progresión del PSA, SLP radiológica, tiempo para el primer evento esquelético y mejora en la calidad de vida.(7)

PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEAS PREDOMINANTES, SINTOMÁTICAS, SIN METÁSTASIS VISCERALES

La eficacia del radio-223 se valuó en el estudio ALSYMPCA, de fase III, incluyo pacientes sintomáticos. El radio-223 aumentó significativamente la SG cuando comparado con el placebo (14.9 versus 11.3 meses, HR=0.70 p<0.001). Es importante recordar que solamente los pacientes sin metástasis visceral y con adenomegalia menor que 3 cm fueron elegibles en el estudio. El beneficio de SG se observó tanto en los pacientes previamente tratados con docetaxel como en aquellos que no lo habían recibido previamente.(8)

PACIENTES CON ALTERACIONES GENÉTICAS EN GENES DE REPARACIÓN DE DNA Y CON TRATAMIENTO PREVIO CON NUEVOS AGENTES HORMONALES

El estudio PROfound es un estudio de fase III que comparó olaparib con nuevos agentes hormonales (enzalutamida o abiraterona) en los pacientes con CPRCm portadores de cambios en los genes de reparación por recombinación homóloga.

La cohorte A incluyó portadores de alteraciones en BRCA1, BRCA2 o ATM. La SLP radiológica en la cohorte A fue significativamente mayor en el brazo del olaparib, con una mediana de 7.39 meses versus 3.55 meses en el brazo de abiraterona / enzalutamida (HR=0.34;p<0.0001).

Los datos de SG siguen siendo inmaduros, pero muestran una tendencia al beneficio de olaparib en la cohorte A (HR=0.64; IC del 95%: 0.43-0.97; p=0.0173)(9).

PACIENTES TRATADOS CON NUEVOS ANTI ANDRÓGENOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y DOCETAXEL.

La secuencia o combinación óptima de

todos estos agentes se desconoce en gran medida. Existe fuerte evidencia que sugiere resistencia cruzada entre abiraterona y enzalutamida.

Para la secuenciación de tratamiento el diseño del estudio CARD se puede tomar en cuenta.

El estudio CARD es un estudio de fase III comparó cabazitaxel con abiraterona o enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) que ya habían recibido docetaxel y progresaron dentro de 12 meses del uso de un nuevo agente hormonal (abiraterona o enzalutamida); esto podría haber sido utilizado antes o después de docetaxel. La SLP radiológica (desenlace primario del estudio) fue superior en el brazo de cabazitaxel, con mediana de 8.0 versus 3.7 meses en el brazo de los agentes hormonales (HR=0.54; p<0.0001). La SG (desenlace secundario) mediana fue de 13.6 meses en el brazo de cabazitaxel versus 11.0 meses en el brazo de agentes hormonales (HR=0.64; p=0.008). La SLP, respuesta de PSA, tasa de RO y tasa de respuesta de dolor Y otros desenlaces secundarios también favorecieron significativamente el cabazitaxel(10) Por lo tanto, después de docetaxel, en la población según el estudio Card, considerar el cabazitaxel en lugar de hormonoterapia.

Otra opción si está disponible, **lutecio 177-PSMA** en pacientes con PET-TC Galio-68 PSMA positivo, por hasta 4 ciclos, cada 6 semanas.(11)(12)

En la práctica diaria, las decisiones de secuenciación se tomarán en función a la disponibilidad del medicamento, extensión - características de la enfermedad, las comorbilidades del paciente, tratamientos previos y las preferencias de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Charles J. Ryan, M.D. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2013 January 10; 368(2): 138-148.

2.- Prof Charles J Ryan, MD. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus

prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. VOLUME 16, ISSUE 2, P152-160, FEBRUARY 01, 2015

3.- Tomasz M. Beer, M.D . Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med. 2014 July 31; 371(5): 424–433.

4.- Yohann Loriot. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015May;16(5):509-21. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70113-0.

5.- Ian F. Tannock, M.D. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12.

6.- Johann S. de Bono. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011 May 26; 364(21).

7.- Howard I. Scher, M.D. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367:1187-1197.

8.- Prof Peter. Hoskin MD. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial .The Lancet Oncology. Volume 15, Issue 12, November 2014, Pages 1397-1406

9.- Johann de Bono. .Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. May 28, 2020. N Engl J Med 2020; 382:2091-2102.

10.- Ronald de Wit, M.D. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381:2506-2518

11.- John Violet. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine June 2020, 61 (6) 857-865.

12.- Kambiz Rahbar.. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. Journal of Nuclear Medicine January 2017, 58 (1) 85-90

ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

08

CONCEPTOS Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

*Dra. Vanessa Bermudez
Medicina Oncológica*

Hoy en día debido al avance en las pruebas de imágenes es más frecuente una entidad conocida como cáncer de próstata oligometastático, considerándose como un estadio previo al cáncer metastático ampliamente diseminado y presentando una evolución más favorable. No existe consenso en cuanto a su definición pero se podría decir que corresponde a aquella enfermedad metastásica susceptible de ser tratada con terapia local considerando el número de lesiones entre 3 y 5, siendo aún controvertido, si se incluye o no, el compromiso a nivel hepático. Se debe subclasificar en sincrónica o metacrónica por el pronóstico. (1)

La oligometastasis se basa actualmente en el número de metástasis determinado por pruebas de imágenes, lo que implica la necesidad de una imagen fiable, ya que la ausencia de sensibilidad suficiente de estas para detectar todas las lesiones podría ser una limitación. El uso de PET/CT del antígeno de membrana específico de la próstata 68Ga (PSMA PET/CT) muestra las tasas más altas de detección de metástasis en relación a otras pruebas de imagen. En comparación con la PET/CT de colina, la PET/CT de PSMA es significativamente más sensible, especialmente para valores bajos de PSA inferiores a 2 ng/ml.

El término oligorecurrencia propuesto en el 2010 por Niibe y cols. (2) engloba la situación en que un paciente presenta hasta 5 metástasis a distancia en 1-2 órganos, pero siempre con el tumor primario controlado, a diferencia de lo que ocurriría en los oligometastáticos sincrónicos.

Por tanto, la enfermedad oligometastásica se puede presentar tanto al inicio (sincrónico) como durante la evolución de la enfermedad

(metacrónico) y planteó el valor de realizar una terapia dirigida a las metástasis, en particular la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) y su impacto en la supervivencia libre de progresión y sobrevida global

Los grupos de pronóstico en cáncer de próstata metastático sensible a la castración se han basado en el número y distribución de metástasis. Hay varios grupos que han evaluado esto como SWOG; MDACC, CHARTED y LATITUDE, independientemente de la definición, los pacientes con enfermedad de alto volumen, tienen peor pronóstico que los de bajo volumen. (3)

El escenario de oligometastasis plantea si la SBRT pospondrá el inicio de la TDA en pacientes con CaP oligometastático. Berkovic y cols. (4) presentaron una serie de 24 pacientes diagnosticados de CaP oligometastático con hasta tres metástasis metacrónicas óseas y/o ganglionares con este mismo objetivo. El diagnóstico se realizó mediante PET. Ninguno de los pacientes fue tratado con TDA previo a la radioterapia. A los dos años de seguimiento, las tasas de control local (CL) fueron del 100%. 11 pacientes recibieron un segundo tratamiento y 3 un tercero, sin objetivarse ningún efecto adverso grado 3, por lo que concluyen que la SBRT es segura y puede retrasar el inicio de la TDA una mediana de 38 meses.

En 2016 se publicó un estudio retrospectivo multicéntrico que evaluó el papel de la SBRT en 119 pacientes con CaP con hasta tres metástasis metacrónicas. La mediana de tiempo desde el tratamiento con SBRT hasta el inicio de la TDA fue de 28 meses. Estos autores afirman que la SBRT es segura (no encontraron toxicidades grado 3) y se asocia con un mayor intervalo libre de progresión. (5)

A pesar de la heterogeneidad de estos estudios, del corto periodo de seguimiento y de su naturaleza retrospectiva, todos ellos concluyen que la SBRT se ha mostrado como una técnica eficaz y segura, con aceptable tasa de CL y que a su vez parece poder retrasar el inicio de TDA en este tipo de pacientes.

El estudio STOMP (Surveillance or Metastasis-directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence) (6), fue el primer ensayo clínico aleatorizado prospectivo fase II que ha evaluado el papel de la terapia dirigida a la metástasis, principalmente SBRT, para prevenir el inicio de la TDA en pacientes con CaP metastásico hormono sensible con hasta tres metástasis detectables. El objetivo primario ha sido evaluar la supervivencia libre de TDA en pacientes sometidos a vigilancia frente a los que recibieron SBRT sobre las lesiones metastásicas. Se objetivó una mediana de supervivencia libre de TDA de 21 meses vs. 13 meses para los brazos de SBRT y observación, respectivamente. Aquellos pacientes en los que se inició TDA debido a progresión local o sintomática se encontraban dentro del brazo de vigilancia. Además, los efectos secundarios reportados fueron leves, de acuerdo con los resultados recogidos por los estudios retrospectivos anteriormente citados, por lo que se consideró una técnica segura y eficaz.

En marzo de 2020 se publicaron los resultados del estudio fase II ORIOLE (7), un estudio prospectivo aleatorizado en el que se randomizaba a 54 pacientes oligometastáticos (metacrónico) con un máximo de 3 localizaciones a recibir observación frente a SBRT sobre las lesiones metastásicas. Los objetivos eran evaluar la progresión bioquímica, clínica, metastásica y el inicio de la TDA. Se demostró que el uso de la SBRT beneficiaba a estos pacientes mejorando la SLP de forma significativa (no alcanzada en el brazo de observación; cociente de riesgo, 0,30; IC del 95%, 0,11-0,81; $p = 0,002$).

