



Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas

Pinar del Río.

PAQUETE INFORMATIVO No.7 / Junio-2021

Tema: Cáncer de Próstata.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, SMehralivand S, Gomella PT, et al. Biopsia combinada, sistemática y dirigida por resonancia magnética para el diagnóstico del cáncer de próstata. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar-05 [citado 2021 Jun 06]; 382: 917-28. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910038>

RESUMEN:

Antecedentes El uso de biopsia de próstata sistemática de 12 núcleos se asocia con una inexactitud diagnóstica que contribuye tanto al sobrediagnóstico como al infradiagnóstico del cáncer de próstata. Las biopsias realizadas con imágenes de resonancia magnética (MRI) dirigidas pueden reducir la clasificación errónea del cáncer de próstata en hombres con lesiones visibles por MRI. **Métodos** Los hombres con lesiones de próstata visibles por resonancia magnética se sometieron a biopsias sistemáticas y dirigidas por resonancia magnética. El resultado primario fue la detección del cáncer según el grupo de grado (es decir, un agrupamiento de grados de Gleason). El grupo de grado 1 se refiere a una enfermedad clínicamente insignificante; grupo de grado 2 o superior, cáncer con riesgo intermedio favorable o peor; y grupo de grado 3 o superior, cáncer con riesgo intermedio desfavorable o peor. Entre los hombres que se sometieron a una prostatectomía radical posterior, se registró la mejora y la degradación del grupo de grado de la biopsia al análisis histopatológico completo de las muestras quirúrgicas. Los resultados secundarios fueron la detección de cánceres del grupo de grado 2 o superior y del grupo de grado 3 o superior, la detección del cáncer estratificada por el estado de la biopsia anterior y la reclasificación del grado entre biopsia y prostatectomía radical. **Resultados** Un total de 2103 hombres se sometieron a ambos métodos de biopsia; se diagnosticó cáncer en 1312 (62,4%) mediante una combinación de los dos métodos (biopsia combinada) y 404 (19,2%) se sometieron a prostatectomía radical. Las tasas de detección de cáncer en la biopsia

dirigida por resonancia magnética fueron significativamente más bajas que en la biopsia sistemática para los cánceres del grupo de grado 1 y significativamente más altas para los grupos de grado 3 a 5 ($P < 0.01$ para todas las comparaciones). La biopsia combinada dio lugar a diagnósticos de cáncer en 208 hombres más (9,9%) que con cualquiera de los métodos por sí solos y a la mejora a un grupo de grado superior en 458 hombres (21,8%). Sin embargo, si solo se hubieran realizado biopsias objetivo de resonancia magnética, el 8.8% de los cánceres clínicamente significativos (grupo de grado ≥ 3) se habrían clasificado erróneamente. Entre los 404 hombres que se sometieron a prostatectomía radical posterior, la biopsia combinada se asoció con la menor cantidad de mejoras al grupo de grado 3 o superior en el análisis histopatológico de muestras quirúrgicas (3,5%), en comparación con la biopsia dirigida por resonancia magnética (8,7%) y la biopsia sistemática (16,8%). **Conclusiones** Entre los pacientes con lesiones visibles por resonancia magnética, la biopsia combinada condujo a una mayor detección de todos los cánceres de próstata. Sin embargo, la biopsia dirigida por resonancia magnética sola subestimó el grado histológico de algunos tumores. Después de la prostatectomía radical, las mejoras al grupo de grado 3 o superior en el análisis histopatológico fueron sustancialmente menores después de la biopsia combinada.

de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. N Engl J Med [Internet]. 2020 May-28 [citado 2021 Jun 03]; 382: 2091-102. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911440>

RESUMEN:

Antecedentes Múltiples alteraciones de pérdida de función en genes que participan en la reparación del ADN, incluida la reparación por recombinación homóloga, están asociadas con la respuesta a la inhibición de la poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa (PARP) en pacientes con cáncer de próstata y otros cánceres. **Métodos** Realizamos un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto, que evaluó el inhibidor de PARP olaparib en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que tenían progresión de la enfermedad mientras recibían un nuevo agente hormonal (por ejemplo, enzalutamida o abiraterona). Todos los hombres tenían una alteración calificativa en genes preespecificados con un papel directo o indirecto en la reparación de la recombinación homóloga. La cohorte A (245 pacientes) tenía al menos una alteración en BRCA1, BRCA2 o ATM; la cohorte B (142 pacientes) presentaba alteraciones en cualquiera de los otros 12 genes preespecificados, determinados de forma prospectiva y central a partir de tejido tumoral. Los pacientes fueron asignados al azar (en una proporción de 2: 1) para recibir olaparib o la elección del médico de enzalutamida o abiraterona (control). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión basada en imágenes en la cohorte A según una revisión central independiente ciega. **Resultados** En la cohorte A, la supervivencia libre de progresión basada en imágenes fue significativamente mayor en el

grupo de olaparib que en el grupo de control (mediana, 7,4 meses frente a 3,6 meses; índice de riesgo de progresión o muerte, 0,34; intervalo de confianza del 95%, 0,25 a 0,47; $P < 0,001$); También se observó un beneficio significativo con respecto a la tasa de respuesta objetiva confirmada y el tiempo hasta la progresión del dolor. La mediana de supervivencia global en la cohorte A fue de 18,5 meses en el grupo de olaparib y de 15,1 meses en el grupo de control; El 81% de los pacientes en el grupo de control que tuvieron progresión cruzó para recibir olaparib. También se observó un beneficio significativo de olaparib para la supervivencia libre de progresión basada en imágenes en la población general (cohortes A y B). La anemia y las náuseas fueron los principales efectos tóxicos en los pacientes que recibieron olaparib. **Conclusiones** En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que tuvieron progresión de la enfermedad mientras recibían enzalutamida o abiraterona y que tenían alteraciones en genes con un papel en la reparación de la recombinación homóloga, olaparib se asoció con una supervivencia libre de progresión más prolongada y mejores medidas de respuesta y final informado por el paciente. puntos que enzalutamida o abiraterona.

Fizazi K, Shore N, Tammela TL, AUlys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y supervivencia con darolutamida. N Engl J Med [Internet]. 2020 Sept-10 [citado 2021 Jun 03]; 383: 1040-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001342>

RESUMEN:

Antecedentes La darolutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos estructuralmente distinto que está aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración y no metastásico. En el análisis primario planificado de un ensayo de fase 3, la mediana de supervivencia sin metástasis fue significativamente mayor con darolutamida (40,4 meses) que con placebo (18,4 meses). Los datos para el análisis de la supervivencia general eran inmaduros en el momento del análisis primario. **Métodos** En este ensayo doble ciego controlado con placebo, asignamos aleatoriamente a 1509 hombres, en una proporción de 2: 1, para recibir darolutamida (955 pacientes) o placebo (554 pacientes) mientras continuaban recibiendo terapia de privación de andrógenos. Una vez que se encontró que los resultados del análisis del criterio de valoración principal eran positivos, se produjo el desenmascaramiento de las asignaciones de tratamiento y se permitió que los pacientes del grupo de placebo se cruzaran para recibir un tratamiento abierto con darolutamida. En el momento de este análisis final preespecificado, que se había planeado realizar después de que hubieran ocurrido aproximadamente 240 muertes, se evaluó la supervivencia general y todos los demás criterios de valoración secundarios. **Resultados** La mediana de seguimiento fue de 29,0 meses. En el momento de no cegar los datos, los 170 pacientes que todavía estaban recibiendo placebo se cruzaron para recibir darolutamida; 137 pacientes que habían discontinuado el placebo antes de

que ocurriera el desenmascaramiento recibieron al menos otra terapia para prolongar la vida. La supervivencia general a los 3 años fue del 83% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 80 a 86) en el grupo de darolutamida y del 77% (IC del 95%, 72 a 81) en el grupo de placebo. El riesgo de muerte fue significativamente menor, en un 31%, en el grupo de darolutamida que en el grupo de placebo (índice de riesgo de muerte, 0,69; IC del 95%, 0,53 a 0,88; $P = 0,003$). La darolutamida también se asoció con un beneficio significativo con respecto a todos los demás puntos finales secundarios, incluido el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático y el tiempo hasta el primer uso de quimioterapia citotóxica. La incidencia de eventos adversos después del inicio del tratamiento fue similar en los dos grupos; no se observaron nuevas señales de seguridad. **Conclusiones** Entre los hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración, el porcentaje de pacientes que estaban vivos a los 3 años fue significativamente mayor entre los que recibieron darolutamida que entre los que recibieron placebo. La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos.

