

Clinical variables in the diagnosis and treatment of advanced hormone sensitive prostate cancer

Variables clínicas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormono sensible

 Elías Zonana-Farca,¹  Erick Alejandro Ramírez-Pérez.¹

Abstract

In the last years, novel imaging studies have surged for increase the sensitivity in early metastatic disease detection. the recognition of biological subgroups of men with newly diagnosed advanced prostate cancer for the management of the primary tumor to improve the overall survival in this patients considered fatal in the short or medium term with systemic disease managed just with androgenic hormonal suppression.

Key Words:

Advanced hormone sensitive prostate cancer, cN1 disease, oligometastatic disease in prostate cancer

Autor de correspondencia:

*Elías Zonana Farca,
Dirección: Calle Gelati No. 29-107 Colonia San Miguel Chapultepec, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P.11850, Ciudad de México. Correo electrónico:
dr_zonana@msn.com.

Citación: Zonana-Farca E., Ramírez-Pérez A. Variables clínicas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormono sensible. Rev Mex Urol. 2022;82(2):pp. 1-15

¹ Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México, México.

Recibido: 23 de agosto de 2020
Aceptado: 26 de noviembre de 2021



Resumen

En los últimos años han surgido informes de los novedosos estudios de imagen para aumentar la sensibilidad para detectar enfermedad metastásica temprana y por lo mismo, el reconocimiento de subgrupos biológicos de hombres en el escenario del cáncer de próstata avanzado recién diagnosticado en relación al manejo del tumor primario para mejorar la supervivencia general de estos pacientes considerados a tener enfermedad sistémica y con solo tratamiento de supresión androgénica, fatal a corto o mediano plazo.

Palabras clave:

Cáncer de próstata avanzado hormonosen sensible, Enfermedad cN1, Cáncer de próstata oligometastásico

Introducción

El cáncer de próstata es sorprendentemente heterogéneo con respecto a su diagnóstico, respuesta al tratamiento, evolución y desarrollo a la resistencia. Con relación a esta cualidad de ser heterogéneo no existe una definición específica unánime en los diversos estudios clínicos del cáncer de próstata metastásico, en los que se aplican distintos términos, como alto volumen de la enfermedad, alta carga, alto riesgo y/o bajo volumen, baja carga, bajo riesgo.

El sistema de clasificación elaborado por el Comité Conjunto de América sobre el Cáncer (AJCC TNM),⁽¹⁾ tomando en cuenta distintos factores clínicos del análisis de los estudios de los pacientes con cáncer de próstata en función de la localización de las metástasis, ha considerado los siguientes subgrupos ya conocidos: Nx, no se logró evaluar; N0, no se demostraron metástasis a ganglios regionales; N1, metástasis a ganglios regionales; M0, no hay metástasis a distancia; M1, metástasis a distancia; M1a, metástasis a ganglios no regionales; M1b, metástasis a los huesos y M1c, metástasis a otros sitios.

Enfermedad cN1: los ganglios linfáticos regionales pélvicos sacros, obturadores, hipogástricos e iliacos constituyen uno de los sitios significativos de la diseminación del cáncer de próstata que históricamente han representado una población que tiene enfermedad sistémica recomendando como tratamiento sólo la terapia de supresión androgénica (TSA) a largo plazo.

En el año 2018,⁽²⁾ se informó que el 12 a 13% de los hombres con cáncer de próstata (CaP) tuvieron al momento de su diagnóstico clínico, solo compromiso ganglionar (cN1), y es de esperar en el transcurso de los años este subgrupo aumente con el empleo de las nuevas modalidades de imagen molecular ya que los estudios convencionales de la tomografía computada abdominal (TAC) y la resonancia magnética (RM), tienen una sensibilidad muy baja para detectar afectación ganglionar.

Enfermedad M1a: Dentro de los pacientes con enfermedad metastásica se clasificó en el subgrupo clínico M1a a aquellos que tienen compromiso ganglionar por arriba de la bifurcación de la aorta, ganglios paraaórticos, retroperitoneales.

Briganti *et al.*⁽³⁾ en un mapeo quirúrgico anatomo-patológico, mostraron que los pacientes con ganglios retroperitoneales metastásicos, siempre tuvieron ganglios linfáticos pélvicos con malignidad.

Enfermedad M1 Cáncer de próstata oligometastásico: A pesar de un número importante de publicaciones y consensos, no hay una definición constante o estándar para definir el CaP oligometastásico al considerar el número, localización y volumen de las lesiones metastásicas, y cuando éstas se presentan en forma sincrónica o metacrónica recurrente en el momento del diagnóstico del cáncer con el empleo de las nuevas modalidades de imagen.

