

CAPÍTULO 8.

Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado y Resistente a la Castración. Coordinador. Dr. Carlos Sucre, Dra. Rudy Cavaniel L., Dr. Manuel Escorcía, Dr. Germán Cruz.

El cáncer de próstata es un problema de salud importante, representa la quinta causa de muerte por cáncer en hombres. Según GLOBOCAN, se diagnosticaron 1.4 millones de casos nuevos de Cáncer de próstata en el mundo y 375 304 muertes en el año 2020, lo que representa el 3.8% de la mortalidad por cáncer¹.

En Venezuela el Cáncer de próstata se mantiene en el primer lugar entre todos los tipos de cáncer estudiados, presentando una tasa de incidencia de 51,21 nuevos casos por cada 100.000 hombres y tasa de mortalidad de 21,53 fallecidos por cada 100.000 mil hombres en 2019².

Más del 95% de los casos de CaP son adenocarcinomas. El 5% restante corresponde a otros tipos histológicos, que pueden ser de origen epitelial (células mucinosas, células pequeñas, células en anillo de sello y células transicionales) y de origen no epitelial (carcinosarcoma, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, linfoma maligno).

Los estadios avanzados o metastásicos del cáncer de próstata sensible a la castración (mCPSC) tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 29,8 %³.

La elección de tratamiento del Cáncer de próstata considera la estratificación por grupos de riesgo de recurrencia que ha sido validada y proporciona una mejor base para recomendaciones de tratamiento que la sola etapa clínica.

El cáncer de próstata avanzado o metastásico se divide a su vez en enfermedad de alto y bajo volumen, con implicaciones terapéuticas diferentes. La enfermedad de alto volumen se definió en el estudio CHARTED⁴ como la presencia de metástasis viscerales y / o \geq cuatro metástasis óseas con al menos lesión extra axial; por el contrario, la enfermedad avanzada de bajo volumen comprende < 4 lesiones óseas axiales, 1 lesión ósea extra axial, sin presencia de metástasis viscerales.

Basado en lo anterior, adicionalmente las metástasis pueden ser clasificadas en sincrónicas (alto y bajo volumen) y metacrónicas (alto y bajo

volumen). Resulta de especial interés definir el mCPSC metacrónico como aquellos pacientes que típicamente recaen después de la presentación con enfermedad localizada y fueron tratados inicialmente mediante terapia definitiva con prostatectomía y/o radiación. A diferencia de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración M0 (M0CPRC) que tienen un aumento del PSA tratados con ADT y posteriormente desarrollan resistencia a la castración, los mCPSC metacrónicos son aquellos que se observan en el contexto de un aumento del PSA hasta que se desarrolla metástasis y luego se inicia el ADT. En contraparte, la presentación de enfermedad metastásica sincrónica es aquella detectada en el mismo momento de la identificación del tumor primario o hasta 6 meses después de su diagnóstico.⁵

Esta distinción entre presentación metacrónica y sincrónica es fundamental, ya que los pacientes de estos dos grupos tienen pronósticos diferentes con la supresión de testosterona sola. Los datos históricos de CHARTED⁶ y GETUG15⁷ demuestran las siguientes medianas de supervivencia general para pacientes tratados solo con supresión de androgénica:

- Metacrónico y de bajo volumen: ~8 años.
- Metacrónico y de alto volumen: 4,5 años.
- Sincrónico y de bajo volumen: 4,5 años.
- Sincrónico y de alto volumen: 3 años.

En los pacientes que recibieron ADT en monoterapia, la mediana de supervivencia global de los pacientes metacrónicos fue de 37,5 meses, en comparación con 24,8 meses de los pacientes sincrónicos ($p = 0,008$)⁸.

Los datos del Instituto del Cáncer Dana-Farber demostraron que el 56% de los casos de mCPSC de bajo volumen son de naturaleza metacrónica y aproximadamente el 15% de todos los pacientes recaen después de cirugía y/o radioterapia con enfermedad de alto volumen. Pero, ¿cómo llegamos a este estado de enfermedad metacrónica de mCPSC? ¿Los pacientes con evidencia de recaída bioquímica históricamente no deberían recibir ADT y desarrollar metástasis solo después de la resistencia a la castración? No necesariamente. El Dr. Sweeney hizo referencia a datos de Makarov et al. publicado en *The Journal of Urology* en 2008. 3.096 pacientes se sometieron a una prostatectomía radical en la Universidad Johns Hopkins.

De estos 3.096 pacientes, 422 desarrollaron recurrencia bioquímica (PSA >0,2 ng/dl) y fueron manejados con vigilancia hasta el momento de la metástasis. De estos 422 pacientes con recurrencia bioquímica, 91 desarrollaron enfermedad metastásica y 41 murieron de Cáncer de próstata (50 por causas no relacionadas con el cáncer de próstata), la mediana de tiempo entre la falla del PSA y el desarrollo de metástasis fue de 32 meses, lo que significa que la terapia hormonal se ahorró durante 32 meses. El tiempo medio desde la metástasis hasta la mortalidad por cáncer de próstata fue de 82 meses.

Mirando esto desde una perspectiva más amplia, el tiempo medio desde la falla del PSA hasta la muerte fue de 132 meses, y el tiempo desde la prostatectomía radical de 168 meses⁹.

En general, el Cáncer de próstata sensible a la castración tiene una respuesta promedio de 2-3 años antes de generarse la resistente a la castración. Sin embargo, el rango de respuesta puede ir de meses a 10-15 años.

El tratamiento de mCPSC ha cambiado significativamente en los últimos 5 años, sin embargo, la columna vertebral del tratamiento de mCPSC sigue siendo la TDA.

La terapia de deprivación androgénica ya sea quirúrgica o farmacológica, ha sido la base del tratamiento del cáncer de próstata avanzado desde hace 80 años y se sigue utilizando como tratamiento primario. Una vez establecido el diagnóstico, el inicio de la TDA inmediato es obligatorio y debe recomendarse a todos los pacientes como parte del tratamiento de primera línea para Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.

Existen múltiples mecanismos de acción para bloquear la producción testicular de andrógenos, incluida la orquidectomía, los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y antagonistas de receptores de hormona liberadora de gonadotropina. Dos agonistas de LHRH, leuprolide y gosereline, están aprobados, así como también, degarelix y relugolix son antagonistas de LHRH aprobados actualmente.

El relugolix, un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina oral altamente selectivo. La superioridad de relugolix (120 mg diarios por vía oral) sobre leuprolide (inyectable cada 3 meses) se demostró en el ensayo fase 3 HERO en el que el 96,7% de los pacientes mantuvieron la

castración a las 48 semanas en comparación con el 88,8 % con leuprolide ($p < 0,001$).

Además, una supresión más rápida de la testosterona, así como tasas significativamente más bajas de eventos cardiovasculares importantes (especialmente en hombres con eventos cardiovasculares previos) se lograron en el brazo de relugolix¹⁰.

El colegio americano de cardiología en su reciente publicación "Comparación de efectos cardiovasculares de antagonistas GnRH y agonistas GnRH en cáncer prostático", meta análisis de 11 ensayos aleatorizados¹¹, que incluyó 4.248 pacientes con cáncer prostático, se evidenció una reducción de eventos cardiovasculares mayores (muerte por causa cardíaca, Infarto al miocardio, eventos cerebrovasculares) del 43% (HR: 0,57 95% CrI 0,37-0,86), mortalidad por cualquier causa del 42% (HR: 0,58 95% CrI 0,32-1,06) con el uso de antagonistas GnRH.

Los antiandrógenos de primera generación flutamida, nilutamida y bicalutamida no se recomiendan como monoterapia para mCPSC; sin embargo, se utilizan con frecuencia cuando se inician los agonistas de la LHRH para prevenir los brotes de testosterona¹². Hasta 2015, el bloqueo androgénico combinado con un agonista de la LHRH y un andrógeno de primera generación se usaba comúnmente para tratar el mCPSC.

La TDA se asocia frecuentemente con reacciones adversas, que incluyen disfunción sexual, enfermedad cardiovascular, diabetes, disfunción cognitiva y disminución de la densidad mineral ósea.

Algunos trabajos han intentado estudiar el programa de dosificación óptimo de ADT en un intento de equilibrar la eficacia y las toxicidades con el objetivo de lograr una mejor calidad de vida del paciente.