Este ensayo inscribió a los participantes con imágenes convencionales menos sensibles y aun así demostró un beneficio positivo para la MDT, lo que sugiere que el estado oligometastático es heterogéneo y que se necesitan mejores biomarcadores para definir a los pacientes que se

benefician más de la MDT. El análisis post hoc de la SLP basado en la extensión de la enfermedad apreciable por PET CT dirigida por PSMA encontró ventajas significativas de supervivencia sin metástasis a distancia y SLP entre los hombres que recibieron la consolidación de todas las enfermedades detectables (menor riesgo de nuevas metástasis a los 6 meses). Estos datos respaldan el uso de imágenes moleculares junto con MDT para pacientes con enfermedad oligometastática. Además, añaden el estudio molecular de cada uno de los casos, identificando mutaciones de alto riesgo como alteraciones en la reparación homóloga del DNA o aberraciones en p53 que serían consideradas de alto riesgo teniendo mayor probabilidad de progresión, lo que subraya la importancia de realizar un diagnóstico molecular para evaluar la agresividad de los tumores. La mayoría de los pacientes con perfil de riesgo alto mutacional presentan recaída dentro de los 2 años siguientes a la SBRT sola, lo cual nos plantea que en estos pacientes es necesario el tratamiento sistémico agregado a la SBRT. (8)

Además del número de metástasis tratadas también hay otros factores que parecen tener un valor pronóstico importante como:

- La localización: existiendo mayor riesgo de recaída clínica en los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos extrapélvicos en comparación con las lesiones en los ganglios linfáticos pélvicos (9), así como en los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos en comparación con los que presentan metástasis óseas, la localización pulmonar tiene mejor supervivencia que la hepática (9).

- El tiempo de aparición de la metástasis: sincrónica vs metacrónica. (10,11)

Aunque no hay un consenso claro sobre el intervalo exacto entre el diagnóstico del tumor primario y la detección de oligometástasis, una definición frecuentemente utilizada de enfermedad metacrónica es un intervalo de más de 6 meses (12). Lépinoy et al. demostraron que un intervalo entre el tumor primario y la oligometástasis de más de 5 años tenía mejor pronóstico que un intervalo menor de 5 años (13).

Otros autores como Ong et al. y Kalinauskaite apoyaron esta teoría, encontrando mayor supervivencia en aquellos pacientes con un tiempo superior hasta el desarrollo de la primera metástasis. (14, 15), que podría relacionarse con una biología tumoral menos agresiva.

Terapias sistémicas: El cáncer de próstata sensible a las hormonas (CPHS) y el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) son entidades diferentes en términos de biología tumoral y pronóstico. Los pacientes con CPRC presentan una SLP inferior en comparación con CPHS (16, 17)

El CL de las metástasis óseas a los 2 años reportado por Triggiani et al. fue del 92,8% y del 90,2% para los CPHS y los CRPC, respectivamente, por lo que se puede concluir que la SBRT fue capaz de lograr una excelente tasa de CL tanto en los pacientes oligometastásico con CRPC como con CPHS (18).

Estos datos apoyan la información recogida en la mayoría de los estudios de esquemas paliativos con RT para las metástasis óseas, que han informado de altas tasas de respuesta (19).

El 78% de las lesiones irradiadas mostraron una respuesta metabólica, que se correlacionó con el intervalo de tiempo entre la SBRT y PET/CT PSMA post-terapéutico (20). La tasa de respuesta metabólica fue del 100% cuando las imágenes de seguimiento se realizaron 5 meses o más después de la radiación. En consecuencia, se recomendó un intervalo de tiempo de al menos 6 meses para la PET/CT PSMA post-terapéutica como evaluación de la respuesta (20).

Otra de las controversias ha sido el papel del tratamiento del tumor primario en el CaP oligometastásico.

El estudio HORRAD (21), es un ensayo clínico fase III, randomizado, multicéntrico, que aleatorizó a 432 pacientes con CPHS a recibir TDA exclusiva, frente a recibir TDA asociado a RT prostática. El objetivo primario del estudio fue evaluar la supervivencia global. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la misma, HR 0.90 (IC95%: 0.70-1.14; p = 0,4), sí que se objetivó cierta tendencia al beneficio del tratamiento del tumor primario con radioterapia en casi todos los subgrupos,

especialmente en aquellos con menos de 5 localizaciones metastásicas.

Posteriormente se publicaron los resultados del estudio STAMPEDE (22), un ensayo clínico fase III controlado aleatorizado con múltiples brazos. El brazo H del ensayo STAMPEDE tenía la misma pregunta que el estudio HORRADS que trataba de ver el beneficio del tratamiento radioterápico del tumor primario en la evolución de estos pacientes en términos también de SG frente al tratamiento estándar que era TDA. A diferencia del HORRADS y previo a la randomización, se estratificó la población en alto y bajo volumen según criterios CHARTED, siendo este el factor que más impacta en los pacientes en el beneficio del tratamiento radioterápico sobre la glándula prostática.

En el análisis de subgrupos preespecificado según la carga tumoral en base a criterios CHARTED, 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.

Finalmente, en 2019 se publican los resultados del metaanálisis STOPCAP (23) que recoge los resultados de estos dos estudios en términos de SG, SLP y SLP-bq (supervivencia libre de progresión bioquímica). La radioterapia del tumor primario aporta gran beneficio sobre la SLP- bq. En cuanto a SG y SLP, aunque hay una tendencia en el global de la población al beneficio de usar radioterapia sobre el tumor primario, la población que realmente muestra beneficio es el subgrupo de bajo volumen.

Por lo tanto, la RT prostática asociada a la TDA se recomienda ofrecer a los pacientes con CPHS oligometastásico no siendo así para aquellos pacientes de alto volumen.

BIBLIOGRAFÍA

1 Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet*

Oncol 2020;21(01):e18–e28

2 Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastasis and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40 (2) : 107- 11

3 APCC2022. Sweeny Treatment intensification strategies in mHSPC Prostate Cancer Consensus Conference 2022.

4 Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11(1):27-32.

5 Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2016; 69(1):9-12.

6 Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(5):446-453.

7 Radwan N, Phillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer* 2017; 17(1):453.

8 Crippa A, De Laere B, Discacciati A, et al. The ProBio trial: molecular biomarkers for advancing personalized treatment decision in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Trials* 2020;21(01):579. Doi: 10.1186/s13063-020-04515-8

9 Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68(2):325-34.

10 Hellman S, Weichselbaum Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(1):8-10 especialmente en aquellos con menos de 5 localizaciones metastásicas.

11 Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14(1):e28-37.

12. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):e18–28.

13. Lépinoy A, Silva YE, Martin E, Bertaut A, Quivrin M, Aubignac L, et al. Salvage extended field or involved field nodal irradiation in 18F-fluorocholine PET/CT oligorecurrent nodal failures from prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;46:40–8.

14. Ong WL, Koh TL, Lim Joon D, Chao M, Farrugia B, Lau E, et al. Prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computed tomography (PSMA-PET/CT)-guided stereotactic ablative body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer: a single-institution experience and review of the published literature. *BJU Int*. 2019;124:19–30.

15. Kalinauskaite G, Senger C, Kluge A, Furth C, Kufeld M, Tinhofer I, et al. 68Ga-PSMA-PET/CT-based radiosurgery and stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate PLoS ONE. 2020;15(10):e0240892.

16. Franzese C, Agostino GD, Navarra P, Franceschini D, Zucali PA, Brina LD, et al. The efficacy of Stereotactic body radiation therapy and the impact of systemic treatments in oligometastatic patients from prostate cancer. *Cancer Med*. 2018;7(July):1–8.

17. Patel PH, Lee C, Alison C, Mansour CT, Nicholas Stereotactic body radiotherapy for bone oligometastatic disease in prostate cancer. *World J Urol*. 2019;37:2615–21.

18. Triggiani L, Alongi F, Buglione M, Detti B, Santoni R, Bruni A, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J*

Cancer. 2017;116(12):1520–5.

19.Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer* 2005;97(11):798–804.

20.Artigas P, Flamen C, Levillain FCH, Diamand ZWR, Gil SAT. Ga-PSMA PET/CT-based metastasis-directed radiotherapy for oligo-metastatic prostate cancer recurrence after radical World J Urol. 2019;37(8):1535–42.

21.Boeve, LMS., 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 *Eur. Urol.* 2019, 75, 410–418.

22.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.

23.Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, van Andel G, Clarke NW, Hulshof MC, James ND, Parker CC, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Verhaegen PC, Tierney JF; STOPCAP M1 Radiotherapy Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Jul;76(1):115-124.

ÚLTIMOS AVANCES RADIOTERAPIA

09

ÚLTIMOS AVANCES EN RADIOTERAPIA PARA CÁNCER DE PRÓSTATA

Dr. Alberto Lachos
Radioterapia

El tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia ha evolucionado desde los años ochenta, con el advenimiento de la tecnología de adquisición de imágenes en tres dimensiones como la tomografía computarizada y el desarrollo de softwares de reconstrucción de imágenes y sistemas de planificación, esto a su vez, propició las mejoras en la fabricación de aceleradores lineales con la adición de colimadores multi-láminas a la salida del haz de radiación, permitiendo modular la radiación administrada, esculpiendo la dosis prescrita lo más cercano al volumen blanco planificado (PTV, por sus siglas en inglés). La cual es conocida como Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT, por sus siglas en inglés).