En el año de 1995, Hellman *et al.*⁽⁴⁾ aplicaron el término de CaP oligometástasico a un estado tumoral intermedio entre lesiones localizadas y metástasis generalizadas. En función de la carga metastásica en la definición del CaP oligometastásico en los estudios clínicos STAMPEDE y HORRAD,^(5,6) se aplicó el criterio empleado en el estudio clínico CHAARTED,⁽⁷⁾ para el tratamiento y pronóstico de estos pacientes. Se consideró a los pacientes de alta carga cuando tenían 4 o más metástasis óseas con una o más fuera de la pelvis, o metástasis viscerales, o ambas. Todos los demás pacientes con baja carga.

En el estudio clínico LATITUDE,⁽⁸⁾ se consideró a los pacientes con CaP metastásico de alto riesgo recién diagnosticado, al tener al menos 2 de 3 factores de riesgo: Un tumor de próstata agresivo (Gleason 8 o más), 3 o más lesiones óseas o 3 o más lesiones en otros órganos.

En la tercera Conferencia de Consensos, en diciembre del 2019, APCCC,⁽⁹⁾ el 48% de los panelistas votaron por 3 o menos metástasis y 46% votaron por 5 o menos lesiones para considerarlo oligometastásico. No hubo consenso

general. Para considerar un consenso general se requiere 75% de la votación. Estas reuniones de un número importante de expertos que funcionan para ofrecer orientación en áreas controvertidas del CaP avanzado, cuentan con un nivel bajo de evidencia, y no representan una guía, y por supuesto la decisión en el diagnóstico y tratamiento debe individualizarse en función de las posibilidades económicas y de acceso a los procedimientos de diagnóstico y tratamiento.

Estudios de Imagen

Aún en la actualidad, en la mayoría de los estudios clínicos, las técnicas convencionales de imagen para la etapificación del CaP avanzado han sido los cortes transversales de la tomografía computarizada abdominal (TAC) y de la resonancia magnética (RM) y el rastreo óseo. La TAC y la RM detectan las lesiones ganglionares con base al tamaño y morfología con una resolución de 8mm. Su sensibilidad es muy baja y su valor predictivo positivo, oscila entre el 31 y 33%.^(10,11)

La resonancia magnética multiparamétrica con mayor capacidad de resolución de contraste para las secuencias morfológicas en T2 y las secuencias funcionales de difusión y perfusión, puede informar de la existencia de extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales y enfermedad ganglionar regional; en la actualidad se considera como la técnica de elección para planear una biopsia en el diagnóstico del CaP.

En los últimos años se han integrado estudios con los nuevos trazadores moleculares de imagen: PTC/CT 11C Colina, PET/CT 18F Colina y PET/CT Galio 68 PSMA (antígeno de

membrana específico prostático). Este último es el que ha mostrado ser más sensible y específico y tener un valor predictivo positivo en la etapificación de los pacientes con CaP avanzado y recurrente, con menor carga metastásica, en particular con la sola afectación ganglionar. De utilidad en la etapificación más precisa en los pacientes con CaP localizado en los grupos de riesgo intermedio y alto riesgo (T2b-T2c, APE (antígeno prostático específico), 10-20 ng./ml Gleason 7/T3a, APE + 20 ng./ml, Gleason 8-10, +3 fragmentos de biopsia positivos;^(12,13) así mismo en los pacientes con cáncer oligometastásico de baja carga tumoral, en los que se planea terapia dirigida a las metástasis.

Estas técnicas aún están lejos de ser empleadas en la clínica en forma generalizada por su disponibilidad y viabilidad económica.

Tratamiento del CaP avanzado: Enfermedad cN1

Las guías clínicas sugieren el uso de prostatectomía radical (PR) y/o la radioterapia local (RT) en pacientes seleccionados en este subgrupo clínico. Es importante señalar nuevamente que el diagnóstico de afectación ganglionar debe ser preciso para considerar un tratamiento local y una terapia sistémica. La justificación del tratamiento local de la enfermedad se basa en la disminución del volumen tumoral y el control local, inhibiendo la iniciación de la enfermedad sistémica y la progresión de las metástasis existentes.

En este contexto, existen en la literatura informes que sugieren efectuar la prostatectomía radical y linfadenectomía extensa para lograr estos objetivos y tener específicamente una etapificación más precisa para el tratamiento

multimodal subsecuente de la enfermedad.^(14,15) La linfadenectomía extensa como se sabe, es un procedimiento laborioso que incluye todos los ganglios regionales y no está exenta de complicaciones perioperatorias y postoperatorias y su beneficio terapéutico es aún cuestionable.

En un estudio clínico retrospectivo de 1338 pacientes con pN1 después de la PR y linfadenectomía pélvica con APE indetectable la RT adyuvante, más terapia de supresión androgénica (TSA), en comparación con solo observación o TSA, tuvo un impacto significativo en la supervivencia general (SG).⁽¹⁶⁾ En otro análisis de más de 8000 pacientes de la *National Cancer Data Base* (NCDB),⁽¹⁷⁾ se observó mejoría en la supervivencia general con RT adyuvante más TSA, en pacientes con características patológicas adversas, pT3b, Gleason 8-10 y 3 ó más ganglios positivos.