En el ensayo clínico de fase 3 de no inferioridad, SWOG 9346¹³, incluyó 3040 hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración recientemente diagnosticado, evaluó la no inferioridad de la TDA intermitente en comparación con la TDA continua. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con 7 meses de tratamiento continuo. Luego, se asignó aleatoriamente a TDA continuo o intermitente si tenían una respuesta bioquímica de PSA. Los criterios de valoración coprimarios fueron la no inferioridad de la

TDA intermitente con respecto a la SG y la calidad de vida 3 meses después de la aleatorización.

Los resultados mostraron que la TDA intermitente se asoció con una mejor calidad de vida 3 meses después de la aleatorización, así como también, la no inferioridad de la terapia intermitente vs TDA continua en términos de SG (5,8 años vs a 5,1 años; HR: 1,10; IC del 95 %, 0,99–1,23). Sin embargo, los resultados del SWOG 9346 no se consideran lo suficientemente consistentes, aún no está definido el beneficio de la intermitencia, de modo que actualmente se sigue considerando la TDA continua como terapia estándar para mCPSC.

En un análisis de subgrupos de 1345 pacientes de SWOG 9346¹⁴, los valores más bajos de PSA después de 7 meses de ADT continua predijeron una mejor SG media. Específicamente, los 383 (25 %) pacientes con un PSA superior a 4 ng /mL registraron una mediana de SG de 13 meses, mientras que los 602 (45 %) pacientes con un PSA inferior a 0,2 ng/mL tuvieron una mediana de SG de 75 meses.

De acuerdo a lo anterior, el estudio de *Southwest Oncology Group Trial* 9346 (INT-0162)¹⁵, mostró que, en 1345 pacientes incluidos, los cuales alcanzaron un PSA de 4 ng/ml o menos con la inducción de TDA (TDA durante 7 meses). Al final de la inducción, 965 pacientes mantuvieron un PSA de 4 o menos y 604 tenían un PSA de 0,2 ng/ml o menos. **Los pacientes con un PSA de 0,2 ng/ml hasta 4 ng/ml tenían menos de un tercio del riesgo de muerte que aquellos con un PSA >4 ng/ml ($p < 0,001$).**

Los pacientes con PSA de 0,2 ng/ml o menos tuvieron menos de una quinta parte del riesgo de muerte que los pacientes con un PSA >4 ng/ml ($p < 0,001$) y SG significativamente mejor que aquellos con PSA de 0,2 a 4 ng/mL o menos ($p < 0,001$). La mediana de SG fue de 13 meses para los pacientes con un PSA >4 ng/ml, 44 meses para los pacientes con un PSA de 0,2 a 4 ng/ml o menos y de 75 meses para los pacientes con un PSA de 0,2 ng/ml o menos; **de modo que se concluyó que Un PSA <4 ng/mL después de 7 meses de TDA es un fuerte predictor de supervivencia, con mayor impacto en pacientes con PSA < 0,2 ng/mL.**

Este principio fue confirmado en otros estudios (CHAARTED⁶ y

los pacientes con disminución significativa del PSA en comparación con aquellos con menor respuesta bioquímica.

En una revisión retrospectiva del ensayo CHAARTED las tasas de SLP a 1 y 2 años del grupo con cambio de PSA a las 12 semanas $\geq 98,5\%$ fueron notablemente más altas que las del grupo con cambio de PSA a las 12 semanas $< 98,5\%$ (85,8% y 58,5 vs 29,3% y 7,3, respectivamente, $P < 0,001$). Así como también mayores tasas de SG a 2 y 5 años del grupo con un cambio de PSA a las 12 semanas de $\geq 98,5\%$ fueron mejores (96 y 80% vs. 50 y 18%, respectivamente, $p < 0,001$). La mediana de SG fue de 103 meses para los pacientes con un cambio de PSA a las 12 semanas de $\geq 98,5\%$ vs 38 meses para un cambio de PSA a las 12 semanas de $< 98,5\%$ ¹⁷.

Por su parte el estudio ARANSES¹⁶ mostro mayor SG en los pacientes que alcanzaron niveles de PSA indetectables frente a aquellos que no lo hicieron a las 24 semanas de tratamiento (HR 0,398; IC 95 % 0,321–0,493) y a las 36 semanas (HR 0,351; IC 95 % 0,284–0,434).

Estos estudios sugirieron que un bloqueo androgénico más intensivo podría mejorar los resultados clínicos de los pacientes con mCSPC¹⁸.

Dos ensayos clínicos aleatorizados de etiqueta abierta, CHAARTED⁶ y STAMPEDE¹⁹, informaron el beneficio clínico de agregar docetaxel a ADT en pacientes con Cáncer de próstata sensible a la castración (mCPSC). Se observó que el uso inicial de docetaxel mejora la supervivencia general (SG) en pacientes con mCPSC, especialmente en hombres con enfermedad de alto volumen.

El ensayo de fase 3 CHAARTED⁶, asignó al azar a 790 hombres con mCPSC a recibir ADT más docetaxel por 6 ciclos o ADT sólo, el resultado primario, la mediana de supervivencia global (mSG), fue 13,6 meses más para los pacientes tratados con ADT más docetaxel vs los pacientes que recibieron ADT solo (57,6 meses frente a 44,0 meses, respectivamente; **HR 0,61**; IC del 95 %, 0,47–0,80) y una mediana de supervivencia libre de progresión (mSLP) más prolongada (20,2 meses frente a 11,7 meses; **HR 0,61**; IC 95 %, 0,51–0,72). En un análisis actualizado de este estudio la mediana de SG, el criterio principal de valoración, mejoró significativamente en los 513 pacientes con enfermedad de alto volumen (**HR: 0,63**; IC del 95 %, 0,50 a 0,79), pero no en los 277 pacientes con enfermedad de bajo volumen (HR: 1,04; IC del 95 %, 0,70 a 1,55)²⁰.

El ensayo de fase 3 STAMPEDE¹⁹ incluyó 2962 pacientes con enfermedad metastásica y localmente avanzada para recibir ADT solo (brazo A); ADT más ácido zoledrónico (brazo B); ADT más docetaxel (brazo C); o ADT, docetaxel y ácido zoledrónico (grupo E). Los resultados mostraron que el brazo de ADT más docetaxel mejoraron significativamente la mSG en comparación con ADT solo (81 meses frente a 71,3 meses; **HR: 0,78**; IC del 95 %, 0,66 a 0,93) y mSLP (37 meses vs 20 meses, **HR: 0,61**; IC del 95 %, 0,53 a 0,70), sin diferencias estadísticamente significativas entre el brazo de ADT, docetaxel y ácido zoledrónico vs ADT más docetaxel. Los eventos adversos de grado 3/4 fueron del 39 % y se produjo una muerte relacionada con el tratamiento en el brazo de ADT más docetaxel.

Un tercer ensayo aleatorizado de fase 3, GETUG-AFU, demostró una mejora significativa en la SLP bioquímica (**HR, 0,67**; IC del 95 %, 0,54 a 0,84) y la SLP radiográfica. (**HR, 0,69**; IC del 95 %, 0,55 a 0,87), pero no para la SG (HR, 0,88; IC del 95 %, 0,68 a 1,14); criterio principal de valoración. Esto se atribuyó al pequeño tamaño de la muestra (385 pacientes con mCPSC)²¹.

En un meta análisis de estos tres estudios, la adición de docetaxel a la ADT redujo la muerte por todas las causas en comparación con la ADT sola en la población general (**HR: 0,77**; 95 % CI, 0,68 a 0,87), lo que se traduce en 94 muertes menos por cada 1000 hombres (IC 95 %, 51 a 137 muertes menos)²². En todos los ensayos, la combinación de docetaxel y ADT se asoció significativamente con una mayor frecuencia de eventos adversos de grado 3 o superior, que consiste principalmente en neutropenia y neuropatía.

El acetato de abiraterona más ADT más prednisona, al igual que docetaxel, se probó en pacientes con mCPRC en el ensayo LATITUDE fue un ensayo fase 3, asignó al azar a 1199 hombres con mCPSC para recibir ADT más abiraterona (1000 mg diarios) y prednisona (5 mg diarios) o ADT solo, (los criterios de inclusión comprendían hombres con mCSPC con al menos dos factores de alto riesgo, incluida una puntuación de Gleason de 8 o más, la presencia de al menos tres lesiones óseas o metástasis viscerales medibles)²³.