Sin embargo, la anatomía de la próstata con relación a los órganos circundantes tales como la vejiga y el recto que son órganos huecos y cuyo volumen dependen de su contenido complican la precisión del tratamiento por la toxicidad que genera la administración de dosis que superan su tolerancia y restringen el escalamiento de dosis al tumor prostático, lo que impide mejorar el control local de la enfermedad. Antes de la era 3D, las dosis en cáncer de próstata no superaban los 70 Gy.

En las últimas dos décadas, las dosis administradas superan los 78- 80 Gy [2]. Los estudios indican que, por cada 2 Gy en el escalamiento de dosis por encima de 70 Gy a la próstata, el riesgo de muerte por cáncer de próstata se reduce en 8 %. En los últimos 20 años, la tecnología ha evolucionado de manera vertiginosa, incluso adicionando al acelerador lineal, toma de imágenes tomográficas, resonancia magnética, incluso PET CT y la tecnología robótica, mejorando la precisión en la administración de la radiación al volumen blanco.

El uso de imágenes durante la radioterapia para mejorar la precisión y exactitud de la administración de la dosis se conoce como radioterapia guiada por imágenes (IGRT, por sus siglas en inglés) [1].

Actualmente, el tiempo de tratamiento en una sesión de radioterapia se ha acortado desde 20 a 30 minutos a duraciones menores a los 5 minutos gracias a la radioterapia de arco volumétrico (VMAT, por sus siglas en inglés).

Es una modalidad avanzada de IMRT en la que el acelerador irradia de manera continua mientras gira alrededor del paciente.

La forma del campo y la tasa a la que se entrega la radiación varían de manera continua.

Estas mejoras que acortan el tiempo de una sesión de radioterapia y han permitido que tanto la vejiga como el recto tengan volúmenes reproducibles durante la administración de la dosis de radiación.

Estos avances tecnológicos han hecho posible el uso de dosis mayores de radiación por sesión de tal manera que en los últimos años, la tendencia ha sido reducir el número total de sesiones, reduciendo el tiempo total de tratamiento desde los 2 meses (radioterapia de fraccionamiento convencional) a 4-6 semanas (hipofraccionamiento moderado), incluso a menos de una semana, en cáncer de próstata de bajo riesgo e intermedio favorable (hipofraccionamiento extremo).

Estos hipofraccionamientos ya se utilizan en todos los centros de radioterapia que cuentan con tecnología de avanzada en IMRT e IGRT y se han posicionado como un nuevo estándar de tratamiento con radioterapia para el cáncer de próstata.

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE BAJO RIESGO Y RIESGO INTERMEDIO FAVORABLE

Para pacientes seleccionados, la vigilancia activa puede ser recomendada, sin embargo, la radioterapia (radiación externa o braquiterapia) o la prostatectomía radical pueden ser opciones para los hombres que desean comenzar el tratamiento.

La braquiterapia es una modalidad de tratamiento ampliamente utilizada en el cáncer de próstata y puede ser utilizada en este grupo de pacientes como modalidad única. En ella se usan fuentes radiactivas que se insertan (de manera permanente o temporal) en el interior de la próstata por vía transperineal con control ecográfico endo-rectal.

Existen dos modalidades fundamentales de braquiterapia prostática, braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR-BT) y braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR-BT), presentando diferentes características. [3]

La braquiterapia de alta tasa de dosis con la que contamos en nuestro medio, se ha utilizado para tratar el cáncer de próstata desde la década de los 80s. Gran parte de la justificación era superar el problema de la dosimetría subóptima que se observa con los implantes LDR-BT debido a la pérdida de semillas o al desplazamiento de las mismas dentro de la próstata. Gracias a que la planificación HDR-BT se realiza con los catéteres en el lugar exacto, existe una mayor certeza de que la dosis administrada es la misma que la dosis planificada con una menor variabilidad en la cobertura del volumen de tratamiento y una dosis relativa menor a la uretra, la vejiga y el recto. La dosis de radiación se administra rápidamente en cuestión de minutos, en lugar de lentamente durante semanas o meses como pasa en LDR-BT. La braquiterapia de alta tasa, administra una dosis más alta dentro de la próstata y una dosis más baja a los órganos adyacentes en riesgo que cualquier modalidad de radioterapia externa. [4]

La braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia como tratamiento para el cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y riesgo intermedio favorable, es una

opción terapéutica segura y eficaz a tener en cuenta dado los resultados obtenidos en los últimos estudios publicados. En estos pacientes se ha demostrado una baja morbilidad genitourinaria y toxicidad gastrointestinal, logrando buenos niveles de control bioquímico de la enfermedad. Existe falta de consenso en relación a la dosis a administrar y el fraccionamiento. Sin embargo, la más utilizada en nuestro medio es de 27Gy dividido en dos sesiones con intervalo de una semana. [5] [9]

La radioterapia externa es una opción alternativa a la braquiterapia en este grupo de pacientes esta puede ser en la modalidad de radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT, por sus siglas en inglés), la cual se realiza en fraccionamiento extremo, en 5 días todos los días o 9 días en forma interdiario, existen estudios en curso de realizarlo en 1 sesión (Radiocirugía). También se pueden utilizar los esquemas de hipofraccionamiento moderado y el que cada vez menos se utiliza es el fraccionamiento convencional. Considerando aspectos radiobiológicos, diversos estudios clínicos, muestran que el cáncer de próstata tiene un valor α/β que oscila entre 1.5 y 2, que es incluso menor que el de algunos tejidos normales, esto se traduce en que el cáncer de próstata es más sensible a altas dosis por fracción, que es la base del hipofraccionamiento. [14]

El hipofraccionamiento potencialmente mejora el valor terapéutico de la radioterapia en el cáncer de próstata, con tasas de control óptimas y sin aumentar las tasas de efectos secundarios graves a los tejidos sanos circundantes de respuesta tardía, incluyendo la pared rectal. [15]

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE RIESGO INTERMEDIO DESFAVORABLE Y ALTO RIESGO.

Múltiples estudios (incluyendo aleatorizados) han demostrado el beneficio de la administración de dosis superiores a 70 Gy en el grupo de intermedio desfavorable y alto riesgo. En este sentido, el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center ha publicado recientemente los resultados obtenidos a 8

años en 561 pacientes tratados con dosis superiores a 78 Gy utilizando técnicas de IMRT (RT de intensidad modulada): la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 76% y 72% para el grupo intermedio y alto riesgo respectivamente. Este mismo autor había publicado previamente un aumento de la supervivencia libre de recidiva bioquímica en el grupo de alto riesgo en función de la dosis administrada: 70% para dosis superiores a 81 Gy, 42% para dosis de 75,6 Gy y 21% en pacientes tratados con dosis inferiores a 75,6 Gy. Otros estudios como el publicado por Valicenti, han determinado una disminución de un 29% en la mortalidad por cáncer de próstata en el grupo de pacientes con tumores Gleason 8-10. [6]

Las técnicas de braquiterapia (BQT) permiten administrar dosis elevadas superiores a las conseguidas con RT externa, por lo tanto, mejores resultados, podrían obtenerse realizando una primera fase de tratamiento con RT externa incluyendo próstata y vesículas seminales con irradiación pélvica y sobredosis con Braquiterapia de baja tasa de dosis con implante permanente (I-125 o Pd -103) o de alta tasa con implante temporal con Ir-192. La adición de la deprivación androgénica a la combinación de radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, es practica habitual en los centros de alta especialización. Los resultados obtenidos son satisfactorios, con una supervivencia libre de progresión y supervivencia específica a los 10 años del 87 y 91%, respectivamente. [7] [8] [10]

El estudio multi-institucional fase II RTOG P-0019 diseñado para estimar la toxicidad de este tratamiento combinado determinó una toxicidad aguda grado 3 en 7,6% de los pacientes y toxicidad tardía gastrointestinal y genitourinaria grado 3 en un 3,3%. No se observó toxicidad grado 4 ó 5.

RADIOTERAPIA POST PROSTATECTOMÍA

RADICALS-RT, no encontró diferencias en la recurrencia de la enfermedad a los cinco años entre los hombres que recibieron radioterapia de forma rutinaria poco después de la cirugía y los hombres que recibieron radioterapia más tarde si el cáncer reapareció. El análisis no

encontró evidencia de que la radioterapia adyuvante mejore la supervivencia libre de eventos en comparación con la radioterapia de rescate temprano. Sin embargo, en pacientes con características patológicas de alto riesgo; con puntuación de Gleason mayor o igual 8, márgenes positivos, con invasión de vesículas seminales se asocian a mayor riesgo de muerte solo con prostatectomía radical. Estos hombres pueden requerir RT adyuvante. En estos casos un enfoque multidisciplinario es necesario para determinar mejor qué modo de radioterapia, se recomienda después de prostatectomía radical. [11] [12] [13]

CÁNCER DE PRÓSTATA OLIGOMETASTÁSICO

La definición actual de la enfermedad oligometastásica se basa en el número de metástasis, generalmente hasta cinco. Se supone que esta entidad es un estadio intermedio entre la enfermedad localizada y la ampliamente diseminada, en la que las células malignas en este estado tienen una capacidad metastásica limitada, acompañada de un comportamiento menos agresivo (4). Esta teoría fue desarrollada por primera vez por Hellman y Weichselbaum. Lo que pone de manifiesto la importancia de una imagen fiable, ya que la ausencia de sensibilidad suficiente de estas para detectar todas las lesiones podría ser una limitación a la hora de diagnosticar esta entidad oligometastásica. El uso del PET/TC del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA PET/TC) muestra las tasas más altas de detección de metástasis en relación a otras pruebas de imagen. la PET/TC de PSMA es significativamente más sensible, especialmente para valores bajos de PSA inferiores a 2 ng/ml.