El valor de la RT en pacientes con CN1, ha sido demostrado. Ventimiglia *et al.*,⁽¹⁸⁾ en 2019 informaron de un metaanálisis muy riguroso de estudios clínicos retrospectivos comparativos no aleatorizados desde el año 1995 a 2018 en más de 4500 hombres con enfermedad clínica cN1 para valorar el tratamiento combinado de TSA y tratamiento local de la próstata, sea RT o PR versus solo TSA. Sólo se incluyeron 5 estudios; 4 que compararon RT más TSA contra sólo TSA y sólo uno que comparó cualquier forma de tratamiento local RT y/o PR más TSA contra sólo TSA. En general, el tratamiento local (RT y/o PR), más TSA tuvo un efecto de beneficio en la SG y sobrevida específica del cáncer sobre solo la TSA. No hubo ninguna superioridad demostrada para PR más TSA o por RT más TSA.

En el análisis de éste último estudio comparativo de la RT y/o PR más TSA,⁽¹⁹⁾ en pacientes con cN1 de la población de la *National Cancer Data Base* (NCBD), se valoraron los resultados

oncológicos de 2967 pacientes, de los cuales 1987 fueron sometidos a PR más TSA y/o RT más TSA, frente a 980 a los que únicamente se les realizó TSA. Con seguimiento medio de 49.7 meses se observó un beneficio en la supervivencia general en los pacientes sometidos al tratamiento local más TSA. En un análisis secundario al comparar PR frente a RT no encontraron diferencias significativas.

Al emplear la radioterapia local en pacientes con cN1, la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y la Asociación Europea de Urología recomiendan combinarla con terapia hormonal de supresión androgénica con base en los resultados observados en estudios clínicos retrospectivos mencionados frecuentemente,^(20,21) del grupo oncológico de radioterapia (RTGO 86-10, 9202, 85-31) y de la Organización Europea para la Investigación del Cáncer (EORTG 2283), donde se empleó la RT más TSA contra solo RT o TSA en pacientes con CaP localmente avanzado o de alto riesgo que mostraron una mejoría en la SG y libre de progresión en el tratamiento combinado. Hay que señalar que la dosis de radiación en la mayoría de los pacientes varió de 60-64 Gy con los aceleradores lineales convencionales y sólo dirigida a la próstata; En la actualidad con los nuevos aceleradores de intensidad modulada, para el tratamiento del primario se emplean dosis de 78 Gy en pacientes de alto riesgo y se incluyen los ganglios linfáticos regionales. En la Conferencia de Consensos 2019, para los pacientes con enfermedad cN1M0 el 98% de los panelistas votaron por tratamiento loco regional con o sin terapia sistémica; respecto a terapia regional 39% votaron por la radioterapia, 12% por la cirugía y 49% no tuvo preferencia

Respecto al tiempo de duración de la terapia de supresión androgénica en pacientes con cN1M0 que están con radioterapia locoregional el 53% por 24-36 meses, el 41% por 12-24 meses y 4% por 4-12 meses; ninguno de por vida. Los resultados respaldan el empleo de radioterapia locoregional y la terapia de supresión androgénica a largo plazo (24-36 meses) en los pacientes con cN1M0 y no incluir otro medicamento en la terapia sistémica.

Cáncer de próstata metastásico M1

En años recientes han surgido nuevas evidencias con relación al tratamiento del tumor primario y la carga metastásica en pacientes recién diagnosticados. Dos estudios clínicos comparativos aleatorizados se realizaron para evaluar la radioterapia a la próstata combinado con la TSA contra solo TSA en pacientes con CaP metastásico.

En el estudio aleatorizado HORRAD,⁽⁶⁾ 432 pacientes con CaP con metástasis óseas con APE >20 ng/ml. recibieron tratamiento hormonal de supresión androgénica con o sin radioterapia a la próstata (57 y o 70 Gy fraccionadas); no hubo mejoría en la supervivencia general en pacientes no seleccionados para ningún grupo, pero si se observó beneficio en un subgrupo de menos de cinco metástasis óseas.

En el estudio clínico STAMPEDE M1/RT,⁽⁵⁾ aleatorizado, compararon los brazos A y H en 2061 pacientes con CaP con metástasis a recibir TSA con o sin radioterapia en 2 variantes (55.5 Gy en 20 fracciones o 36 Gy en 6 fracciones semanales de 6 Gy). No hubo mejoría en la supervivencia general en todo el grupo de pacientes no seleccionados pero si se observó beneficio en el análisis de subgrupos

