



## EDITORIAL

**Alejandro R. Rodríguez, M.D.**

Secretario General CAU  
Winston Salem, North Carolina

Estimados amigos y colegas de la Confederación Americana de Urología, el congreso CAU 2024, se realizará del 2 al 5 de octubre en el “International Convention Center” – Punta Cana. Pueden inscribirse al mayor evento de la urología iberoamericana a través de la página web del congreso: [www.caupuntacana2024.com](http://www.caupuntacana2024.com) ¡Tenemos más de 150 conferencistas invitados y un programa científico de altísimo nivel!

Durante el primer día de nuestro congreso (2 de Octubre), se realizará la 11.ª CAUREP. Los conferencistas invitados por la EAU/ESU son los doctores: Arnulf Stenzl (Austria) (Secretario General de la EAU), Joan Palou (España), Caroline Moore (Reino Unido), y Silvia Proietti (Italia). Los invitados CAU serán los doctores: Norberto Bernardo (Argentina) Rafael Coelho (Brazil), Pablo Contreras (Ar-

gentina), Mario Fernández (Chile), Braulio Manzo (México), Merycarla Pichardo (República Dominicana), Fabio Sepúlveda (Brazil), Gustavo Villoldo (Argentina), y Gonzalo Vitagliano (Argentina).

Tendremos la plenaria del AUA el día viernes 4 de octubre. Los invitados de la AUA son los doctores: David Penson (Secretario General), Jorge Gutiérrez, y Eric Rovner. La conferencia de la Société Internationale d’Urologie (SIU) será presentada por su Secretario General el Dr. Stavros Gravas. La conferencia del British Journal of Urology International la presentará la Dra. Caroline Moore y la de la Society of Urology Oncology (SUO) la presentará el Dr. Badri-nath Konety.

No se pueden perder lo mejor de la urología iberoamericana en los simposios de las siguientes sociedades afiliadas a la CAU: Sociedad Argentina de Urología, Sociedad Brasileira de Urología, Associação Portuguesa de Urología, Asociación Española de Urología, Sociedad Mexicana de Urología, Colegio Mexicano de Urología Nacional, Sociedad Dominicana de Urología, Sociedad Boliviana de Urología, Sociedad Chilena de Urología, Sociedad Panameña de Urología, Sociedad Paraguaya de Urología, Sociedad Peruana de

Urología, Sociedad Ecuatoriana de Urología, Sociedad Venezolana de Urología, Sociedad Uruguaya de Urología, y el AUCA.

Este año tendremos por primera vez el simposio de la Canadian Urology Association, con la participación de los Doctores Ricardo Rendón y Andrea Kokorovic, quienes también estarán en plenarios de la CAU. Así mismo, tendremos los Foros de Residentes, Historia, e Investigación; Contaremos con la participación de ALAPP y por su puesto con el 5to Simposio de la Oficina de la Mujer CAU.

Tenemos confirmados dos cursos hands-on con capacidad limitada:

1. Curso práctico de urodinamia
2. Avances en RTUV. Resección en Bloc con NBI y nuevas terapias.

Así mismo, tendremos la Arena Robótica CAU con cirugía en semi-vivo que no pueden perderse. Esta se llevará a cabo del 3 al 5 de octubre y será paralelo a las plenarios del congreso CAU.

El Curso Anual de Residentes CAU 2024 Modalidad Virtual sigue teniendo una gran acogida. Este curso de residentes de la Sociedad Chilena de Urología que se está realizando por primera vez en conjunto con la CAU y incluye las últimas actualizaciones en el campo de la urología. Son 15 clases de modalidad virtual dictadas

por destacados urólogos. El curso suma créditos para la obtención de una beca CAU. Los tres mejores puntajes en el examen final serán acreedores directos de una beca para el congreso CAU 2024. La 12.ª clase se llevó a cabo el 7 de agosto y se tituló, “Actualización en cáncer de próstata”. Felicitaciones al Dr. Edgar Iván Bravo (México) por el gran éxito. La 13.ª clase titulada, “Cáncer de Testículo: Énfasis en el manejo conservador y detección temprana” fue dictada por el Dr. Luis Ebel (Chile) el 21 de agosto y la 14.ª clase titulada, “Cáncer de pene y tumores raros” fue dictada por el Dr. Marco Tobías Machado el día 4 de setiembre (Brasil) Felicitaciones a los distinguidos conferencistas por el gran éxito alcanzado.

