

## Diagnóstico, clasificación y tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración

Diagnosis, classification and treatment of castration-resistant prostate cancer

Iraida Caballero Aguirrechu<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1044-6052>

Irlis Sánchez Rojas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7082-4422>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

\*Autora para la correspondencia: [iraida.caballero@infomed.sld.cu](mailto:iraida.caballero@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El principio general de tratamiento en el cáncer de próstata es la ablación hormonal con cirugía o terapia anti andrógenos; pero la enfermedad progresa inexorablemente en los primeros 10 años a la condición de resistencia a la castración, que requiere otras líneas terapéuticas para su control.

**Objetivo:** Actualizar las variables de diagnóstico y clasificación de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) para una adecuada secuenciación terapéutica con los nuevos fármacos aprobados.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, SciELO y Lilacs sobre tratamiento del CPRC en los últimos 15 años, se seleccionaron las principales guías de tratamiento de las sociedades internacionales de Urología y Oncología y las revisiones relacionadas.

**Desarrollo:** en el escenario de resistencia hormonal y progresión se aprueban la estandarización de nuevos fármacos anti andrógenos que reportan beneficio clínico y bioquímico (Acetato de Abiratarone, Enzalutamide, Apalutamide y Darolutamide). Se identifican los subgrupos de pacientes con enfermedad metastásica y sintomática para la administración de quimioterapia con taxanos y

radiofármacos con beneficio clínico sobre el dolor y la supervivencia libre de progresión.

**Conclusiones:** El conocimiento de los factores predisponentes al desarrollo de la resistencia hormonal en el cáncer de próstata, su conceptualización, clasificación y el mecanismo de acción de los nuevos fármacos aprobados, permitiría la actual y adecuada secuenciación terapéutica a emplear en este escenario.

**Palabras clave:** resistente a la castración; anti andrógenos; supervivencia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The general treatment principle in prostate cancer is hormone ablation with surgery or antiandrogen therapy. However, in the first 10 years the disease will continue to inexorably progress toward castration resistance, the control of which requires other therapeutic lines.

**Objective:** Update the diagnosis and classification variables for castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with a view to appropriate therapeutic sequencing with the newly approved drugs.

**Methods:** A search was conducted in the databases PubMed, SciELO and Lilacs about CRPC treatment in the last 15 years. A selection was made of the main treatment guides issued by international societies of urology and oncology and related reviews.

**Discussion:** In the context of hormonal resistance and progression, standardization is approved of new antiandrogen drugs with clinical and surgical benefits (abiraterone acetate, enzalutamide, apalutamide and darolutamide). Identification is performed of subgroups of patients with metastatic and symptomatic disease for administration of chemotherapy with taxanes and radiopharmaceuticals with beneficial effects on pain relief and progression-free survival.

**Conclusions:** Knowledge about predisposing factors for the development of hormonal resistance in prostate cancer, its conceptualization, classification and the action mechanism of the newly approved drugs, will lead to the appropriate current therapeutic sequencing to be used in this scenario.

**Key words:** castration resistant, antiandrogen, survival.

Recibido: 20/08/2020

Aceptado: 24/09/2020

## Introducción

El cáncer de próstata representa la primera causa en incidencia (con excepción del de piel), y la segunda causa de muerte específica por cáncer en el hombre de más de 60 años.<sup>(1)</sup> En Cuba, en el año 2016 (Registro Nacional de Cáncer, 2019), enfermaron por esta causa 4582 hombres y se reporta una tasa de muerte de 56,2 por 100 000 habitantes.<sup>(2)</sup> La mortalidad por cáncer de próstata responde principalmente a la enfermedad metastásica y resistente a la castración (CPRCm); donde, la mediana de supervivencia ha sido históricamente menor de dos años. Los nuevos tratamientos aprobados en las dos últimas décadas representan un resurgimiento de la esperanza de vida para estos pacientes, en algunos de ellos con beneficio clínico y otros en la supervivencia global y libre de enfermedad. Desafortunadamente, la realidad refleja lo que falta por identificar en una era de medicina personalizada ante una enfermedad incurable.<sup>(3)</sup>

Desde 1941 *Huggins* y *Hodges* reportan un temporal control de la enfermedad prostática maligna por varios años con la castración quirúrgica mediante orquiectomía bilateral, esto le representó a los pacientes una solución rápida de la enfermedad, con caída brusca de testosterona sérica y mejoría de síntomas obstructivos o loco-regionales.<sup>(4)</sup> Sus investigaciones le merecieron un Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1966. Un segundo premio Nobel relacionado se le adjudican a las investigaciones de *Andrew Schally*, donde se evidencian mecanismos de control de la vía central hipofisaria a corto plazo con agonistas y antagonistas de la hormona luteinizante (LH por sus siglas en inglés), pero inexorablemente la enfermedad progresa tarde o temprano en dependencia de varios factores de riesgo, y se alcanza la condición que comúnmente se denomina “resistencia a la castración”. En los últimos años, se aprueban nuevos fármacos de acción anti androgénica con diferentes vías de bloqueo ante la progresión

bioquímica, a pesar de los niveles de castración de la testosterona sérica ( $< 50$  ng/dL o  $1,72$  nmol/l).<sup>(5,6)</sup>