preespecificados con carga baja de la enfermedad metastásica. Se mencionan algunas de las características de este estudio clínico multicéntrico comparativo aleatorizado fase 3, realizado en 117 hospitales del Reino Unido y Suiza en pacientes con diagnóstico reciente de CaP metastásico, asignados al azar en proporción 1-1, para tratamiento estándar de supresión androgénica (grupo control) y radioterapia externa a la próstata y TSA. De Enero 2013 a Septiembre 2016, se reclutaron 2061 pacientes de los cuales 1029 fueron a TSA y 1032 a RT y TSA; además 367 pacientes (18%) recibieron docetaxel, 184 en el grupo control y 183 en el grupo de RT y TSA. La edad media de los pacientes fue de 68 años (63-73); el APE 97 ng/ml. (33-315); 1630 pacientes (79%) con Gleason 8-10 y 1836 (89%) con metástasis óseas; 819 pacientes (40%) baja carga metastásica y 1120 (54%) alta carga y en 122 (6%) fue desconocida. La enfermedad metastásica fue confirmada por TAC y el rastreo óseo. El objetivo principal fue la supervivencia general (tiempo desde el inicio de tratamiento y muerte por cualquier causa) y objetivos secundarios la supervivencia sin fracaso. La radioterapia mejoró la supervivencia sin fallas, pero no en los pacientes en general no seleccionados. En el análisis de los subgrupos preespecificados, en los pacientes con baja carga metastásica, la supervivencia general mejoró en el grupo de radioterapia con una media 3 años del 81% contra 73% del grupo control; en los pacientes con alta carga metastásica no se observó efecto del tratamiento. No se encontró evidencia que el docetaxel agregado a la RT de la próstata fuera más efectiva aparte de la toxicidad conocida. Se reportaron 761 muertes, 643 por CaP (84%), 329 en el grupo control y 314 en el de RT.

En un análisis reciente de los subgrupos clínicos de este estudio se encontró un efecto favorable en la supervivencia libre de progresión y sobrevida general en hombres con ganglios linfáticos no regionales positivos M1a.⁽²²⁾

En el meta-análisis del estudio STOP-CAP,⁽²³⁾ sólo el 7% con más de 4 metástasis óseas, tuvo mejoría en la sobrevida general a 3 años. Es necesario subrayar que en los estudios HORRAD y STAMPEDE la radioterapia fue dirigida solo a la próstata.

No hay ningún estudio clínico aleatorizado fase III que informe de la cirugía para tratar el primario con enfermedad metastásica. Un estudio piloto TROMBONE está valorando el efecto de la cirugía en 51 pacientes hasta con 3 metástasis o invasión a ganglios linfáticos (Estudio ISRCTN15704862), y un estudio fase 3, SWOG 1802 (NTC03678025) que planea reclutar 1200 pacientes con CaP metastásico a recibir tratamiento sistemático con o sin prostatectomía radical o radiación al tumor primario (mencionados en la Conferencia de Consensos 2019).

Hay cierto debate en el abordaje optimo en los hombres con enfermedad oligometastásica en relación a la terapia de ablación focal o la terapia inicial sistémica combinada con la terapia de supresión androgénica, sea con docetaxel, abiraterona, enzalatamida y/o apalutamida. El tratamiento estándar para la enfermedad oligometastásica sigue siendo como punto de partida la terapia de supresión androgénica.

La terapia de ablación focal dirigida a las metástasis con el empleo de la radioterapia estereotáctica corporal (SABR) ha despertado bastante interés y aunque no está incluida en las guías formales como un tratamiento de la enfermedad oligometastásica es empleada por muchos expertos. En múltiples estudios clínicos retrospectivos, la ablación local ha

mostrado una mejoría en la SG y sobrevida libre de progresión, así como una citorreducción adecuada y mejoría en los pacientes sintomáticos. En la radioterapia estereostática corporal se pueden aplicar dosis muy altas de radiación (50 a 80 Gy) divididas en fracciones pequeñas durante varios días, con los nuevos aceleradores lineales de intensidad modulada, que tienen integrados sistemas de imagen (TAC y/o PET) que permiten localizar la lesiones móviles en cada sesión del tratamiento sin dañar las estructuras adyacentes. En los distintos estudios clínicos retrospectivos al respecto, la carga metastásica ha sido de tres lesiones óseas o cinco lesiones en los que además de la mejoría en la sobrevida libre de progresión y SG, se ha logrado postergar la terapia de supresión androgénica hasta por dos años;⁽²⁴⁻²⁶⁾ algunos de estos estudios han sido en pacientes que tuvieron recurrencias después del tratamiento radical del primario.

En años recientes se tienen los informes de tres estudios clínicos aleatorizados fase III, para evaluar el efecto del tratamiento inicial combinado de agregar docetaxel a la terapia de TSA frente a solo TSA en pacientes con cáncer prostático hormonosensible.

El primer estudio GETUG AFU-15,⁽²⁷⁾ multicéntrico incluyó 385 pacientes aleatorizados, 192 a tratamiento con docetaxel y TSA y 193 a solo terapia de TSA con cáncer prostático metastásico. La evaluación de la carga metastásica fue con los estudios convencionales de imagen, rastreo óseo, tomografía computarizada y/o resonancia magnética. Con un seguimiento medio de 50 meses, la sobrevida media global fue de 58.9 meses para el grupo de docetaxel y de 54.2 meses para el grupo de solo terapia de supresión androgénica. Se informaron 72 eventos serios en el grupo de docetaxel (neutropenia) y

4 muertes relacionadas con el tratamiento. De acuerdo con estos resultados, los autores señalan que el docetaxel no debe formar parte de la primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer metastásico hormonosensible.