ADT más abiraterona mejoraron significativamente la mSG (no alcanzada frente a 34,7 meses; **HR: 0,62**; IC 95 %, 0,51–0,76) y la mSLPr (33,0 frente a 14,8 meses; **HR: 0,47**; IC 95 %, 0,39– 0,55). Con respecto a la toxicidad, los eventos adversos de grado 3/4 fueron más comunes en el brazo de ADT más abiraterona (63 % frente a 48 %). Los eventos adversos de grado 3/4 informados con mayor

frecuencia en el brazo de abiraterona fueron hipertensión arterial (20 %), hipokalemia (11 %) y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (5 %).

En 2017, STAMPEDE G, que se presentó simultáneamente con LATITUDE en la reunión anual de ASCO, mostró beneficios similares con abiraterona inicial. STAMPEDE G fue un ensayo clínico fase 3 que incluyó múltiples cohortes de pacientes con Cáncer de próstata avanzado, incluidos mCSPC, enfermedad con ganglios positivos o enfermedad localmente avanzada de alto riesgo; 1917 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ADT más 1000 mg de abiraterona más 5 mg de prednisolona o ADT solo. De estos 1917 hombres, 941 tenían mCSPC recién diagnosticado. En la cohorte general, la ADT más abiraterona demostró una gran ventaja en la SG en comparación con la ADT (83 % frente a 76 %; **HR: 0,63**; IC del 95 %, 0,52–0,76) y una mejor supervivencia libre de fracaso a los 3 años (75 % frente a 45 %; **HR: 0,29**; IC 95 %, 0,25– 0,34)²⁴.

Como se observó en LATITUDE, la incidencia de eventos adversos de grado 3/4 fue mayor en el grupo de ADT más abiraterona que en el grupo de ADT solo (47 % frente a 33 %).

Esto conllevó a la aprobación por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) de la abiraterona en febrero de 2018 para mCSPC de alto riesgo. Actualmente se considera un estándar de atención para el mCSPC independientemente del estado del volumen de la enfermedad.

Debido a que los ensayos clínicos que investigan ADT más docetaxel y ADT más abiraterona tuvieron resultados muy similares y no se realizaron comparaciones prospectivas directas, se plantea un nuevo desafío al optimizar la selección del tratamiento para pacientes con mCSPC. Aunque la eficacia de estos regímenes es similar, los perfiles de toxicidad, el costo y la duración del tratamiento pueden ayudar a guiar la selección entre docetaxel y abiraterona. El análisis de los ensayos individuales muestra que el volumen de la enfermedad puede ayudar a adaptar la selección del tratamiento²⁵. En CHARTED y GETUG-AFU 15, los hombres con enfermedad de bajo volumen no se beneficiaron con docetaxel. Sin embargo, ninguno de los ensayos con abiraterona ha clasificado a los hombres de acuerdo con el estado de volumen de la enfermedad y, por lo tanto, no ha mostrado falta de beneficio en ningún subconjunto dado de pacientes.

El docetaxel puede causar supresión de la médula ósea, infecciones y neuropatía, mientras que la abiraterona puede causar hipertensión,

hipopotasemia y niveles elevados de enzimas hepáticas inducidos por mineralocorticoides. En general, la mayoría de los pacientes toleran mejor la abiraterona que el docetaxel. La duración del tratamiento también difiere significativamente entre los regímenes informados de docetaxel y abiraterona en mCPSC. El docetaxel se administra una vez cada 3 semanas durante un total de seis ciclos, lo que generalmente equivale a alrededor de 15 semanas de tratamiento total. Por el contrario, la abiraterona se recomienda diariamente hasta el momento de la progresión, que generalmente ocurre después de varios años de tratamiento con abiraterona²⁶.

Se recomienda considerar docetaxel para pacientes con alto volumen de la enfermedad, y se puede recomendar abiraterona a todos los pacientes independientemente del volumen de la enfermedad²⁷, en especial en aquellos pacientes sintomáticos.

En septiembre de 2019, apalutamida recibió la aprobación de la FDA para pacientes con mCPSC según los resultados informados en el ensayo de fase 3 TITAN. Este estudio inscribió a 1052 pacientes con mCSPC y permitió docetaxel previo. En una mediana de seguimiento de 23 meses, se observó un beneficio en los puntos finales primarios de SG (HR: 0,67; IC del 95 %, 0,51 a 0,89) y SLP radiológica (HR: 0,48; IC del 95 %, 0,39 a 0,60). La SG a los 2 años fue del 82,4 % en el grupo de apalutamida en comparación con el 73,5 % en el grupo de ADT solo ($p = 0,005$)²⁸.

En un análisis actualizado después de una mediana de seguimiento de 44 meses, se mantuvo el beneficio en la SG con apalutamida sobre el placebo (HR, 0,65; IC del 95 %, 0,53 a 0,79). Después del ajuste para el cruce del 40 % de los pacientes del brazo de placebo al brazo de apalutamida, hubo una reducción sin precedentes del 48 % en el riesgo de muerte con apalutamida (HR, 0,52; IC del 95 %, 0,42 a 0,64). La frecuencia de eventos adversos grado 3 o 4 fue de 42.2% en el grupo de apalutamida y 40.8% en el grupo placebo; el evento adverso más común en el grupo de apalutamida fue el rash.

La combinación de enzalutamida y ADT fue aprobada en el contexto de mCPSC, se investigó su beneficio en dos ensayos de fase 3: ENZAMET y ARCHES. En el ensayo ENZAMET, que permitió el uso concurrente de docetaxel, se observó una mejora tanto en la SLP (HR: 0,40; IC del 95 %, 0,33 a 0,49) como en la SG (HR: 0,67; IC del 95 %, 0,52 a 0,86) con la adición de enzalutamida en

una mediana de seguimiento de 34 meses en comparación con la ADT con antiandrógenos de referencia más antiguos, como la bicalutamida.

La combinación de docetaxel y enzalutamida aumentó las toxicidades y disminuyó las posibilidades de completar los seis ciclos de docetaxel planificados (65 % en enzalutamida frente a 76 % en el grupo de atención estándar) sin ninguna mejora significativa de la SG (HR: 0,90; IC del 95 %, 0,62 a 1,31, el valor de p para la interacción fue 0,04 y el valor de p ajustado fue de 0,14). Las toxicidades asociadas con la enzalutamida fueron principalmente fatiga y convulsiones.²⁹

El ensayo ARCHES, permitió el uso previo de docetaxel, también cumplió con su punto final primario de SLP radiológica (HR: 0,39; IC del 95 %, 0,30 a 0,50) en pacientes con enfermedad de bajo y alto volumen³⁰. Estos resultados llevaron a la aprobación de enzalutamida para mCPSC por parte de la FDA en diciembre de 2019. En el reciente análisis final de SG, para mayo de 2021 después de una mediana de seguimiento de 44,6 meses se observó reducción del riesgo de muerte en un 34% en los pacientes del grupo de enzalutamida versus placebo más ADT (mediana no alcanzada en ninguno de los grupos; **HR: 0,66**; IC del 95 %, 0,53 a 0,81; P <0,001), de modo que enzalutamida más ADT continuaron mejorando la SG, SLPr y otros criterios de valoración secundarios³¹

El ensayo de fase 3 PEACE-1 ha demostrado que la adición de abiraterona a la TDA y docetaxel mejoró la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) y la supervivencia general en pacientes con mCPSC de novo³². Se incluyeron 1172 pacientes y se aleatorizaron para recibir estándar de atención (TDA sola o con docetaxel), estándar de atención más radioterapia, estándar de atención más abiraterona o estándar de atención más radioterapia más abiraterona. La mediana de seguimiento fue de 3,5 años para la SLP y 4.4 años para la SG; los resultados en la población general mostraron que los pacientes asignados a recibir abiraterona tuvieron una SLPr más larga (**HR: 0,54, p<0,0001**, IC del 99,9 % 0,41-0,71) y supervivencia global (HR: 0.82, p= 0.030, IC 95·1% 0·69-0·98;) que los pacientes que no recibieron abiraterona, con mayor beneficio en pacientes con enfermedad de alto volumen vs bajo volumen (HR: 0.72 y 0.83 respectivamente).