La mediana de supervivencia de los pacientes cuando son diagnosticados con CPRCm es  $< 24$  meses. En el año 2004 se aprueba el docetaxel como fármaco quimioterapéutico que reporta por primera vez beneficio en la supervivencia de estos, mediana de hasta 18 meses comparado con lo aprobado hasta entonces: mitoxantrone. El estudio TAX 327 reportó beneficio en la respuesta clínica y supervivencia en el brazo de docetaxel, estos resultados repercutieron en su aprobación desde entonces como primera línea de tratamiento en pacientes sintomáticos con CPRC metastásica.<sup>(7)</sup>

Aun con el bloqueo hormonal (continuo o intermitente), se han identificado mecanismos de resistencia, por lo que sin una clara identificación del problema, se propone el inicio de la quimioterapia ante la progresión bioquímica, independientemente del estado general del paciente.<sup>(8)</sup> A partir del año 2009 se describe el impacto de la misma solo en el control de los síntomas y con un corto periodo de respuesta, sin impacto en la supervivencia global (SG). Afortunadamente, nuevos fármacos han sido aprobados desde entonces para el tratamiento del CPRC, por las Agencias americana y europea de medicamentos (FDA y EMA por sus siglas en inglés): acetato de abiraterona (AA), enzalutamida (MDV3100), cabazitaxel, radio-223, sipuleucel-T, y apalutamida.<sup>(3,6,9)</sup> El objetivo del artículo fue actualizar las variables necesarias para el diagnóstico y la clasificación de los pacientes con CPRC para facilitar la adecuada selección farmacológica en la secuenciación terapéutica de estos pacientes por los grupos multidisciplinarios institucionales.

## Métodos

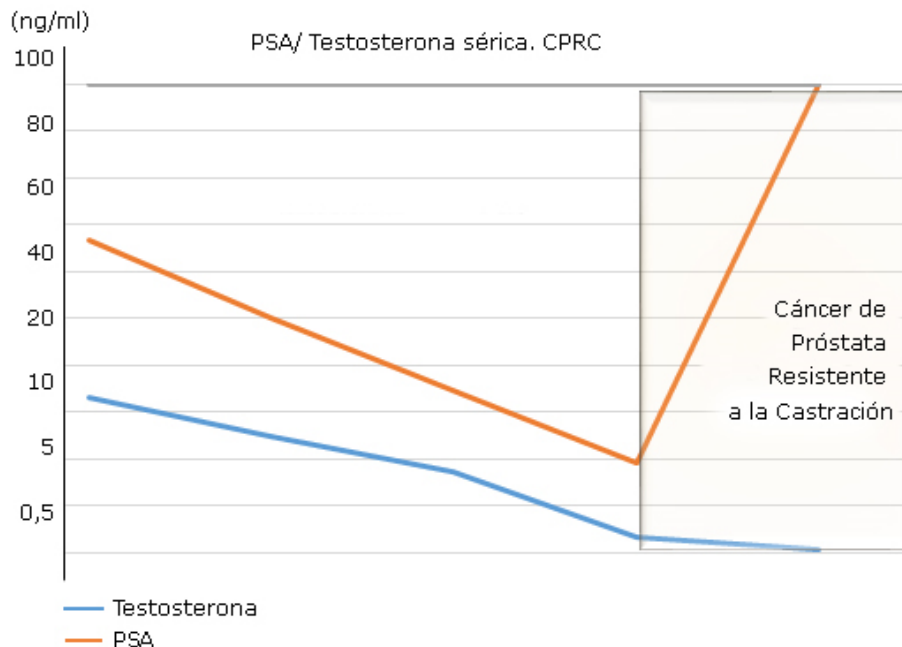
Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, SciELO y Lilacs con los descriptores de diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata y resistencia a la castración en los últimos 15 años. Se resumieron los resultados de las evaluaciones de los fármacos aprobados para el CPRC desde el año 2004 en escenarios pre y post quimioterapia (docetaxel), las definiciones necesarias para

el diagnóstico y clasificación de los pacientes con CPRC, establecidas por las Sociedades Internacionales de Oncología y Urología. Se seleccionaron las versiones vigentes de las principales guías y recomendaciones de las sociedades americanas y europeas de Cáncer de próstata y artículos relacionados.

## Desarrollo

### Definición del cáncer de próstata resistente a la castración

Para establecer el diagnóstico del CPRC no basta con cifras altas del antígeno prostático específico (PSA, *por sus siglas en ingles*); es necesario obtener al menos dos muestras serológicas consecutivas elevadas del mismo o la duplicación de su nadir (mayor de 2 ng/ml), con al menos dos semanas de diferencia entre ellas, a pesar del tratamiento de privación androgénico (TDA) que esté recibiendo o recién detenido, y que coincida con determinación de testosterona sérica en niveles de castración (< 50 ng/dL o 1,72 nmol/l) (Fig.).<sup>(3,5,6)</sup>



**Fig.-** Relación PSA/testosterona sérica en pacientes con CPRC. Dos determinaciones consecutivas elevadas de PSA con al menos 2 semanas entre ellas, o la duplicación de su nadir ( $\geq 2$  ng/ml), con niveles séricos de testosterona en valor de castración (<50 ng/dl o 1,72 nmol/l) a pesar del bloqueo hormonal. Puede evaluarse además la progresión de la enfermedad metastásica en número y/o sitios anatómicos y el tiempo de doblaje del PSA (mayor o menor a 10 meses).