La CAU sigue avanzando con apoyo y presencia muy sólida en los congresos de nuestras sociedades afiliadas. La CAU participará con simposios en plenaria durante los congresos de la Sociedad Argentina de Urología, el Congreso Paulista de Urología y la Sociedad Mexicana de Urología. Venimos estableciendo convenios académicos sólidos con entidades internacionales para el beneficio de nuestros miembros y a favor de los pacientes de nuestra región. ¡Todos somos CAU! ■

## AUA News

Volume 17 | Issue 9  
SPANISH EDITION

EDITOR, SPANISH EDITION

Alejandro R. Rodríguez, M.D.

SECRETARIO GENERAL CAU

Winston Salem, North Carolina

ASSOCIATE EDITORS, SPANISH EDITION

Johan Cabrera Fernandez, MD

Lima, Peru

Elizabeth Corrales-Acosta, MD

Lima, Peru

## PROSTATE CANCER

# ¿Es Hora de Abandonar el Transductor Transrectal en la Biopsia de Próstata?

**William S. Azar, MS**

National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Charles Hesswani, MD**

National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Christopher Koller, MD**

National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Peter A. Pinto, MD**

National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Durante décadas, el diagnóstico del cáncer de próstata (CaP) ha dependido de la biopsia por ecografía transrectal (TRUS). El viaje evolutivo de la biopsia de próstata

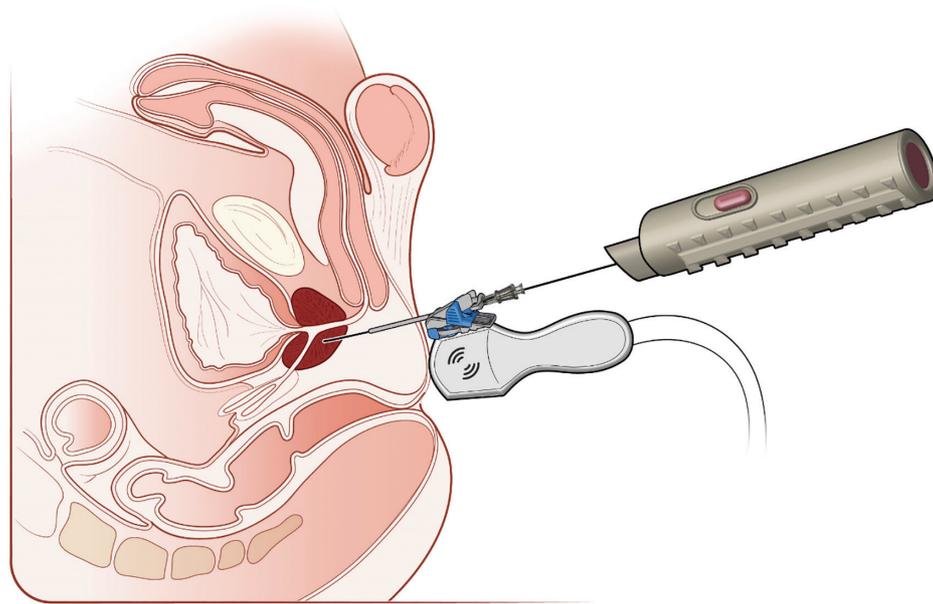
comenzó en la década de 1920 con la introducción de la primera biopsia transperineal (TP) con aguja guiada por el dedo y la biopsia abierta de próstata perineal. En 1937, Astraldi realizó la primera biopsia

## ¿ES HORA DE ABANDONAR EL TRANSDUCTOR TRANSRECTA

→ Continuación de la página 1

de próstata transrectal (TR) guiada por los dedos. En la década de 1960 se produjeron nuevos avances con la obtención de imágenes exitosas de la próstata mediante un transductor TRUS. En 1981, Holm et al describieron la primera biopsia de próstata TP guiada por TRUS, y en 1989, Hodge et al introdujeron la primera biopsia de próstata TR guiada por TRUS con sextante, marcando el comienzo de la era moderna de la biopsia sistemática para el CaP.<sup>1,2</sup> Más recientemente, el trabajo aquí en los Institutos Nacionales de Salud (NIH), junto con otros centros de investigación en todo el mundo, ha establecido la resonancia magnética (MRI) multiparamétrica de la próstata como la mejor prueba de imagen para detectar el cáncer dentro de la próstata. La primera biopsia de próstata guiada por resonancia magnética se realizó por vía transperineal en un paciente sin recto por D'Amico et al en el año 2000.<sup>3</sup> Desde entonces, para mejorar el flujo de trabajo y la comodidad del paciente y reducir los costos de salud, la biopsia de próstata dirigida por fusión de imágenes MRI-TRUS, descrita por primera vez en los NIH por Xu et al en 2007,<sup>4</sup> se ha convertido en el nuevo método estándar para detectar el CaP.<sup>5</sup>