En la población con TDA más docetaxel (en ambos grupos, con abiraterona y sin abiraterona) los resultados fueron consistentes en SLPr (**HR: 0,50, p <0,0001**, IC: 99,9% 0,34-0,71) y SG (**HR: 0,75, p=0,017**, IC 95·1% 0·59-

0.95). En la población con TDA más docetaxel, se produjeron eventos adversos de grado 3-4 en el 63% de los pacientes que recibieron abiraterona y en el 52 % de los que no la recibieron; la hipertensión tuvo la mayor diferencia en la ocurrencia 22% vs 13%, respectivamente. La adición de abiraterona a la TDA más docetaxel no aumentó las tasas de neutropenia, neutropenia febril, fatiga.

Darolutamida se evaluó en combinación con docetaxel y TDA en el ensayo ARASENS¹⁶, fase 3, se asignaron al azar 1306 pacientes a recibir darolutamida más docetaxel más TDA o placebo más docetaxel más TDA evidenciándose SG mayor para el grupo de darolutamida (**HR: 0.68 p= <0.001**), con beneficio estadísticamente significativo en enfermedad de bajo y alto volumen (**HR: 0.68 y HR: 0.69 respectivamente**), así como también, en pacientes con metástasis sincrónicas y metacrónicas (**HR: 0.71 y HR: 0.61 respectivamente**). Los efectos adversos grado 3-4 fue del 66.1%, siendo el más común la neutropenia.

En una revisión de la asociación de la respuesta del PSA y la SG en pacientes con mCPSC del presente estudio; se observaron niveles de PSA indetectables en más pacientes que recibieron darolutamida (48,7%) en comparación con placebo (23,9%) a las 24 semanas, además, la tasa continuó aumentando a las 36 y 52 semanas en el grupo de darolutamida (57,1% y 60,2%, respectivamente) vs un cambio mínimo en el grupo placebo (25,1% y 26,1%). Se alcanzaron niveles de PSA indetectables en cualquier momento en el 67,3% en el grupo darolutamida vs 28,6%. Para la población general, la SG mejoró en los pacientes que alcanzaron niveles de PSA indetectables frente a aquellos que no lo hicieron a las 24 semanas (HR 0,398; IC 95 % 0,321–0,493) y a las 36 semanas (HR 0,351; IC 95 % 0,284–0,434)³³.

Los resultados de eficacia y seguridad del estudio ARASENS en pacientes con mCPSC según el volumen de enfermedad y riesgo se publicaron el 16 de febrero de 2023 en el Journal of Clinical Oncology junto con una presentación simultánea en el Simposio sobre cánceres genitourinarios de ASCO 2023 en San Francisco, EE.UU. demostrando el beneficio del tratamiento con darolutamida en la SG, siendo favorable tanto en pacientes con enfermedad metastásica de Novo (HR 0,71; IC del 95 %: 0,59 a 0,85) así como también, en aquellos con enfermedad recurrente (HR 0,61; IC del 95 %: 0,35 a 1,05)³⁴.

En vista de que la tendencia actual está dirigida a la caracterización molecular del Cáncer de próstata, resulta de especial interés determinar el valor

pronóstico de las mutaciones en los genes de reparación de daños de ADN (mDDR) en el contexto de enfermedad avanzada sensible a la castración.

En una revisión retrospectiva de 139 pacientes con mCPSC de Novo, se identificaron 28 portadores de mutaciones de la línea germinal DDR (gDDRM). La mediana del tiempo de progresión a mCPRC fue significativamente más corta en los pacientes portadores de gDDRM que en aquellos sin mutaciones (8,3 frente a 13,2 meses; índice de riesgo [HR]: 2,37; $p < 0,001$). Además, la mediana del tiempo de progresión se redujo casi a la mitad en los portadores de BRCA2 (6,3 frente a 13,2 meses; HR, 3,73; $p < 0,001$).

El análisis de subgrupos reveló que la presencia de gDDRM indicó una mala respuesta al tratamiento independientemente del volumen de la enfermedad y del nadir del PSA dentro de los primeros 7 meses. La presencia de gDDRM permaneció asociada de forma independiente con un mayor riesgo de progresión a mCPRC en el análisis multivariado (HR ajustado, 1,98; $p = 0,006$).

En base a los resultados, este estudio sugirió que el estado positivo de gDDRM predice una rápida progresión a la resistencia a la castración en pacientes con mCPSC de Novo. En tal sentido, es necesario identificar el estado de gDDRM en el momento del diagnóstico de los pacientes con mCPSC; así como también, el diseño de más ensayos de terapia dirigida de primera línea en portadores de gDDRM en el contexto de enfermedad sensible a la castración³⁵.

También se ha demostrado las capacidades pronósticas de los perfiles de expresión génica con el clasificador PAM50 en pacientes con enfermedad localizada. Los modelos preclínicos de respuesta a fármacos han demostrado una mayor sensibilidad a los taxanos en los subtipos luminales en comparación con los subtipos basales.

Teniendo en cuenta este hecho, se intentó evaluar el valor pronóstico y predictivo de PAM50 en el contexto del mCPSC en el ensayo E3805 CHAARTED, se buscó evaluar el efecto de la TDA sola versus TDA con docetaxel según la expresión genética, los sujetos se clasificaron como subtipo luminal A, luminal B o basal. La mitad de los pacientes fueron clasificados como luminal B (80), el 48% como basal (77) y el 2% luminal. A pesar de un volumen similar de enfermedad, los pacientes con subtipo luminal B experimentaron una SG más corta en comparación con el grupo basal después de la TDA sola (cociente de riesgo [HR] 1,75, $p = 0,05$).

Por otro lado, el subgrupo luminal B experimenta una mejora significativa en el tiempo hasta la resistencia a la castración y la supervivencia general después de docetaxel + ADT (HR: 0.43 $p= 0.001$ y 0.45 $p= 0.007$ respectivamente), representando un marcador predictivo importante de respuesta a la quimioterapia con docetaxel en pacientes con mCPSC recién diagnosticado³⁶.

Igualmente se ha evaluado el valor predictivo de la expresión de variantes de empalme del receptor de andrógeno RA-V7 en el pronóstico de pacientes con mCPSC que reciben ADT. En comparación con los pacientes con AR-V7 negativo, los pacientes con AR-V7 positivo tuvieron una SLP significativamente más corta (índice de riesgo [HR] 47,39, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 25,83-86,94) y SG (HR 3,57, IC del 95 % 1,46-8,72). En el análisis multivariable, **AR-V7 fue un factor predictivo independiente (HR 7,61; IC del 95 %: 5,24-11,06) para una SLP más corta**³⁷.

La selección del tratamiento estará basada en características del paciente y del tumor, tomando en cuenta la presentación clínica, volumen de enfermedad, perfil molecular y comorbilidades del individuo.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN.

El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) se define como la progresión de enfermedad durante la terapia de deprivación androgénica (TDA), con testosterona sérica en niveles de castración (<50 ng/dl)¹.

La TDA representa la columna vertebral en el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de próstata metastásico. El uso de antiandrógenos de 1ra generación (nilutamida, flutamida, bicalutamida) + supresión androgénica (análogos GnRH) no mostró beneficio significativo en términos de supervivencia.

En un meta análisis que incluyó 27 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un total de 8.275 pacientes (88% con enfermedad metastásica) se comparó la supervivencia a 10 años entre pacientes con supresión androgénica sola vs supresión androgénica más antiandrógenos: **5.5% y 6.2% respectivamente, con un beneficio absoluto de 0,7%, HR: 0.95 $p= 0.1$ y mayor incidencia de ginecomastia en el grupo de TDA + antiandrógenos en el 70%**².

- **Primera línea.**

El tratamiento del mCPRC (cáncer de próstata metastásico resistente a la castración) ha evolucionado en el tiempo desde el año 1940 con el uso de estramustina más prednisona como terapia estándar hasta el año 2004 cuando emergen nuevas opciones terapéuticas incluyendo quimioterapia (docetaxel, cabazitaxel), inhibidores de la señalización del receptor de andrógeno (RA) de 2da generación (enzalutamida), abiraterona, radiofármacos (Radium 223, Lu PSMA 617) así como también, avances en la patogénesis y caracterización molecular del mCPRC.