## Clasificación propuesta por subgrupos de los pacientes con CPRC

A partir de las investigaciones realizadas, relacionadas con la patogenia de la resistencia a la castración en el cáncer de próstata y de los fármacos recomendados para su uso por entidades regulatorias, surge la necesidad de individualizar las indicaciones por subgrupos de pacientes. Es precisamente a partir del 2012 que la Sociedad Americana de Urología (AUA por sus siglas en inglés) decide dividir estos pacientes en seis subgrupos, según la presencia de enfermedad metastásica y/o síntomas, estado general y funcional por el grupo oncológico cooperativo del este (*ECOG por sus siglas en inglés*), y la terapia previa con quimioterapia (docetaxel): 1. Paciente con CPRC no metastásico y asintomático, 2. Paciente asintomático o mínimamente sintomático, con CPRC metastásico, ECOG favorable, sin administración previa de docetaxel, 3. Paciente sintomático con CPRC metastásico, con ECOG favorable y sin docetaxel previo, 4. Paciente sintomático con CPRC metastásico con ECOG desfavorable y sin docetaxel previo, 5. Paciente sintomático con CPRC metastásico con ECOG favorable y que recibió quimioterapia previa con Docetaxel, 6. Paciente sintomático con CPRC metastásico, ECOG desfavorable y que recibió quimioterapia previa con docetaxel.<sup>(10)</sup>

Al tener en cuenta cada subgrupo de pacientes es más fácil identificar con cuáles fármacos de los de reciente aprobación por autoridades regulatorias se beneficiaría cada uno según su situación clínico-radiológica. Se debe aplicar una encuesta de calidad de vida para identificar sintomatología asociada y clasificarla, evaluar el estado general del paciente, así como el funcionamiento de sus órganos (estado funcional según ECOG) para reubicarlo en el subgrupo adecuado y proponer la terapéutica recomendada.<sup>(10,11)</sup>

Entre las principales dificultades para la selección de los sujetos en la secuenciación terapéutica del CPRC está la definición del denominado “sintomáticos o mínimamente sintomático”, para su identificación existen escalas validadas como la visual analgésica (EVA) y los cuestionarios de calidad de vida de la organización mundial de la salud (OMS). En la mayoría de los ensayos clínicos de pacientes con CPRC se ha empleado otra de mayor ajuste a las características

de la enfermedad, donde prima el dolor con diferencias individuales de la intensidad. Con el empleo del cuestionario breve de dolor (BPI-SF, por sus siglas en inglés) es posible identificar al paciente asintomático o mínimamente sintomático siempre que no rebase la puntuación de 2-3, aun con la presencia de metástasis. <sup>(10-12)</sup> Los estudios IMPACT y PREVAIL (Sipuleucel T y Enzalutamida vs. placebo) utilizaron esta última escala, que determina si el paciente necesita opioides, esteroides, neuroprotectores o la combinación de dos o varios de ellos, además del Gleason y la presencia de metástasis viscerales para la selección de los sujetos. No fue así en los ensayos para la evaluación de Orteronel, Tasquinimod o Ipilimumab vs. Placebo (C144, TASQ10). <sup>(12,13)</sup>

El cuestionario BPI-SF para el paciente con Cáncer de Próstata metastásico, considera al asintomático o mínimamente sintomático a los enfermos con ECOG 0-1, que no necesiten tratamiento con opioide y/o esteroide para alivio del dolor, sin antecedentes de eventos esqueléticos asociados (fracturas patológicas, compresión medular, radioterapia y/o quimioterapia/radiofármacos con intención antálgica) y obstrucción urinaria con ureterohidronefrosis según las diferentes versiones validadas. <sup>(12,14,15)</sup>

## Fármacos aprobados para el CPRC

### Quimioterapia en CPRCm

Mitoxantrone: es un citostático antraciclínico con acción inhibitoria sobre la topoisomerasa II/ antracenodiona, hasta el año 2004 era la recomendación terapéutica ante el fracaso del bloqueo hormonal y la progresión de la enfermedad después de su aprobación en monoterapia 1996. Dos estudios aleatorizados mostraron beneficio clínico en el CRPCm sintomático con Mitoxantrone principalmente por alivio del dolor, sin beneficio en la SG ni la supervivencia libre de progresión (SLP). A pesar de los datos de inferioridad, es una opción alternativa al docetaxel, o potencialmente como una terapia de segunda línea en los pacientes con enfermedad sintomática y con disfunción orgánica, a pesar de que los estudios clínicos previos no incluyeron pacientes con ECOG desfavorable, de ahí su uso con precaución. <sup>(3,7,16)</sup>

Docetaxel: es un fármaco antineoplásico que pertenece a la familia de los taxanos. Su principal actividad citotóxica está basada en la estabilización de la tubulina. Se considera como la terapia estándar de primera línea en el paciente sintomático con CRPCm desde el año 2004 en que se evidenció su beneficio en la SG y en la respuesta clínica del paciente sintomático. La mayoría de los pacientes con ECOG  $\geq 2$  no son considerados como los óptimos candidatos para recibir este fármaco, pero con función orgánica adecuada, en pacientes seleccionados y con síntomas relacionados con la enfermedad, se pueden beneficiar siempre que se considere posibles modificaciones en la dosis y frecuencia de administración. Se recomienda su administración endovenosa en infusión de 1 hora, con dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> por 10 ciclos, cada 21 días, se debe administrar Prednisona 5 mg por vía oral 2v/día de forma continua.<sup>(7,16)</sup>