Higano CS. Enfermedades cardiovasculares y fármacos dirigidos al eje de los andrógenos para el cáncer de próstata. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jun-04 [citado 2021 Jun 03]; 382(23): 2257-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2016433>

RESUMEN:

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en hombres en los Estados Unidos y en el mundo desarrollado. Los hombres con cáncer de próstata tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular que los que no lo tienen, y entre los hombres con cáncer de próstata, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte no relacionada con el cáncer.^{1,2} La relación entre la terapia de privación de andrógenos (ADT) y los eventos cardiovasculares fatales son inciertos debido a evidencia contradictoria; No obstante, el consenso general es que los hombres con enfermedad cardiovascular preexistente tienen un mayor riesgo de sufrir efectos tóxicos cardiovasculares cuando se tratan con ADT³.

Shoag JE, Nyame YA, Roman Gulati R, Etzioni R, Hu JC. Reconsideración de las ventajas y desventajas de los exámenes de detección del cáncer de próstata. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jun-18 [citado 2021 Jun 03]; 382(25): 2465-8. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2000250>

RESUMEN:

Después de la adopción generalizada del cribado del antígeno prostático específico (PSA) a principios de la década de 1990, los diagnósticos de cáncer de próstata aumentaron rápidamente mientras que las tasas de mortalidad se redujeron a la mitad en el transcurso

del siguiente cuarto de siglo.¹ Resultados iniciales de ensayos aleatorizados y recomendaciones contra el cribado de sociedades profesionales, que fueron moderado recientemente, probablemente contribuyó a que el cribado cayera en desgracia durante la última década.²⁻⁴ La disminución del cribado se ha asociado con una caída sostenida en los diagnósticos de cáncer de próstata.¹ Aunque no necesariamente refleja un cambio en el número de hombres en los que la enfermedad metastásica En última instancia, algunas pruebas sugieren que la incidencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, que había estado disminuyendo hasta 2010, ahora puede estar aumentando.^{1,5-8} La disminución en la detección de PSA tiene una serie de factores contribuyentes, pero parece haber sido precipitada en parte por una mala interpretación de los datos aleatorios existentes y la falta de atención al tiempo de seguimiento cuando el cálculo de daños y beneficios. A continuación, presentamos una reevaluación de los posibles efectos a largo plazo de la detección de PSA utilizando los datos más actualizados disponibles.

Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, DaSaltzstein DR, Tutrone R, et al. Relugolix oral para la terapia de privación de andrógenos en el cáncer de próstata avanzado. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun-04 [citado 2021 Jun 03]; 382: 2187-96. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004325>

RESUMEN:

Antecedentes Los agonistas inyectables de la hormona liberadora de hormona luteinizante (p. Ej., Leuprolida) son los agentes estándar para lograr la privación de andrógenos para el cáncer de próstata a pesar del aumento inicial de testosterona y el retraso en el efecto terapéutico. Se desconoce la eficacia y seguridad de relugolix, un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina oral, en comparación con las de leuprolida. **Métodos** En este ensayo de fase 3, asignamos aleatoriamente a pacientes con cáncer de próstata avanzado, en una proporción de 2: 1, para recibir relugolix (120 mg por vía oral una vez al día) o leuprolida (inyecciones cada 3 meses) durante 48 semanas. El criterio de valoración principal fue la supresión sostenida de testosterona hasta niveles de castración (<50 ng por decilitro) durante 48 semanas. Los puntos finales secundarios incluyeron no inferioridad con respecto al punto final primario, niveles de castración de testosterona el día 4 y niveles de castración profunda (<20 ng por decilitro) el día 15. Se evaluó la recuperación de testosterona en un subgrupo de pacientes. **Resultados** Un total de 622 pacientes recibieron relugolix y 308 recibieron leuprolida. De los hombres que recibieron relugolix, el 96,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 94,9 a 97,9) mantuvieron la castración durante 48 semanas, en comparación con el 88,8% (IC del 95%, 84,6 a 91,8) de los hombres que recibieron leuprolida. La diferencia de 7,9 puntos porcentuales (IC del 95%, 4,1 a 11,8) mostró no inferioridad y superioridad de relugolix (P <0,001 para superioridad). Todos los demás criterios de valoración secundarios clave mostraron superioridad de relugolix sobre leuprolida (P <0,001). El porcentaje de

pacientes con niveles de castración de testosterona el día 4 fue del 56,0% con relugolix y del 0% con leuprolida. En el subgrupo de 184 pacientes seguidos para la recuperación de testosterona, los niveles medios de testosterona 90 días después de la interrupción del tratamiento fueron 288,4 ng por decilitro en el grupo de relugolix y 58,6 ng por decilitro en el grupo de leuprolida. Entre todos los pacientes, la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores fue del 2,9% en el grupo de relugolix y del 6,2% en el grupo de leuprolida (cociente de riesgo, 0,46; IC del 95%, 0,24 a 0,88). **Conclusiones** En este ensayo en el que participaron hombres con cáncer de próstata avanzado, relugolix logró una supresión rápida y sostenida de los niveles de testosterona que fue superior a la de la leuprolida, con un 54% menos de riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes.

Sternberg CN, Fizazi K, FSaad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. La enzalutamida y la supervivencia en el cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jun-04 [citado 2021 Jun 03]; 382: 2197-206. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2003892>

RESUMEN:

Antecedentes Los resultados del ensayo preliminar mostraron que la enzalutamida mejoró significativamente la supervivencia sin metástasis entre los hombres que tenían cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y niveles de antígeno prostático específico (PSA) que aumentaban rápidamente mientras tomaban terapia de privación de andrógenos. Aún no se han informado los resultados del análisis final de la supervivencia general. **Métodos** En este ensayo de fase 3, doble ciego, se asignó al azar a hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (definido sobre la base de imágenes convencionales y un tiempo de duplicación del PSA de ≤ 10 meses) que continuaban recibiendo terapia de privación de andrógenos. (en una proporción de 2: 1) para recibir enzalutamida a una dosis de 160 mg o placebo una vez al día. La supervivencia general se evaluó con un procedimiento de prueba secuencial grupal y una función de gasto alfa tipo O'Brien-Fleming. **Resultados** Al 15 de octubre de 2019, un total de 288 de 933 pacientes (31%) en el grupo de enzalutamida y 178 de 468 (38%) en el grupo de placebo habían muerto. La mediana de supervivencia global fue de 67,0 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 64,0 a no alcanzado) en el grupo de enzalutamida y 56,3 meses (IC del 95%, 54,4 a 63,0) en el grupo de placebo (índice de riesgo de muerte, 0,73; 95% IC, 0,61 a 0,89; $P = 0,001$). La tasa ajustada a la exposición de eventos adversos de grado 3 o superior fue 17 por 100 pacientes-año en el grupo de enzalutamida y 20 por 100 pacientes-año en el grupo de placebo. Los eventos adversos en el grupo de enzalutamida fueron consistentes con los reportados previamente para enzalutamida; los eventos notificados con más frecuencia fueron fatiga y eventos musculoesqueléticos. **Conclusiones** La enzalutamida más la terapia de privación de andrógenos dio como resultado una mediana de supervivencia general más prolongada que el placebo más la

terapia de privación de andrógenos entre los hombres con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración y un nivel de PSA en rápido aumento. El riesgo de muerte asociado con enzalutamida fue un 27% menor que con placebo. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido de enzalutamida.

Welch HG, Albertsen PC. Reconsideración de la mortalidad por cáncer de próstata: el futuro de las pruebas de detección de PSA. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr-16 [citado 2021 Jun 03]; 382(16): 1557-63. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMms1914228>

RESUMEN:

Desde su punto máximo a principios de la década de 1990, la mortalidad en los EE. UU. Por cáncer de próstata ha disminuido de 39 por cada 100.000 hombres a 19 por cada 100.000 hombres, esencialmente a la mitad. Aunque todos están de acuerdo en que esta reducción es una buena noticia, existe un considerable desacuerdo sobre por qué sucedió. La controversia tiene profundas implicaciones para el futuro del cribado del antígeno prostático específico (PSA).

Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Ha Chung MB, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamida para el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jul-04 [citado 2021 Jun 09]; 381: 13-24. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1903307>

RESUMEN:

Antecedentes La apalutamida es un inhibidor del dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos. No se ha determinado si la adición de apalutamida a la terapia de privación de andrógenos (ADT) prolongaría la supervivencia libre de progresión radiográfica y la supervivencia general en comparación con placebo más ADT en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. **Métodos** En este ensayo de fase 3, doble ciego, asignamos aleatoriamente a pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración para recibir apalutamida (240 mg por día) o placebo, agregado a ADT. Se permitió el tratamiento previo para la enfermedad localizada y la terapia previa con docetaxel. Los criterios de valoración principales fueron la supervivencia libre de progresión radiográfica y la supervivencia global. **Resultados** Se asignó un total de 525 pacientes para recibir apalutamida más ADT y 527 para recibir placebo más ADT. La mediana de edad fue de 68 años. El 16,4% de los pacientes se había sometido a prostatectomía o había recibido radioterapia por enfermedad localizada y el 10,7% había recibido tratamiento previo con docetaxel; El 62,7% tenía enfermedad de alto

volumen y el 37,3% tenía enfermedad de bajo volumen. En el primer análisis intermedio, con una mediana de 22,7 meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes con supervivencia libre de progresión radiográfica a los 24 meses fue del 68,2% en el grupo de apalutamida y del 47,5% en el grupo de placebo (índice de riesgo de progresión radiográfica o muerte, 0,48; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,39 a 0,60; $P < 0,001$). La supervivencia general a los 24 meses también fue mayor con apalutamida que con placebo (82,4% en el grupo de apalutamida frente a 73,5% en el grupo de placebo; razón de riesgo de muerte, 0,67; IC del 95%, 0,51 a 0,89; $P = 0,005$). La frecuencia de eventos adversos de grado 3 o 4 fue del 42,2% en el grupo de apalutamida y del 40,8% en el grupo de placebo; la erupción fue más común en el grupo de apalutamida. **Conclusiones** En este ensayo en el que participaron pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración, la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión radiográfica fueron significativamente más largas con la adición de apalutamida a ADT que con placebo más ADT, y el perfil de efectos secundarios no difirió sustancialmente entre los dos grupos.

Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Sweeney, para los investigadores del ensayo ENZAMET y el australiano. Enzalutamida con tratamiento estándar de primera línea en el cáncer de próstata metastásico. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jul-11 [citado 2021 Jun 09]; 381: 121-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964/>

RESUMEN:

Antecedentes La enzalutamida, un inhibidor del receptor de andrógenos, se ha asociado con una mejor supervivencia general en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración. No se sabe si agregar enzalutamida a la supresión de testosterona, con o sin docetaxel temprano, mejorará la supervivencia en hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas. **Métodos** En este ensayo de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta, asignamos a los pacientes para recibir supresión de testosterona más enzalutamida de etiqueta abierta o una terapia antiandrogénica no esterooidal estándar (grupo de atención estándar). El primer objetivo era la supervivencia general. Los puntos finales secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión según lo determinado por el nivel de antígeno prostático específico (PSA), la supervivencia libre de progresión clínica y los eventos adversos. **Resultados** Un total de 1125 hombres fueron aleatorizados; la mediana de seguimiento fue de 34 meses. Hubo 102 muertes en el grupo de enzalutamida y 143 muertes en el grupo de atención estándar (índice de riesgo, 0,67; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,52 a 0,86; $p = 0,002$). Las estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia general a los 3 años fueron del 80% (basado en 94 eventos) en el grupo de enzalutamida y del 72% (basado en 130 eventos) en el grupo de atención estándar. También se observaron mejores resultados con enzalutamida en la supervivencia libre de progresión del PSA (174 y 333 eventos, respectivamente; razón de

riesgo, 0.39; $P < 0.001$) y en la supervivencia libre de progresión clínica (167 y 320 eventos, respectivamente; razón de riesgo, 0.40; $P < 0.001$). La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue más frecuente en el grupo de enzalutamida que en el grupo de atención estándar (33 eventos y 14 eventos, respectivamente). La fatiga fue más común en el grupo de enzalutamida; se produjeron convulsiones en 7 pacientes del grupo de enzalutamida (1%) y en ningún paciente del grupo de atención estándar. **Conclusiones** La enzalutamida se asoció con una supervivencia general y sin progresión significativamente más prolongada que la atención estándar en hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas que recibieron supresión de testosterona. El grupo de enzalutamida tuvo una mayor incidencia de convulsiones y otros efectos tóxicos, especialmente entre los tratados con docetaxel temprano.

de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus abiraterona o enzalutamida en el cáncer de próstata metastásico. N Engl J Med [Internet]. 2019 Dec-26 [citado 2021 Jun 03]; 381: 2506-18. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911206>

RESUMEN:

Antecedentes La eficacia y seguridad de cabazitaxel, en comparación con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (abiraterona o enzalutamida), en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron tratados previamente con docetaxel y tuvieron progresión dentro de los 12 meses mientras recibían el inhibidor alternativo (abiraterona). o enzalutamida) no están claras. **Métodos** Asignamos aleatoriamente, en una proporción 1: 1, a pacientes que habían recibido previamente docetaxel y un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (abiraterona o enzalutamida) para recibir cabazitaxel (en una dosis de 25 mg por metro cuadrado de superficie corporal por vía intravenosa cada 3 semanas, más prednisona al día y factor estimulante de colonias de granulocitos) o el otro inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (ya sea 1000 mg de abiraterona más prednisona al día o 160 mg de enzalutamida al día). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión basada en imágenes. Se evaluaron los puntos finales secundarios de supervivencia, respuesta y seguridad. **Resultados** Un total de 255 pacientes fueron aleatorizados. Después de una mediana de seguimiento de 9,2 meses, se notificó progresión basada en imágenes o muerte en 95 de 129 pacientes (73,6%) en el grupo de cabazitaxel, en comparación con 101 de 126 pacientes (80,2%) en el grupo que recibió un andrógeno. -inhibidor dirigido a la señalización (índice de riesgo, 0,54; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,40 a 0,73; $P < 0,001$). La mediana de supervivencia libre de progresión basada en imágenes fue de 8,0 meses con cabazitaxel y de 3,7 meses con el inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos. La mediana de supervivencia global fue de 13,6 meses con cabazitaxel y de 11,0 meses con el inhibidor dirigido a la señalización

de andrógenos (índice de riesgo de muerte, 0,64; IC del 95%, 0,46 a 0,89; $P = 0,008$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,4 meses con cabazitaxel y de 2,7 meses con un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (índice de riesgo de progresión o muerte, 0,52; IC del 95%, 0,40 a 0,68; $P < 0,001$), un antígeno prostático específico. la respuesta se produjo en el 35,7% y el 13,5% de los pacientes, respectivamente ($P < 0,001$), y la respuesta tumoral se observó en el 36,5% y el 11,5% ($P = 0,004$). Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 56,3% de los pacientes que recibieron cabazitaxel y en el 52,4% de los que recibieron un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos. No se observaron nuevas señales de seguridad. **Conclusiones** El cabazitaxel mejoró significativamente varios resultados clínicos, en comparación con el inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (abiraterona o enzalutamida), en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que habían sido tratados previamente con docetaxel y la alternativa dirigida a la señalización de andrógenos. agente (abiraterona o enzalutamida).

Eisenberger MA, Antonarakis ES. Hormonoterapia o quimioterapia para el cáncer de próstata metastásico: jugar con la TARJETA correcta. N Engl J Med [Internet]. 2019 Dec-26 [citado 2021 Jun 03]; 381(26): 2564-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31881143/>

RESUMEN:

Desde 2004, ocho agentes terapéuticos han recibido la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata avanzado. Cuatro son inhibidores dirigidos a la señalización de andrógenos que deterioran la función del receptor de andrógenos (abiraterona, enzalutamida, apalutamida y darolutamida), dos son quimioterapias con taxanos que suprimen la dinámica de los microtúbulos (docetaxel y cabazitaxel), uno es un radiofármaco emisor de α dirigido a los huesos (radio-223), y uno es una inmunoterapia basada en células autólogas (sipuleucel-T) .1 Los ensayos fundamentales para estos agentes generalmente compararon la nueva terapia con placebo o un tratamiento que no prolonga la vida y se diseñaron principalmente para satisfacer las regulaciones requisitos para la aprobación de medicamentos, lo que evita conocimientos sobre la eficacia comparativa o la secuenciación adecuada del tratamiento en pacientes individuales con cáncer de próstata resistente a la castración.

Fizazi K, NShore N, Tammela TL, AUlys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamida en el cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. N Engl J Med [Internet]. 2019 Mar-28 [citado 2021 Jun 09]; 380: 1235-46. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1815671>

RESUMEN:

Antecedentes La darolutamida es un antagonista del receptor de andrógenos estructuralmente único que está en desarrollo para el tratamiento del cáncer de próstata. Evaluamos la eficacia de la darolutamida para retrasar la metástasis y la muerte en hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. **Métodos** Realizamos un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico de 10 meses o menos. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2: 1 para recibir darolutamida (600 mg [dos comprimidos de 300 mg] dos veces al día) o placebo mientras continuaba la terapia de privación de andrógenos. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de metástasis, con la presencia de metástasis determinada por una revisión central independiente de imágenes radiográficas cada 16 semanas. **Resultados** En total, 1509 pacientes fueron aleatorizados (955 al grupo de darolutamida y 554 al grupo de placebo). En el análisis primario planificado, que se realizó después de que ocurrieran 437 eventos de criterio de valoración primario, la mediana de supervivencia sin metástasis fue de 40,4 meses con darolutamida, en comparación con 18,4 meses con placebo (cociente de riesgo de metástasis o muerte en el grupo de darolutamida 0,41; intervalo de confianza del 95%, 0,34 a 0,50; $P < 0,001$). La darolutamida también se asoció con beneficios con respecto a todos los puntos finales secundarios, incluida la supervivencia general, el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta la quimioterapia citotóxica y el tiempo hasta un evento esquelético sintomático. La incidencia de eventos adversos que ocurrieron o empeoraron durante el período de tratamiento y tuvieron una frecuencia del 5% o más o fueron de grado 3 o mayor fue similar en los dos grupos; todos estos eventos, excepto la fatiga, ocurrieron en menos del 10% de los pacientes en cualquiera de los grupos. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el régimen asignado debido a eventos adversos fue del 8,9% en el grupo de darolutamida y del 8,7% en el grupo de placebo. La darolutamida no se asoció con una mayor incidencia de convulsiones, caídas, fracturas, trastornos cognitivos o hipertensión que el placebo. **Conclusiones** Entre los hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración, la supervivencia sin metástasis fue significativamente más prolongada con darolutamida que con placebo. La incidencia de eventos adversos fue similar para darolutamida y placebo.