La transición de la biopsia TR a la biopsia TP con un transductor TRUS ha ganado popularidad debido a las preocupaciones sobre el aumento del riesgo de infección y la necesidad de antibióticos de amplio espectro con la biopsia TR. Esto ha provocado un acalorado debate sobre la mejor vía con aguja para una biopsia de próstata.<sup>6</sup> Sin embargo, incluso con la técnica de biopsia TP, a medida que la sonda TRUS se mueve para obtener imágenes del ápice de la próstata, puede llevar materia fecal del recto al campo de trabajo. Además, desde el punto de vista de la comodidad del paciente, el uso de un transductor TRUS sigue siendo una opción subóptima, que en algunos casos conduce al aborto temprano del procedimiento. Esto es particularmente un problema durante las biopsias TP de próstatas más grandes en la base de la glándula, que requieren una inserción más profunda del transductor



Stinson  
© 2024, JHU/AMM

**Figura.** Ilustración en vista sagital de la novedosa técnica de biopsia de próstata dirigida a la fusión de imágenes de resonancia magnética / ultrasonido completamente transperineal que utiliza seguimiento electromagnético desarrollada en los Institutos Nacionales de Salud que demuestra el transductor de ultrasonido que toma imágenes de la próstata sobre el periné y no en el recto, con un trócar para que la aguja de biopsia pase dentro de cada núcleo de biopsia de próstata tomado.

TRUS con una mayor incomodidad para el paciente. Los cambios recientes en la biopsia de próstata también estuvieron acompañados de una transición de la anestesia general a la anestesia local que se puede realizar en un consultorio. Sin embargo, la anestesia local no ha demostrado ser eficaz para tratar las molestias causadas por el transductor TRUS.

En la División de Oncología Urológica del Instituto Nacional del Cáncer (NIH, por sus siglas en inglés), desarrollamos un novedoso dispositivo de biopsia de próstata dirigida a la fusión de imágenes de resonancia magnética (FTP) y ecografía (US) y un software personalizado que utiliza un transductor TPUS directamente en el periné del paciente para obtener imágenes de la próstata en lugar de un transductor TRUS tradicional (figura).<sup>7,8</sup> En un estudio presentado en la reunión anual de la AUA de 2024 en San Antonio, evaluamos la viabilidad y el rendimiento de este novedoso sistema de biopsia de próstata, comparando las tasas de detección de cáncer (CDR) entre FTP y Biopsias TP.<sup>9</sup>

Entre 2018 y 2023, inscribimos pacientes en NIH en un registro prospectivo que se sometieron a biopsias de próstata dirigidas a la fusión por resonancia magnética

y ecografía utilizando los métodos FTP y TP. Las biopsias TP se realizaron con un transductor TRUS utilizando la plataforma de biopsia de fusión UroNav MRI/US disponible en el mercado, mientras que las biopsias FTP se realizaron con un transductor de matriz curva TPUS. Desarrollamos una novedosa plataforma de software para permitir la fusión de TPUS en tiempo real con la resonancia magnética de próstata utilizando el seguimiento electromagnético. Comparamos

“En el análisis por sesión, no encontramos diferencias significativas en el CDR entre los métodos FTP y TP para ambos PCa en general (60%;  $P = 1$ ) y CaP clínicamente significativo (grupo de grado  $\geq 2$ ; 34% vs 41%;  $P = 0,1$ ).”

la CDR entre la biopsia FTP y la biopsia TP por sesión y por lesión mediante la prueba de McNemar. Se evaluaron las características basales y clínicas, incluido el grupo de grado, el porcentaje de afectación del agujón central de la biopsia, el tamaño del tumor en la biopsia, el volumen de la próstata y el tamaño de la lesión en la resonancia magnética. También se realizó una regresión logística multivariable para determinar predictores de discordancia en la detección de cáncer entre la biopsia FTP y la TP.

Se biopsiaron un total de 277 lesiones prostáticas de 144 pacientes utilizando los métodos FTP y TP para cada lesión en la misma sesión de biopsia.