El estudio STOMP, fue el primer ensayo clínico aleatorizado prospectivo fase II que ha evaluado el papel de la terapia dirigida a la metástasis, principalmente SBRT, el objetivo primario ha sido evaluar la supervivencia libre de tratamiento con deprivación androgénica (TDA), en paciente sometidos a vigilancia frente a los que recibieron SBRT sobre las lesiones metastásicas. Se objetivó una mediana de supervivencia libre de TDA de 21 meses vs. 13 meses para los brazos de SBRT y observación, respectivamente. [16]

En marzo de 2020 se publicaron los resultados del estudio fase II ORIOLE, un estudio prospectivo aleatorizado en el que se randomizó a 54 pacientes oligometastásicos con un máximo de 3 localizaciones a observación frente a SBRT sobre las lesiones metastásicas. Se demostró que el uso de la SBRT beneficiaba a estos pacientes mejorando la SLP de forma significativa. [17]

EL ROL DEL TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA OLIGOMETASTÁSICO.

El estudio HORRAD, es un ensayo clínico fase III, randomizado, multicéntrico, que aleatorizó a 432 pacientes con cáncer de próstata hormono sensible (CaPHS) a recibir terapia de deprivación androgénica (TDA) exclusiva, frente a recibir TDA asociado a RT prostática. Se encontró, beneficio del tratamiento del tumor primario con radioterapia en aquellos con menos de 5 localizaciones metastásicas.

Posteriormente se publicaron los resultados del estudio STAMPEDE, un ensayo clínico fase III controlado aleatorizado con múltiples brazos. El brazo H del ensayo STAMPEDE tenía la misma pregunta que el estudio HORRADS que trataba de ver el beneficio del tratamiento radioterápico del tumor primario, se estratificó la población en alto y bajo volumen según criterios CHAARTED, siendo este el factor que más impacta en los pacientes en el beneficio del tratamiento radioterápico sobre la glándula prostática. Se observó un beneficio en supervivencia global en el subgrupo de bajo volumen, siendo la supervivencia global a 3 años del 81% con radioterapia frente al 73% con TDA exclusiva. [18]

BIBLIOGRAFÍA

1. Keall P. 4 Dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14: 81-90.

2. America; 2000:33–52. Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, Small DS, Mitra N, Bekelman JE.

Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2015 Oct;1(7):897-906. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2316. PMID: 26181727.

3. AMERICAN BRACHYTHERAPY SOCIETY, Brachytherapy Guidelines and Consensus Statements(2012), <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm>.

4. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2005;173(5):1562-1566.

5. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate Cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):672-678.

6. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol.* 2011;60(6): 1133-1139.

7. Khor R, Duchesne G, Tai K-H, et al. Direct 2-arm comparison shows benefit of high-dose-rate brachytherapy boost vs external beam radiation therapy alone for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:679–85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.006 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954770>.

8. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):275-285.

9. Hathout L, Mahmoud O, Wang Y, et al. A phase 2 randomized pilot study comparing high-dose-rate brachytherapy and low-dose-rate brachytherapy as monotherapy in localized prostate cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2019;4(4):631-640.

10. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(1):81-90.
11. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al: Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG08.03/ANZUP RAVES): A randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 21:1331-1340, 2020.
12. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al: Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: A prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 396:1422-1431, 2020.
13. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al: Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): A randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 396:1413-1421, 2020.
14. Bhattasali O, et al. Patient-reported outcomes following stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9(1):52. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-52>.
15. King CR, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):217-21. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.030>.
16. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. Piet Ost, Dries Reynders, Karel Decaestecker, Valerie Fonteyne, Nicolaas Lumen, Aurélie De Bruycker, Bieke Lambert, Louke Delrue, Renée Bultijnck, Els Goetghebeur, Geert Villeirs, Kathia De Man, Filip Ameye, Ignace Billiet, Steven Joniau, Friedl Vanhaverbeke, and Gert de Meerleer *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:6_suppl, 10-10.
17. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650-659. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147.
18. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Anderson J, Popert RJ, Sanders K, Morgan RC, Stansfeld J, Dwyer J, Masters J, Parmar MK. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a multi-arm, multistage randomized controlled trial. *BJU Int*. 2009 10.1111/j.1464-410X.2008.08034.x. Epub 2008 Oct 8.

**ROL DE LA RESONANCI
MAGNÉTICA**

10

ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Dr. Raymundo Sernaque
Radioncología

RM de próstata se ha convertido en un examen cada vez más frecuente en la práctica radiológica diaria, frecuentemente se adquiere como resonancia de próstata multiparamétrica o biparamétrica, el estudio debe realizarse en equipos de alto campo (1.5 o 3.0 Tesla), siendo sus diferencias mínimas.

Las secuencias en resonancia magnética multiparamétrica son T2, Difusión y contraste dinámico (DCE), en los estudios de RM de próstata biparamétrica solo se utiliza secuencia T2 y Difusión.

El contraste dinámico mejora la caracterización de las lesiones en la evolución PIRADS 2.1, sin embargo, puede obviarse si la lesión es francamente tumoral o cuando el paciente tiene contraindicado el uso de contraste gadolinio (insuficiencia renal, creatinina elevada).

INDICACIONES:

Detección y localización del cáncer de próstata clínicamente significativo en paciente con biopsia negativa o sin biopsia previa, estadificación del cáncer de próstata locorregional, vigilancia activa, detección de recurrencia locorregional en pacientes con prostatectomía.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE:

Ayunas de por lo menos 4 horas, de preferencia la resonancia magnética debe realizarse previa a una biopsia para evitar los falsos positivos.

IMÁGENES:

El estudio inicia con secuencias ponderadas en T2 de alta resolución y cortes finos en 3 planos, esta secuencia permite

evaluar la anatomía de la glándula prostática y de las estructuras adyacentes con alta resolución, detectando la lesión neoformativa como una imagen de baja señal hipointensa de bordes mal definidos, la zona periférica de la glándula se comporta de alta señal en esta secuencia por lo que el contraste con la lesión neoformativa, permite detectar el cáncer fácilmente.

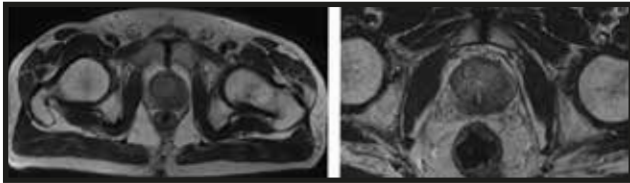
La secuencia de Difusión permite valorar la celularidad de las lesiones, se debe evaluar con el factor b 1400, el resonador automáticamente elabora el mapa ADC (coeficiente difusión aparente), las lesiones neoformativas suelen ser hiperintensas en Difusión e hipointensas en el mapa ADC.

Contraste dinámico (DCE), es una secuencia ponderada en T1 con saturación grasa sin y con contraste en diferentes minutos, la mayoría de las lesiones neoformativas realzan en fases iniciales del contraste.

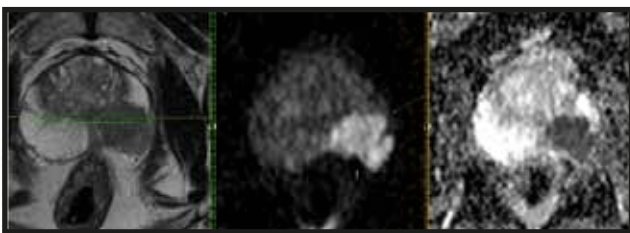
Secuencia STIR, esta secuencia es opcional y permite evaluar de manera panorámica la médula ósea, altamente sensible para detectar lesiones secundarias y evaluar de manera panorámica los ganglios en las cadenas ilíacas.

La evolución rutinaria se analiza la lesión en secuencias ponderadas en T2 y se contrasta con las secuencias de difusión si éstas restringen intensa moderadamente con bajo valores de ADC en la probabilidad de neoplasia es alta, si la evolución es equivocada en la zona periférica central y transicional se evaluar el hallazgo mediante las secuencias dinámica con contraste, la valoración de las lesiones es mediante los criterios PI-RADS 2.1, publicado por un grupo internacional representativo que involucra al Colegio Americano de Radiología (ACR), la Sociedad Europea de Radiología

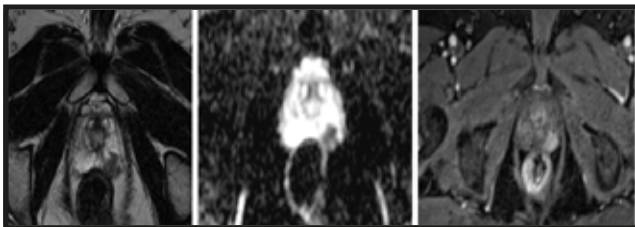
Urogenital (ESUR) y la Fundación AdMeTech; siendo PI-RADS 1 y 2 normal y hallazgos benignos respectivamente, PI-RADS 3 hallazgos equívocos que convendría seguimiento estrecho según correlación clínica con PSA, PI-RADS 4 y 5 de moderada y alta sospecha de malignidad respectivamente, la diferencia entre ambas es el tamaño de la lesión siendo el punto de corte 1.4 cm.



