

Puesta al día en Cáncer de Próstata

-Estudio ARCHES-



Dr. Lester Raúl Flores Rodríguez

Especialista en Oncología Médica.

Médico de staff de Oncología del Instituto Nacional del Cáncer. Paraguay

Médico de staff de Oncología del Instituto de Previsión Social. Paraguay

Miembro de la Sociedad Paraguaya de Oncología Médica.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en varones y constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer en varones (*por detrás del cáncer de pulmón y colorrectal*), aumentando su incidencia con la edad. Esta neoplasia maligna es la segunda causa de muerte por cáncer en la población masculina en Norteamérica y en el mundo occidental, y la tercera en los países en desarrollo. El cáncer de próstata se desarrolla principalmente en varones de edad avanzada, diagnosticándose un

90% de los casos en mayores de 65 años, siendo la edad media del diagnóstico a los 75 años.

La gran mayoría de casos se diagnosticarán en fase localizada, dado el uso generalizado de la determinación en sangre del PSA (Antígeno Prostático Específico). No obstante, aproximadamente un 30% desarrollará una enfermedad avanzada que requerirá tratamiento hormonal y la mayoría de estos evolucionarán eventualmente hacia una enfermedad resistente a la castración: cáncer de próstata hormonosensible, con alto índice de mortalidad.