En el análisis por sesión, no encontramos diferencias significativas en el CDR entre los métodos FTP y TP para ambos PCa en general (60%;  $P = 1$ ) y CaP clínicamente significativo (grupo de grado  $\geq 2$ ; 34% vs 41%;  $P = 0,1$ ).

En el análisis por lesión, no encontramos diferencias significativas en el CDR utilizando los métodos FTP vs TP para el CaP general (55% vs 54%;  $P = 0,8$ ) y CaP clínicamente significativo (29% frente a 33%;  $P = 0,12$ ).

En la regresión multivariable, se encontró que el volumen prostático, la ubicación anatómica y las puntuaciones del Prostate Imaging Reporting and Data System, comúnmente conocidas como puntuaciones PI-RADS, eran predictores de discordancia en la detección del cáncer entre ambos métodos.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que nuestro novedoso dispositivo de biopsia FTP no se ha comercializado y, por lo tanto, no se ha sometido a una validación a gran escala y permanece en sus fases iniciales de desarrollo tanto desde el punto de vista del dispositivo como del software. Además, este estudio comparativo carece de una referencia definitiva sobre el terreno, como la patología de la montura completa después de una prostatectomía radical. En nuestra cohorte, la proporción de pacientes que progresaron a prostatectomía radical fue insuficiente

→ Continúa en la página 3

## ¿ES HORA DE ABANDONAR EL TRANSDUCTOR TRANSRECTA

→ Continuación de la página 2

para potenciar una evaluación de la sensibilidad y la especificidad. Los ensayos futuros con cohortes más grandes, que incluyan un mayor número de pacientes que se someten a prostatectomía radical, deberían proporcionar una mejor evaluación de la eficacia y fiabilidad de esta nueva técnica.

En resumen, nuestro novedoso dispositivo de biopsia FTP ha demostrado una CDR comparable a la biopsia TP tradicional en la detección de CaP. Esta técnica

innovadora elimina la necesidad de un transductor de ultrasonido en el recto, ofreciendo una experiencia menos invasiva, más estéril y cómoda para el paciente. Se está llevando a cabo un mayor desarrollo del diseño y un refinamiento técnico para optimizar la disponibilidad de este nuevo dispositivo para su comercialización. Con suerte, esto permitirá algún día a los urólogos abandonar el transductor TR durante una biopsia de próstata de una vez por todas. ■

1. Connor MJ, Gorin MA, Eldred-Evans D, et al. Landmarks in the evolution of prostate biopsy. *Nat Rev Urol.* 2023;20(4):241-258. doi:10.1038/s41585-022-00684-0
2. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol.* 1989;142(1):66-70. doi:10.1016/s0022-5347(17)38663-9
3. D'Amico AV, Tempany CM, Cormack R, et al. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J Urol.* 2000;164(2):385-387. doi:10.1016/S0022-5347(05)67366-1
4. Xu S, Kruecker J, Guion P, et al. Closed-loop control in fused MR-TRUS image-guided prostate biopsy. *Med Image Comput Assist Inter.* 2007;10(Pt 1):128-135. doi:10.1007/978-3-540-75757-3\_16
5. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):917-928. doi:10.1056/NEJMoa1910038
6. Werneburg GT, Adler A, Zhang A, et al. Transperineal prostate biopsy is associated with lower tissue core pathogen burden relative to transrectal biopsy: mechanistic underpinnings for lower infection risk in the transperineal approach. *Urology.* 2022;165:1-8. doi:10.1016/j.urol.2022.04.013
7. Enders JJ, Pinto PA, Xu S, et al. A novel magnetic resonance imaging/ultrasound fusion prostate biopsy technique using transperineal ultrasound: an initial experience. *Urology.* 2023;181:76-83. doi:10.1016/j.urol.2023.06.036
8. O'Connor LP, Gomella PT, Daneshvar MA, et al. V14-07 Transperineal ultrasound with transperineal needles for MRI fusion prostate biopsy: demonstration of a novel technique. *J Urol.* 2021;206(Suppl 3):e1167-e1167. doi:10.1097/JU.0000000000002111.07
9. Azar WS, Koller CR, Parikh SH, et al. MP43-06 Is it time to abandon the transrectal probe in prostate biopsy?. *J Urol.* 2024;211(5S):e694. doi:10.1097/01JU.0001008720.96896.83.06