Cabazitaxel: es otra generación de taxoides, que se une a la tubulina, para administración endovenosa, que en su desarrollo clínico mostró actividad preclínica en modelos tumorales resistentes a otros taxanos. Se recomienda su administración por vía endovenosa en infusión de 1 hora en dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en pacientes con progresión post docetaxel y ECOG favorable. El cabazitaxel mostró beneficios sobre el mitoxantrone en las medianas de SG (15,1 vs. 12,7 meses); y de SLP (2,8 vs. 1,4 meses). Entre los eventos adversos es común la aparición de diarreas, pero con mayor frecuencia la toxicidad hematológica, principalmente neutropenia, para un 82 % (grado 3 o 4), el 8 % fueron neutropenia febril. Por su indicación en el escenario post docetaxel, y su perfil de seguridad, se recomienda por la FDA el soporte con factor de crecimiento de neutrófilos administrado en régimen de profilaxis primaria.<sup>(12,16)</sup>

### **Esteroidogénesis y Receptor Androgénico en CPRC**

El receptor de andrógenos (RA) en el paciente con cáncer de próstata en progresión y aun con tratamiento mantiene su actividad, por lo tanto los principales estudios actuales neurofisiológicos de bloqueo van encaminados a su neutralización.<sup>(3,17)</sup> A través de este mecanismo de resistencia se han desarrollado nuevos fármacos que intentan reducir la producción residual de andrógenos o bloquear el funcionamiento del RA. Existen muchas otras vías fisiopatológicas que



funcionan independientemente de la acción sobre la señalización de andrógenos, que resultan con la progresión de la enfermedad y el desarrollo del CPRC.<sup>(3,18)</sup> En el cáncer de próstata hormono sensible, al diagnóstico y comienzo del tratamiento, la enfermedad permanece sujeta a la acción de vías de señalización celular dependientes del RA. En la evolución hacia la resistencia, se describen diferentes mecanismos de activación: síntesis androgénica suprarrenal, nueva síntesis intratumoral, sobreexpresión del RA (por amplificación y/o transcripción), activación del receptor mediante citoquinas o factores de crecimiento y aumento en la captación de hormonas esteroideas circulantes.<sup>(4,17)</sup> Las más recientes investigaciones y desarrollo de fármacos para transgredir la resistencia están relacionados con el RA.<sup>(18)</sup>

### **Nuevas terapias anti androgénicas**

El acetato de abiraterona (AA): es una prodroga que se administra por vía oral, y precursor del compuesto activo abiraterona.<sup>(19)</sup> AA debe administrarse con Prednisona (dosis de 10 mg/día). Es necesario que se acompañe de corticoides externos por la disminución de los mismos al estar bloqueada su producción por inhibición del complejo enzimático CYP-17 que también bloquea la producción de corticoesteroides y crea un desequilibrio hacia la producción excesiva de mineralocorticoides. Aprobado por FDA en abril del 2011 en escenario post docetaxel.<sup>(19)</sup>

El uso concomitante del AA con esteroides (prednisona) explica la aparición de varios de los eventos adversos (EA) reportados en los estudios (Tabla). En un estudio controlado, aleatorizado a doble-ciega y fase III (COU-AA-301) que incluyó pacientes con CPRCm después del docetaxel, con ECOG 0-2, el brazo de AA/prednisona reportó beneficio en la SG (14,8 vs. 10,9 meses, HR 0,65: IC 95 % 0,54-0,77;  $p < 0,001$ ).<sup>(19)</sup> Predominaron los EA grado 1-2 fundamentalmente fatiga y trastornos gastrointestinales (Tabla). Se observó beneficio en las variables secundarias. (Retardo en la ocurrencia de dolor y aparición de eventos metástasis-relacionados).

En el escenario pre docetaxel, (COU-AA-302) se evaluó el uso de AA/prednisona en 1 088 pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, y se observó

beneficio significativo del tratamiento en la SG (mediana no alcanzada vs. 27,2 meses; HR 0,75: IC 95 % 0,61-0,93;  $p = 0,01$ ), en la supervivencia libre de progresión radiológica (16,5 vs. 8,3 meses; HR 0,53: IC 95 % 0,45-0,62;  $p < 0,001$ ),<sup>(12,13)</sup> y en la supervivencia libre de progresión ( $p < 0,0035$ ).<sup>(19,20)</sup>

Enzalutamida, es otro novedoso fármaco anti androgénico que se administra por vía oral con una dosis diaria de 160 mg. Se considera un potente inhibidor de la señalización del RA, y un antagonista selectivo de alta afinidad. Por su mecanismo de acción bloquea en varios pasos la vía de señalización del RA, se puede unir de forma competitiva al receptor o inducir la reducción de la translocación nuclear del mismo. Enzalutamida puede provocar interferencia en la unión a factores de transcripción y/o reclutamiento de co-activadores del RA, supresión de la proliferación celular e inducción de apoptosis. A diferencia de otros anti andrógenos, no es necesario que se administre con prednisona por no interferir en el eje adrenal como el AA.<sup>(20)</sup> Se observó beneficio bioquímico (PSA) en estudios fase I y II en ambos escenarios, pre y post docetaxel con igual dosis. En el estudio AFFIRM (fase III), se evaluó la enzalutamida en pacientes con CPRCm previamente tratados con docetaxel ( $n = 1\ 199$ ), se reportó una mediana de SG de 4,8 meses ( $p < 0,0001$ ), por lo que se aprueba por la FDA en agosto del 2012 en progresión post docetaxel y en el año 2013 se extiende su indicación independientemente del uso previo de quimioterapia.<sup>(21)</sup>