El segundo estudio clínico CHAARTED enfocado al volumen tumoral en pacientes con cáncer prostático metastásico,⁽⁷⁾ fue aleatorizado a recibir tratamiento con docetaxel (6 ciclos) y terapia de supresión androgénica o solo terapia hormonal. El objetivo principal fue valorar la sobrevida general y el secundario valorar el efecto de tratamiento en los pacientes con alto y bajo volumen tumoral según su clasificación ya mencionada al inicio de esta revisión. A un seguimiento medio de 53.7 meses la media de sobrevida fue de 57.6 meses en el grupo combinado, contra 47.2 meses en el grupo de solo terapia hormonal. Para pacientes con alto volumen de la enfermedad (543 pacientes) la media de sobrevida general fue de 51.2 meses en la terapia combinada frente a 34.4 meses con solo terapia hormonal. En los pacientes con bajo volumen de la enfermedad no se observó beneficio en la sobrevida general. Las conclusiones de este estudio fueron que el beneficio de la quimioterapia en prolongar la sobrevida general fue para los pacientes con alto volumen de la enfermedad, sin evidencia de beneficio en los de bajo volumen.

Un reciente meta-análisis de los subgrupos de pacientes con alta y baja carga metastásica aleatorizado a docetaxel y terapia hormonal contra solo terapia hormonal de estos dos estudios (GETUG AFU 15 y CHAARTED) no encontró beneficio en los pacientes con baja carga metastásica (de acuerdo a el criterio CHAARTED) comparada con solo la TSA. En ambos estudios clínicos la administración temprana de docetaxel a la terapia hormonal tuvo

un efecto consistente en la mejoría de la sobrevida general en los pacientes con alta carga, que por efecto mismo de la enfermedad tienen un mal pronóstico y la toxicidad del docetaxel podría pesar más que su beneficio;⁽²⁸⁾ muchos de estos pacientes son de edad avanzada, con comorbilidades asociadas y bajo rendimiento de salud.

Estos resultados provocaron incertidumbre dado que un porcentaje alto, cerca del 40%, de los pacientes con cáncer de próstata oligometastásico de reciente diagnóstico son de carga baja y no serían elegibles de recibir tratamiento combinado de docetaxel y terapia hormonal.

En un reciente análisis del estudio STAMPEDE,⁽²⁹⁾ se evaluó la adicción de docetaxel a la terapia hormonal en pacientes con cáncer de próstata avanzado con alta y baja carga metastásica para valorar la supervivencia a largo plazo. Se incluyeron 1086 pacientes asignados al azar 2:1, a recibir 724 solo terapia de supresión androgénica a largo plazo y 362 docetaxel (6 ciclos) y terapia hormonal. Las características clínicas en ambos grupos estuvieron bien equilibradas; la carga metastásica con base en los estudios convencionales de imagen, fue consignada en el 76% de los pacientes (830/1086); de estos 830, 362 pacientes (44%) tenían baja carga metastásica y 468 (56%) alta carga (de acuerdo al criterio CHAARTED). Con relación a la carga, de los 362 pacientes de baja carga, 238 recibieron solo terapia hormonal y 124 terapias con docetaxel; de los 468 de alta carga, 320 recibieron solo terapia hormonal y 148 terapia combinada. Con un seguimiento medio 78.2 meses, se reportaron 719 muertes; 494 (68%) de los 724 pacientes que solo recibieron terapia hormonal y 225 muertes (62%) de los 362 pacientes que recibieron docetaxel.

En el grupo de pacientes con solo terapia hormonal se observó una sobrevida media de 43.1 meses y un estimado a 5 años del 37%, mientras que en los pacientes que recibieron docetaxel tuvieron una sobrevida media de 59.1 meses y un estimado a 5 años del 49%. Se consideró una buena evidencia de beneficios en la sobrevida general en los pacientes que recibieron docetaxel. En el subgrupo de pacientes con baja carga metastásica, (362) la media de sobrevida para el grupo de solo terapia hormonal fue de 76.7 meses, con sobrevida estimada a 5 años del 57%, comparado con una media de 93.2 meses y un estimado de sobrevida a 5 años del 72% en el grupo de docetaxel.

En los pacientes de alta carga metastásica (468) la media de sobrevida en el grupo control fue 35.2 meses y una estimada a 5 años del 24%, comparada con 39.9 meses y estimada a 5 años del 34% en el grupo de docetaxel. En las conclusiones los autores consideran que hubo evidencia de beneficio en la sobrevida general en los pacientes que recibieron docetaxel y terapia de supresión androgénica en comparación de los que solo recibieron terapia hormonal. Hubo evidencia de beneficio del docetaxel sobre la sola terapia hormonal en la supervivencia libre de fallas, libre de progresión en los subgrupos de carga metastásica.