## BEST POSTER AWARD AUA 2024-PROSTATE CANCER SECTION

# Impacto de la PET PSMA <sup>18</sup>F-DCFPyL en la Vigilancia Activa del Cáncer de Próstata: Análisis Provisional de un Ensayo Diagnóstico de Fase II

Marcelo Bigarella, MD  
University of Wisconsin, Madison

Edward Lawrence, MD, PhD  
University of Wisconsin, Madison

Steve Cho, MD  
University of Wisconsin, Madison

David Jarrard, MD  
University of Wisconsin, Madison

La vigilancia activa (VA) es una opción de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata (CP) de bajo riesgo que pretende evitar o retrasar las toxicidades del tratamiento y maximizar la longevidad. Esta estrategia conservadora implica el seguimiento de los pacientes con CP de bajo riesgo (definido como cualquier cáncer ≤cT2a, grupo de grado [GG] 1, PSA <10 ng/mL) hasta que se justifique la intervención.<sup>1</sup> Los pacientes que optan por la VA requieren un seguimiento rutinario, y los componentes clave incluyen PSA seriado, tacto rectal, RM multiparamétrica (mp) y biopsia de próstata repetida, adaptada a los factores del paciente y del tumor. Sin embargo, la VA incluye varios factores insatisfactorios, como las biopsias repetidas, que suponen un riesgo de dolor, infección y estrés psicológico.<sup>2-4</sup> Es necesario mejorar los abordajes no

invasivos para evitar clasificaciones erróneas y detectar la progresión durante la VA.

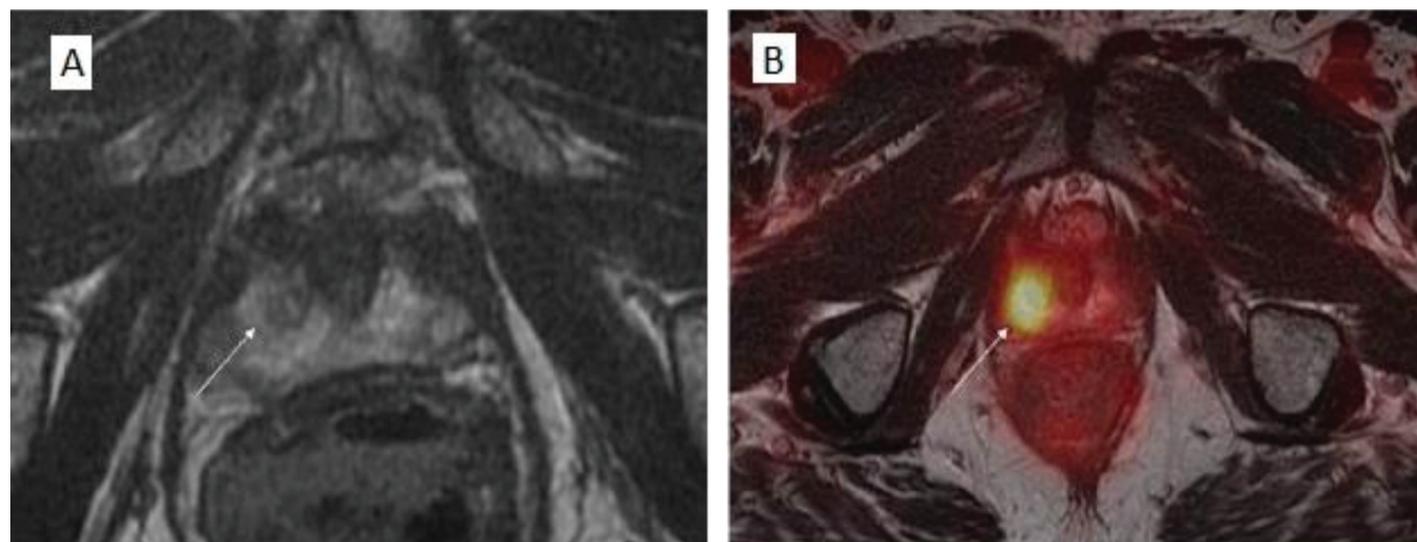
La RMN se utiliza en los protocolos clínicos de VA para mejorar la estratificación del riesgo inicial y la detección de la progresión del CP clínicamente significativo (CPCs). No obstante, los pacientes con resultados negativos o equívocos en la RMN siguen siendo sometidos a biopsia de próstata por falsos negativos. La tomografía por emisión

de positrones (PET) con antígeno prostático específico de membrana (PSMA) de última generación está cambiando el panorama del diagnóstico y el tratamiento del CP, especialmente en el contexto de la estadificación inicial de los pacientes de alto riesgo y la recurrencia. La RMN/PET PSMA-<sup>18</sup>F-DCFPyL identifica con precisión el CPCs y puede tener un mayor beneficio respecto a la RMN sola en el contexto de la VA.<sup>5,6</sup> A pesar de los

beneficios potenciales de esta modalidad de imagen, hasta la fecha no hay ningún estudio que evalúe el papel de la PET PSMA en el contexto de la VA.

