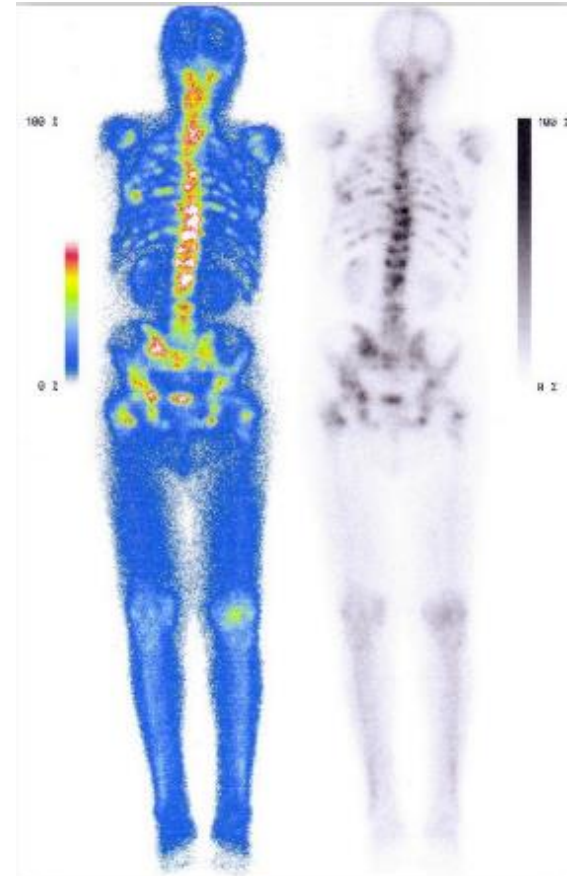


# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: HAY VIDA MÁS ALLA DE LA CLÁSICA HORMONOTERAPIA



José Emilio Hernández Sánchez

# Enfermedad ósea en CAP avanzado



# Control enfermedad ósea en CAP avanzado

- El CAP avanzado está ligado a la **enfermedad ósea**
- La TDA provoca frecuentemente **osteoporosis**
  - Pérdida ósea 2-4 veces superior a la fisiológica
  - 80 % osteopenia/osteoporosis y 5-20 % **fracturas patológicas**
- El CAP es el tumor que más frecuentemente provoca **metástasis óseas**→**alto impacto pronóstico y deterioro calidad de vida**
- Se debe monitorizar la **densidad mineral ósea (DMO)**previa al inicio de la TDA y durante el seguimiento, y estudiar metástasis
- Actualmente disponemos de **tratamientos muy efectivos** para ambas entidades

## Suplementos calcio y vitamina D



## Suplementos calcio y vitamina D

- Aceptado asociar suplementos de calcio (1200 mg/día) y vitamina D (1000 UI/día) a la TDA para **prevenir la osteoporosis**
- Sin embargo no se basa en **ninguna evidencia clínica**
- Se realiza como **extrapolación** de que el déficit de calcio y vitamina D es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y que en **estudios poblacionales** cerca de un 26% de los varones presenta deficiencia de vitamina D
- Se debe fomentar **cambios en el estilo de vida**, aumentando la actividad física, dejando de fumar, reduciendo la dosis de alcohol y normalizando el peso

# Denosumab



# Denosumab

- anti RANKL → inhibe osteoclastos → **dificulta reabsorción ósea**
- A dosis 60 mg subc/6 meses → aprobado **prevención de fracturas patológicas** secundarias a osteoporosis en pacientes con TDA
- A dosis de 120 mg subc/4 semanas → aprobado **prevención de eventos óseos** en CPRCm
- Efectos secundarios: **hipocalcemia y osteonecrosis mandíbula**
- Previo al inicio del tratamiento y posterior → **revisión odontológica**
- NO INSUFICIENCIA RENAL