A partir de estos informes del docetaxel, nuevas opciones tanto de tratamiento sistémico combinado como de primera línea se han expandido para incluir TSA con los bloqueadores de los receptores androgénicos (abiraterona, enzalutamida, apalutamida) en el tratamiento de los pacientes con cáncer prostático oligometastásico hormono sensible.

En un primer informe del estudio clínico LATITUDE multicéntrico,⁽³⁰⁾ controlado, se asignaron 1199 pacientes aleatorizados 1:1 a

recibir terapia de supresión androgénica más acetato de abiraterona (1000 mg. en una sola dosis) más 5 mg. de prednisona (597 pacientes) contra terapia de supresión androgénica más placebo (602 pacientes). Todos los pacientes tenían cáncer de próstata de alto riesgo metastásico hormono sensible, documentados con los estudios de imagen convencional y clasificados a tener 2 de los 3 factores de riesgo: Gleason 8 más, al menos 3 o más lesiones óseas y la presencia de metástasis viscerales medibles (criterio LATITUDE). El primer análisis intermedio se realizó después de 406 muertes y en una media de seguimiento de 30.4 meses. De las muertes, 169 ocurrieron en el grupo de abiraterona y 237 en el grupo placebo. La tasa general de supervivencia a los 3 años fue del 66% en el grupo de abiraterona y del 44% en el grupo placebo; la media de supervivencia libre de progresión fue de 33 meses en el grupo abiraterona y de 14.8 meses en el grupo placebo; el riesgo relativo de progresión radiográfica o muerte fue un 38% menor en el grupo de abiraterona. El efecto del tratamiento de este fármaco fue consistentemente favorable en casi todos los subgrupos preespecificados (control del dolor, antígeno prostático, eventos esqueléticos). La mayor frecuencia de efectos adversos (hipertensión arterial, hipokalemia) fue mayor en este estudio, que lo informado en previos estudios clínicos en pacientes con cáncer prostático resistente a la castración en quienes se emplearon 10 mg de prednisona y menor tiempo la abiraterona.⁽³¹⁾

La adicción de acetato de abiraterona y prednisona a la terapia de privación androgénica aumenta significativamente la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión radiográfica en hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas recién diag-

nosticado. De acuerdo con los resultados de este estudio LATITUDE, los beneficios observados fueron solo en pacientes con alta carga metastásica.

Después de esta información, en el estudio clínico STAMPEDE se analizaron los subgrupos de riesgo estratificados según el criterio CHAARTED, en pacientes que recibieron abiraterona más prednisona y terapia de supresión androgénica versus solo terapia hormonal.⁽³²⁾ Fueron seleccionados 901 pacientes, 428 de baja carga y 473 de alta carga. Con la administración de la terapia sistémica combinada desde el inicio, se encontró beneficio en el control de la enfermedad y en prolongar la sobrevida general en todos los hombres con enfermedad metastásica. No se observó efecto del estado heterogéneo entre los subgrupos de alta y baja carga metastásica para supervivencia libre de falla y supervivencia general.

Otros dos estudios clínicos aleatorizados fase 3 para evaluar el efecto de los bloqueadores de los receptores adrenérgicos junto con la terapia de supresión androgénica contra solo placebo y terapia de supresión androgénica en pacientes con CaP metastásico hormonosensible, son el estudio ENZAMET para valorar el efecto de la enzalutamida y el estudio clínico TITAN para evaluar el efecto de la apalutamida.^(33,34) En ambos estudios incluyeron algunos pacientes que estaban recibiendo docetaxel o TSA y en el estudio TITAN algunos habían tenido tratamiento radical del primario PR y/o RT (10%); en los dos estudios se extratipificaron subgrupos de volumen tumoral. Se observaron beneficios en la supervivencia libre de fallas y supervivencia general en el grupo de terapia combinada contra solo placebo y terapia de supresión androgénica. En el estudio ENZAMET la sobrevida general estimada a 3 años fue del

80% en el grupo de pacientes que recibió enzalutamida contra el 72% en el grupo placebo y terapia hormonal. En el estudio TITAN en un seguimiento medio de 24 meses el porcentaje de pacientes libres de progresión radiográfica fue 62.2% en el grupo de apalutamida y de 47.5% en el grupo placebo; la supervivencia general fue de 82.4% frente a 73.5%.

En la literatura existen numerosos estudios clínicos de estos tres bloqueadores de los receptores adrenérgicos en el tratamiento de pacientes con cáncer prostático avanzado hormonosensible y resistentes a la castración mostrando sus beneficios en la sobrevida general. Están en curso estudios clínicos en fase III para evaluar el beneficio de la combinación de una terapia de 3 regímenes, pero no hay un nivel de alta evidencia de apoyar la triple combinación de la terapia de supresión androgénica, un bloqueador de los receptores androgénicos y tratamiento del primario.