En el escenario pre docetaxel (Ensayo clínico fase III PREVAIL) el beneficio fue evidente en la variable principal (reducción riesgo de muerte en 30 %;  $p < 0,0001$ , SG) y en todas las variables secundarias. Se observó una buena respuesta bioquímica en más del 80 % de los pacientes. El tiempo a la progresión para uso de quimioterapia resultó en 28 meses ( $p < 0,0001$ ).<sup>(21,22)</sup>

Los principales reportes de toxicidad limitante de dosis de la Enzalutamida listan síntomas neurológicos, principalmente convulsiones, pero asociadas al uso concomitante con algunos fármacos, por ser la Enzalutamida un potente inductor enzimático. Se recomienda precaución y vigilancia con el uso de anticoagulantes metabolizados por el CYP2C9. El resto de los estudios reportan fundamentalmente EA grado 1 y 2 como fatiga y diarrea.<sup>(22)</sup>

Apalutamida, es uno de los dos nuevos fármacos aprobados recientemente de nueva generación de anti andrógenos, al igual que la darolutamida. Se administra por vía oral

en dosis diaria de 240 mg. Fue aprobada en febrero del 2018 por la FDA y en enero del 2019 por la EMA para los pacientes con CPRC no metastásico. La aprobación se basó en los resultados del estudio SPARTAN con pacientes en progresión bioquímica (PSA), asintomáticos y sin evidencia de metástasis. El estudio TITAN (fase III) mostró que la adición de apalutamida a terapia de privación de andrógenos (TDA) incrementó significativamente los dos objetivos primarios, SG y SLP radiológica en pacientes con cáncer de próstata sensibles a castración, con una reducción del riesgo del 52 % (HR = 0,48; IC 95 %, 0,39-0,60;  $p < 0,0001$ ). La tasa de SLP a enfermedad metastásica se extiende a 24 meses. Los EA reportados incluyen rash (24 %), fracturas (11 %) e hipotiroidismo (8 %), la mayoría grado 1 y 2. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (metástasis) después de la progresión bioquímica (pacientes con doblaje del PSA  $\leq 10$  meses). En la actualidad con categoría 1 de recomendación para pacientes con CPRC no metastásicos.<sup>(3,23,24)</sup>

### Inmunoterapia en CPRC

Sipuleucel-T: es una vacuna antóloga basada en células dendríticas, calificada como la primera vacuna terapéutica aprobada por la FDA para el tratamiento del cáncer. Tiene el antecedente de cursar por pequeños estudios clínicos de inmunoterapia combinada en pacientes con buen estado general. Los estudios fase III (D9901 y D9902A) solo reportaron beneficio potencial en SG.<sup>(25)</sup> El estudio IMPACT (pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos) reporta su impacto en la supervivencia y se aprueba desde entonces. Tiene desventajas como su elevado costo y preparación compleja y demorada, además de no reportar beneficio en las variables secundarias de respuesta clínica, solo el incremento de títulos de anticuerpos específicos. Esta terapia requiere una mejor identificación de los pacientes con CPRC pero con buen estado general y un sistema inmunológico robusto, se deben seleccionar a los mejores candidatos para la inmunoterapia en la secuenciación terapéutica.

Los resultados de ipilimumab (anti CTLA-4), PROSVAC y otras vacunas terapéuticas en CPRCm en escenarios pre y post-docetaxel, fueron decepcionantes al no mostrar beneficio en SG, y reportar alta tasa de toxicidad. No obstante, la inmunoterapia en Cáncer de Próstata continúa siendo un área de activo desarrollo.<sup>(23,25)</sup>

### Tratamiento de soporte en el CPRCm

Se debe discutir en los grupos multidisciplinares institucionales el manejo de los cuidados paliativos a los pacientes con CPRCm y EGOG desfavorable que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. En ocasiones suele ser la mejor opción los cuidados paliativos. El tratamiento de soporte debe ir encaminado al sustento de la mejor calidad de vida posible para el paciente y su familia. La radioterapia paliativa puede ser otra opción para controlar el dolor óseo en algunos pacientes. Deben manejarse síntomas relacionados con la ansiedad y la depresión. Se deben identificar y tratar otros problemas clínicos como la obstrucción urinaria, debilidad secundaria a una compresión de la médula espinal, edema y anemia. El paciente puede recibir fármacos para el dolor óseo (Anticuerpo o bifosfonato), suplementos de calcio/vitamina D y combinaciones terapéuticas según intensidad del dolor. La evaluación individual de los pacientes debe ser realizada por un equipo multidisciplinario.<sup>(23,26)</sup>