Secuencia ponderada en T2 de pelvis (izquierda) y secuencia ponderada en T2 de alta resolución para próstata



Secuencia ponderada en T2 de alta resolución, Difusión y mapa ADC (coeficiente difusión aparente), se observa la típica imagen compatible con lesión neoplásica de baja señal en T2 con intensa restricción a la difusión y bajos valores o hipointenso en ADC.



Se observa en el lóbulo izquierdo zona periférica lesión hipointensa de bordes mal definidos con bajo valores o hipointenso en mapa ADC y realce precoz en evolución con contraste dinámico hallazgos configuran alta sospecha de malignidad PI-RADS 5 (mide más de 1.4 cm).

La zona central y transicional es heterogénea en secuencias ponderadas en T2 por lo que es más difícil detectar lesiones neoplásicas siendo la secuencia Difusión con el mapa ADC, la más sensible.

El rendimiento global e insensibilidad y especificidad de resonancia magnética de próstata es del 85%. la resonancia de próstata multiparamétrica reduce la necesidad de biopsia en aprox. el 30%.

Resonancia magnética multiparamétrica para detección de cáncer tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 73%, recordar que resonancia magnética detecta predominantemente cáncer clínicamente significativo (Gleason ≥ 7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Diffusion Weighted Imaging in Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis: Current Efficiency as a Standalone Sequence for an Unenhanced MRI Experience - a Pilot Study Nechifor-Boilă IA1,2, Borda Angela3, Loghin Andrada3*, Nechifor-Boilă Adela3, Chibelea C21 Department of Anatomy, Târgu-Mureș University of Medicine and Pharmacy, Târgu-Mureș, Romania2 Department of Urology, Târgu-Mureș University of Medicine and Pharmacy, Romania3 Department of Histology, Târgu-Mureș University of Medicine and Pharmacy, Romania.
2. Yao S, Jiang H, Song B. Radiomics in prostate cancer: basic concepts and current state-of-the-art. Chin J Acad Radiol. 2020;2(3-4):47-55.

IMÁGENES EN CÁNCER DE PRÓSTATA: ROL DEL PSMA PET/CT



IMÁGENES EN CÁNCER DE PRÓSTATA: ROL DEL PSMA PET-TC

Dr. Patrick Pilkington
Medicina Nuclear

El antígeno prostático específico de membrana (PSMA) es una proteína de membrana extracelular que se encuentra sobre expresada en más del 90% de las células del cáncer de próstata.

Esta característica lo convierte en una diana muy atractiva para el diagnóstico no invasivo y tratamiento del cáncer de próstata dada su alta especificidad en este escenario..

Para el diagnóstico no invasivo del cáncer de próstata, este antígeno ha sido marcado con isótopos emisores de positrones, principalmente 68Ga- y 18F-, obteniendo distintos radiotrazadores para ser usados en los equipos PET-TC (PSMA PET-TC).

Aunque la mayoría de estudios publicados son con el uso de 68Ga-PSMA, 18F-PSMA y 18F-DCFPyL, en la actualidad no existe evidencia concluyente comparando estos radiotrazadores, por lo que aún no se puede recomendar el uso de uno por encima de los otros.

El PSMA PET-TC es una modalidad de imagen de nueva generación que ha impactado de forma muy positiva en el manejo de los pacientes con cáncer de próstata, tanto así que ya está incluido su uso en las guías de práctica clínica..

Además, dado que existen varios escenarios donde su uso es potencialmente beneficioso, pero donde aún estamos a la espera de los resultados de ensayos clínicos que lo confirmen, existen publicadas recomendaciones basadas en la opinión de expertos.

Indicaciones para el uso del PSMA PET-TC basadas en guías de práctica clínica

1. En la estadificación inicial:

La evidencia disponible demuestra que el PSMA PET-TC es más sensible en la detección de adenopatías y metástasis óseas que las técnicas de imagen comúnmente utilizadas. Para la afectación ganglionar "N" el PSMA PET-TC es superior en comparación con la RM abdomino-pélvica, CT abdomino-pélvico con contraste intravenoso o PET-TC con colina.¹³⁻¹⁹ En la detección de metástasis "M" en partes blandas (sobre todo ósea), el PSMA PET-TC es superior a la gammagrafía ósea y a la TC.²⁰ Esto se debe a la mayor sensibilidad y especificidad de esta técnica en la detección de micrometástasis, a pesar de que algunas lesiones por debajo de la resolución del PET (~5mm) pueden no ser detectadas,²⁰ no obstante, esta detección podría mejorar con el uso de equipos PET-TC digitales. Además, según la evidencia obtenida por el ensayo clínico randomizado multicéntrico proPSMA, reemplazar la gammagrafía ósea y la TC abdomino-pélvica por el PSMA PET-TC puede ser considerado en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo en la estadificación inicial.

Basados en esta evidencia, las guías de práctica clínica para el cáncer de próstata recomiendan el uso del PSMA PET-TC en la estadificación inicial del cáncer de próstata de alto riesgo y riesgo intermedio desfavorable¹⁰, reemplazando a las técnicas de imagen comúnmente utilizadas para detectar enfermedad ganglionar y en partes blandas (sobre todo ósea).

Es importante tener en cuenta que aún no están disponibles los resultados de estudios prospectivos que demuestren beneficios en la supervivencia cuando se usa el PSMA PET-TC para la toma de decisiones terapéuticas. En este sentido, el pronóstico y el manejo ideal de los pacientes diagnosticados como metastásicos por esta modalidad de imagen más sensible no se conoce aún. Por esta razón, no está claro si los pacientes con metástasis detectadas únicamente con PSMA PET-TC deberían de ser manejados con terapias sistémicas. Pronto tendremos disponibles los resultados de ensayos clínicos randomizados controlados que evalúen el manejo y desenlace de pacientes con y sin metástasis detectadas por PSMA PET-TC, para poder guiar mejor la toma de decisión terapéutica en estos pacientes.

INDICACIÓN:

El PSMA PET-TC está indicado en la estadiación inicial de paciente con Ca de próstata de alto riesgo y riesgo intermedio desfavorable, reemplazando a las técnicas de imagen comúnmente utilizadas para la valoración del estadio N y M.

2. En pacientes con PSA persistentemente elevado tras una prostatectomía radical y en la recurrencia bioquímica:

En los pacientes que continúan teniendo un PSA elevado tras una prostatectomía radical o en el escenario de la recurrencia bioquímica, los estudios de imagen deben ser capaces de detectar tanto la enfermedad local como las metástasis a distancia. Sin embargo, la sensibilidad de esta detección va a depender de los niveles del PSA.

Tras una prostatectomía radical, el PSMA PET-TC ha demostrado ser la modalidad de imagen con mayor sensibilidad para niveles bajos de PSA y puede ayudar a diferenciar entre pacientes con persistencia de enfermedad o recurrencia confinada al lecho prostático de aquellos con metástasis a distancia, lo que podría impactar en la planificación y el uso de la radioterapia de rescate post-prostatectomía radical.

En los pacientes tratados únicamente con radioterapia, la RM ha mostrado excelentes resultados en la detección de recurrencia local y como guía de biopsia prostática. No obstante, dada la significativa morbilidad del tratamiento de rescate local, es importante descartar la presencia de metástasis a distancia, con el fin de tener una mejor selección de aquellos pacientes que verdaderamente se van a beneficiar de este tratamiento. En este escenario, el PSMA PET-TC es la técnica indicada por su mayor sensibilidad.

La mayor sensibilidad del PSMA PET-TC en estos escenarios se ve incrementada cuando el tiempo de duplicación del PSA es más corto y en aquellos pacientes con un Gleason más elevado al diagnóstico.

2.1. En pacientes con un PSA persistentemente elevado tras una prostatectomía radical:

Estudios de imagen convencionales como la gammagrafía ósea y RM tienen una baja tasa de detección en pacientes con PSA < 2ng/ml. Por otro lado, en este escenario, el PSMA PET-TC ha demostrado ser capaz de detectar enfermedad residual con valores de PSA muy inferiores, con tasas de positividad del:

- 33% para PSA < 0,19 ng/ml;
- 46% para PSA entre 0.2 - 0.49 ng/ml;
- 57% para PSA entre 0.5 - 0.99 ng/ml;
- 82% para PSA entre 1.0 - 1.99 ng/ml;
- 97% para PSA > 2 ng/ml.

Basados en estos rangos de PSA post-prostatectomía, en un estudio multicéntrico retrospectivo incluyendo 191 pacientes, el ⁶⁸Ga-PSMA PET-TC localizó enfermedad persistente en más de 2/3 de los pacientes de alto riesgo con PSA persistentemente elevado tras una prostatectomía radical. Los ganglios obturadores y pre-sacros/mesorectales fueron identificados como de alto riesgo para enfermedad residual.

Otro estudio retrospectivo incluyó a 150 pacientes con PSA persistentemente elevado tras prostatectomía radical asistida por robot que fueron re-estadiados con Ga-PSMA y

F-DCFPyL. Los autores encontraron que ante la persistencia de un PSA elevado la mayoría de pacientes presentaron ganglios pélvicos metastásicos o metástasis a distancia, lo que avala el uso del PSMA PET-TC como guía para planificar las estrategias de tratamiento de rescate.

INDICACIÓN:

Realizar un PSMA PET-TC a los pacientes con un PSA persistentemente elevado tras una prostatectomía radical, si los resultados van a influir en la toma de decisiones terapéuticas.