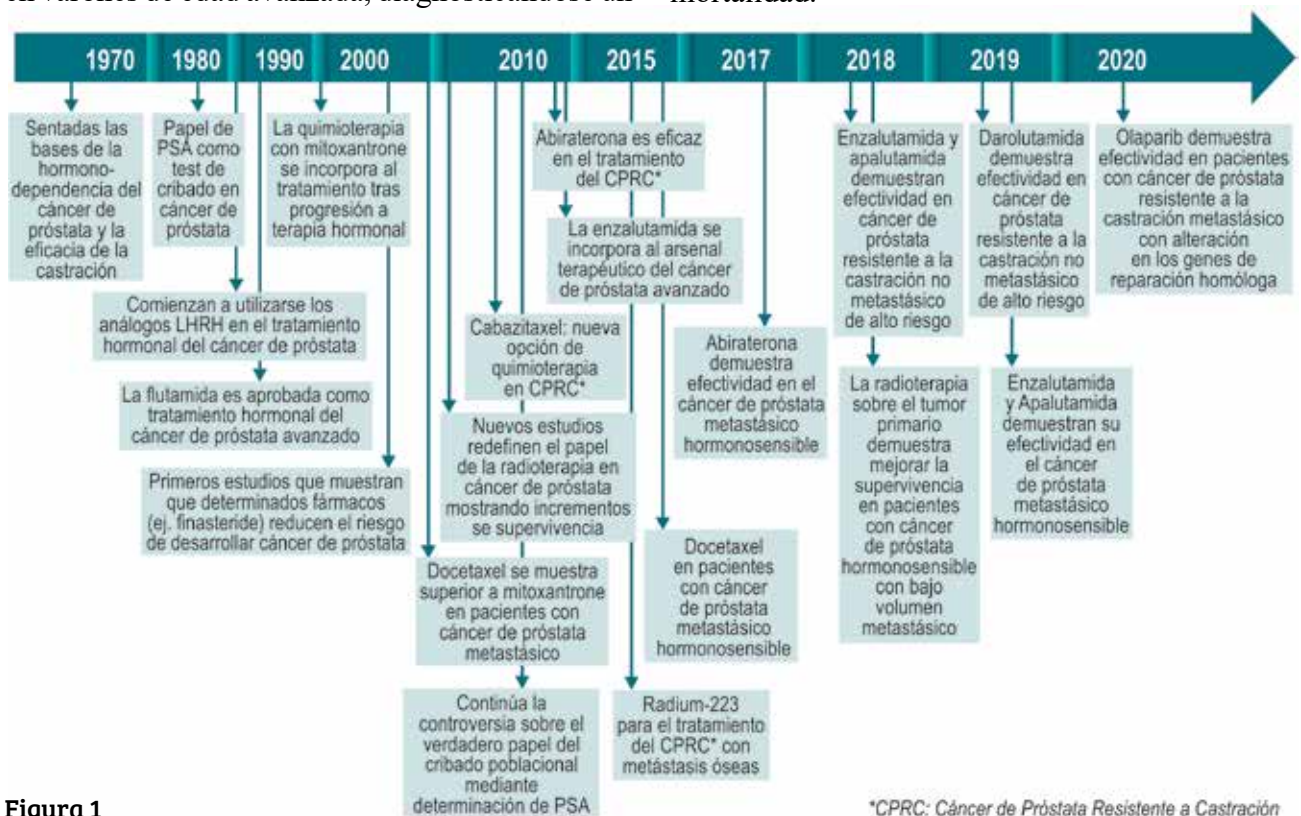


Figura 1

*CPRC: Cáncer de Próstata Resistente a Castración

Cáncer de próstata hormonosensible

El cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm), es aquella enfermedad que se ha diseminado a otras partes del cuerpo fuera del lugar donde se originó (M1).

Los hombres se consideran sensibles a la castración (u hormonas) si su enfermedad aún responde al tratamiento médico o quirúrgico para reducir los niveles de testosterona.

La **Terapia de Privación Androgénica** (ADT, por sus siglas en inglés) es la base para el tratamiento del CPHSm. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan resistencia a la castración al cabo de 1 a 3 años.

En el contexto del CPHSm, estudios recientes han evaluado estrategias de combinación de privación androgénica con *abiraterona* (estudios LATITUDE y STAMPEDE) y *docetaxel* (estudio CHAARTED), revelando un beneficio en supervivencia global (SG) y retrasando el tiempo a la progresión (ver figura 1).

Otro fármaco que ha sido estudiado en varios escenarios en el cáncer de próstata es la **enzalutamida**. Este fármaco es un inhibidor del receptor

de andrógenos que actúa en múltiples niveles de la vía de señalización androgénica:

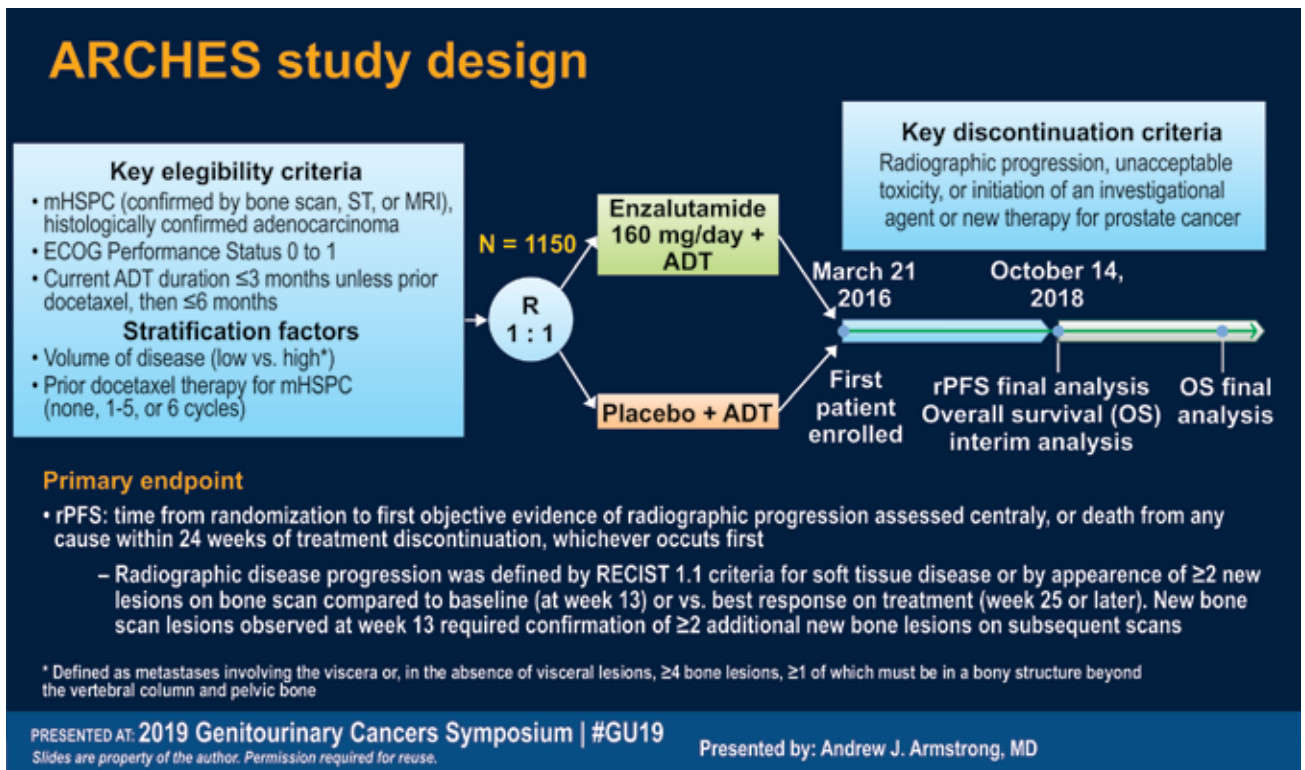
- Inhibe la unión de testosterona con el receptor de andrógenos (RA).
- Inhibe la traslocación nuclear del RA.
- Inhibe la unión del RA al ADN.