Denosumab: es un anticuerpo monoclonal humano que actúa como inhibidor del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL, por sus siglas en inglés), proteína de superficie de los osteoblastos; e inhibe la destrucción ósea mediada por los osteoclastos. En los pacientes con enfermedad no metastásica y que reciben alguna TDA, se ha demostrado que denosumab realmente aumenta la densidad mineral ósea, y reduce la incidencia de las fracturas vertebrales. En diferentes estudios comparados con Ácido Zoledrónico, Denosumab produjo significativamente más hipocalcemia (13 % vs. 6 %) y se recomienda incluir suplementos de calcio y monitorizar sus niveles séricos sin necesidad de ajuste de dosis según creatinina sérica. La osteonecrosis del maxilar inferior es poco común (2 %).<sup>(27,28)</sup>

Es polémica la información publicada acerca del uso de suplementos de calcio y vitamina D para minimizar la pérdida de la densidad mineral ósea en los pacientes con enfermedad metastásica ósea concomitante al uso de TDA. Se pueden encontrar diversas recomendaciones de dosis de los suplementos y la incapacidad de modelar el efecto fisiológico de la vitamina D en la absorción intestinal de calcio en el contexto del laboratorio.<sup>(27)</sup>

Vitamina D: es una de las vitaminas liposolubles imprescindibles para la osteogénesis, promueve la absorción intestinal de fósforo y de calcio a partir de los alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal. Un meta-análisis reportó una reducción de un 26 % en el riesgo relativo para sufrir una fractura de caderas (en comparación con calcio como agente único o placebo) y de un 23 % en el riesgo para las fracturas no vertebrales, aunque estas reducciones se observaron solamente con las dosis más elevadas de la vitamina D (700-800 Unidades Internacionales [UI]/día).<sup>(12,24)</sup>

Calcio: es uno de los minerales más importantes a nivel sistémico, con indicación por vía oral, junto a la vitamina D, en los pacientes con cáncer de próstata que experimenten una pérdida de la densidad mineral ósea por una TDA de largo plazo. El suplemento de calcio como única terapia (500-1 000 mg/día) no evita la pérdida de la densidad mineral ósea generada por la TDA y puede no ser inocua. Debe tenerse en cuenta las enfermedades asociadas y condiciones clínicas, como la hipercalcemia ante el uso de Calcio de forma habitual en el paciente con CPRCm, deben vigilarse los riesgos y los beneficios potenciales. Según la fundación nacional para osteoporosis (NOF por sus siglas en inglés) las dosis recomendadas para ambos fármacos en su administración oral son de 1200 mg de calcio con 800-1000 UI diarias de Vit D.<sup>(12,26,29)</sup>

Ketoconazol: es un inhibidor de la síntesis adrenal de andrógenos, su actividad antitumoral está relacionada con la interacción con citocromo P450, las isoenzimas 17 $\alpha$  hidroxilasa y C17-20 liasa (CYP17A1), y de tejido tumoral. Se administra por vía oral a dosis de 200 mg cada 8 horas y mantenimiento hasta parada por toxicidad. Debe administrarse con una terapia de reemplazo de esteroides (prednisona). Ketoconazol/prednisona puede ser una opción terapéutica disponible pero bastante tóxica para los pacientes con CPRCm que han recibido una quimioterapia previa con docetaxel y con mal estado general. Los eventos adversos cuando se administra en dosis altas (superior a 600 mg diarios), son fundamentalmente náuseas y hepatotoxicidad. Comparado con su sucesor (AA), el ketoconazol posee una menor tasa de respuesta, un menor tiempo para la progresión y una mayor incidencia de toxicidad significativa, pero es una alternativa viable para los pacientes que no puedan ser tratados con AA/prednisona.<sup>(10,11,12,26)</sup>

## Terapia con Agentes Radiactivos

Radio-223: es un radiofármaco emisor alfa; de captación ósea, que se incorpora en las metástasis, particularmente osteoblásticas. A diferencia de los emisores beta (samario-153 y estroncio-89), la emisión alfa deposita mayor energía con menor alcance, y la dosis se limita y no se dañan tejidos sanos circundantes.<sup>(14,30)</sup>

En pacientes muy sintomáticos y no tributarios de quimioterapia, el uso de radio-223 mostró mejorías en SG y clínicas (alivio del dolor óseo) aunque no reduce la incidencia de eventos esqueléticos asociados (EEA).

El perfil de toxicidad describe mayor incidencia de diarrea (25 %) y baja toxicidad hematológica (< 3 % G3- G4). Para pacientes con características similares a aquellos incluidos en el estudio ALSYMPCA, radio-223 constituye una alternativa terapéutica adicional al manejo estándar del paciente muy sintomático en fracaso a otras terapias.<sup>(3,30)</sup> Desde el 2018 la EMA reestableció las indicaciones del radio-223 solo a aquellos pacientes con enfermedad ósea extensa, presencia de dolor refractario, y después de al menos dos tratamientos previos, además de la combinación con TDA.<sup>(3,30)</sup> Otros radiofármacos se han ensayado en este mismo escenario como el Samario153 (153Sm) lexidronam, (emisor beta), con dosis de 1 mCi/ Kg es seguro y efectivo para el alivio de las metástasis óseas dolorosas. Los eventos adversos incluyeron depresión medular grado 1, principalmente neutropenia y trombocitopenia ligeras. Los estudios realizados con el radiofármaco no han reportado resultados claros para su aprobación.<sup>(30)</sup>