2.2. En la recurrencia bioquímica:

El PSMA PET-TC ha demostrado un gran potencial en pacientes con recurrencia bioquímica tras una prostatectomía radical o tras la radioterapia, a pesar de que la mayoría de estudios están limitados por su diseño retrospectivo. Recientemente se actualizó la tasa de positividad del PSMA PET-TC en el escenario de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical en grandes series de pacientes, obteniendo una positividad del:

- 33% (IC: 16%-51%) para PSA <0.2ng/ml;
- 45% (IC: 39%-52%) para PSA entre 0.2-0.49 ng/ml;
- 59% (IC: 50%-68%) para PSA entre 0.5-0.99 ng/ml;
- 75% (IC: 66%-84%) para PSA entre 1.0-1.99 ng/ml;
- 95% (IC: 92%-97%) para PSA >2.0ng/ml.

Se obtuvo una alta sensibilidad (75%) y especificidad (99%) en un análisis por lesiones. En un ensayo clínico prospectivo multicéntrico que incluyó 635 pacientes con recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical (41%), radioterapia (27%) o ambos (32%), el VPP para el 68Ga-PSMA PET-TC fue del 84% (IC 95%: 75%-90%) con validación histopatológica. La tasa de detección aumentó significativamente con valores mayores de PSA.

En el ensayo clínico OSPREY (fase II/III, abierto, prospectivo, multicéntrico) se evaluó el rendimiento diagnóstico del 18F-DCFPyL en pacientes con presunta evidencia de

recurrencia o metástasis de cáncer de próstata en imágenes convencionales. La mediana de la sensibilidad y VPP para el PSMA PET-TC fueron de 95.8% (IC 95%: 87.8-99%) y 81.9% (IC 95%: 73.7-90.2%) respectivamente.

El PSMA PET-TC es significativamente más sensible que el PET-TC con colina, especialmente para niveles de PSA < 1ng/ml.

INDICACIONES:

•Recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical: o Realizar un PSMA PET-TC si el PSA es > 0.2 ng/ml y si los resultados van a influir sobre la subsecuente decisión de tratamiento.

•Recurrencia bioquímica tras radioterapia: o Realizar un PSMA PET-TC para descartar enfermedad fuera del lecho prostático con el fin de seleccionar mejor a los pacientes aptos para recibir un tratamiento de rescate con fines curativos y/o planificar el tratamiento.

INDICACIONES DEL PSMA PET-TC POR CONSENSO DE EXPERTOS (FUERA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA)

Además de las indicaciones para el uso del PSMA PET-TC recomendadas por las guías de práctica clínica previamente descritas, la EAU en colaboración con la EANM (Asociación Europea de Medicina Nuclear) han desarrollado documentos con recomendaciones basadas en la opinión de expertos en esta materia sobre el uso del PSMA (para imagen y tratamiento) en distintos escenarios clínicos.^{8,11,12} El fin de esto ha sido desarrollar unas guías interinas sobre el uso del PSMA para el diagnóstico y tratamiento, hasta que se obtenga mayor evidencia científica al respecto. A continuación resumimos estos consensos de expertos para el uso del PSMA PET-TC:

1.- El PSMA PET-TC se debería de realizar para la estadificación inicial de cualquier paciente con cáncer de próstata de alto riesgo.

2.- El PSMA PET-TC debería de ser considerado en la estadificación de los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable.

3.- El PSMA PET-TC se debería de realizar en la mayoría de pacientes con recurrencia bioquímica.

4.- Demostrar con imágenes la expresión de PSMA en el tumor es obligatorio para que los pacientes puedan ser tratado con 177Lu-PSMA.

5.- El PSMA PET-TC se debería de realizar a cualquier candidato a tratamiento con 177Lu-PSMA.37

6.- El PSMA PET-TC se debería de realizar para la evaluación de respuesta al tratamiento con 177Lu-PSMA.

7.- Todos los trazadores PSMA son equivalentes si el PET se realiza para la selección de candidatos para tratamiento con 177Lu-PSMA.

8.- Trazadores PSMA marcados con 18F y 68Ga son preferibles para el PET.

9.- El PSMA PET-TC se debe de realizar e informar de acuerdo a guías de procedimiento.

10.- El PSMA PET-RM es equivalente al PSMA PET-TC y por lo tanto su uso es aceptable en la mayoría de casos.

11.- Se recomienda el uso de un TC diagnóstico con contraste intravenoso como parte del PSMA PET-TC, si no se ha realizado con anterioridad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, et al. La PET/TC con 68Ga-PSMA en el cáncer de próstata. *Rev Esp Med Imagen Mol.* Mar- Apr 2018;37(2):130-8.

2. Han S, Woo S, Kim YJ, et al. Impact of 68 Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018 Aug;74(2):179- 90.

3. Maurer, T., et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol,* .

2016. 13:226.

4. Dias, A.H., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. *Clin Nucl Med,* 2017. 42: e175.

5. Froehner, M., et al. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. *Case Rep Urol,* 2017. 2017: 1654231.

6. Jochumsen, M.R., et al. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. *Clin Nucl Med,* 2018. 43: 38.

7. Werner, R.A., et al. (18)F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics,* 2020. 10: 1.

8. Stefano Fanti, Alberto Briganti, Louise Emmett, et al. EAU-EANM Consensus Statements on the Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Prostate Cancer and with Respect to [177 Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy. *Eur Urol Oncol.* 2022 Jun 10;S2588-9311(22)00086-4.

9. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU-EANMESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2022.

10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Version 4.2022. May 10, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf#Page=9

11. Gillessen S, Armstrong A, Attard G, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2021. *Eur Urol.* 2022 Jul;82(1):115-141.

12. Vogl UM, Beer TM, Davis ID, et al. Lack of consensus identifies important areas for future clinical research: Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2019 findings. *Eur J Cancer* 2022;160:24–60.
13. van Kalmthout, L.W.M., et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Primary Staging of Patients with Prostate Cancer. *J Urol*, 2020. 203: 537.
14. Jansen, B.H.E., et al. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 48: 509.
15. Pienta, K.J., et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPNEY). *J Urol*, 2021. 206: 52.
16. Perera, M., et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2020. 77: 403.
17. Uprimny, C., et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 44: 941.
18. Wu, H., et al. Diagnostic Performance of (6)(8)Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*, 2020. 38: 208.
19. Tulsyan, S., et al. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer. *Nuc*
20. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243-262.
21. Hofman, M.S., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 2020. 395: 1208.
22. Cornford, P., et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? *Eur Urol*, 2020. 78: e125.
23. Hicks, R.J., et al. Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. *J Nucl Med*, 2017. 58: 1969.
24. Hofman, M.S., et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int*, 2018. 122: 783.
25. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:397–403.
26. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 926.
27. Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on

treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 11.

28. Ceci, F., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 31.

29. Rauscher, I., et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)-Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 73: 656.

30. Wondergem, M., et al. Early lesion detection with (18)F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 1911.

31. Mena, E., et al. Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 4.

32. Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study. *J Urol*, 2019. 202: 1174.

33. Meijer, D., et al. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. *J Nucl Med*, 2021. 62: 961.

34. Fendler, W.P., et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 856.

35. Morigi, J.J., et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*, 2015. 56:

1185

36. Afshar-Oromieh, A., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 11.

37. Herrmann K, Kraus BJ, Hadaschik B, et al. Nuclear medicine theranostics comes of age. *Lancet Oncol* 2021;22:1497–8.

**MECANISMO DE RESISTENCIA A
ANTIANDRÓGENOS DE SEGUNDA**

12

MECANISMO DE RESISTENCIA A ANTIANDRÓGENOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

*Dra. Silvia Neciosup
Medicina Oncológica*

El cáncer de próstata es uno de los mayores problemas de salud en la población masculina, siendo la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial en el sexo masculino (1). Anivel mundias de acuerdo a los datos publicados en GLOBOCAN 2020, se estimó una incidencia mundial de 30.7 y una mortalidad de 7.7. Sin embargo, la incidencia se encuentra en disminución debido a las estrategias de prevencion y la detección temprana (2)

Las modalidades de tratamiento para enfermedad localizada consistente en vigilaancia activa, prostatectomía, o radioterapia. La terapia sistémica con Deprivación androgénica (TDA) tiene un rol fundamental en enfermedad localizada, localmente avanzada y metastasica (3), sin embargo un grupo de pacientes tratados con ADT desarrollaran cáncer de prostata resistente a la castración (CPRC) por diferentes mecanismos de resistencia (4)

Los mecanismos de resistencia incluyen alteraciones del receptor de andrógeno (RA) como, amplificaciones, mutaciones, expresiones de variantes splice independientes del ligando, porducción anómala de andrógenos intratumoralres, y por otro lado alteraciones bioquímicas, mecanismos biologicos y genéticos (5)

Estos mecanismos de resistencias han permitido determinar los mecanismos de acción de los diferentes tratamientos que bloquean estas vías de resistencias; entre ellos tenemos el acetato de abiraterona, la enzalutamida, la apalutamida y la darolutamida, [6]. Los antiandrógenos de segunda generación están aprobados para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico y el CPRC

metastásico (abiraterona y enzalutamida) [7,8]. El 20-40 % de los pacientes con CPRC no responden a abiraterona y enzalutamida [9,10] siendo las de resistencia secundaria aún más altas. Se han identificado muchos mecanismos para explicar la resistencia adquirida y de novo a estos agentes.[11] .

ABIRATERONA

Es una molécula vía oral, inhibidor irreversible de los productos de la citocromo P450 familia del gen 17 (CYP17); bloquea las íntesis de la androgenos tumorales a nivel testicular como en las gralndulas adrenales

Los niveles de andrógenos suprarrenales no se ven afectados por la TDA. La dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEA-S) se convierten en dihidrotestosterona (DHT) a través de una vía de puerta posterior [12].