En la era predocetaxel el uso de mitoxantrone representaba el estándar de atención. En el ensayo aleatorizado, fase 3, **SWOG S9921** los pacientes recibieron TDA durante 2 años con o sin mitoxantrona y prednisona (6 ciclos), se incluyeron 961 pacientes de riesgo elevado con Cáncer de próstata. La tasa de mortalidad relacionada con Cáncer de próstata fue del 18 % con TDA y del 22 % con TDA + mitoxantrona + prednisona. **Las muertes por otros tipos de cáncer, como leucemia, cáncer de pulmón y cáncer de páncreas, fueron superiores en el grupo con adición de mitoxantrona y prednisona (36 % frente al 18 %)**³.

Docetaxel mejora los síntomas y la supervivencia de los pacientes con mCPRC, además de un mejor perfil de tolerancia que la mitoxantrona, obteniendo así la aprobación como mono droga para el tratamiento de primera línea por la FDA en el 2004.

En el estudio **TAX327**⁴, se incluyeron 1006 pacientes sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, la mSG fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron docetaxel (75 mg/m² cada 21 días más 10 mg de prednisona) vs el grupo control (mitoxantrona) **(18,9 meses y 16,5 meses respectivamente, HR: 0,76 p= 0,009)**, así como también, cumplió con los criterios de evaluación secundarios con beneficio estadísticamente significativo en calidad de vida **(p=0.009)**, **reducción de PSA >50% (p < 0,001)** y reducción del dolor (p= 0,01).

En un segundo ensayo **SWOG 9916**⁵ que incluyó 770 pacientes no tratados, comparó Docetaxel (60 mg/m² D2 cada 21 días y Estramustina D1-5) vs el grupo control (mitoxantrona), mostrando beneficio estadísticamente significativo en mSG **(17,5 vs 15,6 meses respectivamente, HR: 0,80 p=0,02)** y

mSLP (**6.3 vs 3.2 meses respectivamente, p <0.001**), con mayor incidencia de neutropenia G3-4: 32%, neuropatía 30% y edema 19% asociado al uso de docetaxel.

Los pacientes sintomáticos deben recibir docetaxel como primera línea, excepto en caso de contraindicación (es decir, hipersensibilidad o alto riesgo de toxicidad).

También se ha mostrado aumento en la SG y mejoría de síntomas al agregar acetato de abiraterona o enzalutamida a la ADT en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos sin tratamiento previo. El ensayo **COU AA-30273**⁶ aleatorizó 1088 pacientes con mCPRC no tratados a recibir Abiraterona: (1000 mg OD más Prednisona: 5 mg BID) vs placebo más prednisona, con mejores resultados a favor del grupo de abiraterona, mayor mSG (**34,7 vs 30,3 meses respectivamente, HR: 0,81 p=0,003**), mSLP radiológica (mSLPr) (**16,5 vs 8,2 meses respectivamente, HR: 0,52 p < 0,001**), y perfil de toxicidad caracterizado por hipokalemia 31%, HTA 24%, fibrilación auricular 5%, cardiopatía 22% y elevación ALT/AST. Enzalutamida (**160 mg OD**) vs placebo mostró en el estudio **PREVAIL**⁷ mejor mSG (**32,4 vs 30,2 meses respectivamente, HR: 0,71 p < 0,001**), mSLPr a 1 año (**65 vs 14% HR: 0.19 p < 0.001**), tiempo hasta el inicio de la quimioterapia (**28 vs 10,8 meses respectivamente, HR: 0,35 p < 0,001**) y mayor incidencia de fatiga 36%, constipación 22%, artralgias 20%, HTA 13%, cardiopatía 10%, caídas 12% y convulsiones < 1%.

Sipuleucel-T es una inmunoterapia celular activa, un tipo de vacuna que consiste en células mononucleares autólogas de sangre periférica (PBMC), incluidas las presentadoras de antígenos que han sido activadas ex vivo con una proteína de fusión recombinante (PA2024). PA2024 consiste en un antígeno prostático. En un ensayo fase 3 que incluyó 512 pacientes con mCPRC asintomáticos o levemente sintomáticos, sin MT visceral, sin tratamiento previo, se aleatorizaron a recibir Sipuleucel-T cada 2 semanas por 3 infusiones vs placebo, se observó mejor SG en los pacientes del brazo de sipuleucel-T (**25,8 vs 21,7 meses respectivamente, HR: 0,78 p= 0,03**)⁸. Los eventos adversos más frecuentes fueron escalofríos, fiebre y cefalea.

Muchas directrices como la **EAU-ESTRO-SIOG** (Asociación Europea de Urología (EAU), Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO), Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG)) respaldan el uso de uno de los siguientes agentes para el tratamiento de primera línea del mCPRC (nivel

de evidencia: I): acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida, radio-223, docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas) y sipuleucel-T⁹.

Hasta la fecha no se ha realizado ninguna comparación directa entre docetaxel, abiraterona y enzalutamida, la selección deberá basarse en la presentación clínica de la enfermedad, así como también, en los distintos perfiles de toxicidad. Se recomienda abiraterona o enzalutamida para pacientes con mCPRC asintomáticos o con síntomas leves con o sin tratamiento previo con quimioterapia [I, A]¹⁰.

Recientemente en el ensayo **ACIS**¹¹ publicado en la reunión de ASCO Genitourinario 2021, se incluyeron 982 pacientes con mCPRC no tratados previamente y se observó mayor mSLPr en pacientes que recibieron apalutamida (240 mg) más abiraterona (1000 mg) más prednisona vs el grupo control (placebo más abiraterona más prednisona): **22,6 vs 16,6 meses respectivamente, HR: 0,69 p < 0,0001**.

La pérdida del gen PTEN da como resultado la activación de la vía AKT, basado en esta hipótesis se evaluó la actividad del ipatasertib, fármaco anti AKT, probado recientemente en el estudio fase 3 **IPATential 150**¹² en 1101 pacientes metastásicos asintomáticos o levemente sintomáticos, no tratados previamente; se comparó ipatasertib (400 mg OD) más abiraterona vs placebo más abiraterona. En el 47% de la muestra se identificó alteraciones del gen PTEN ("PTEN loss"), en estos 521 pacientes se observó mejor SLPr en el grupo de ipatasertib más abiraterona (**18,5 vs 16,5 meses respectivamente, HR: 0,77 p=0,04**) sin beneficio estadísticamente significativo en la población general.

- **Segunda línea.**

El tratamiento de segunda línea, en el contexto posterior a docetaxel, cabazitaxel (25 mg/m²) mejoró la mSG en comparación con mitoxantrona en 755 pacientes según los resultados del ensayo **TROPIC**¹³ (**15.1 vs 12.7 meses respectivamente, HR 0,70 p= <0,0001**). El tratamiento se asoció con un aumento de la mielosupresión, incluida neutropenia febril y diarrea. De manera similar, en el estudio **COU-30183**¹⁴ abiraterona más prednisona, comparada con placebo más prednisona mejoró la mSG (**14.8 vs 10.9 meses respectivamente, HR 0,65 p= <0,001**) y SLP (5,6 vs 3,6 meses p= <0,001), reducción de PSA >50% (**30% vs 5% p= <0,001**) en 1195 pacientes con mCPRC que habían progresado posterior al tratamiento previo de primera línea con docetaxel.

Los resultados para enzalutamida en el ensayo **AFFIRM**¹⁵ fueron cónsonos con los descritos previamente, con mayor mSG (**18,4 vs 13,6 meses respectivamente, HR 0,63 p= <0,001**) y mSLPr (**8,3 vs 2,9 meses respectivamente, HR 0,40 p= <0,001**) en pacientes con progresión posterior a docetaxel previo.

En pacientes con mCRPC en el entorno post-docetaxel, se recomiendan como opciones terapéuticas: abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel (I, A)¹⁰.