**Tabla-** Resumen de fármacos aprobados (FDA/EMA) para el CPRC después del 2004. Registro por EC, toxicidades más frecuentes y supervivencia reportada

Fármaco (genérico) (registro/EC)	Dosis Recomendada (administración)	Principales eventos adversos (G1-G4)	Escenario recomendado (SG, SLP) (IC 95 %)
Docetaxel 2004/TAX232	75 mg/m <sup>2</sup> c/21 días ev por 10 ciclos Prednisona: 5 mg 2v/día, vo	Eritrodisestesia palmo-plantar Diarreas Dolor abdominal	Metastásico, sintomático (18,7 meses)
Abiraterona (Zytiga®)^ 2011 (post) 2015 (pre) COU-AA-301 COU-AA-302	1.000 mg/día vo, ayunas Prednisona: 5 mg 2v/día, vo	Fatiga Edema Náusea Dolor Constipación Diarrea Anemia, Hipocalcemia Alteración hepática Hipertensión	Metastásico, Sintomático o no. (SG) Pre dox (34,7 meses) Post dox (15,8 meses) (SLP) Pre dox (13,8 meses) Post dox (12,7 meses)
Enzalutamida (Xtandi®)* 2011 AFFIRM PREVAIL	160 mg una vez al día Vía oral	Fatiga Diarrea Dolor óseo Bochornos Edema, Cefalea Convulsiones	Metastásico, Sintomático o no. (SG) Pre dox (32,4 meses) Post dox (18,4 meses) (SLP) Post dox (9 meses) Pre dox (11,3 meses)
Sipuleucel-T: Vacuna células dendríticas (Provenge) IMPACT, 2010	3 dosis, c/ 1 o 2 semanas c/dosis, > 50 millones de células	Náuseas. Escalofríos. Debilidad o cansancio. Cefalea. Dolor óseo o muscular. Temblor incontrolable de alguna parte del cuerpo.	Metastásico, Asintomático o mínimamente sintomático. SG (25,8 meses) SLP (12,6 meses)
Radio-223: Radiofármaco emisor alfa; ALSYMPCA, 2014	6 dosis 50 kBq/kg, intravenosa lenta, c/ 4 semanas	Náuseas. Vómitos. Diarrea. Edema periférico pancitopenia	Metastásico, sintomático, Post docetaxel. (SG: 16,1 meses)
Cabazitaxel: Taxano de segunda generación JEVTANA TROPIC, 2010	20-25 mg/m <sup>2</sup> ev infusión de 1 hora Prednisona 10 mg/día vo	Neutropenia Reacción Hipersensibilidad Hipotensión Broncoespasmo Diarrea, fatiga	Metastásico, sintomático, Post-docetaxel. (SG: 15,1 meses)
Apalutamide (ARN-509, Erleada) Inhibidor RA SPARTAN, 2018 CPRCnm	240 mg/día (Cuatro tabletas de 60 mg) vo, en una toma única diaria con o sin alimentos.	HTA Diarrea Náuseas, Edemas periféricos. Sofoco Rash Mareo/caída	No metastásico, Asintomático (SLP: 40,6 meses)
Nubeqa® (darolutamide) Inhibidor de RA ARAMIS, 2019 CPRCnm	600 mg vo (2 tab 300 mg 2v/día, (1200 mg/día)	Fatiga y astenia Dolor Rash Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca Neutropenia Elevación transaminasas y Bilirrubina	No metastásico, asintomático. (SLP: 42,2 meses)

## Selección de la terapia secuencial en el CPRC según clasificación en subgrupos

La elección actual para cada caso en particular debe basarse ante todo en la clasificación por subgrupos, el estado general del paciente, las terapias previas y la accesibilidad a los medicamentos y sus costos. Se debe revisar la evidencia, los criterios de inclusión y exclusión de los diferentes estudios, así como el perfil de seguridad específico de cada fármaco. Existen otras variables a evaluar como la respuesta y duración al tratamiento al diagnóstico según grupo de riesgo (mayor o menor de 10 meses), los elementos clínico-patológicos como el Gleason, la infiltración perineural y a estructuras adyacentes, así como la presencia de metástasis, sus sitios anatómicos y síntomas relacionados. Se deben identificar al diagnóstico de la progresión y la resistencia, los posibles procesos de adaptación adquiridos durante la terapia, con la descripción de los factores adversos relacionados con posibles clones resistentes para que permita seleccionar mejor los esquemas terapéuticos adecuados. En este escenario, cobra relevancia la caracterización genómica del Cáncer de Próstata. Existen referencias en CPRC que muestran alteraciones recurrentes en ciertos genes pertenecientes a vías de señalización celular complementarias (Ej. AR, MYC, PTEN, SPOP, MLL2), también otras alteraciones de menor frecuencia con terapias dirigidas en las vías de señalización PI3K/AKT/ mTOR, RAS/RAF, DNAPK, PARP y AURKA. La identificación de las alteraciones genómicas del Cáncer de próstata permite una caracterización molecular del mismo, un mayor entendimiento de los mecanismos de resistencia para la adecuada selección del tratamiento en la era de la medicina personalizada.<sup>(3,20,31)</sup>

### Consideraciones finales

Con la revisión se pretende actualizar conceptos importantes para el adecuado diagnóstico del CPRC y la clasificación por subgrupos de pacientes, para la adecuada selección de los fármacos recientemente aprobados, en la necesaria secuenciación terapéutica del cáncer de próstata en progresión. La selección adecuada de subgrupos de pacientes por los equipos multidisciplinares,



permitiría la introducción de ensayos clínicos con nuevos fármacos en desarrollo por la industria biofarmacéutica nacional.

## Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin, et al. DM. GLOBOCAN 2018 v 2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018 [acceso 12/07/2020]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: MINSAP. 2020 [acceso 12/07/2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2020/05/ anuario-2020-esp-e.pdf>.
3. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P , Procopio G, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\* Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
4. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941;1:293-7. DOI: <https://doi.org/10.3322/canjclin.22.4.232>
5. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med. 2012;367(10):895-903. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201546>
6. Berlin A, Fernández MI. Avances en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración: énfasis en nuevas terapias hormonales. Rev méd Chile. 2015;143(2):223-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000200010>.
7. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol. 2008;26(2):242-5.
8. Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulinbinding agents. Nat Rev Cancer. 2010 [acceso 12/07/2020];10(3):194-204.

9. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus conference Guidelines 2012. *Ann Oncol.* 2013 [acceso 12/07/2020];24(5):1141-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23303340/>
10. Cookson M, Roth B, Dahm P, Engstrom C, Freedland S, Hussain M, et al. Cáncer de Próstata Resistente a la Castración: Guía de la Asociación Urológica Americana. Copyright © 2019 American Urological Association Education and Research, Inc.® AUA/ASTRO/SUO Guideline. 2020 [acceso 12/07/2020] Disponible en: <https://www.auanet.org/education/clinical-guidance/translated-guidelines>
11. Cassinello J, Arranz JA, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. *Clin Transl Oncol.* 2018;20:57-68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1783-2>
12. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer, version 4. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network. 2019 [acceso 12/07/2020]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).
13. Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):111-121.
14. Unger JM, Griffin K, Donaldson GW, Baranowski KM, Good MJ, Reburiano E, et al. Patient-reported outcomes for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving docetaxel and Atrasentan versus docetaxel and placebo in a randomized phase III clinical trial (SWOG S0421). *J Patient Rep Outcomes.* 2018;2:27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0054-5>.
15. Prizment A, Halabi S, McSweeney S, Eisenberg A, Rao A, Gupta S, et al. Association of disease prognostic model (PM) with baseline quality of life (QOL) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2019; 37:15\_suppl: 16579. accedido: 12 julio 2020]. Disponible en: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.e16579](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e16579)
16. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic

Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. J Clin Oncol. 2017;35(28):3189-97. DOI:

<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1068>.

17. Azzouni F, Mohler J. Biology of castration-recurrent prostate cancer. Urol Clin North Am. 2012;39(4):435-452.

18. Leibowitz-Amit R, Joshua AM. Targeting the androgen receptor in the management of castration-resistant prostate cancer: rationale, progress, and future directions. Curr Oncol. 2012 [acceso 12/07/2020];19(Suppl3):S22-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3553559/>.

19. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COI-AA-302): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 [acceso 12/07/2020];16:152. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/>

20. Dellisab A, Zagouric F, Liantosc M, Mitropoulosb D, Bamiasc AG. Hellenic Genito-Urinary Cancer Group (HCUCG). Management of advanced prostate cancer: A systematic review of existing guidelines and recommendations. Cancer Treat Rev. 2019;73:54-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.11.005>

21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>.

22. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. Ann Oncol. 2014;25(2):429-434. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt571>.

23. Gillessen S, Attard G, Beer TM. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017. Eur Urol. 2018;73:178-211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.002>.

24. Smith MR, Saad F, Chowdhury S. Apalutamide treatment and metastasis free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1408-18.
25. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-422.
26. Gómez-Caamaño A, González C, Henríquez I, Maldonado X, Zapatero A. Expert Panel for the Consensus on Management of Castration-Resistant Prostate Cancer 2017, Urological Tumours Working Group (URONCOR), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR). Consensus on management of castration-resistant prostate cancer on behalf of the Urological Tumours Working Group (URONCOR) of the Spanish Society of Radiation Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2019;21:420-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1940-2>
27. Foucher Y, Lorent M, Tessier P, Supiot S, Sébille V, Dantan E, et al. A mini-review of quality of life as an outcome in prostate cancer trials: patient-centered approaches are needed to propose appropriate treatments on behalf of patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 [acceso 12/07/2020];16:40. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/323561773>
28. Fizazi K, Carducci M, Smith M. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011 [acceso 12/07/2020];377:813. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353695/>
29. Trump DL, Aragon-Ching JB. Vitamin D in prostate cancer. *Asian J Androl*. 2018 [acceso 12/07/2020];20:244-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952478>
30. Parker C, Nilsson S, Heinrich D. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 [acceso 12/07/2020];369:213. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1213755>
31. Mateo J, Boisen G, Barbieri CE. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *Eur Urol*. 2017;71(3):417-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.037>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Iraida Caballero Aguirrechu*: Idea original, recolección de datos, revisión bibliográfica, preparación y aprobación del artículo final.

*Irlis Sánchez Rojas*: Recolección de datos, revisión bibliográfica, preparación y aprobación del artículo final.