

EDITORIAL

Cáncer de próstata resistente a la castración: ¿por qué les debe importar a los urólogos?



Castration-resistant prostate cancer: Why should urologists care?

Judd W. Moul

División de Urología, Duke Cancer Institute, Duke University, Durham, Carolina del Norte, Estados Unidos



Parece que fue ayer cuando estaba sentado en el Comité Organizador de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) para la sesión de oncología genitourinaria, como parte de un equipo multidisciplinario de médicos oncólogos, urólogos y radioterapeutas, con el fin de decidir qué resúmenes sobre cáncer de próstata debíamos tener en cuenta para el encuentro anual unos meses más tarde. En ese momento, estábamos muy emocionados porque finalmente 2 resúmenes de oncología genitourinaria estaban teniendo su «gran

momento» como presentaciones especiales. Me refiero a la obra fundamental de Eisenberger et al. y Petrylak et al., que presentaban el beneficio de supervivencia global de docetaxel en cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), que en ese momento todavía se llamaba «cáncer de próstata hormono-refractario»^{1,2}. Si bien esto puede parecer historia antigua, ¡era en 2004! Pensando en esa emoción, creo que ninguno de nosotros imaginó que una década más tarde tendríamos 6 nuevos agentes más aprobados y en uso para el CPRC³. En verdad, ¡el periodo desde 2004 hasta la fecha ha sido increíble para nosotros y para nuestros pacientes con cáncer de próstata avanzado! Los urólogos cuidan a la mayoría de los hombres en el mundo con cáncer de próstata y estamos con ellos en su transición de la etapa temprana hacia la avanzada y del cáncer hormono-sensible hacia el hormono-refractario. Tenemos la oportunidad única de guiar las decisiones iniciales con respecto a las pruebas diagnósticas apropiadas y a la secuenciación adecuada de nuevos agentes. Debemos y tenemos que mantener actualizado nuestro conjunto de habilidades en esta emocionante área de nuestra especialidad.

Volviendo a docetaxel, es importante reconocer que el modesto pero significativo y original beneficio de supervivencia demostrado por Petrylak, Eisenberger, Tannock et al. no fue el final de la historia. Mis colegas hicieron un muy buen trabajo de seguimiento sobre la estratificación del riesgo y el beneficio de docetaxel⁴⁻⁸. Para los hombres que lograron una robusta respuesta temprana de PSA y/u otra estratificación del riesgo, Armstrong et al. demostraron unas

Correo electrónico: judd.moul@duke.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.uroco.2016.07.001>

0120-789X/© 2016 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

mejoras de supervivencia clínicamente significativas con docetaxel. Continuando con la mejorada estratificación del riesgo, Halabi et al., también de mi centro, desarrollaron un modelo de pronóstico actualizado para CPRC y quimioterapia primaria⁹. El punto clave aquí es que los nuevos agentes que se estudian ahora con el fin de lograr una mayor supervivencia deben ser examinados de una manera que tenga en cuenta la estratificación del riesgo y deben ser secuenciados con base en la mejor investigación actual. Por último, como urólogos, estamos muy entusiasmados con la impresionante mejora de supervivencia con el uso de docetaxel en hombres recién diagnosticados con cáncer de próstata hormono-sensible, estadio M1, basado en los ensayos CHAARTED y STAMPEDE^{10,11}.

En nuestro centro, la secuenciación de nuevos agentes más común para CPRC metastásico sería la siguiente: sipuleucel-T (Provenge®), abiraterona (ZYTIGA®) o enzalutamida (XTANDI®), docetaxel (TAXOTERE®) o radio-223 (Xofigo®) y cabazitaxel (Jevtana®), mientras se mantiene la privación de andrógenos primaria (LHRH/agentes de GnRH u orquiectomía). La Asociación Americana de Urología ha hecho un muy buen trabajo en educar a los urólogos usando su enfoque de «paciente índice»¹². Usando 6 escenarios típicos de casos índice, los médicos son capaces de ver ejemplos de la adecuada secuenciación terapéutica novedosa.