Klotz L. Apalutamida para el cáncer de próstata metastásico que responde a hormonas. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jul-4 [citado 2021 Jun 03]; 381(1): 84-6. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1905891>

RESUMEN:

El ensayo Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN), cuyos resultados se informan en esta edición de la Revista, 1 involucró a pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración que fueron asignados

aleatoriamente para recibir apalutamida (240 mg por día) o placebo, ambos agregados a la terapia de privación de andrógenos (ADT). El ensayo es la última contribución a la verdadera explosión de ensayos grandes, prospectivos y aleatorizados de fármacos dirigidos al eje del receptor de andrógenos (ARAT). Estos han resultado en la rápida transformación del tratamiento del cáncer de próstata avanzado. El docetaxel fue el único agente eficaz para el cáncer de próstata resistente a la castración² hasta 2011, cuando un ensayo de abiraterona mostró un beneficio de supervivencia media de 4 meses sobre el placebo.³ Desde entonces, se han realizado más de una docena de ensayos aleatorizados que evalúan varios ARAT en diferentes estados clínicos. informó, todo muy positivo.

Tannock IF. Mejora del tratamiento para el cáncer de próstata avanzado. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jul-11 [citado 2021 Jun 03]; 381(2): 176-7. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1906363>

RESUMEN:

Durante aproximadamente 75 años, el tratamiento principal para los hombres con cáncer de próstata metastásico ha sido la terapia de privación de andrógenos, ya sea mediante castración quirúrgica o médica. Aproximadamente el 90% de los hombres responden a dicha terapia con una mejoría de los síntomas y una reducción de los niveles séricos del antígeno prostático específico (PSA), con una duración media de la respuesta de aproximadamente 18 meses. Los tratamientos posteriores con inhibidores de primera generación del receptor de andrógenos, como flutamida y bicalutamida, y la quimioterapia con docetaxel u otros fármacos pueden proporcionar un alivio a corto plazo para algunos hombres. La mediana de duración de la supervivencia con estos tratamientos es de aproximadamente 2,5 años.

Antonarakis ES. Cinasa 12 dependiente de ciclina, inmunidad y cáncer de próstata. N Engl J Med [Internet]. 2018 Sept-27 [citado 2021 Jun 03]; 379(13): 1087-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr1808772>

RESUMEN:

El advenimiento de las terapias de bloqueo de puntos de control inmunológico que utilizan inhibidores de la muerte programada 1 (PD-1) o del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) para el tratamiento de múltiples tipos de cáncer representa un gran paso adelante en la atención de pacientes con cáncer, y el descubrimiento de que ciertos subtipos genéticos de cánceres (particularmente aquellos con mutaciones en los genes de reparación de desajustes del ADN) pueden ser notablemente sensibles a las terapias con inhibidores de PD-1 nos ha acercado más al uso del estado genómico del tumor para informar nuestras intervenciones (un ejemplo de oncología de precisión). Un

descubrimiento relacionado es que los cánceres que tienen mutaciones en genes que reparan el daño del ADN mediante recombinación homóloga, especialmente cánceres de mama y ovario, pueden responder bien al tratamiento con inhibidores de poli (difosfato de adenosina [ADP]-ribosa) polimerasa (PARP) o platino quimioterapias. En el contexto del cáncer de próstata avanzado, ambas clasificaciones genómicas son clínicamente relevantes. Aproximadamente del 2 al 5% de los cánceres de próstata metastásicos tienen deficiencia de reparación de errores de apareamiento y del 20 al 30% tienen defectos en la recombinación homóloga.

Barry MJ, Rosenkrantz AB. Biopsia dirigida por resonancia magnética versus biopsia guiada por ecografía para la sospecha de cáncer de próstata. N Engl J Med [Internet]. 2018 May-10 [citado 2021 Jun 03]; 378(19): 1835-6. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1804231>

RESUMEN:

Tres grandes ensayos de cribado del antígeno prostático específico (PSA) han demostrado que cualquier beneficio de una menor mortalidad por cáncer de próstata conlleva un mayor riesgo de diagnóstico de cáncer de próstata.¹ El cribado del PSA pareció reducir significativamente la mortalidad por cáncer de próstata solo en los estudios aleatorizados europeos Estudio de detección del cáncer de próstata, que mostró que la detección realizada cada 2 a 4 años se asoció con 1,28 muertes menos por cáncer de próstata, pero con 27 diagnósticos adicionales por cada 1000 hombres durante un período de 13 años.² Estos diagnósticos adicionales pueden conducir a la sobretratamiento de hombres en quienes el cáncer nunca estuvo destinado a causar la muerte.

Anna Bill-Axelsson, Lars Holmberg, Hans Garmo, Kimmo Taari, Christer Busch, Stig Nordling, et al. Prostatectomía radical o espera vigilante en el cáncer de próstata: seguimiento de 29 años. N Engl J Med [Internet]. 2018 Dec-13 [citado 2021 Jun 09]; 379: 2319-29. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1807801>

RESUMEN:

Antecedentes La prostatectomía radical reduce la mortalidad entre los hombres con cáncer de próstata localizado clínicamente detectado, pero la evidencia de ensayos aleatorizados con seguimiento a largo plazo es escasa. **Métodos** Asignamos al azar a 695 hombres con cáncer de próstata localizado a espera vigilante o prostatectomía radical desde octubre de 1989 hasta febrero de 1999 y recopilamos datos de seguimiento hasta 2017. Incidencia acumulada y riesgos relativos con intervalos de confianza del 95% para muerte por cualquier causa, muerte por próstata cáncer y metástasis en análisis por intención de tratar y por protocolo, y se estimó el número de años de vida ganados.

Evaluamos el valor pronóstico de las medidas histopatológicas con un modelo de riesgos proporcionales de Cox. **Resultados** Al 31 de diciembre de 2017, un total de 261 de los 347 hombres en el grupo de prostatectomía radical y 292 de los 348 hombres en el grupo de espera vigilante habían muerto; 71 muertes en el grupo de prostatectomía radical y 110 en el grupo de espera vigilante se debieron al cáncer de próstata (riesgo relativo, 0,55; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,41 a 0,74; $P < 0,001$; diferencia absoluta en el riesgo, 11,7 por ciento). puntos; IC del 95%, 5,2 a 18,2). El número necesario a tratar para evitar una muerte por cualquier causa fue de 8,4. A los 23 años, se ganó una media de 2,9 años más de vida con la prostatectomía radical. Entre los hombres que se sometieron a prostatectomía radical, la extensión extracapsular se asoció con un riesgo de muerte por cáncer de próstata que fue 5 veces mayor que el de los hombres sin extensión extracapsular, y una puntuación de Gleason superior a 7 se asoció con un riesgo que fue 10 veces mayor. tan alto como el que tiene una puntuación de 6 o menos (las puntuaciones van de 2 a 10, y las puntuaciones más altas indican un cáncer más agresivo). **Conclusiones** Los hombres con cáncer de próstata localizado clínicamente detectado y una esperanza de vida larga se beneficiaron de la prostatectomía radical, con una media de 2,9 años de vida ganados. Una puntuación de Gleason alta y la presencia de extensión extracapsular en las muestras de prostatectomía radical fueron altamente predictivas de muerte por cáncer de próstata.

Chen D, Ayala GE. Cáncer de próstata inquietante. N Engl J Med [Internet]. 2018 Feb-15 [citado 2021 Jun 03]; 378(7): 675-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29443663/>

RESUMEN:

Hace treinta años, Sir James W. Black compartió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su contribución al desarrollo del propranolol (un betabloqueante) y la cimetidina (un bloqueador de histamina H2). Desde entonces, los betabloqueantes se han utilizado y se siguen utilizando ampliamente como fármacos antihipertensivos. Un efecto secundario interesante de estos medicamentos es la reducción del riesgo de cáncer de próstata y la muerte asociada. Por tanto, existe un vínculo epidemiológico entre un fármaco que afecta el sistema nervioso adrenérgico y la tumorigénesis de próstata.

Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamida en hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jun-28 [citado 2021 Jun 09]; 378: 2465-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/>

RESUMEN:

Antecedentes Los hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y un nivel de antígeno prostático específico (PSA) en rápido aumento tienen un alto riesgo de metástasis. Presumimos que la enzalutamida, que prolonga la supervivencia general entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, retrasaría la metástasis en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico y un nivel de PSA en rápido aumento. **Métodos** En este ensayo de fase 3, doble ciego, asignamos aleatoriamente, en una proporción de 2: 1, a hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos que continuaban con la terapia de privación de andrógenos para recibir enzalutamida (a una dosis de 160 mg) o placebo una vez al día. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de metástasis (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiográfica o como el tiempo hasta la muerte sin progresión radiográfica). **Resultados** Un total de 1401 pacientes (mediana del tiempo de duplicación del PSA, 3,7 meses) fueron aleatorizados. Al 28 de junio de 2017, un total de 219 de 933 pacientes (23%) en el grupo de enzalutamida tenían metástasis o habían muerto, en comparación con 228 de 468 (49%) en el grupo de placebo. La mediana de supervivencia libre de metástasis fue de 36,6 meses en el grupo de enzalutamida frente a 14,7 meses en el grupo de placebo (índice de riesgo de metástasis o muerte, 0,29; intervalo de confianza del 95%, 0,24 a 0,35; $P < 0,001$). El tiempo transcurrido hasta el primer uso de un tratamiento antineoplásico posterior fue más prolongado con el tratamiento con enzalutamida que con el placebo (39,6 frente a 17,7 meses; índice de riesgo, 0,21; $P < 0,001$; dicho tratamiento se utilizó en el 15% frente al 48% de los pacientes) como fue el tiempo hasta la progresión del PSA (37,2 frente a 3,9 meses; índice de riesgo, 0,07; $P < 0,001$; la progresión se produjo en el 22% frente al 69% de los pacientes). En el primer análisis intermedio de supervivencia global, 103 pacientes (11%) que recibieron enzalutamida y 62 (13%) que recibieron placebo habían muerto. Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 31% de los pacientes que recibieron enzalutamida, en comparación con el 23% de los que recibieron placebo. **Conclusiones** Entre los hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración con un nivel de PSA en rápido aumento, el tratamiento con enzalutamida condujo a un riesgo 71% menor y clínicamente significativo de metástasis o muerte que el placebo. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido de enzalutamida.

Sartor O, de Bono JS. Cáncer de próstata metastásico. N Engl J Med [Internet]. 2018 Feb-15 [citado 2021 Jun 03]; 378: 645-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29412780/>

RESUMEN:

La atención de los hombres con cáncer de próstata es un importante desafío de la atención de la salud mundial, agravado por el envejecimiento de la población y la creciente frecuencia de los diagnósticos. Las prioridades de hoy son similares a las del pasado reciente: minimizar el sobretratamiento de la enfermedad indolente y mejorar los resultados para los pacientes con enfermedad agresiva. Aquí nos enfocamos en los logros recientes y los desafíos futuros en el manejo de la enfermedad metastásica, que continúa asociada con una alta tasa de muerte a pesar de las múltiples aprobaciones de nuevos medicamentos en los últimos años. El cáncer de próstata metastásico se puede dividir ampliamente en dos grupos: enfermedad que no ha sido tratada con privación de andrógenos y enfermedad que es resistente a dicha terapia. El tratamiento del cáncer de próstata metastásico es cada vez más complejo. Revisamos los estudios que están cambiando el estándar de atención y ofrecemos una perspectiva conceptual para abordar los desafíos y oportunidades en curso.

Smith MR. Progresos en el cáncer de próstata no metastásico. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jun-28 [citado 2021 Jun 03]; 378(26): 2531-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949488/>

RESUMEN:

Desde 2010, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado cinco nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sobre la base de un criterio de valoración primario de supervivencia general.¹ Se ha avanzado en el tratamiento del cáncer de próstata no metastásico. Más lento. Una serie de ensayos de fase 3 que fueron diseñados para investigar tratamientos para la prevención de metástasis óseas se detuvieron temprano o no alcanzaron su punto final primario.²⁻⁴ En un ensayo de fase 3 posterior, controlado con placebo, denosumab prolongó significativamente la metástasis ósea. supervivencia libre entre pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico.⁵ Sin embargo, en febrero de 2012, un Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos de la FDA votó a favor de no aprobar denosumab para la prevención de metástasis porque la prolongación en la mediana de supervivencia sin metástasis ósea fue pequeña, no se observaron beneficios con respecto a la supervivencia general o libre de progresión, y el denosumab se asoció con la osteonecrosis de la mandíbula.⁶ Aunque no tuvieron éxito, estos ensayos sirvieron para caracterizar mejor la historia natural del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico y para informar el diseño de ensayos clínicos de fase 3 posteriores.

Smith MR, Saad F, Chowdhury S, SOudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Tratamiento con apalutamida y supervivencia sin metástasis en el cáncer de próstata. N Engl J Med

[Internet]. 2018 Apr-12 [citado 2021 Jun 09]; 378: 1408-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/>

RESUMEN:

Antecedentes La apalutamida, un inhibidor competitivo del receptor de andrógenos, está en desarrollo para el tratamiento del cáncer de próstata. Evaluamos la eficacia de apalutamida en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico que tenían un alto riesgo de desarrollar metástasis. **Métodos** Realizamos un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico de 10 meses o menos. Los pacientes fueron asignados al azar, en una proporción de 2: 1, para recibir apalutamida (240 mg por día) o placebo. Todos los pacientes continuaron recibiendo terapia de privación de andrógenos. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de metástasis, que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera detección de metástasis a distancia en las imágenes o la muerte. **Resultados** Un total de 1207 hombres se sometieron al azar (806 al grupo de apalutamida y 401 al grupo de placebo). En el análisis primario planificado, que se realizó después de que ocurrieron 378 eventos, la mediana de supervivencia libre de metástasis fue de 40,5 meses en el grupo de apalutamida en comparación con 16,2 meses en el grupo de placebo (índice de riesgo de metástasis o muerte, 0,28; intervalo de confianza del 95% [CI], 0,23 a 0,35; $P < 0,001$). El tiempo hasta la progresión sintomática fue significativamente más largo con apalutamida que con placebo (cociente de riesgo, 0,45; IC del 95%, 0,32 a 0,63; $P < 0,001$). La tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción del régimen del ensayo fue del 10,6% en el grupo de apalutamida y del 7,0% en el grupo de placebo. Los siguientes eventos adversos ocurrieron con una tasa mayor con apalutamida que con placebo: erupción (23,8% frente a 5,5%), hipotiroidismo (8,1% frente a 2,0%) y fractura (11,7% frente a 6,5%). **Conclusiones** Entre los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, la supervivencia sin metástasis y el tiempo hasta la progresión sintomática fueron significativamente más largos con apalutamida que con placebo.

Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterona más prednisona en el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. N Engl J Med [Internet]. 2017 Jul-27 [citado 2021 Jun 03]; 377: 352-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/>

RESUMEN:

Antecedentes El acetato de abiraterona, un fármaco que bloquea la síntesis de andrógenos endógenos, más prednisona, está indicado para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Evaluamos el beneficio clínico del acetato de abiraterona más prednisona con la terapia de privación de andrógenos en pacientes con

cáncer de próstata sensible a la castración, metastásico recién diagnosticado. **Métodos** En este ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, asignamos aleatoriamente a 1199 pacientes para recibir terapia de privación de andrógenos más acetato de abiraterona (1000 mg diarios, administrados una vez al día como cuatro comprimidos de 250 mg) más prednisona (5 mg). diariamente) (el grupo de abiraterona) o terapia de privación de andrógenos más placebos duales (el grupo de placebo). Los dos criterios de valoración principales fueron la supervivencia global y la supervivencia sin progresión radiográfica. **Resultados** Después de una mediana de seguimiento de 30,4 meses en un análisis intermedio planificado (después de la muerte de 406 pacientes), la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de abiraterona que en el grupo de placebo (no alcanzado frente a 34,7 meses) (índice de riesgo para muerte, 0,62; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,51 a 0,76; $P < 0,001$). La mediana de duración de la supervivencia libre de progresión radiográfica fue de 33,0 meses en el grupo de abiraterona y de 14,8 meses en el grupo de placebo (índice de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, 0,47; IC del 95%, 0,39 a 0,55; $P < 0,001$). Se observaron resultados significativamente mejores en todos los puntos finales secundarios en el grupo de abiraterona, incluido el tiempo hasta la progresión del dolor, el siguiente tratamiento posterior para el cáncer de próstata, el inicio de la quimioterapia y la progresión del antígeno prostático específico ($P < 0,001$ para todas las comparaciones), junto con el siguiente tratamiento sintomático. eventos esqueléticos ($P = 0,009$). Estos hallazgos llevaron a la recomendación unánime por parte del comité independiente de monitoreo de datos y seguridad de que el ensayo no se cegara y se permitiera el cruzamiento para que los pacientes del grupo placebo recibieran abiraterona. Las tasas de hipertensión e hipopotasemia de grado 3 fueron más altas en el grupo de abiraterona. **Conclusiones** La adición de acetato de abiraterona y prednisona a la terapia de privación de andrógenos aumentó significativamente la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión radiográfica en hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración recién diagnosticado.