# Ácido zoledrónico





## Ácido zoledrónico (4 mg/IV cada 4 semanas)

- No aprobación para prevenir osteoporosis en TDA
- Actualmente aprobado para **prevención de eventos óseos** en CPRCm-> Reducción y retraso de eventos adversos óseos
- Efectos secundarios: **insuficiencia renal, hipocalcemia y osteonecrosis mandíbula**
- Previo al inicio del tratamiento y posterior→**revisión odontológica**
- Todos los procedimientos odontológicos antes de 1ª dosis

# Corticoides en CAP avanzado



## Corticoides en CAP avanzado

- Ampliamente utilizados
- Beneficio paliativo: **control síntomas y mejora calidad de vida**
- **Actividad antiinflamatoria y antitumoral**
- **Contrarrestar** efectos otras terapias antitumorales
- Exposición a largo plazo → **efectos adversos**
- Por si solos respuesta control síntomas y de PSA (38-63 %)

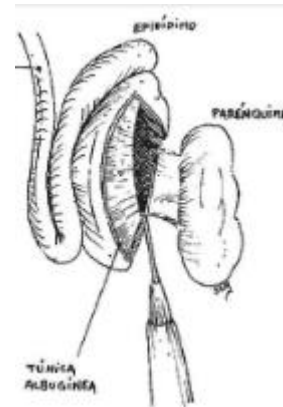
## Corticoides en CAP avanzado

- En combinación QT (**Docetaxel**) → **Control efectos adversos** más que para mejorar respuesta
- En combinación con **Abiraterona**:
  - **Control efectos adversos** (exceso mineralocorticoides)
  - **Aumenta eficacia** abiraterona
- **CONTRAINDICADOS** en combinación con **enzalutamida**:
  - **Aumenta resistencia** a Enzalutamida
  - **Empeora supervivencia**
- No claro papel en asociado a Ra-223

## Corticoides en CAP avanzado

- Efectos secundarios “**a corto plazo**”: hipoglucemia, candidiasis oral, trastornos psicológicos
- Efectos secundarios “**a largo plazo**”: aumento grasa corporal, disminución masa muscular y densidad ósea, enfermedad cardiovascular, inmunosupresión
- Pacientes **edad avanzada y con comorbilidades**
- Tratamiento “a largo plazo” → elegir **dosis efectiva más baja**
- **Retirada paulatina**: reducir mitad/semana hasta finalizar en 3 semanas

# Terapia de privación androgénica (TDA)



## Terapia deprivación androgénica (TDA)

- Es el **tratamiento principal** para el CAP avanzado: **Mejora supervivencia global**
- Después **2-3 años** algunos pacientes recaen → **CPRC**
- CPRC se asocia a **mal pronóstico** (supervivencia 16-18 meses)
- **Agonistas GnRH son el estándar** TDA: reversibilidad (intermitente)
- Receptores GnRH en gl pituitaria (también células prostáticas)

## Terapia deprivación androgénica (TDA)

- “**Efecto llamarada**”: evitable con **asociación antiandrógenos**
- Reduce los niveles de TST a niveles de **castración en 2-4 semanas**
- **PSA** < 0.2 ng/dl tiene supervivencia 5 veces mayor que si > 4 ng/dl
- Cuanto más baja **TST** → mayor supervivencia y tiempo hasta CPRC (años)
- **No significativas diferencias entre agonistas GnRH** (Leuprorelina, goserelina, triptorelina, buserelina, histrelina)



## Terapia deprivación androgénica (TDA)

- En CAP localmente avanzado: **asociación TDA + RT externa (2-3 años)→Mejora supervivencia global y cáncer específica**
- Previo a **cirugía**→reduce volumen tumoral y márgenes (+) **sin beneficio en supervivencia o riesgo progresión**
- **No evidencia para mantener BAC** más allá de evitar «flare up»
- **«Bloqueo precoz»** disminuye progresión enfermedad y retrasa complicaciones

# Terapia deprivación androgénica (TDA)

- **“Bloqueo intermitente”**:
  - reducir efectos secundarios y mejorar calidad vida
  - reducir velocidad de progresión a CPRC
  - eficacia oncológica es similar a la terapia continua
  - más costo-efectivo
- **“Bloqueo quirúrgico”: orquiectomía subalbugínea**
  - barato y de inicio inmediato (TST 0.2 ng/mL a las 8 horas)
  - bloqueo parcial e irreversible
  - Impacto psicológico