La inmunoterapia con sipuleucel-T mostró un beneficio de supervivencia mediano de 4,1 meses para los pacientes con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos en la fase prequimioterapia¹³. Recientemente, los resultados del fundamental ensayo de fase III fueron estratificados/evaluados en cuanto al riesgo según el nivel inicial de PSA y muestran que los hombres con el cuartil más bajo de PSA (menos de aproximadamente 22 ng/ml al iniciar la terapia) tuvieron un beneficio de supervivencia de aproximadamente un año¹⁴. Estos datos del cuartil más bajo de PSA es la razón por la que preferimos secuenciar este agente temprano en el tratamiento del CPRCm y, en general, este grupo de pacientes todavía se encuentra bajo el cuidado de urólogos.

Luego, los nuevos agentes hormonales orales, abiraterona o enzalutamida, serían los que más comúnmente se incluyen en la secuenciación. Tanto la abiraterona como la enzalutamida están aprobadas por la FDA para su uso antes de la quimioterapia basada en docetaxel. Se espera que ambos agentes sean eficaces por unos 15-17 meses antes de la progresión clínica en el paciente típico con CPRCm, cuando se utilizan los agentes de una manera similar a la forma en que fueron utilizados en sus respectivos ensayos de fase III^{15,16}. No obstante, una vez que un agente se vuelve ineficaz, el otro agente generalmente no es capaz de tener otros 15-17 meses de uso; unos 3 a 6 meses son una respuesta más típica de corta duración. La investigación reciente sobre el receptor de andrógenos mutado (AR-V7) encontrado en las células tumorales circulantes indica que la presencia de este nuevo biomarcador predice la resistencia a la abiraterona y a la enzalutamida¹⁷. En el futuro, la medición de este y otros biomarcadores moleculares novedosos puede dirigir mejor la secuenciación de fármacos. Por ejemplo, podríamos pasar directamente a la quimioterapia o al uso de otro agente terapéutico novedoso para hombres que albergan el AR-V7, en lugar de pasar de la abiraterona a la enzalutamida o al revés.

Por último, el agente aprobado por la FDA, el radio-223 (Xofigo®), es un radiofármaco innovador que no solo puede tratar la metástasis ósea sintomática, sino que también se asoció con una mejor supervivencia para hombres con CPRCm¹⁸. Como emisor de partícula alfa, no tiene la toxicidad de la médula ósea que se asoció a los radiofármacos utilizados en el cáncer de próstata avanzado, como el estroncio o el samario. El uso aprobado por la FDA para el radio-223 es de 6 inyecciones mensuales que pueden ser prescritas por un urólogo y administradas por un oncólogo de radiación o un médico de medicina nuclear. Es importante secuenciar este agente mientras el paciente esté lo suficientemente sano como para recibir los 6 ciclos completos, para que pueda tener el beneficio de supervivencia asociado con el tratamiento completo.

En resumen, el campo del CPRC se ha expandido mucho desde 2004 y los urólogos tienen que manejar una base de conocimientos cada vez más amplia. Aunque parece desalentador, es importante para nosotros, urólogos, que mantengamos nuestra pericia en todos los estados de la enfermedad del cáncer de próstata. Nuestros pacientes se beneficiarán más cuando los urólogos estamos provistos de este menú de opciones en desarrollo.

Bibliografía

1. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1513–20.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502–12.
3. Hurwitz M, Petrylak DP. Sequencing of agents for castration-resistant prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27:1144–9, 1154–1158.
4. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:203–11. Epub 2009 Dec 15.
5. Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, George DJ, Eisenberger M, Halabi S. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer*. 2010;46:517–25. Epub 2009 Dec 11.
6. Armstrong AJ, Halabi S, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. The relationship of body mass index and serum testosterone with disease outcomes in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12:88–93. Epub 2008 Jun 24.
7. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: A TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res*. 2007;13:6396–403.
8. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, Carducci MA, Tannock I, de Wit R, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;2007:3965–70. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):820.
9. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:671–7. Epub 2014 Jan 21.

10. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737–46.
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163–77. Epub 2015 Dec 21.
12. Lowrance WT, Roth BJ, Kirkby E, Murad MH, Cookson MS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline Amendment 2015. *J Urol*. 2016;195:1444–52. Epub 2015 Oct 20.
13. 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;363:411–22.
14. Schellhammer PF, Chodak G, Whitmore JB, Sims R, Frohlich MW, Kantoff PW. Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from Sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial. *Urology*. 2013;81:1297–302. Epub 2013 Apr 9.
15. 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 (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:152–60. Epub 2015 Jan 16.
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424–33. Epub 2014 Jun 1.
17. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1028–38. Epub 2014 Sep 3.
18. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213–23.