Otra opción terapéutica en segunda línea para pacientes con enfermedad metastásica ósea, sin evidencia de enfermedad visceral que progresan posterior al uso de docetaxel es el Radium 223 (agente terapéutico emisor de partículas alfa), el cual mejora la SG y SLP bioquímica. El ensayo **ALSYMPCA**¹⁶ se aleatorizaron 926 pacientes con mCRPC sintomático y progresión ósea a recibir tratamiento con radio-223 (223Ra, un radiofármaco dirigido a los huesos) vs placebo, demostrándose un aumento en la SG (**14,9 vs 11,3 meses respectivamente, HR 0,70 p< 0.001**) y el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (**15,6 vs 9,8 meses, HR 0,66; p< 0.001**). Los efectos secundarios del 223Ra incluyen trombocitopenia (3% G3) y diarrea (2% G3). **Aprobado por la FDA el 15 de mayo de 2013 en mCPRC con MT ósea sin enfermedad visceral que progresan después de una primera línea con quimioterapia previa.**

En relación a la secuencia o combinación óptima de todos estos agentes existe evidencia sólida que sugiere resistencia cruzada entre abiraterona y enzalutamida. Un segundo inhibidor de RA (abiraterona para aquellos con enzalutamida previa y viceversa) tuvo sólo una actividad modesta, sin beneficio en la supervivencia^{17,18}. En un ensayo fase 2 se comparó la secuencia de abiraterona seguida de enzalutamida en el momento de la progresión y viceversa, evidenciándose mayor mTTPb (mediana de tiempo hasta la segunda progresión bioquímica) en los pacientes que recibieron abiraterona seguido de enzalutamida (**19.3 vs 15.2 meses HR: 0,66 p= 0,03**) y pobre respuesta de PSA en pacientes con enzalutamida seguido de abiraterona (**reducción de PSA >30%: 36% vs 4% p <0.0001**)¹⁹.

El ensayo **CARD**²⁰, fase 3, comparó cabazitaxel versus un segundo inhibidor de RA en pacientes con mCPRC que habían progresado posterior a docetaxel y un primer inhibidor del RA (abiraterona o enzalutamida), se aleatorizaron 255 pacientes a recibir cabazitaxel o un segundo inhibidor del RA

(abiraterona o enzalutamida). La mediana de SG fue de 13,6 meses con cabazitaxel y de 11,0 meses con el segundo inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (**HR 0,64, p= 0,008**), mSLP (**4,4 vs 2,7 meses respectivamente, HR: 0,52 p <0,001**), mSLPr (**8 vs 3,7 meses respectivamente, HR: 0,73 p <0,001**). Según estos resultados, en ausencia de contraindicación, cabazitaxel debe ser la tercera línea de tratamiento de elección.

Otra opción terapéutica en pacientes con progresión de enfermedad mediante PET-PSMA, previamente tratados con un primer inhibidor de la señalización de andrógenos y quimioterapia con taxanos es el **Lutecio-177-PSMA-617** (radio ligando que administra radiación de partículas beta a las células que expresan PSMA y al microambiente circundante, considerando que el PSMA se expresa altamente en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración) basado en los resultados del ensayo **VISION**²¹, incluyó 831 pacientes, mostrando mejor SLPr vs el grupo control (**8.7 vs 3.4 meses respectivamente, HR: 0,40 p <0,001**) y SG (**15,3 vs 11,3 meses, HR: 0,62 p <0,001**) y mayor tiempo hasta la aparición del primer evento esquelético (**11,5 vs 6,8 meses, HR: 0,50 p <0,001**). Según estos datos la FDA aprobó el Lu-177 (Pluvicto) para el tratamiento de pacientes con mCPRC tratados previamente con inhibidor de la señalización del RA y quimioterapia basada en taxanos.

Las directrices de **EAU-ESTRO-SIOG** recomiendan el uso de, cabazitaxel, acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida y Lu-177, los cuales están aprobados como tratamiento de segunda línea de CRPC después de docetaxel en primera línea⁹.

En la práctica diaria, las decisiones de secuenciación se tomarán en base a la distribución, extensión y evolución de la enfermedad, comorbilidades, tratamientos previos (quimioterapia o nuevos agentes hormonales), preferencias de los pacientes y disponibilidad de medicamentos.

Sin embargo, resulta de especial interés considerar la limitación que presentan gran parte de los pacientes para el acceso a algunas terapias que representan altos costos, pues la escasez de recursos económicos es la principal dificultad de esta población para optar a terapias novedosas. En correspondencia a lo anterior, debido a la alta incidencia de cáncer prostático y la carga de enfermedad constantemente ascendente, los sistemas de salud, especialmente en regiones de recursos limitados, tendrán dificultades con su gestión para equilibrar la rentabilidad de todos los servicios.

En tal sentido, una serie especial de JCO Global/ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) 2021, publicó el "Consenso sobre el tratamiento y seguimiento de Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: Un informe de la primera reunión de consenso mundial de Cáncer de próstata para países en desarrollo" (PCCDC)²². Se alcanzó un consenso a favor de dosis bajas de abiraterona con dieta grasa si las dosis completas de abiraterona y enzalutamida, radio-223 y el cabazitaxel no estaban disponibles para estos pacientes. Estos datos estuvieron respaldados en resultados de los primeros estudios clínicos de abiraterona, los cuales demostraron que cuando se administra abiraterona con alimentos, la exposición al fármaco aumenta significativamente en comparación con la administración en ayunas^{23,24}. Según la etiqueta del medicamento, los alimentos provocan un aumento de cinco a siete veces en la concentración del fármaco con una comida baja en grasas y 10 - 17 veces con una comida rica en grasas.²⁵

En base a la hipótesis anterior se diseñó un estudio aleatorizado de fase 2 que incluyó a 72 pacientes con CRPC progresivo, se compararon dosis bajas de abiraterona (250 mg una vez al día) administrado con una comida baja en grasas versus dosis estándar abiraterona (1000 mg una vez al día) en ayunas. Ambos brazos recibieron prednisona 5 mg dos veces al día. A las 12 semanas, hubo un mayor efecto sobre el PSA en el grupo con dosis bajas de abiraterona (cambio logarítmico medio, -1,59) en comparación con la dosis estándar (-1,19), cumpliendo con el criterio de no inferioridad predefinidos. **La tasa de respuesta del PSA fue del 58% con abiraterona dosis bajas y del 50% en el grupo de dosis estándar, la mSLP fue de 9 meses en ambos grupos, p=0.38²⁶.**

- **Cáncer de próstata: variantes agresivas.**

Los pacientes con variantes de empalme del RA (RA-V7 positivos) son menos sensibles al tratamiento con abiraterona y enzalutamida. Recientemente el ensayo **PROPHCY²⁷** identificó RA-V7 positivo en células tumorales circulantes en el 24% de los pacientes incluidos (n=118) y mostró mayor **mSLP (6.9 vs 3.1 meses, HR: 2,4 p= 0,03) y mSG (27,2 vs 10.8 meses, HR: 3,9)** con el uso de abiraterona o enzalutamida en pacientes con RA-V7 negativos en comparación con pacientes RA-V7 positivos (**24%**), siendo pobre el beneficio en estos últimos.

Actualmente el estado RA-V7 positivo representa el único factor predictor de resistencia validado para el tratamiento con abiraterona y enzalutamida en

pacientes con mCPRC. En contraste, esta variante de empalme no parece afectar la respuesta a la terapia con taxanos.

En tal sentido, los pacientes con características clínico patológicas de variantes agresivas, tales como, carcinoma de próstata neuroendocrino (NEPC) de células pequeñas: 1% es un subtipo agresivo caracterizado por la ausencia de expresión de RA y no secretan PSA. Entre otros criterios se mencionan: metástasis exclusivamente visceral, PSA bajo <10 ng/ml con metástasis óseas de alto volumen > 20 lesiones en el momento del diagnóstico, corta respuesta a la ADT < 6 meses, metástasis óseas predominantemente líticas, linfadenopatía voluminosa >5 cm o tumor primario con puntuación de Gleason de 8 o más en el momento del diagnóstico, LDH o CEA elevados >2 valores por encima del límite superior normal; siendo éstas variedades sensibles a quimioterapia basadas en platino e indiferentes al tratamiento dirigido al RA. En un estudio prospectivo multiinstitucional de 202 pacientes consecutivos, el 73% con progresión previa a abiraterona y/o enzalutamida, la incidencia de NEPC fue del 17%²⁸.

En un ensayo secuencial de fase 2 de un solo grupo²⁹, 120 pacientes con mCRPC y al menos uno de los siete criterios de variante agresiva (incluidos marcadores neuroendocrinos en histología o suero) fueron tratados con carboplatino y docetaxel (CD) de primera línea, seguido de etopósido y cisplatino (EP) de segunda línea. **La SLP después de cuatro ciclos de CD y EP fue del 65,4% y 33,8% respectivamente.** La mediana de SG fue de 16 meses.