Es interesante conocer la opinión de los expertos de la Conferencia de Consensos 2019 (APCCC) respecto al manejo del cáncer de próstata oligometastásico hormonosensible recién diagnosticado. El 79% señalo que los estudios convencionales de imagen no son suficientes para definir la enfermedad oligometastásica para planear el tratamiento.

Para considerar cuando un cáncer de próstata es oligometastásico, 48% votaron por un corte de 3 o menos metástasis, 41% por 5 o menos y el 11% cualquier número que pueda ser tratado con un intento ablativo.

Para pacientes con cáncer de próstata oligometastásico, que no han recibido tratamiento del primario, detectado con los estudios de imagen convencionales, o los estudios moleculares de nueva generación, el 53% de los expertos votaron TSA, tratamiento del

primario y focal de las lesiones; 42% solo TSA y tratamiento del primario.

El 92% considero importante para planear el tratamiento el distinguir la enfermedad que solo afecta a los ganglios M1a, de la enfermedad metastásica en otros sitios.

El 98% estuvo de acuerdo que el tratamiento local del primario en pacientes con bajo volumen o carga tumoral tienen beneficio en la sobrevida general. El 84% considero la radioterapia como el tratamiento local, y el 16% por la prostatectomía; 75% considero que se debe incluir en el campo de radiación a los ganglios pélvicos regionales que también tienen enfermedad cN1.

En función de los resultados con la radioterapia en los pacientes con baja carga tumoral, el 88% de los panelistas votaron que no es apropiado extrapolar este resultado a la prostatectomía radical. Si el beneficio de la radioterapia esta mediado por la erradicación del primario, es de esperar que la cirugía sea al menos igual de efectiva. Sin embargo, la radioterapia parece ser más efectiva a través de un mecanismo de modulación del sistema inmune, que no se tendría con la cirugía; el papel de esta sigue sin demostrarse.

Respecto a cuál tratamiento añadir a la TSA en pacientes con bajo volumen o baja carga metastásica, sin síntomas del tumor primario, 54% votaron por algún bloqueador de los RA, más tratamiento del tumor primario; 13% por docetaxel más tratamiento local del primario.

Respecto a cuál tratamiento añadir a la TSA en pacientes con bajo volumen o baja carga metastásica recién diagnosticado, que tienen recaída después del tratamiento radical del primario, 59% por un bloqueador de los RA, 4% por docetaxel como única terapia, 7% por solo la TSA, y el 30% por cualquiera de estos fármacos.

En los pacientes con enfermedad oligometastásica con alto volumen o alta carga tumoral, sin síntomas del tumor primario, además de la TSA, 56% estuvieron de acuerdo un agregar docetaxel o un bloqueador de los RA, 24% por bloqueador de los RA, 16% por docetaxel, ninguno por solo TSA.

En los pacientes con los pacientes con enfermedad oligometastásica de alto volumen o alta carga tumoral recién diagnosticados que tienen recaída después del tratamiento radical del primario votaron por agregar a la TSA, 58% docetaxel o algún bloqueador de los RA, 26% por un bloqueador de los RA, 8% por docetaxel.

Respecto a usar la combinación de docetaxel y un bloqueador de los RA, además de la TSA, 81% votaron en contra de esta combinación, 8% de acuerdo y 11% por su empleo secuencial.

Respecto a cuál de los bloqueadores de los RA recomendarían para agregar a la TSA, para la mayoría de los pacientes recién con enfermedad M1, 37% votaron por abiraterona, 11% ya sea por enzalutamida o apalutamida y 52% no tuvieron preferencia..

Conclusiones

Aunque no hay un consenso general en todas estas evaluaciones, si hay aprobación mayoritaria en algunos conceptos basados en los informes de los estudios clínicos aleatorizados y otros ya mencionados y que pueden resumirse:

En los hombres con CaP avanzado y de alto riesgo recién diagnosticados hormono sensibles, efectuar en función de la disponibilidad y posibilidad, las nuevas técnicas de imagen para etapificar y detectar la enfermedad en forma temprana cuando solo existe afectación gan-

glionar ((cN1) o enfermedad oligometastásica de baja cargo o volumen tumoral.

En los pacientes con la enfermedad cN1, el tratamiento del primario en favor de emplear la radioterapia extendida a los ganglios regionales, concomitantemente con la terapia de supresión androgénica a largo plazo (24 meses) es la terapia más apropiada.

La prostatectomía radical con la linfadenectomía extensa, para solo el control local de la enfermedad y la etaficacion más precisa, es controversial.

En los hombres con CaP oligometastásico con baja carga o volumen tumoral (3 o menos lesiones), el tratamiento más recomendado es la radioterapia locoregional y de las lesiones, combinado con la terapia hormonal a largo plazo.

No considerar la prostatectomía radical como un primer paso en el tratamiento multimodal de esta enfermedad.

En los hombres con CaP oligometastásico de alta carga o volumen tumoral, la terapia de primera línea sería el tratamiento sistémico combinado, con la terapia de supresión androgénica y alguno de los bloqueadores de los receptores androgénicos, relegando el docetaxel a un apoyo subsecuente si las condiciones generales del paciente lo permiten.