# Terapia deprivación androgénica (TDA)

- Los **efectos adversos** más comunes TDA:
  - alteraciones en la termorregulación (sofocos)
  - reacciones locales como ardor y dolor
  - fatiga
  - atrofia testicular
  - ginecomastia
- **Antagonistas GnRH (Degarelix)**
  - Rápido descenso niveles TST sin fenómeno llamarada
  - La mayoría prefieren Agonistas GnRH
  - Al menos no inferiores en eficacia y seguridad
  - Menos morbilidad cardiovascular
  - No fenómeno llamarada

# Cáncer Próstata Resistente a Castración (CPRC)

## 6.5. Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

### 6.5.1. Definition of Castration-resistant PCa

Castrate serum testosterone < 50 ng/dL or 1.7 nmol/L plus either,

- Biochemical progression: Three consecutive rises in PSA one week apart resulting in two 50% increases over the nadir, and a PSA > 2 ng/mL or,
- Radiological progression: The appearance of new lesions: either two or more new bone lesions on bone scan or a soft tissue lesion using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [747].

Symptomatic progression alone must be questioned and subject to further investigation. It is not sufficient to diagnose CRPC.



Localizado	Diseminado
Asintomático	Sintomático
Sensible a castración	Resistente a castración
Hormonosensible	Hormonorresistente

# Quimioterapia (QT)



# Docetaxel en CAP Metastásico Hormonosensible

(75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 6 ciclos)

- Varios estudios han valorado **QT + TDA de primera línea en CPMH**
- Dos han demostrado **aumentar Supervivencia global**(CHAARTED y Stampede)→Reducción riesgo muerte 33 %
- Otro solo demostró **mejorar SLP bioquímica y radiológica, así como tiempo hasta CPRC**, aunque no SG (GETUG-AFU15)
- La ventaja en SG se limita a pacientes con “**alto volumen tumoral**”
- **Toxicidad:**
  - Neutropenia (12-32%)→neutropenia febril (6-15 %)
  - fatiga (7 %)
  - neuropatía (0.5-3 %)
  - muerte (2%)

## Docetaxel en CPRCm

(75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 6 ciclos)

- Reconocido como un **tratamiento estándar para CPRCm**
- **Aumenta supervivencia global**(mediana 19.2 meses)
- Aumenta respuesta PSA (45-50 %)
- **Aumenta Supervivencia libre progresión** (6.3 meses)
- Mejor control dolor (35 %)
- Beneficio en calidad de vida (22 %)
- Si resistencia a docetaxel→**Cabazitaxel** (Beneficio en SG y SLP)

# Abiraterona





## Abiraterona (1000 mg/día) en CPMH

- **Antiandrógeno 2º.º:** inhibe síntesis TST testículo/supraR/intratumoral
- **Cambio paradigma** en CPMH
- **«Supresión androgénica máxima»**→ cuanto más precoz mejor
- LATITUDE y STAMPEDE:
  - Beneficio en supervivencia global**
  - También aumenta **SLP**, mejora **síntomas y calidad de vida**
  - Retrasa tiempo para necesitar QT**
- Abiraterona es oral, cómoda y efectos adversos fácil control
- Útil en añosos y frágiles en los que **QT puede no estar indicada**

## Abiraterona (1000 mg/día) en CPRCm

- **Beneficio en supervivencia global** en CPRCm **tanto si** previamente **han recibido** (COU-AA 301) **como no QT** (COU-AA 302)
- También aumenta **SLP, mejora síntomas y calidad de vida**
- Además disminuye resorción ósea (osteoclastos)
- **Efecto secundario** conocido y controlable: **exceso mineralocorticoides** (HTA, Hipok, edemas) → **Corticoides**
- Interacción con B-Bloq, fenobarbital, opioides : **ajuste dosis**
- **Estatinas mejora eficacia** de abiraterona: mejora supervivencia y respuesta de PSA