James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterona para el cáncer de próstata no tratado previamente con terapia hormonal. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul-27 [citado 2021 Jun 03]; 377: 338-51. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702900>

RESUMEN:

Antecedentes El acetato de abiraterona más prednisolona mejora la supervivencia en hombres con cáncer de próstata recidivante. Se evaluó el efecto de esta combinación en hombres que comenzaron la terapia de privación de andrógenos (ADT) a largo plazo, utilizando un diseño de ensayo de múltiples grupos y etapas. **Métodos** Asignamos pacientes al azar en una proporción de 1: 1 para recibir ADT solo o ADT más acetato de abiraterona (1000 mg al día) y prednisolona (5 mg al día) (terapia de combinación). La

radioterapia local fue obligatoria para los pacientes con enfermedad no metastásica con ganglios negativos y se recomendó para aquellos con ganglios positivos. Para los pacientes con enfermedad no metastásica sin radioterapia planificada y para los pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento continuó hasta la progresión radiológica, clínica o del antígeno prostático específico (PSA); de lo contrario, el tratamiento debía continuar durante 2 años o hasta cualquier tipo de progresión, lo que ocurriera primero. La medida de resultado primaria fue la supervivencia global. El resultado primario intermedio fue la supervivencia sin fracaso (el fracaso del tratamiento se definió como progresión radiológica, clínica o del PSA o muerte por cáncer de próstata). **Resultados** Un total de 1917 pacientes fueron aleatorizados desde noviembre de 2011 hasta enero de 2014. La mediana de edad fue de 67 años y la mediana del nivel de PSA fue de 53 ng por mililitro. Un total de 52% de los pacientes tenía enfermedad metastásica, 20% tenía enfermedad no metastásica con ganglios positivos o ganglios indeterminados y 28% tenía enfermedad no metastásica con ganglios negativos; El 95% tenía una enfermedad recién diagnosticada. La mediana de seguimiento fue de 40 meses. Hubo 184 muertes en el grupo de combinación en comparación con 262 en el grupo de ADT solo (índice de riesgo, 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,52 a 0,76; $P < 0,001$); el cociente de riesgo fue 0,75 en pacientes con enfermedad no metastásica y 0,61 en aquellos con enfermedad metastásica. Hubo 248 eventos de fracaso del tratamiento en el grupo de combinación en comparación con 535 en el grupo de ADT solo (índice de riesgo, 0,29; IC del 95%, 0,25 a 0,34; $P < 0,001$); el cociente de riesgo fue de 0,21 en pacientes con enfermedad no metastásica y de 0,31 en aquellos con enfermedad metastásica. Los eventos adversos de grado 3 a 5 ocurrieron en el 47% de los pacientes en el grupo de combinación (con nueve eventos de grado 5) y en el 33% de los pacientes en el grupo de ADT solo (con tres eventos de grado 5). **Conclusiones** Entre los hombres con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico, la ADT más abiraterona y prednisolona se asoció con tasas significativamente más altas de supervivencia general y sin fallas que la ADT sola.

Logothetis CJ. Mejores resultados en hombres con cáncer de próstata avanzado. N Engl J Med [Internet]. 2017 Jul-27 [citado 2021 Jun 03]; 377(4): 388-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28745978/>

RESUMEN:

Los impresionantes y positivos resultados de los ensayos clínicos que describen Fizazi et al.¹ y James et al.² en este número del Journal representan un avance importante en la inhibición de la señalización de andrógenos para el cáncer de próstata metastásico. Los equipos de investigación LATITUDE y STAMPEDE informan mejoras alentadoras en el tratamiento inicial de los hombres con cáncer de próstata avanzado. El cáncer de próstata metastásico y sensible a la castración se diagnostica en una pequeña proporción de hombres con cáncer de próstata en la presentación inicial y está desproporcionadamente representado en el cáncer de próstata letal. Los hallazgos de estos dos ensayos sugieren

que las características biológicas terapéuticamente relevantes de esta forma de cáncer se comparten con el cáncer de próstata resistente a la castración y plantean la cuestión más amplia de si la aplicación temprana de terapias para prolongar la vida aprobadas mejorará aún más los resultados.

Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiación con o sin terapia antiandrogénica en el cáncer de próstata recidivante. N Engl J Med [Internet]. 2017 Feb-02 [citado 2021 Jun 03]; 376: 417-28. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1607529>

RESUMEN:

Antecedentes La radioterapia de rescate a menudo es necesaria en hombres que se han sometido a prostatectomía radical y tienen evidencia de recurrencia del cáncer de próstata señalada por un nivel elevado de antígeno prostático específico (PSA) persistente o recurrente. Se desconoce si la terapia antiandrogénica con radioterapia mejorará aún más el control del cáncer y prolongará la supervivencia general. **Métodos** En un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado entre 1998 y 2003, asignamos a 760 pacientes elegibles que se habían sometido a prostatectomía con linfadenectomía y tenían la enfermedad, según lo evaluado en pruebas patológicas, con un estadio tumoral de T2 (confinado a la próstata pero con un margen quirúrgico positivo) o T3 (con extensión histológica más allá de la cápsula prostática), sin compromiso ganglionar y un nivel de PSA detectable de 0.2 a 4.0 ng por mililitro para someterse a radioterapia y recibir terapia antiandrogénica (24 meses de bicalutamida en una dosis de 150 mg al día) o comprimidos de placebo diarios durante y después de la radioterapia. El criterio de valoración principal fue la tasa de supervivencia global. **Resultados** La mediana de seguimiento entre los pacientes supervivientes fue de 13 años. La tasa actuarial de supervivencia global a los 12 años fue del 76,3% en el grupo de bicalutamida, en comparación con el 71,3% en el grupo de placebo (índice de riesgo de muerte, 0,77; intervalo de confianza del 95%, 0,59 a 0,99; $P = 0,04$). La incidencia a 12 años de muerte por cáncer de próstata, evaluada mediante una revisión central, fue del 5,8% en el grupo de bicalutamida, en comparación con el 13,4% en el grupo de placebo ($P < 0,001$). La incidencia acumulada de cáncer de próstata metastásico a los 12 años fue del 14,5% en el grupo de bicalutamida, en comparación con el 23,0% en el grupo de placebo ($p = 0,005$). La incidencia de eventos adversos tardíos asociados con la radioterapia fue similar en los dos grupos. Se registró ginecomastia en el 69,7% de los pacientes del grupo de bicalutamida, en comparación con el 10,9% de los del grupo de placebo ($P < 0,001$). **Conclusiones** La adición de 24 meses de terapia antiandrogénica con bicalutamida diaria a la radioterapia de rescate resultó en tasas significativamente más altas de supervivencia general a largo plazo y menores incidencias de cáncer de próstata metastásico y muerte por cáncer de próstata que la radioterapia más placebo.

Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Seguimiento de la prostatectomía versus observación para el cáncer de próstata temprano. N Engl J Med [Internet]. 2017 Jul-13 [citado 2021 Jun 03]; 377: 132-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700844/>

RESUMEN:

Antecedentes Anteriormente, no encontramos diferencias significativas en la mortalidad entre los hombres que se sometieron a cirugía por cáncer de próstata localizado y los que fueron tratados solo con observación. Persiste la incertidumbre con respecto a los resultados de salud no fatales y la mortalidad a largo plazo. **Métodos** Desde noviembre de 1994 hasta enero de 2002, asignamos al azar a 731 hombres con cáncer de próstata localizado a prostatectomía radical u observación. Ampliamos el seguimiento hasta agosto de 2014 para nuestro resultado primario, la mortalidad por todas las causas, y el principal resultado secundario, la mortalidad por cáncer de próstata. Describimos la progresión de la enfermedad, los tratamientos recibidos y los resultados informados por los pacientes hasta enero de 2010 (seguimiento original). **Resultados** Durante 19,5 años de seguimiento (mediana, 12,7 años), se produjo la muerte en 223 de 364 hombres (61,3%) asignados a cirugía y en 245 de 367 (66,8%) asignados a observación (diferencia absoluta en riesgo, 5,5 puntos porcentuales). ; Intervalo de confianza [IC] del 95%, -1,5 a 12,4; índice de riesgo, 0,84; IC del 95%, 0,70 a 1,01; P = 0,06). La muerte atribuida al cáncer de próstata o al tratamiento ocurrió en 27 hombres (7,4%) asignados a cirugía y en 42 hombres (11,4%) asignados a observación (diferencia absoluta en el riesgo, 4,0 puntos porcentuales; IC del 95%, -0,2 a 8,3; razón de riesgo, 0,63; IC del 95%, 0,39 a 1,02; P = 0,06). La cirugía puede haberse asociado con una mortalidad por todas las causas más baja que la observación entre los hombres con enfermedad de riesgo intermedio (diferencia absoluta, 14,5 puntos porcentuales; IC del 95%, 2,8 a 25,6) pero no entre aquellos con enfermedad de bajo riesgo (diferencia absoluta, 0,7 puntos porcentuales; IC del 95%, -10,5 a 11,8) o enfermedad de alto riesgo (diferencia absoluta, 2,3 puntos porcentuales; IC del 95%, -11,5 a 16,1) (P = 0,08 para la interacción). El tratamiento para la progresión de la enfermedad fue menos frecuente con cirugía que con observación (diferencia absoluta, 26,2 puntos porcentuales; IC del 95%, 19,0 a 32,9); el tratamiento fue principalmente para la progresión asintomática, local o bioquímica (antígeno prostático específico). La incontinencia urinaria y la disfunción eréctil y sexual fueron mayores con la cirugía que con la observación durante 10 años. Las limitaciones relacionadas con la enfermedad o el tratamiento en las actividades de la vida diaria fueron mayores con la cirugía que con la observación durante 2 años. **Conclusiones** Después de casi 20 años de seguimiento entre hombres con cáncer de próstata localizado, la cirugía no se asoció con una mortalidad por todas las causas o por cáncer de próstata significativamente menor que la observación. La cirugía se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos que la observación, pero una menor frecuencia de tratamiento para la progresión de la enfermedad, principalmente para la progresión asintomática, local o bioquímica.

D'Amico AV. Tratamiento o seguimiento del cáncer de próstata en etapa inicial. N Engl J Med [Internet]. 2016 Oct-13 [citado 2021 Jun 03]; 375(15): 1482-3. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1610395>

RESUMEN:

Aún se desconoce cuál es el "mejor" enfoque inicial para el cáncer de próstata temprano (de riesgo bajo o intermedio) 1. Específicamente, ¿la monitorización activa con el uso de pruebas de antígeno prostático específico (PSA) en lugar del tratamiento conduce a un aumento de metástasis y muerte por cáncer de próstata? En caso afirmativo, ¿qué tratamiento, prostatectomía radical o radiación con o sin terapia de supresión de andrógenos a corto plazo (3 a 6 meses), minimiza la metástasis y la muerte por cáncer de próstata?

Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Resultados informados por el paciente después de la monitorización, la cirugía o la radioterapia para el cáncer de próstata. N Engl J Med [Internet]. 2016 Oct-13 [citado 2021 Jun 03]; 375: 1425-37. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606221>

RESUMEN:

Antecedentes Se carece de datos sólidos sobre las medidas de resultado informadas por los pacientes que comparen los tratamientos para el cáncer de próstata clínicamente localizado. Investigamos los efectos de la monitorización activa, la prostatectomía radical y la radioterapia radical con hormonas sobre los resultados informados por los pacientes. **Métodos** Comparamos los resultados informados por los pacientes entre 1643 hombres en el ensayo Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) que completaron cuestionarios antes del diagnóstico, a los 6 y 12 meses después de la aleatorización y anualmente a partir de entonces. Los pacientes completaron medidas validadas que evaluaron la función urinaria, intestinal y sexual y los efectos específicos sobre la calidad de vida, la ansiedad y la depresión, y la salud general. La calidad de vida relacionada con el cáncer se evaluó a los 5 años. Los datos completos de 6 años se analizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar. **Resultados** La tasa de finalización del cuestionario durante el seguimiento fue superior al 85% para la mayoría de las medidas. De los tres tratamientos, la prostatectomía tuvo el mayor efecto negativo sobre la función sexual y la continencia urinaria, y aunque hubo cierta recuperación, estos resultados siguieron siendo peores en el grupo de prostatectomía que en los otros grupos a lo largo del ensayo. El efecto negativo de la radioterapia sobre la función sexual fue mayor a los 6 meses, pero la función sexual se recuperó un poco y se mantuvo estable a partir de entonces; la radioterapia tuvo poco efecto sobre la continencia urinaria. La función sexual y urinaria disminuyó gradualmente en el grupo de monitorización activa. La función intestinal fue

peor en el grupo de radioterapia a los 6 meses que en los otros grupos, pero luego se recuperó algo, excepto por la frecuencia creciente de heces con sangre; la función intestinal se mantuvo sin cambios en los otros grupos. La micción urinaria y la nicturia fueron peores en el grupo de radioterapia a los 6 meses, pero luego se recuperaron en su mayoría y fueron similares a los otros grupos después de 12 meses. Los efectos sobre la calidad de vida reflejaron los cambios informados en la función. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en las medidas de ansiedad, depresión o calidad de vida relacionada con la salud general o relacionada con el cáncer. Conclusiones En este análisis de los resultados informados por los pacientes después del tratamiento del cáncer de próstata localizado, los patrones de gravedad, recuperación y deterioro de la función urinaria, intestinal y sexual y la calidad de vida asociada difirieron entre los tres grupos.

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. Resultados a 10 años después de la monitorización, la cirugía o la radioterapia para el cáncer de próstata localizado. N Engl J Med [Internet]. 2016 Oct-13 [citado 2021 Jun 03]; 375: 1415-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/>

RESUMEN:

Antecedentes La eficacia comparativa de los tratamientos para el cáncer de próstata que se detecta mediante la prueba del antígeno prostático específico (PSA) sigue siendo incierta. **Métodos** Comparamos la monitorización activa, la prostatectomía radical y la radioterapia de haz externo para el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado. Entre 1999 y 2009, un total de 82.429 hombres de 50 a 69 años se sometieron a una prueba de PSA; 2664 recibieron un diagnóstico de cáncer de próstata localizado y 1643 aceptaron ser aleatorizados a monitoreo activo (545 hombres), cirugía (553) o radioterapia (545). El resultado primario fue la mortalidad por cáncer de próstata a una mediana de 10 años de seguimiento. Los resultados secundarios incluyeron las tasas de progresión de la enfermedad, metástasis y muertes por todas las causas. **Resultados** Hubo 17 muertes específicas por cáncer de próstata en general: 8 en el grupo de monitorización activa (1,5 muertes por 1000 personas-año; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,7 a 3,0), 5 en el grupo de cirugía (0,9 por 1000 años-persona; IC del 95%, 0,4 a 2,2) y 4 en el grupo de radioterapia (0,7 por 1000 años-persona; IC del 95%, 0,3 a 2,0); la diferencia entre los grupos no fue significativa ($P = 0,48$ para la comparación general). Además, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de muertes por cualquier causa (169 muertes en general; $P = 0,87$ para la comparación entre los tres grupos). Las metástasis se desarrollaron en más hombres en el grupo de monitorización activa (33 hombres; 6,3 eventos por 1000 personas-año; IC del 95%, 4,5 a 8,8) que en el grupo de cirugía (13 hombres; 2,4 por 1000 personas-años; IC del 95%, 1,4 a 4,2) o el grupo de radioterapia (16 hombres; 3,0 por 1000 personas-año; IC del 95%, 1,9 a 4,9) ($P = 0,004$ para la comparación general). Se observaron tasas más altas de progresión de la enfermedad en el grupo de monitorización activa (112 hombres; 22,9 eventos por 1000

personas-año; IC del 95%, 19,0 a 27,5) que en el grupo de cirugía (46 hombres; 8,9 eventos por 1000 personas-año; IC del 95%, 6,7 a 11,9) o el grupo de radioterapia (46 hombres; 9,0 eventos por 1000 personas-año; IC del 95%, 6,7 a 12,0) ($P < 0,001$ para la comparación general). **Conclusiones** Con una mediana de 10 años, la mortalidad específica por cáncer de próstata fue baja independientemente del tratamiento asignado, sin diferencias significativas entre los tratamientos. La cirugía y la radioterapia se asociaron con menores incidencias de progresión de la enfermedad y metástasis que la monitorización activa.