El objetivo del actual ensayo prospectivo de fase 2 de un solo brazo, aprobado por la junta de revisión institucional, es determinar si la combinación de PET PSMA y RMmp es superior a la RMNmp

→ Continúa en la página 4



**Figura.** Paciente con RMN negativa, antígeno prostático específico de membrana positivo y cáncer de próstata clínicamente significativo. Varón de 64 años con PSA 9,9 ng/RMN multiparamétrica (A, T2 oblicuo) demostró un probable nódulo de hiperplasia prostática benigna extruido en el ápex derecho (flecha), Prostate Imaging Reporting and Data System 2. B. La tomografía por emisión de positrones con antígeno específico membrana prostática /RMN fusionado mostró una captación focal ávida correspondiente a la lesión (Likert 5). Resultados de biopsia dirigida con puntuación de Gleason 3 + 4 (grupo de grado 2).

## IMPACTO DE LA PET PSMA <sup>18</sup>F-DCFPYL EN LA VIGILANCIA ACTIVA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

→ Continuación de la página 3

sola en la detección de CPcs (GG  $\geq 2$ ) en pacientes con VA sometidos a biopsia de próstata repetida, así como determinar el valor predictivo negativo (VPN) y el modelo predictivo óptimo para la puntuación de RM y PET.

Para comprobar la precisión diagnóstica de la PET PSMA <sup>18</sup>F-DCFPyL con la RMNmp prostática, utilizamos un nuevo escáner PET/RMN dedicado (GE Signa). La RMN es interpretada a ciegas por radiólogos genitourinarios, y la PSMA PET por médicos de medicina nuclear. Nuestro plan de reclutamiento es de 100 hombres en VA, con CP de riesgo bajo o intermedio comprobado por biopsia, que se consideran para biopsia transrectal basada en el riesgo clínico. Los pacientes se someten a una biopsia de próstata dirigida y sistemática mediante PET/RMN. Se determinaron la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos (VPN y valor predictivo positivo) y la exactitud para la detección del CPcs de la RMNmp, la PET PSMA y la PET PSMA + RMNmp. PET PSMA + mpMRI se definió como positivo cuando RMNmp Prostate Imaging Reporting and Data System

“La PET PSMA-<sup>18</sup>F-DCFPyL / RMN identifica con precisión el CPcs y puede tener un mayor beneficio respecto a la RMN sola en el contexto de la VA.<sup>5,6</sup>”

“Tres de los 28 pacientes (10%) identificados con CPcs fueron detectados sólo por PET PSMA, que de otro modo habrían continuado con VA basándose únicamente en biopsias dirigidas por RMN.”

(PI-RADS)  $\geq 3$  además de PSMA Likert  $\geq 3$  (escala: Likert 1: altamente negativo, Likert 5: altamente positivo), y CPcs se definió como cualquier malignidad GG  $\geq 2$  de la Sociedad Internacional de Patología Urológica.

Para este análisis provisional, 57 pacientes completaron todo el protocolo del estudio. La edad media de estos pacientes era de  $68 \pm 6$  años, con una mediana de PSA de 8,1 (5,9-10,9) ng/mL y una densidad de PSA de 0,12 (0,08-0,18) ng/mL<sup>2</sup>. Estos hombres fueron seguidos en VA durante una media de 25 (13-58) meses, y la mayoría (67%) tenía enfermedad de muy bajo o bajo riesgo (PSA  $< 10$  ng/mL, GG1, cT1-cT2a). Cincuenta y seis (98%) tenían una RMN positiva (PI-RADS  $\geq 3$ ); en 57 (100%) se registró una PET PSMA positiva (Likert  $\geq 3$ ). Incluyendo todas las lesiones PI-RADS  $\geq 3$  y Likert  $\geq 3$ , se marcaron 163 áreas para la biopsia dirigida, que incluían 55 (33%) con PI-RADS  $\geq 3$  y Likert

$< 3$  (RM positiva, PET negativa), 40 (24,5%) con PI-RADS  $< 3$  y Likert  $\geq 3$  (RMN negativa, PET negativa; Figura), y 68 (42%) con PI-RADS  $\geq 3$  y Likert  $\geq 3$  (RMN positiva, PET positiva). De las 163 lesiones seleccionadas para biopsia, la histología fue benigna en 99 (60,4%), GG1 en 36 (22%) y GG  $\geq 2$  en 36 (22%).

