

Papel de darolutamida en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

Mercedes Herrera Juárez, Hospital Universitario 12 de Octubre, Oncología Médica, Madrid.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico, Darolutamida, antagonista de receptor de andrógenos.

KEYWORDS: *Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, Darolutamide, androgen-receptor antagonist.*

Especialidades: Oncología, Urología.

Enlace revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763142>

ABSTRACT

A pesar de que el cáncer de próstata localizado es una enfermedad potencialmente curable, un elevado porcentaje de los pacientes que reciben terapia localizada como cirugía o radioterapia presentará recaída bioquímica que precisará inicio de terapia con antiandrógenos (ADT). La mayoría de estos pacientes presentará posteriormente progresión, inicialmente manifestada únicamente con elevación de antígeno protático específico (PSA). El cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (nmCRPC) se define como la elevación progresiva de PSA bajo tratamiento con antiandrógenos, niveles de testosterona de castración y ausencia de enfermedad metastásica en las pruebas de imagen.

Despite localized prostate cancer is a potentially curable disease, high proportion of patients who receive local treatment such as surgery or radiotherapy, will develop biochemical recurrence, so androgen deprivation therapy (ADT) is undertaken. However, most patients will have disease progression, initially manifesting as rising levels of prostate-specific antigen (PSA). Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) is defined as PSA rising levels in patients with ADT with a castrate level of testosterone and absence of metastatic disease on imaging studies.

RESUMEN

El estudio ARAMIS¹ es un estudio fase 3 multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo de darolutamida en pacientes con nmCRPC, con el objetivo primario de establecer el tiempo libre de metástasis (MFS), definido como tiempo hasta aparición de metástasis o muerte por cualquier causa.

Se randomizaron 1509 pacientes (955 en el grupo de darolutamida y 554 en el grupo placebo) con nmCRPC tratados con ADT y tiempo de duplicación de PSA \leq 10 meses. Se presentan los resultados del análisis primario de los datos (437 eventos), con una mediana MFS de 40.4 vs 18.4 meses a favor de darolutamida (HR 0.41; CI 95% 0.34-0.50; $P < 0.001$). También se observó

beneficio en los objetivos secundarios del estudio incluyendo supervivencia global, tiempo a la progresión del dolor, tiempo hasta quimioterapia y tiempo hasta la aparición de eventos óseos.

En cuanto a la toxicidad, la incidencia de efectos adversos grado 3-4 fue de 24,7% con darolutamida y 19,5% con placebo, siendo los más frecuente astenia, dolor de espalda y artralgias. El porcentaje de discontinuación de tratamiento por toxicidad fue 8.9% vs 8.7% en grupo de darolutamida y placebo, respectivamente. Darolutamida no se asoció a un mayor riesgo de caídas, convulsiones, fracturas o alteraciones cognitivas.

COMENTARIO

En el contexto de nmCRPC, es fundamental el uso de terapias que permitan el retraso de aparición de enfermedad metastásica, relacionada con la morbilidad (especialmente eventos óseos) y mortalidad por cáncer de próstata.

Antes de 2018, no existía un consenso en cuanto a las recomendaciones del tratamiento del nmCRPC⁴. Recientemente se han publicado resultados favorables de tres estudios fase 3 en este escenario: el SPARTAN² con apalutamida (MFS 40.5 meses vs 16.2 meses con placebo), el PROSPER³ con enzalutamida (MFS 36.6 meses vs 14.7 meses con placebo) y el ARAMIS que hemos comentado. A destacar el mejor perfil de tolerancia y seguridad de este último.

Por tanto, actualmente disponemos de tres fármacos que han cambiado drásticamente el escenario del nmCRPC, demostrado un beneficio significativo en cuanto al retraso de aparición de metástasis. Sin embargo, los datos publicados son inmaduros y no se conocen los datos definitivos de supervivencia global. Los esfuerzos actualmente deben ir dirigidos a encontrar las diferencias entre dichas terapias para determinar que pacientes van a beneficiarse más de cada uno de los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T. L., Ulys, A., Vjaters, E., Polyakov, S., ... & Kappeler, C. (2019). Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*.
2. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A., Graff, J. N., ... & Lopez-Gitlitz, A. (2018). Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(15), 1408-1418.
3. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N., Ferreira, U., ... & Krivoshik, A. (2018). Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(26), 2465-2474.
4. Esther, J., Maughan, B. L., Anderson, N., Agarwal, N., & Hahn, A. W. (2019). Management of Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Recent Advances and Future Direction. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(2), 14.