Hong TS, Gray PJ, Allen JN, Shellito PC, Lowry KP, Zukerberg LR. Caso 39-2016: Varón de 74 años con hemorragia rectal y antecedentes de cáncer de próstata. N Engl J Med [Internet]. 2016 Dec-22 [citado 2021 Jun 03]; 375: 2481-8. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcpc1613458>

RESUMEN:

Un hombre de 74 años con antecedentes de cáncer de próstata que había sido tratado con braquiterapia fue atendido en una consulta externa de este hospital por sangrado rectal de 6 meses de evolución. El paciente había estado bien hasta aproximadamente 6 meses antes de la evaluación actual, cuando notó pequeñas cantidades de sangre roja fresca con la defecación. La sangre no se mezcló con las heces. Dos meses antes de esta evaluación, el calibre de sus heces disminuyó. En la evaluación, el paciente refirió deposiciones diarias y sin dolor abdominal ni pérdida de peso. Había tenido una colonoscopia normal 3 años antes y no tenía antecedentes de cirugía rectal o abdominal. Nueve años antes de esta evaluación, se había observado un nivel elevado de antígeno prostático específico en el cribado de rutina y se había realizado una biopsia de la próstata.

Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Mutaciones hereditarias del gen de reparación del ADN en hombres con cáncer de próstata metastásico. N Engl J Med [Internet]. 2016 Aug-04 [citado 2021 Jun 03]; 375: 443-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/>

RESUMEN:

Antecedentes Las mutaciones hereditarias en genes de reparación del ADN, como BRCA2, están asociadas con un mayor riesgo de cáncer de próstata letal. Aunque la prevalencia de mutaciones de la línea germinal en los genes de reparación del ADN entre los hombres con cáncer de próstata localizado que no están seleccionados por predisposición familiar

es insuficiente para justificar las pruebas de rutina, no se ha establecido la frecuencia de tales mutaciones en pacientes con cáncer de próstata metastásico. **Métodos** Reclutamos a 692 hombres con cáncer de próstata metastásico documentado que no fueron seleccionados por antecedentes familiares de cáncer o edad en el momento del diagnóstico. Aislamos ADN de la línea germinal y utilizamos ensayos de secuenciación múltiple para evaluar mutaciones en 20 genes de reparación de ADN asociados con síndromes de predisposición al cáncer autosómicos dominantes. **Resultados** En 82 hombres (11,8%) se identificaron un total de 84 mutaciones del gen de reparación del ADN de la línea germinal que se presumía que eran deletéreas; Se encontraron mutaciones en 16 genes, incluidos BRCA2 (37 hombres [5,3%]), ATM (11 [1,6%]), CHEK2 (10 [1,9% de 534 hombres con datos]), BRCA1 (6 [0,9%]), RAD51D (3 [0,4%]) y PALB2 (3 [0,4%]). Las frecuencias de mutaciones no difirieron según si existían antecedentes familiares de cáncer de próstata o según la edad en el momento del diagnóstico. En general, la frecuencia de mutaciones de la línea germinal en los genes de reparación del ADN entre los hombres con cáncer de próstata metastásico superó significativamente la prevalencia del 4,6% entre 499 hombres con cáncer de próstata localizado ($P < 0,001$), incluidos los hombres con enfermedad de alto riesgo, y la prevalencia de 2,7% en el Consorcio de agregación del exoma, que incluye 53 105 personas sin un diagnóstico de cáncer conocido ($P < 0,001$). **Conclusiones** En nuestro estudio multicéntrico, la incidencia de mutaciones de la línea germinal en genes que median los procesos de reparación del ADN entre los hombres con cáncer de próstata metastásico fue del 11,8%, lo que fue significativamente mayor que la incidencia entre los hombres con cáncer de próstata localizado. Las frecuencias de mutaciones de la línea germinal en los genes de reparación del ADN entre los hombres con enfermedad metastásica no difirieron significativamente según la edad al momento del diagnóstico o los antecedentes familiares de cáncer de próstata.

Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez Lopez R, et al. Defectos de reparación del ADN y olaparib en el cáncer de próstata metastásico. N Engl J Med [Internet]. 2015 Oct-29 [citado 2021 Jun 03]; 373: 1697-708. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1506859>

RESUMEN:

Antecedentes El cáncer de próstata es una enfermedad heterogénea, pero los tratamientos actuales no se basan en la estratificación molecular. Planteamos la hipótesis de que los cánceres de próstata metastásicos resistentes a la castración con defectos de reparación del ADN responderían a la inhibición de la poli (difosfato de adenosina [ADP] ribosa) polimerasa (PARP) con olaparib. **Métodos** Realizamos un ensayo de fase 2 en el que pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración fueron tratados con tabletas de olaparib en una dosis de 400 mg dos veces al día. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta, definida como una respuesta objetiva de

acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.1, o como una reducción de al menos un 50% en el nivel de antígeno prostático específico o una reducción confirmada de la concentración circulante. recuento de células tumorales de 5 o más células por 7,5 ml de sangre a menos de 5 células por 7,5 ml. Se realizaron pruebas de secuenciación de próxima generación, análisis de exomas y transcriptomas y pruebas digitales de reacción en cadena de la polimerasa en muestras de biopsias tumorales obligatorias. **Resultados** En general, se inscribieron 50 pacientes; todos habían recibido tratamiento previo con docetaxel, 49 (98%) habían recibido abiraterona o enzalutamida y 29 (58%) habían recibido cabazitaxel. Dieciséis de los 49 pacientes que pudieron ser evaluados tuvieron una respuesta (33%; intervalo de confianza del 95%, 20 a 48), y 12 pacientes recibieron el tratamiento del estudio durante más de 6 meses. La secuenciación de próxima generación identificó delecciones homocigotas, mutaciones deletéreas o ambos en los genes de reparación del ADN, incluidos BRCA1 / 2, ATM, genes de anemia de Fanconi y CHEK2, en 16 de 49 pacientes que pudieron ser evaluados (33%). De estos 16 pacientes, 14 (88%) tuvieron una respuesta a olaparib, incluidos los 7 pacientes con pérdida de BRCA2 (4 con pérdida somática bialélica y 3 con mutaciones de la línea germinal) y 4 de 5 con aberraciones ATM. La especificidad del conjunto de biomarcadores fue del 94%. La anemia (en 10 de los 50 pacientes [20%]) y la fatiga (en 6 [12%]) fueron los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes, hallazgos que son consistentes con estudios previos de olaparib. **Conclusiones** El tratamiento con el inhibidor de PARP olaparib en pacientes cuyos cánceres de próstata ya no respondían a los tratamientos estándar y que tenían defectos en los genes de reparación del ADN condujo a una alta tasa de respuesta.

Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Gliu G, Dajarrard DF, Eisenberger M, et al. Terapia quimiohormonal en el cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico. N Engl J Med [Internet]. 2015 Aug-20 [citado 2021 Jun 03]; 373: 737-46. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1503747>

RESUMEN:

Antecedentes La terapia de privación de andrógenos (ADT) ha sido la columna vertebral del tratamiento para el cáncer de próstata metastásico desde la década de 1940. Evaluamos si el tratamiento concomitante con ADT más docetaxel daría como resultado una supervivencia general más prolongada que con ADT solo. **Métodos** Asignamos a los hombres con cáncer de próstata metastásico y sensible a hormonas para recibir ADT más docetaxel (en una dosis de 75 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas durante seis ciclos) o ADT solo. El objetivo principal era probar la hipótesis de que la mediana de supervivencia global sería un 33,3% más larga entre los pacientes que recibieron docetaxel añadido a ADT al principio de la terapia que entre los pacientes que solo recibieron ADT. **Resultados** Un total de 790 pacientes (mediana de edad, 63 años) fueron aleatorizados. Después de una mediana de seguimiento de 28,9 meses, la mediana

de supervivencia global fue 13,6 meses más larga con ADT más docetaxel (terapia de combinación) que con ADT sola (57.6 frente a 44.0 meses; cociente de riesgo de muerte en el grupo de combinación, 0.61; 95 % intervalo de confianza [IC], 0,47 a 0,80; $P < 0,001$). La mediana de tiempo hasta la progresión bioquímica, sintomática o radiográfica fue de 20,2 meses en el grupo de combinación, en comparación con 11,7 meses en el grupo de ADT solo (índice de riesgo, 0,61; IC del 95%, 0,51 a 0,72; $P < 0,001$). La tasa de un nivel de antígeno prostático específico de menos de 0,2 ng por mililitro a los 12 meses fue del 27,7% en el grupo de combinación frente al 16,8% en el grupo de ADT solo ($P < 0,001$). En el grupo de combinación, la tasa de neutropenia febril de grado 3 o 4 fue de 6.2%, la tasa de infección de grado 3 o 4 con neutropenia fue de 2.3% y la tasa de neuropatía sensorial de grado 3 y de neuropatía motora de grado 3 fue de 0.5%. **Conclusiones** Seis ciclos de docetaxel al comienzo de la ADT para el cáncer de próstata metastásico dieron como resultado una supervivencia general significativamente más larga que la de la ADT sola.

Recurso de Información utilizado....