Las moléculas se convierten en androstenediona (AD) a nivel prostático o en la glándula suprarrenal mediante la 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3βHSD), codificada por HSD3B. Existen dos isoformas, 3βHSD1 en la próstata y tejidos periféricos, y 3 βHSD2 en la glándula suprarrenal. La conversión de AD a DHT, en ausencia de ADT, requiere a la testosterona como intermediario, a 17βHSD3, AKR1C3 y al esteroide-5 α-reductasa. Sin embargo, en presencia de ADT, esta secuencia puede revertirse, dando lugar a 5α-AD (5α-androstenediona) que actúa como un agente intermediario, sin requerrir como sustrato a la testosterona. Se ha demostrado que esta vía alternativa, conocida como vía "5α-diona", es una de cla vías más importantes del CRPC. Por lo que las células CRPC sin tratamiento previo con abiraterona utilizan la vía de la 5α-diona para producir DHT

intratumoral, pero aún dependen de los andrógenos suprarrenales. La inhibición irreversible de este mecanismo por el acetato de abiraterona disminuye significativamente de los niveles de andrógenos intratumorales al impedir la producción de andrógenos suprarrenales. Sin embargo, a pesar de su eficacia su efecto es incompleto. (13)

Se ha descrito diversos mecanismos de resistencia que modulan al RA en sus diferentes variantes y mecanismos que incrementan la inhibición de la apoptosis. Tabla 1.

Tabla 1. Mecanismos de Resistencia de Abiraterona

Mecanismos de Resistencia de Abiraterona	
Activación de la vía “5 α -dione”	Chang et al. (10)
Sobre expresión de CYP17A1	Mostaghel et al. (11)
Receptor andrógeno variante 7 <i>splice</i> (actividad constitutiva)	Antonarakis et al. (16)
Incremento de la señal de ErbB2	Gao et al. (14)
Alteraciones genómicas (TP53-BRCA2-ATM-AR)	Gao et al. (14)

ENZALUTAMIDA

Enzalutamida es un inhibidor de la señalización del receptor de andrógeno sin actividad agonista. Suprime la translocación nuclear de los receptores de andrógenos activos para evitar el reclutamiento de elementos de respuesta a los andrógenos. Esto conduce a la apoptosis celular y a la inhibición de la proliferación de células del CRPC. A pesar de su eficacia, todos los pacientes tratados con enzalutamida tuvieron progresión de enfermedad. (15)

Esto podría estar relacionado con diferentes mecanismos, como la reactivación del receptor de andrógenos, mutaciones somáticas, como la amplificación, entre otros señalados en la tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos de Resistencia de Enzalutamida

Mecanismos de Resistencia de Enzalutamida	
Persistencia de la activación de receptor de Andrógeno (RA)	Yuan et al. [17]
Variantes <i>splice</i> de RA	Antonarakis et al. [16], Zhao et al. [18]
Mutaciones del RA	Snow et al. [19]
Incremento de la regulación de glucocorticoides	Arora et al. [20]
Activación de la vía Wnt	Zhang et al. [21]
Modificaciones metabólicas	Latonen et al. [22]
Inhibición de apoptosis	Siddiqui et al. [23]
Intercambio de fenotipos	Miao et al. [24], Pal et al. [25]
Señalización de citoquinas	Canesin et al. [26], Jung et al. [27]
Regulación de los genes de expresión de miRNA	Fletcher et al. [28]
Otras vías (NOTCH, HMGCR)	Farah et al. [29], Yuan et al. [30]

APALUTAMIDA Y DARALUTAMIDA

Apalutamida es un nuevo antagonista del RA no esteroideo que se une directamente al dominio de unión del ligando del RA y previene su translocación de su vía transcripcional relacionada. Apalutamida ha demostrado mejora en la supervivencia global (SG) en comparación con placebo en el CPRC no metastásico y una supervivencia libre de metástasis más larga [31].

Darolutamida también es un antagonista de AR que tiene la capacidad de unirse tanto a RA de tipo no mutado como mutado, superando la resistencia a enzalutamida, tiene baja penetración de la barrera hematoencefálica y baja afinidad de unión por el receptor tipo A del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se ha evaluado la eficacia de darolutamida en la inhibición del crecimiento celular y la progresión tumoral en CRPC resistente a enzalutamida y en pacientes con RA mutado tratados previamente con abiraterona, enzalutamida o bicalutamida. Darolutamida inhibió significativamente el crecimiento celular y la actividad de transcripción de RA in vitro, con incremento del beneficio clínico y mejora de los niveles de PSA (antígeno prostático específico) in vivo, así como tuvo una inhibición significativa de la actividad transcripcional de variantes RA-mutadas, como F877L, F877L/T878A y T878G, que transforman la enzalutamida en un agonista. (32) (33)

No existen hay muchos estudios que evalúen los mecanismos de resistencia únicos de darolutamida y apalutamida.

Sin embargo se ha demostrado que existe un mecanismo de resistencia cruzada entre darolutamida, apalutamida, enzalutamida y abiraterona, lo que podría contribuir a seleccionar cual sería la mejor secuencia de tratamiento.

RESISTENCIA CRUZADA

Los aquellos pacientes con CPRC que reciben abiraterona o enzalutamida como primera línea de tratamiento tienen una tasa de respuesta del 15-30% al tratamiento de segunda línea, esto indica la existencia de resistencia cruzada entre enzalutamida y

abiraterona. La resistencia a la terapia de segunda línea se desarrolla en 3 y 6 meses, reduciendo significativamente el beneficio clínico en 50 % en comparación con el tratamiento de primera línea [34].

Muchos mecanismos de resistencia se superponen, la regulación del incremento de CYP17 ocurre tanto en la resistencia a enzalutamida como a abiraterona. Otro mecanismo que conduce a la resistencia cruzada es la sobreexpresión del RA, secundario a la amplificación o a la sobreexpresión del mismo.

Por otro lado, existen mecanismos comunes, como la existencia de variantes splice de RA (ARV-7), es decir, la unión anormal del ARN mensajero (ARNm) del RA conduce a la formación de una proteína RA truncada que es constitutivamente activa sin la necesidad de un ligando, creando una vía ligando independiente [35].

La resistencia cruzada también puede involucrar a darolutamida, se ha demostrado que las células de CPRC a enzalutamida y abiraterona también son resistentes a apalutamida y darolutamida. Sobre todo, la presencia de ARV-7 confiere resistencia a enzalutamida y apalutamida [63]. Además, la aparición de resistencias a antiandrógenos como la enzalutamida determina el potencial de aceleración de la enfermedad metastásica. [64].

5

Existen otros enfoques terapéuticos, que involucra la inhibición de la poliadenosina difosfato-ribosapolimerasa (PARP) en pacientes con CPRCm que han progresado a enzalutamida o abiraterona y mutaciones en 15 genes de reparación homóloga (BRCA1, BRCA2, ATM, entre otros), estos pacientes fueron tratados con olaparib y tuvieron una supervivencia general significativamente mayor (18,5 frente a 15,1 meses) en comparación con el grupo control [36].

Por otro lado, la inhibición de AKR1C3 también podría ser un objetivo terapéutico potencial para CRPC, tiene la capacidad de suprimir la proliferación e incrementar la muerte celular apoptótica inducida por enzalutamida y abiraterona [37].

Los antiandrógenos de segunda generación son armas terapéuticas contra el CRPC, ofrecen beneficios en términos de SG y supervivencia libre de metástasis, así como calidad de vida. Es importante considerar que no solo nos enfrentamos a una enfermedad heterogénea, pues, no todos estos patrones se activan en una sola célula CRPC y en un solo paciente, lo que puede actuar en un paciente no puede funcionar en otro. Es necesario encontrar nuevos abordajes terapéuticos que puedan actuar de forma temprana para reducir la transformación acelerada al escenario de resistencia a la castración.

*Splice: Empalme

BIBLIOGRAFÍA:

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr>GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer. 2020. Available online: <http://gco.iarc.fr/> (accessed on 13 August 2022).
2. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, Sweeney C, Lowrance W. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. *Cancer Med.* 2016;5(1):136–141.
3. Davies, A.H.; Beltran, H.; Zoubeidi, A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2018, 15, 271–286. [CrossRef]
4. Crocerossa, F.; Marchioni, M.; Novara, G.; Carbonara, U.; Ferro, M.; Russo, G.I.; Porpiglia, F.; Di Nicola, M.; Damiano, R.; Autorino, R.; et al. Detection Rate of Prostate Specific Membrane Antigen Tracers for Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J. Urol.* 2021, 205, 356–369. [CrossRef] [PubMed]
5. Knudsen, K.E.; Kelly, W.K. Outsmarting androgen receptor: Creative approaches for targeting aberrant androgen signaling in advanced prostate cancer. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2011, 6, 483–493. [CrossRef] [PubMed]
6. 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. [CrossRef] [PubMed]
7. Ryan, C.J.; Smith, M.R.; De Bono, J.S.; Molina, A.; Logothetis, C.J.; De Souza, P.; Fizazi, K.; Mainwaring, P.; Piulats, J.M.; Ng, S.; et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 138–148. [CrossRef]
8. 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. [CrossRef] [PubMed]
9. Scher, H.I.; Beer, T.M.; Higano, C.S.; Anand, A.; Taplin, M.-E.; Efstathiou, E.; Rathkopf, D.; Shelkey, J.; Yu, E.Y.; Alumkal, J.; et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: A phase 1–2 study. *Lancet* 2010, 375, 1437–1446. [CrossRef]
10. Chang, K.-H.; Li, R.; Kuri, B.; Lotan, Y.; Roehrborn, C.G.; Liu, J.; Vessella, R.; Nelson, P.S.; Kapur, P.; Guo, X.; et al. A gain-of-function mutation in DHT synthesis in castration-resistant prostate cancer. *Cell* 2013, 154, 1074–1084. [CrossRef] [PubMed]
11. Mostaghel, E.A.; Marck, B.T.; Plymate, S.R.; Vessella, R.L.; Balk, S.; Matsumoto, A.M.; Nelson, P.S.; Montgomery, R.B. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: Induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin. Cancer Res.* 2011, 17, 5913–5925. [CrossRef]
12. Nelson, W.G.; Yegnasubramanian, S. Resistance emerges to second-generation antiandrogens in prostate cancer. *Cancer Discov.* 2013, 3, 971–974. [CrossRef] [PubMed]
13. Bonkhoff, H.; Fixemer, T.; Hunsicker, I.;