La adición de PET PSMA aumentó la precisión del 43% (RMNmp sola) al 69% (RMN PI-RADS  $\geq 3$  + PET Likert  $\geq 3$ ) o en el modelo predictivo óptimo al 80% (RMN PI-RADS  $\geq 4$  y PET Likert  $\geq 3$ ). Se mantiene un elevado VPN del 93% (RMN sola) y del 91% (RMNmp + PET PSMA). Tres de los 28 pacientes (10%) identificados con CPcs fueron detectados sólo por PET PSMA, que de otro modo habrían continuado con VA basándose únicamente en biopsias dirigidas por RMN. El valor máximo estandarizado de captación del CPcs aumentó con el GG; GG2, GG3 y GG5 fueron 5.5, 8.6 y 11.1, respectivamente.

En conclusión, para esta cohorte de bajo riesgo en VA, la adición de PET PSMA a RMNmp mejoró la precisión y el VPN, detectándose CPcs en mayor proporción. A la espera de los resultados de toda la cohorte, el uso de PET PSMA en los protocolos de VA tiene una capacidad aditiva para CPcs y puede evitar clasificar de forma inadecuada a los pacientes con CPcs en VA basándose únicamente en la RMNmp. Además, los modelos de predicción clínica que incorporan el uso de la PET PSMA podrían identificar si la biopsia puede omitirse de forma segura en hombres con sospecha clínica, pero imagen combinada negativa, dado el alto VPN de la RMNmp + PET PSMA. Este enfoque po-

“Este enfoque podría reducir el número de biopsias repetidas, evitando la carga clínica asociada a ellas en pacientes con VA.”

dría reducir el número de biopsias repetidas, evitando la carga clínica asociada a ellas en los pacientes con VA. Aunque el coste actual podría limitar su uso generalizado, seleccionar a los pacientes en función de variables clínicas o de imagen que se beneficiarían de la adición de la PET PSMA podría ayudar a su aplicación en los protocolos de la VA. ■

1. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline, part I: introduction, risk assessment, staging, and risk-based management. *J Urol.* 2022;208(1):10-18. doi:10.1097/JU.0000000000002757
2. Tops SCM, Grootenhuys JGA, Derksen AM, et al. The effect of different types of prostate biopsy techniques on post-biopsy infectious complications. *J Urol.* 2022;208(1):109-118. doi:10.1097/JU.0000000000002497
3. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, et al. Complications following transrectal and transperineal prostate biopsy: results of the ProBE-PC randomized clinical trial. *J Urol.* 2024;211(2):205-213. doi:10.1097/JU.0000000000003788
4. Tsuboi I, Matsukawa A, Parizi MK, et al. Infection risk reduction with povidone-iodine rectal disinfection prior to transrectal prostate biopsy: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2024;42(1):252. doi:10.1007/s00345-024-04941-2
5. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al. A phase 2/3 prospective multicenter study of the diagnostic accuracy of prostate specific membrane antigen PET/CT with <sup>18</sup>F-DCFPyL in prostate cancer patients (OSPReY). *J Urol.* 2021;206(1):52-61. doi:10.1097/JU.0000000000001698
6. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020;395(10231):1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7

## AUA/SUO2024 APC RECAP

# Guías de la AUA/SUO sobre el Cáncer de Próstata Avanzado: Actualización Sobre el Cáncer de Próstata Resistente a la Castración No Metastásico