En un segundo ensayo aleatorio de fase 2 de cabazitaxel versus la combinación de carboplatino y cabazitaxel en 160 pacientes con mCRPC que progresaron posterior a docetaxel de primera línea y al menos 1 característica de variantes agresivas se observó mejor SLP en el grupo de cabazitaxel más carboplatino vs cabazitaxel solo (**mSLP: 7,3 vs 4 meses respectivamente, HR: 0,69 p= 0,01**)³⁰.

- **Medicina de precisión.**

Aproximadamente el 23% de los cánceres de próstata metastásicos albergan aberraciones en los genes implicados en la reparación de daños del ADN (DDR)³¹, siendo la mutación BRCA2 la más común (44%).

La vulnerabilidad terapéutica del mCRPC con mutaciones en los genes de reparación del ADN, alteraciones de la vía de recombinación homóloga (mutaciones de la línea germinal y somática BRCA 1 y 2) proporcionaron la

justificación para el estudio clínico, desarrollo e incorporación de inhibidores de la ADP-ribosa polimerasa (PARP) en el tratamiento de mCRPC. El significativo beneficio de los inhibidores de la PARP en pacientes con mutaciones de genes de reparación del ADN demostrado en un ensayo fase 3 (Profound Trial)³² cambió el paradigma de tratamiento de mCRPC.

La identificación de inestabilidad micro satelital alta (MSI-H/dMMR) en pacientes con mCPRC (3% aproximadamente) se consideran predictores de respuesta a la terapia con inhibidores de punto de control inmunológico; actualmente Pembrolizumab está aprobado por la FDA desde el 2017 en pacientes con tumores que expresan MSI-H/dMMR.

El ensayo fase 3 PROFOUND³² probó olaparib (300 mg BID) versus un segundo inhibidor de la señalización del RA (abiraterona o enzalutamida) en 487 pacientes con mCPRC, progresión a terapia de primera línea (inhibidor del RA o docetaxel) y deficiencia de recombinación homóloga (HRD), divididos en 2 cohortes (A: alteraciones BRCA 1,2 y ATM; B: otras alteraciones genéticas). El 82% de los pacientes del brazo control cruzó al brazo experimental con olaparib. En 245 pacientes con alteraciones BRCA 1/2 y ATM olaparib mejoró la SLP vs el grupo control (**7,4 vs 3,6 meses respectivamente, HR: 0,34 p <0,001**) y la SG (**19,1 vs 14,7 meses, HR: 0,69 p = 0,02**). Los eventos adversos G3-4 más frecuentes fueron anemia (21%), náuseas, fatiga y astenia.

Un segundo inhibidor de la PARP, rucaparib (600 mg BID) también mostró beneficio en segunda línea en pacientes con mCPRC con HRD, en el ensayo TRITON³³, fase 3, se aleatorizaron 400 pacientes a recibir rucaparib vs terapia elegida por el investigador, se observó mayor SLP en pacientes con mutaciones BRCA (**11,2 vs 6,4 meses, HR: 0,50 p <0,001**), así como también en la población por intención de tratar (mBRCA y ATM) (**10,2 vs 6,4 meses, HR: 0,61 p <0,001**). En la población que recibió docetaxel de segunda línea elegido por el investigador, olaparib mostró SLP superior (**8.3 vs 11.2 meses respectivamente, HR: 0,53**).

Olaparib y rucaparib fueron aprobados por la FDA en mayo de 2020 como tratamiento de segunda línea en pacientes con mCPRC con mutaciones de la línea germinal o somática BRCA 1/2, HRD tratados previamente con abiraterona/enzalutamida y/o docetaxel previo.

Niraparib fue probado en el reciente ensayo **GALAHAD³⁴**, fase 2 en 223 pacientes metastásicos previamente tratados, con ORR en pacientes con

mutaciones BRCA 1/2 de 34.2%, respuesta bioquímica >50%: 43% y mSLPr: 8.08 meses, resultados cónsonos con los observados en los ensayos de olaparib y rucaparib.

La tendencia actual está dirigida a la combinación de terapias en la búsqueda de mejores resultados. **PROpel Trial³⁵**, estudio fase 3, incluyó 796 pacientes con mCPRC, no tratados, fueron aleatorizados a recibir olaparib más abiraterona más prednisona/prednisolona vs placebo más abiraterona más prednisona/prednisolona. Se identificaron mutaciones HRR en el 28%, mutaciones BRCA2 en en 9,5%. Olaparib más abiraterona mejoró la SLPr vs placebo (**27,6 vs 16,4 meses respectivamente, HR: 0,61 p <0,001**) con mayor reducción de progresión en pacientes mutados vs no mutados (**HR: 0,50 y 0,76 respectivamente**). **La combinación de olaparib más abiraterona y prednisona fue aprobada recientemente por la FDA el 31 de mayo de 2023** para pacientes con mCPRC mutados, no tratados previamente.

El estudio **TALAPRO 2³⁶**, fase 3, presentado recientemente en la reunión anual de ASCO 2023 mostró el beneficio de talazoparib (0.5 mg OD) más enzalutamida (160 mg OD) vs placebo más enzalutamida en 805 pacientes sin tratamiento previo. El 21% de la muestra presentaba mutaciones genéticas HRR. Los resultados favorecieron la combinación con mayor SLPr, después de una mediana de seguimiento de 25 meses en la población con intención de tratar **no se alcanzó la mSLPr para la combinación vs 21.9 meses en el grupo control, HR: 0,63 p <0,0001**, no obstante, los pacientes mutados mostraron mejores resultados **HR: 0,46 p= 0,0003**. Los eventos adversos G3-4 más frecuentes fueron anemia, neutropenia, leucopenia y náuseas. La FDA aprobó la combinación de talazoparib más enzalutamida el 20 de junio de 2023 para pacientes con mutaciones de genes HRR.

MAGNITUDE Trial³⁷ fase 3, mostró resultados similares para la combinación de niraparib más abiraterona y prednisona en 670 pacientes metastásicos no tratados. Se identificaron mutaciones **BRCA2 40%, ATM 20% CHEK2 8,5%**. La combinación mejoró la SLPr en pacientes HRR mutados (**16,5 vs 13,7 meses, HR: 0,73 p= 0,02**). En la población BRCA el beneficio fue mayor (**16,6 vs 10.9 meses, HR: 0,53 p= 0,001**). **No se observó beneficio en pacientes no mutados**. Los eventos adversos G3-4 fueron anemia 28%, HTA 15%, fatiga 3%.

Basado en estos resultados la FDA aprobó el 11 de agosto de 2023 la combinación de niraparib más abiraterona y prednisona en pacientes mCPRC BRCA mutados no tratados previamente.

En relación al impacto de la inmunoterapia en el cáncer de próstata, sigue estando en investigación. Como se mencionó anteriormente pembrolizumab ha sido aprobado para pacientes con tumores con MSI/dMMR independientemente de la histología. Estas alteraciones se identifican en el 3-8% de pacientes con cáncer prostático. El ensayo **KEYLYNK 010³⁸**, fase 3, mostró resultados negativos para la combinación de pembrolizumab más olaparib vs enzalutamida o abiraterona sin diferencias estadísticamente significativas en SLPr (**4.4 vs 4.2 meses respectivamente, HR: 1,02 p= 0,5**) y SG (**15,8 vs 14.6 meses, HR: 0,94 p= 0,26**).

En contraste, atezolizumab más cabozantinib reveló tendencia a la reducción estadísticamente significativa en el riesgo de progresión o muerte vs una segunda terapia hormonal en el primer análisis intermedio del estudio CONTACT 02³⁹, actualmente se espera la presentación de los resultados finales.

- ***Bifosfonatos en mCPRC.***

En pacientes con mCPRC, metástasis óseas y riesgo de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) clínicamente significativos se recomienda el uso de bifosfonatos o denosumab (I, B)^{9, 10}. Saad et al⁴⁰., en el año 2004 compararon ácido zoledrónico vs placebo en 422 pacientes con mCPRC, después de una mediana de seguimiento de 22 meses se observó menos ERE en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico (**38% vs 49% respectivamente, p= 0,01**), mayor mediana de tiempo hasta el primer ERE (**16 vs 10,5 meses, HR: 0,64 p= 0,009**).