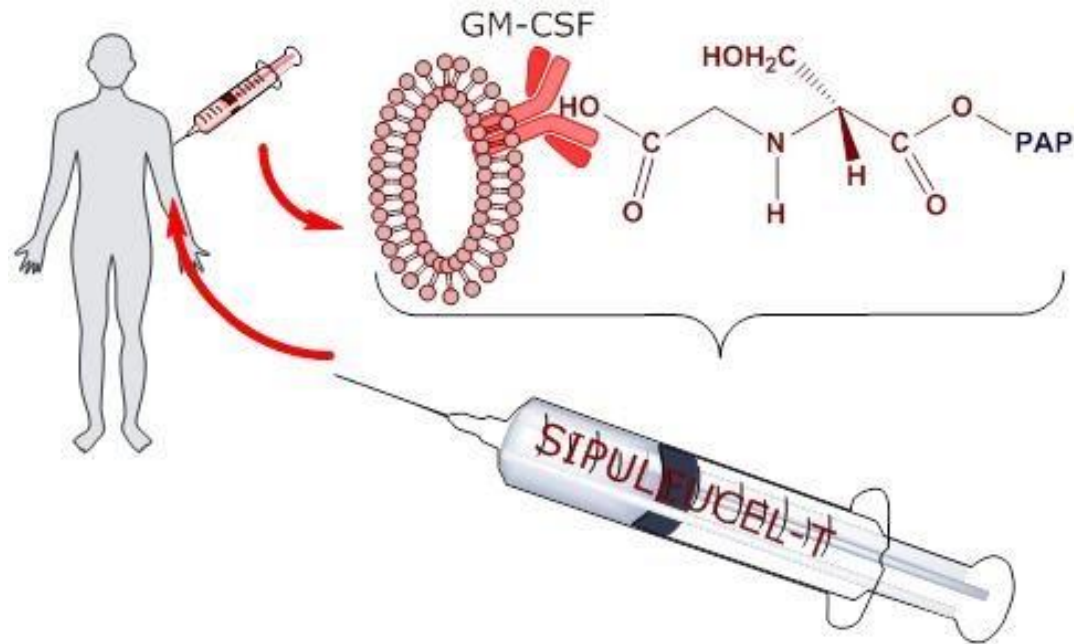
# Enzalutamida



# Enzalutamida (160 mg/día)

- **Antiandrógeno 2<sup>a</sup>.0:** compite activación RA androgénico
- **Beneficio en supervivencia global en CPRCm tanto si previamente han recibido (AFFIRM) como no QT (PREVAIL)**
- También **aumenta SLP en CPRC no metastásico (PROSPER)**
- No problema si insuficiencia renal/hepática leve-moderada
- Interacción con midazolam, warafarina y omeprazol: **ajuste dosis**
- Efectos secundarios: fatiga, diarrea, sofocos, cefalea, dolor musculares
- **2 % Convulsiones** → Evitar si crisis convulsivas, sobre todo si toman anticonvulsivantes

# Inmunoterapia en CPRC (Sipuleucel T)



**SIPULEUCEL-T:** Células T que expresan el marcador GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor*) unido a la *Prostatic-Acid-Phosphatase* (PAP), mediante un *linker* (Glicina-Serina)

## Inmunoterapia en CPRC (Sipuleucel T)

- **1ª vacuna aprobada frente cáncer (2010 FDA)**
- **No aprobado en Europa:** no costo-efectivo
- **Activa sistema inmune con Ag's presentes en cels próstata (FAP)**
- En CPRCm asintomático o levemente sintomático:
  - Aumenta supervivencia global
  - Disminuye riesgo de muerte (22 %)
- Efectos secundarios: escalofríos, náuseas, vómitos, fatiga

## Conclusiones

- El CAP avanzado está ligado a la enfermedad ósea, existiendo tratamientos efectivos
- Corticoides son ampliamente usados en CAP en diferentes escenarios clínicos
- La TDA es el tratamiento principal para el CAP avanzado
- Existen alternativas terapéuticas en CPRC que abren la puerta a la cronificación de la enfermedad