La **enzalutamida** demostró ser eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), por lo que su uso en el contexto de la enfermedad metastásica hormonosensible resulta una estrategia atractiva evaluada en el estudio ARCHES, el cual se desarrolla a continuación.

Estudio ARCHES

ARCHES es un estudio internacional, doble ciego, fase III, que se llevó a cabo desde marzo de 2016 a enero de 2018 en 202 centros de América del Norte, Latinoamérica, Europa y Asia.

Este importante estudio asignó al azar a 1150 pacientes con CPHSm a recibir **terapia de privación androgénica** más **enzalutamida** 160 mg/día (n= 574) vs ADT más placebo (n= 576) en un análisis de intención a tratar. La aleatorización se estratificó según el volumen de la enfermedad (criterios del



estudio CHARTED) y por haber recibido o no tratamiento previo con docetaxel.

Se excluyeron pacientes con tumores con diferenciación neuroendócrina, con ECOG ≥ 2 y aquellos con progresión a docetaxel o ADT antes de la aleatorización.

Un dato importante es la variedad en las características de los pacientes que incluyó el estudio; pacientes con enfermedad metastásica de debut, pacientes que ya habían recibido docetaxel, pacientes que progresaron luego de una terapia local inicial previa, etc.

El tratamiento se continuó hasta la progresión radiográfica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o el inicio de un tratamiento nuevo para cáncer de próstata (ver figura 2).

El objetivo primario fue supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) mediante revisión central independiente. Se evaluaron otros desenlaces secundarios, incluyendo: tiempo a la progresión de antígeno prostático específico (PSA), tiempo de iniciación de nuevo tratamiento antineoplásico, tiempo a desarrollo de resistencia a la castración, tasa de respuesta objetiva (TRO), tiempo de dete-

rioro de síntomas urinarios, supervivencia global, tiempo de deterioro de calidad de vida y seguridad.

Resultados del estudio:

Tras una mediana de seguimiento de 14.4 meses, el grupo tratado con terapia de privación androgénica + enzalutamida tuvo una reducción del 61% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte frente al grupo tratado con ADT + placebo (HR 0.39, IC 95% 0.30–0.50, $p < 0.001$).