Remberger, K. Progesterone receptor expression in human prostate cancer: Correlation with tumor progression. *Prostate* 2001, 48, 285–291. [CrossRef] [PubMed]

14. Gao, S.; Ye, H.; Gerrin, S.; Wang, H.; Sharma, A.; Chen, S.; Patnaik, A.; Sowalsky, A.G.; Voznesensky, O.; Han, W.; et al. ErbB2 Signaling Increases Androgen Receptor Expression in Abiraterone-Resistant Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 3672–3682. [CrossRef] [PubMed] Grindstad, T.;

15. Andersen, S.; Al-Saad, S.; Donnem, T.; Kiselev, Y.; Melbø-Jørgensen, C.N.; Skjefstad, K.; Busund, L.-T.; Bremnes, R.M.; Richardsen, E. High progesterone receptor expression in prostate cancer is associated with clinical failure. *PLoS ONE* 2015, 10, e0116691. [Cross-Ref]

16. Antonarakis, E.S.; Lu, C.; Wang, H.; Luber, B.; Nakazawa, M.; Roeser, J.C.; Chen, Y.; Mohammad, T.A.; Chen, Y.; Fedor, H.L.; et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 1028–1038. [CrossRef] [PubMed]

17. Yuan, X.; Cai, C.; Chen, S.; Yu, Z.; Balk, S.P. Androgen receptor functions in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance to new agents targeting the androgen axis. *Oncogene* 2014, 33, 2815–2825. [CrossRef] [PubMed]

18. Zhao, N.; Peacock, S.O.; Lo, C.H.; Heidman, L.M.; Rice, M.A.; Fahrenholtz, C.D.; Greene, A.M.; Magani, F.; Copello, V.A.; Martinez, M.J.; et al. Arginine vasopressin receptor 1a is a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. *Sci. Transl. Med.* 2019, 11, eaaw4636. [CrossRef]

19. Snow, O.; Lallous, N.; Singh, K.; Lack, N.; Rennie, P.; Cherkasov, A. Androgen receptor plasticity and its implications for prostate cancer therapy. *Cancer Treat. Rev.* 2019, 81, 101871. [CrossRef] [PubMed]

20. Arora, V.K.; Schenkein, E.; Murali, R.; Subudhi, S.K.; Wongvipat, J.; Balbas, M.D.; Shah, N.; Cai, L.; Efsthathiou, E.; Logothetis, C.;

et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 2013, 155, 1309–1322. [CrossRef]

21. Zhang, Z.; Cheng, L.; Li, J.; Farah, E.; Atallah, N.M.; Pascuzzi, P.E.; Liu, X. Inhibition of the Wnt/ β -Catenin Pathway Overcomes Resistance to Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2018, 78, 3147–3162. [CrossRef]

22. Latonen, L.; Afyounian, E.; Jylhä, A.; Nättinen, J.; Aapola, U.; Annala, M.; Kivinummi, K.K.; Tammela, T.T.L.; Beuerman, R.W.; Uusitalo, H.; et al. Integrative proteomics in prostate cancer uncovers robustness against genomic and transcriptomic aberrations during disease progression. *Nat. Commun.* 2018, 9, 1176. [CrossRef] [PubMed]

23. Siddiqui, W.A.; Ahad, A.; Ahsan, H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: An update. *Arch. Toxicol.* 2015, 89, 289–317. [CrossRef]

24. Miao, L.; Yang, L.; Li, R.; Rodrigues, D.N.; Crespo, M.; Hsieh, J.-T.; Tilley, W.; De Bono, J.; Selth, L.; Raj, G.V. Disrupting Androgen Receptor Signaling Induces Snail-Mediated Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2017, 77, 3101–3112. [CrossRef]

25. Pal, S.K.; Patel, J.; He, M.; Foulk, B.; Kraft, K.; Smirnov, D.A.; Twardowski, P.; Kortylewski, M.; Bhargava, V.; Jones, J.O. Identification of mechanisms of resistance to treatment with abiraterone acetate or enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Cancer* 2018, 124, 1216–1224. [CrossRef] [PubMed]

26. Canesin, G.; Krzyzanowska, A.; Hellsten, R.; Bjartell, A. Cytokines and Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling in prostate cancer: Overview and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res.* 2020, 10, 36–42. [CrossRef]

27. Jung, Y.; Cackowski, F.C.; Yumoto, K.; Decker, A.M.; Wang, J.; Kim, J.K.; Taichman, R.S. CXCL12 γ Promotes Metastatic Castration-

Resistant Prostate Cancer by Inducing Cancer Stem Cell and Neuroendocrine Phenotypes. *Cancer Res.* 2018, 78, 2026–2039. [CrossRef]

28. Fletcher, C.E.; Sulpice, E.; Combe, S.; Shibakawa, A.; Leach, D.A.; Hamilton, M.P.; Chrysostomou, S.L.; Sharp, A.; Welti, J.; Yuan, W.; et al. Androgen receptor-modulatory microRNAs provide insight into therapy resistance and therapeutic targets in advanced prostate cancer. *Oncogene* 2019, 38, 5700–5724. [CrossRef] [PubMed]

29. Farah, E.; Li, C.; Cheng, L.; Kong, Y.; Lanman, N.A.; Pascuzzi, P.; Lorenz, G.R.; Zhang, Y.; Ahmad, N.; Li, L.; et al. NOTCH signaling is activated in and contributes to resistance in enzalutamide-resistant prostate cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2019, 294, 8543–8554. [CrossRef] [PubMed]

30. Yuan, M.; Gao, Y.; Li, L.; Sun, W.; Cheng, H.; Li, T.; Wu, X. Phospholipase C (PLC) ϵ Promotes Androgen Receptor Antagonist Resistance via the Bone Morphogenetic Protein (BMP)-6/SMAD Axis in a Castration-Resistant Prostate Cancer Cell Line. *Med. Sci. Monit.* 2019, 25, 4438–4449. [CrossRef]

31. Borgmann, H.; Lallous, N.; Ozistanbullu, D.; Beraldi, E.; Paul, N.; Dalal, K.; Gleave, M.E. Moving towards Precision Urologic Oncology: Targeting Enzalutamide-resistant Prostate Cancer and Mutated Forms of the Androgen Receptor Using the Novel Inhibitor Darolutamide (ODM-201). *Eur. Urol.* 2018, 73, 4–8. [CrossRef] [PubMed]

32. Endo, S.; Oguri, H.; Segawa, J.; Kawai, M.; Hu, D.; Xia, S.; Ikari, A. Development of Novel AKR1C3 Inhibitors as New Potential Treatment for Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Med. Chem.* 2020, 63, 10396–10411. [CrossRef] [PubMed]

33. Borgmann, H.; Lallous, N.; Ozistanbullu, D.; Beraldi, E.; Paul, N.; Dalal, K.; Gleave, M.E. Moving towards Precision Urologic Oncology: Targeting Enzalutamide-resistant Prostate Cancer and Mutated Forms of the Androgen Receptor Using the Novel Inhibitor Darolutamide (ODM-201). *Eur. Urol.* 2018, 73, 4–8. [CrossRef] [PubMed]

34. Zhang, Z.; Cheng, L.; Li, J.; Farah, E.; Atallah, N.M.; Pascuzzi, P.E.; Liu, X. Inhibition of the Wnt/ β -Catenin Pathway Overcomes Resistance to Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2018, 78, 3147–3162. [CrossRef]

35. Buttiglieri, C.; Tucci, M.; Bertaglia, V.; Vignani, F.; Bironzo, P.; Di Maio, M.; Scagliotti, G.V. Understanding and overcoming the mechanisms of primary and acquired resistance to abiraterone and enzalutamide in castration resistant prostate cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2015, 41, 884–892. [CrossRef] [PubMed]

36. Jentzmik, F.; Azoitei, A.; Zengerling, F.; Damjanoski, I.; Cronauer, M.V. Androgen receptor aberrations in the era of abiraterone and enzalutamide. *World J. Urol.* 2016, 34, 297–303. [CrossRef] [PubMed]

37. De Bono, J.; Mateo, J.; Fizazi, K.; Saad, F.; Shore, N.; Sandhu, S.; Hussain, M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 2091–2102. [CrossRef] [PubMed]



SPOM Sociedad Peruana de
Oncología Médica

CÁNCER DE PRÓSTATA

HOT TOPICS

Visite nuestra web

www.spomedica.org

y encuentre más actualizaciones
en Oncología Médica



janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

A stylized blue graphic element resembling a checkmark or a winged figure, positioned to the right of the Janssen text.