Posteriormente se evaluó el beneficio de denosumab vs ácido zoledrónico en este contexto, Fizazi et al⁴³ al en 2011 demostraron en 1901 pacientes la superioridad del denosumab con menos ERE en comparación con ácido zoledrónico (36 vs 41%), así como también en el tiempo hasta la aparición del primer ERE (**20,7 vs 17,1 respectivamente, HR: 0,82 p= 0,008**), sin diferencias en la SLP (HR:1,06) y SG (HR:1,03).

BIBLIOGRAFÍA.

1. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):630-642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27591931.
2. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000 Apr 29;355(9214):1491-8. PMID: 10801170.
3. Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM, Hussain MH, Swanson GP, Wood DP Jr, Sakr WA, Dawson NA, Haas NB, Crawford ED, Vogelzang NJ, Thompson IM, Glode LM. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):2040-5. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2776. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21502546; PMCID: PMC3107759.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12. doi: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1513-20. doi: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.
6. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators.

Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25601341.

7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24881730; PMCID: PMC4418931.
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294. PMID: 20818862.
9. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71:630-642, 2017.
10. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593798.

11. Dana E. Rathkopf, Eleni Efstathiou, Gerhardt Attard, Thomas W. Flaig, Fabio Andre Franke, Oscar B. Goodman, Stephane Oudard, Thomas Steuber, Hiroyoshi Suzuki, Daphne Wu, Kesav Yeruva, Peter De Porre, Sabine Doris Brookman-May, Susan Li, Jinhui Li, Suneel Mundle, Sharon Anne McCarthy, Fred Saad, and On behalf of the ACIS investigators. Final results from ACIS, a randomized, placebo (PBO)-controlled double-blind phase 3 study of apalutamide (APA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP in patients (pts) with chemo-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology 2021 39:6_suppl, 9.

12. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, Sandhu S, Massard C, Matsubara N, Alekseev B, Parnis F, Atduev V, Buchschacher GL Jr, Gafanov R, Corrales L, Borre M, Stroyakovskiy D, Alves GV, Bournakis E, Puente J, Harle-Yge ML, Gallo J, Chen G, Hanover J, Wongchenko MJ, Garcia J, de Bono JS. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 10;398(10295):131-142. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00580-8. PMID: 34246347.

13. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.

14. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301

Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468; PMCID: PMC3471149.

15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22894553.
16. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
17. Attard G, Borre M, Gurney H, Loriot Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol*. 2018;36(25):2639-46.
18. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, et al. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol*. 2018;74(1):37-4
19. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20:1730e 1739.

20. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, Kramer G, Eymard JC, Bamias A, Carles J, Iacovelli R, Melichar B, Sverrisdóttir Á, Theodore C, Feyerabend S, Helissey C, Ozatilgan A, Geffriaud-Ricouard C, Castellano D; CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2506-2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566937.
21. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.
22. Maluf FC, Pereira FMT, Silva AG, Dettino ALA, Cardoso APG, Sasse AS, Soares A, Kann AG, Herchenhorn D, Jardim DLF, Cortés DEL, Kater FR, Morbeck IAP, Reolon JFN, Rinck JA Jr, Zarbá JJ, Sade JP, da Trindade KM, Costa LAGA, Dos Santos LV, Maia MC, Siqueira MB, Gillissen S. Consensus on the Treatment and Follow-Up for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Report from the First Global Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCCDC). *JCO Glob Oncol*. 2021 Apr; 7:559-571. doi: 10.1200/GO.20.00511. PMID: 33856891; PMCID: PMC8162971.
23. Center for Drug Evaluation and Research: Application number: 202379Orig1s000. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202379orig1s000clinpharmr.pdf
24. Stuyckens K, Saad F, Xu XS, Ryan CJ, Smith MR, Griffin TW, Yu MK, Vermeulen A, Nandy P, Poggesi I. Population pharmacokinetic analysis of abiraterone in chemotherapy-naïve and docetaxel-treated patients with

- metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Dec;53(12):1149-60. doi: 10.1007/s40262-014-0178-6. PMID: 25204404.
25. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf.
26. Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, Martinez E, Kozloff MF, Carthon B, Harvey RD, Fishkin P, Yong WP, Chiong E, Nabhan C, Karrison T, Figg WD, Stadler WM, Ratain MJ. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1389-1395. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4381. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29590007; PMCID: PMC5941614.
27. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, Nanus DM, Giannakakou P, Szmulewitz RZ, Danila DC, Healy P, Anand M, Rothwell CJ, Rasmussen J, Thornburg B, Berry WR, Wilder RS, Lu C, Chen Y, Silberstein JL, Kemeny G, Galletti G, Somarelli JA, Gupta S, Gregory SG, Scher HI, Dittamore R, Tagawa ST, Antonarakis ES, George DJ. Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study. *J Clin Oncol*. 2019 May 1;37(13):1120-1129. doi: 10.1200/JCO.18.01731. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30865549; PMCID: PMC6494355.
28. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol*. 2018; 36:2492–503.
29. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu SM, Pagliaro LC, Kim J, Millikan RE, Ryan C, Tannir NM, Zurita AJ, Mathew P, Arap W, Troncoso P, Thall PF, Logothetis CJ. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 1;19(13):3621-30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3791. Epub 2013 May 6. PMID: 23649003; PMCID: PMC3699964.

30. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitazell plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomized, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet*. 2019. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30408-5).
31. Lukashchuk N, Barnicle A, Adelman CA, Armenia J, Kang J, Barrett JC, Harrington EA. Impact of DNA damage repair alterations on prostate cancer progression and metastasis. *Front Oncol*. 2023 Jun 26; 13:1162644. doi: 10.3389/fonc.2023.1162644. PMID: 37434977; PMCID: PMC10331135.
32. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Profound: Phase 3 study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol*. 2019;30:v851-v934.
33. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, Pintus E, Sridhar SS, Bambury RM, Emmenegger U, Lindberg H, Morris D, Nolè F, Staffurth J, Redfern C, Sáez MI, Abida W, Daugaard G, Heidenreich A, Krieger L, Sautois B, Loehr A, Despaigne D, Heyes CA, Watkins SP, Chowdhury S, Ryan CJ, Bryce AH; TRITON3 Investigators. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Feb 23;388(8):719-732. doi: 10.1056/NEJMoa2214676. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795891; PMCID: PMC10064172.
34. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efstathiou E, Lara PN Jr, Yu EY, George DJ, Chi KN, Saad F, Ståhl O, Olmos D, Danila DC, Mason GE, Espina BM, Zhao X, Urtishak KA, Francis P, Lopez-Gitlitz A, Fizazi K; GALAHAD investigators. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Mar;23(3):362-373. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00757-9. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35131040; PMCID: PMC9361481.

35. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* 2022;1:9. [Doi: 10.1056/EVIDoa2200043]
36. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, Szczylik C, De Giorgi U, Young J, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Zohren F, Fizazi K. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jul 22;402(10398):291-303. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3. Epub 2023 Jun 4. Erratum in: *Lancet.* 2023 Jul 22;402(10398):290. PMID: 37285865.
37. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efsthathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Pereira de Santana Gomes AJ, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, Francis P, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S; MAGNITUDE Principal Investigators. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Jun 20;41(18):3339-3351. doi: 10.1200/JCO.22.01649. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36952634; PMCID: PMC10431499.
38. Antonarakis ES, Park SH, Goh JC, Shin SJ, Lee JL, Mehra N, McDermott R, Sala-Gonzalez N, Fong PC, Greil R, Retz M, Sade JP, Yanez P, Huang YH, Begbie SD, Gafanov RA, De Santis M, Rosenbaum E, Kolinsky MP, Rey F, Chiu KY, Roubaud G, Kramer G, Sumitomo M, Massari F, Suzuki H, Qiu P, Zhang J, Kim J, Poehlein CH, Yu EY. Pembrolizumab Plus Olaparib for Patients with Previously Treated and Biomarker-Unselected Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase III KEYLYNK-010 Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Aug 1;41(22):3839-3850. doi: 10.1200/JCO.23.00233. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37290035; PMCID: PMC10419579.

39. Exelixis and Ipsen Announce Positive Results from Phase 3 CONTACT-02 Pivotal Trial Evaluating Cabozantinib in Combination with Atezolizumab in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **August 21, 2023** – Exelixis, Inc.
40. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Longterm efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004; 96:879-882. [PubMed: 15173273].
41. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353695; PMCID: PMC3090685.