La mediana de SLPr no fue alcanzada en el grupo tratado con ADT + enzalutamida, mientras que el grupo tratado con ADT + placebo fue de 19 meses (ver figura 3).

El beneficio en SLPr se observó en todos los subgrupos:

- enfermedad de alto volumen (HR 0.43, IC 95% 0.33-0.57),
- enfermedad de bajo volumen (HR 0.25, IC 95% 0.14-0.46),
- con tratamiento previo con docetaxel (HR 0.52, IC 95% 0.30-0.89),
- sin tratamiento previo con docetaxel (HR 0.37, IC 95% 0.28-0.49).

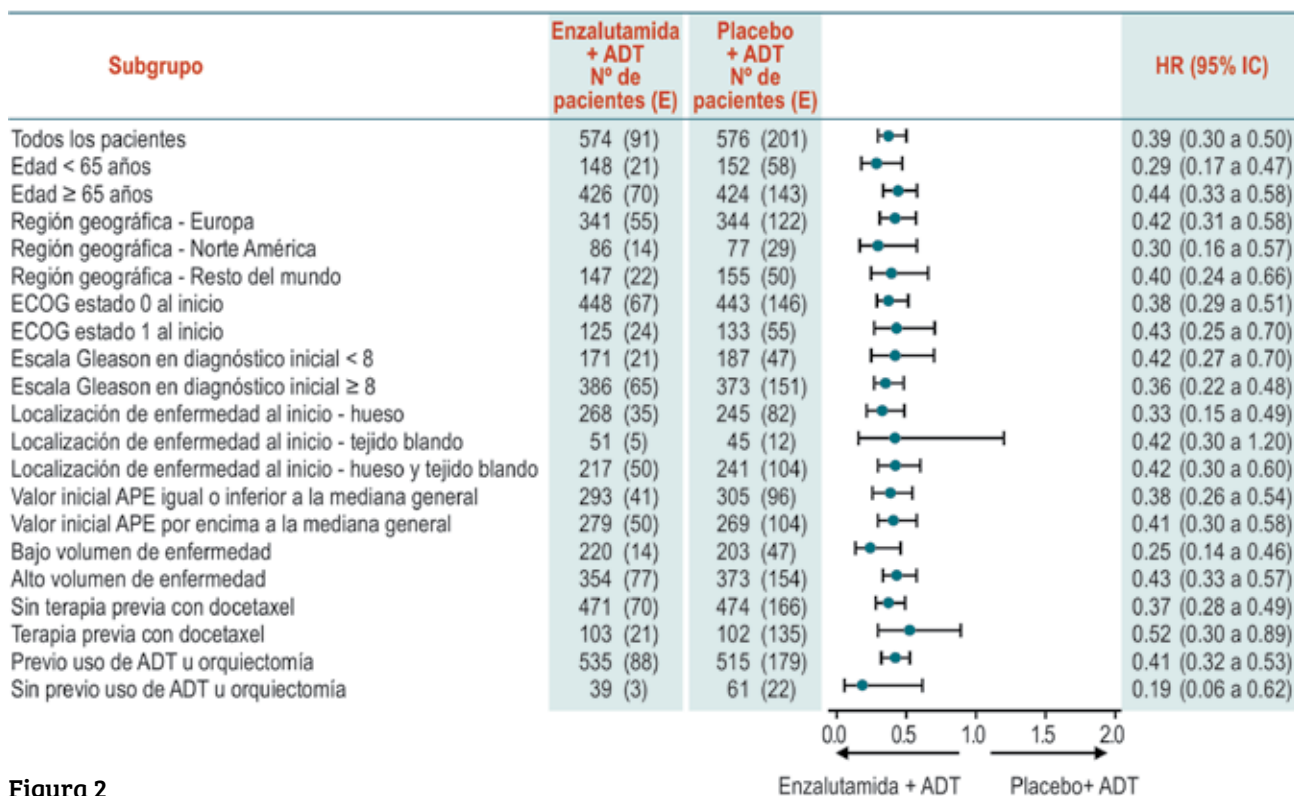
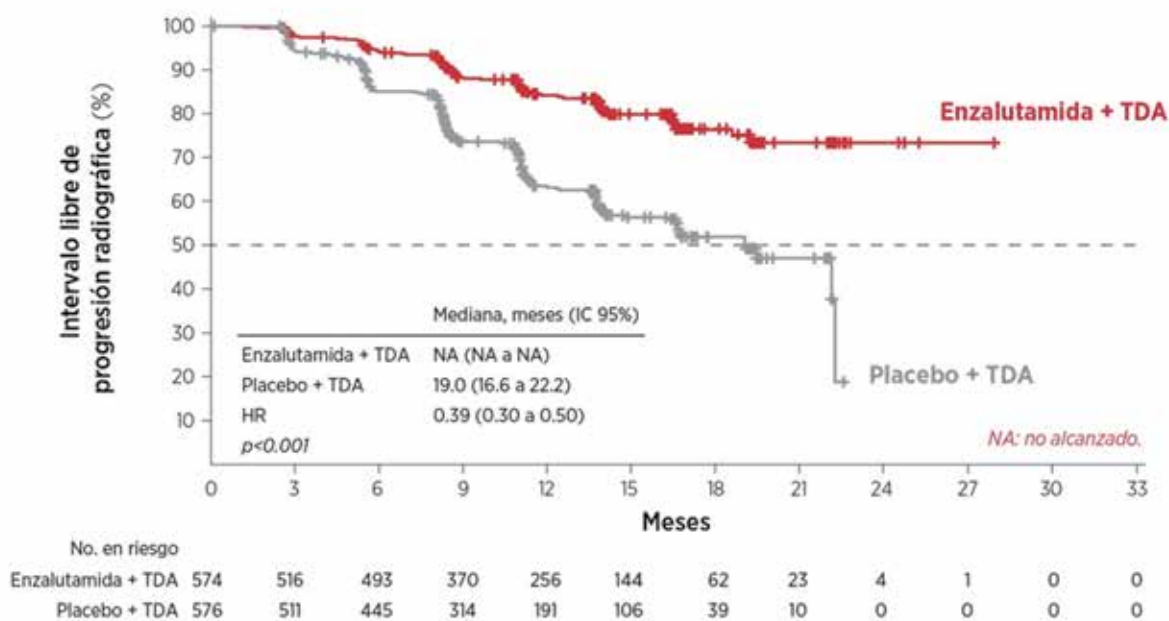