Finalmente, señalar que a medida que el tratamiento del CaP avanzado sigue evolucionando rápidamente, el urólogo debe de mantenerse al día de las opciones de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes; de ser posible emplear la tecnología de avanzada para detectar la enfermedad en etapa más temprana, que puedan impactar en el tratamiento y obtener mejores resultados oncológicos. Seleccionar el tratamiento adecuado, basado en la biología del tumor y por supuesto del huésped.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(3):245–53. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21391>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7–34. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
3. Briganti A, Suardi N, Capogrosso P, Passoni N, Freschi M, di Trapani E, et al. Lymphatic spread of nodal metastases in high-risk prostate cancer: The ascending pathway from the pelvis to the retroperitoneum. The Prostate. 2012;72(2):186–92. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.21420>
4. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13(1):8–10. doi: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1995.13.1.8>
5. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. 2018;392(10162):2353–66. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3)
6. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol. 2019;75(3):410–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.008>
7. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, 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(11):1080–7. doi: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.3657>
8. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2017 Jul 27;377(4):352–60. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
9. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. Eur Urol. 2020 Apr;77(4):508–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.01.012>
10. Briganti A, Abdollah F, Nini A, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, et al. Performance Characteristics of Computed Tomography in Detecting Lymph Node Metastases in Contemporary Patients with Prostate Cancer Treated with Extended Pelvic Lymph Node Dissection. European Urology. 2012;61(6):1132–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.008>

11. Gabriele D, Collura D, Oderda M, Stura I, Fiorito C, Porpiglia F, et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol*. 2016;34(4):517–23. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1669-2>
12. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int*. 2017;119(2):209–15. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.13540>
13. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udoovicich C, Vela I, 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(4):403–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.01.049>
14. Motterle G, Ahmed ME, Andrews JR, Karnes RJ. The Role of Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection in Clinically Node Positive Patients. *Front Oncol*. 2019;10(9):1395. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01395>
15. Gandaglia G, Soligo M, Battaglia A, Muilwijk T, Robesti D, Mazzone E, et al. Which Patients with Clinically Node-positive Prostate Cancer Should Be Considered for Radical Prostatectomy as Part of Multimodal Treatment? The Impact of Nodal Burden on Long-term Outcomes. *European Urology*. 2019;75(5):817–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.042>
16. Touijer KA, Karnes RJ, Passoni N, Sjoberg DD, Assel M, Fossati N, et al. Survival Outcomes of Men with Lymph Node-positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of Different Postoperative Management Strategies. *Eur Urol*. 2018;73(6):890–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.027>
17. Gupta M, Patel HD, Schwen ZR, Tran PT, Partin AW. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int*. 2019;123(2):252–60. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.14241>
18. Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *European Urology Oncology*. 2019;2(3):294–301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.02.001>
19. Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, Jindal T, Sood A, Nocera L, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol*. 2018;73(3):452–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.011>
20. Zonana F, Sedano L, Ramírez Pérez E. Evaluación y opciones de tratamiento en pacientes con falla posterior a la prostatectomía por cáncer localizado de la próstata. *Rev Mex Urol*. 2011;71(2):111–27.
21. Zonana F, Sedano L, Ramírez Pérez E, Zarate Osorno A, García- Sáenz M, Lozano Zalce A. Radioterapia externa en el tratamiento del cáncer de la próstata: experiencia personal 1993-2015. *Revista Mexicana de Uroología*. 2016 Sep 1;76(5):298-310. doi: <https://doi.org/10.48193/revistamexicanadeurologia.v76i5.348>

- 22.** Ali SA, Hoyle A, James ND, Parker C, Brawley G, Attard H., et al. Benefit of prostate radiotherapy only or <4 bone metastasis and no visceral metastasis, exploratory analyses of metastatic site and number in the STAMPEDE “M’/RT comparison. Ann Oncol. 2019;30:V325.
- 23.** Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. European Urology. 2019;76(1):115–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>
- 24.** Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. Eur Urol. 2018;74(4):455–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.004>
- 25.** Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. The Lancet. 2019 May 18;393(10185):2051–8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32487-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32487-5)
- 26.** Patel PH, Chaw CL, Tree AC, Sharabiani M, van As NJ. Stereotactic body radiotherapy for bone oligometastatic disease in prostate cancer. World J Urol. 2019;37(12):2615–21. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02873-w>
- 27.** Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(2):149–58. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)
- 28.** Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. European Urology. 2018;73(6):847–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.001>
- 29.** Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, 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 Dec 1;30(12):1992–2003. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396>
- 30.** Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(5):686–700. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8)
- 31.** Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):152–60. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
- 32.** Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, de Bono JS, et al. Abiraterone in ‘High-’ and ‘Low-risk’ Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 Dec;76(6):719–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006>

33. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–31. doi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903835>
34. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13–24. doi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903307>