Figura 2

Figura 3

La terapia combinada de TDA más enzalutamida demostró una reducción del riesgo de progresión radiográfica de un 61%



Adaptado de Azad A. Efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in men with de novo (M1) metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) versus progression to mHSPC (M0): Post hoc analysis of the phase III ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 6_suppl (February 20, 2021) 102-102. 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.102

En cuanto a los objetivos secundarios, el tratamiento de ADT + enzalutamida se asoció a menor riesgo de progresión de PSA (HR 0.19, IC 95% 0.13–0.26, $p < 0.001$) (ver figura 4). ADT + enzalutamida también se asoció a reducción de riesgo de iniciar una nueva terapia antineoplásica (HR 0.28, IC 95% 0.20–0.40, $p < 0.001$) (ver figura 5). La asociación también se asoció a menor desarrollo de resistencia a la castración (HR 0.28, IC 95% 0.22–0.36, $p < 0.001$). La Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y la tasa de PSA indetectable fueron mayores con ADT + enzalutamida (68.1% vs. 17.6%, $p < 0.001$ y 83.1% vs. 63.7%, $p < 0.001$, respectivamente).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de deterioro de síntomas urinarios ni en el tiempo de deterioro de calidad de vida.

En relación a la Sobrevida Global (SG) aún no se han publicado los datos, sin embargo, estos deben ser informados próximamente en el congreso ESMO/2021.

La proporción de pacientes con eventos adversos grado ≥ 3 , con eventos adversos serios y con eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron similares en el grupo tratado con ADT + enzalutamida frente al grupo tratado con ADT + placebo (24.3% vs. 25.6%, 18.2% vs. 19.5% y 7.2% vs. 5.2%, respectivamente).

Los eventos adversos grado ≥ 3 más frecuentes con ADT + enzalutamida fueron: hipertensión arterial (3.3%), fatiga (0.9%) y dolor músculo-esquelético (0.2%). El perfil de seguridad del medicamento fue similar a lo reportado en estudios previos.

Figura 4

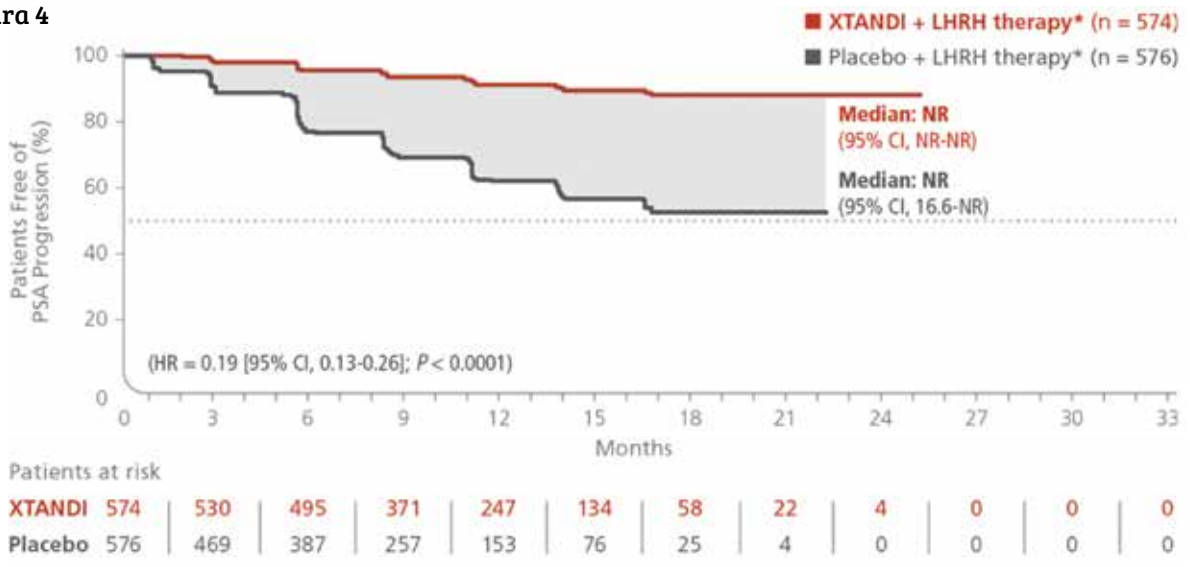


Figura 5



Conclusiones

Enzalutamida más terapia de privación androgénica se asoció en el estudio ARCHES a una reducción significativa en el riesgo de progresión radiográfica o muerte en pacientes con CPHSm, independientemente del volumen de la enfermedad y del tratamiento previo con docetaxel. La calidad de vida se mantuvo durante el tratamiento.

Este análisis demuestra que el tratamiento con enzalutamida más ADT en pacientes con cáncer

de próstata metastásico sensible a castración beneficia a los pacientes tanto si progresan con metástasis luego del tratamiento del tumor primario como si debutan con enfermedad metastásica, constituyendo una importante arma en el tratamiento de esta enfermedad.

Con base en los resultados del estudio ARCHES, en diciembre de 2019 la FDA aprobó el tratamiento con enzalutamida en pacientes con CPHSm.

Fuentes: <https://sciencelink.com/single-noticia.php?id=3896>
<https://www.xtandihcp.com/efficacy/metastatic-cspc/arches>