Michael S. Cookson, MD, MMHC, FACS

University of Oklahoma College of Medicine,  
Oklahoma City

Travis H. Wilmore, MD

University of Oklahoma College of Medicine,  
Oklahoma City

El tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) ha experimentado un renacimiento en la última década, con una gran variedad de nuevos tratamientos que han retrasado la progresión de la enfermedad, mantenido o mejorado la calidad de vida y, lo que es más impresionante, prolongado la supervivencia. La mayor parte de estos esfuerzos se derivaron de ensayos clínicos en los que participaron pacientes con CPRC metastásico, y casi exclusivamente estos pacientes fueron elegibles para el tratamiento en función de los resultados de las imágenes radiográficas convencionales. Fue en este contexto en el que se definió el enigma del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC M0), en el que estos pacientes presentaban un aumento del PSA (2,0 o superior) a pesar de niveles de castración de testosterona con terapia de privación de andrógenos (TPA) y la ausencia de enfermedad metastásica en el diagnóstico por imagen convencional.<sup>1</sup> Esta definición matiza la ausencia de enfermedad metastásica basada en el diagnóstico por imagen convencional: TC, RM o gammagrafía ósea de medicina nuclear. Así, entre 2018 y 2020, se probaron tres nuevos antiandrogénos de segunda generación en ensayos aleatorizados con placebo de fase 3 en pacientes con CPRC M0. Esto condujo a la aprobación de enzalutamida, apalutamida y darolutamida por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de hombres en este estado de la enfermedad. Es importante destacar que la aprobación de estos fármacos se basó en un criterio nue-

vo de valoración intermedio, pero significativo: la supervivencia sin metástasis (SLM).<sup>2</sup> Al permitir que los ensayos demostraran un criterio de valoración primario de SLM, los fármacos pudieron aprobarse mucho más rápido que si se hubiera exigido un beneficio de supervivencia global, lo que sin duda prolongó la supervivencia de miles de hombres con CPRC M0 al permitir que estos medicamentos con indicación.

Se han realizado tres ensayos controlados aleatorizados con nuevos antiandrogénos no esteroideos de segunda generación. El ensayo PROSPER fue un ensayo internacional, aleatorizado y controlado con placebo que evaluó el efecto de la enzalutamida sobre la SLM en pacientes con CPRC M0.<sup>3</sup> Todos los pacientes del ensayo tenían un tiempo de duplicación del PSA (TDPSA) inferior a 10 meses. A continuación, se aleatorizó a los pacientes 2:1 para recibir 160 mg al día de enzalutamida o placebo. Los pacientes de ambos brazos siguieron recibiendo ADT. En el brazo de enzalutamida, la SLM fue más del doble que en el brazo de placebo (36,6 frente a 14,7 meses), lo que representa una mejora del 71% en el riesgo de metástasis o muerte. En términos absolutos, casi la mitad del grupo placebo había fallecido

“La mediana de supervivencia global del grupo de enzalutamida fue de 67 frente a 56,3 meses en el grupo placebo, lo que corresponde a una reducción del 27% del riesgo de muerte.<sup>4</sup>”

en el momento del primer análisis, frente a sólo el 23% del grupo enzalutamida. Los resultados de supervivencia global madura del ensayo se comunicaron en 2020. La mediana de la supervivencia global en el grupo de enzalutamida fue de 67 meses, frente a 56,3 meses en el grupo placebo, lo que representa una reducción del 27% del riesgo de muerte.<sup>4</sup>

En el ensayo de fase 3 SPARTAN, los investigadores asignaron aleatoriamente a 1207 participantes con CPRC M0 en una proporción 2:1 a recibir TPA más apalutamida (240 mg al día) frente a TPA más placebo.<sup>5</sup> Se asignó a un total de 806 pacientes a recibir apalutamida. En un diseño similar al de PROSPER, todos los pacientes de SPARTAN presentaban una TDPSA inferior a 10 meses. Una vez más, la SLM fue el objetivo primario. La TPA más apalutamida demostró una mejora del 72% en el riesgo de desarrollar metástasis, con un intervalo de SLM de 40,5 meses para el grupo de apalutamida frente a 16,2 meses para el grupo de TPA más placebo. Una actualización de este ensayo con resultados de supervivencia global demostró que el TPA y la adición de apalutamida en el CPRC M0 dieron lugar a una reducción del 22% del riesgo de muerte en comparación con la TPA y el placebo, lo que corresponde a una mejora de la supervivencia de 14 meses.<sup>6</sup>

La darolutamida fue el tercer antiandrogénico nuevo que se probó para su uso en el CPRC M0. Su mecanismo de acción es similar al de la apalutamida y la enzalutamida en cuanto a su capacidad para inhibir la unión, la translocación y la transcripción activada por el receptor androgénico.<sup>7</sup> Sin embargo, su estructura química única reduce la capacidad de la darolutamida para atravesar la barrera hematoencefálica, un efecto que puede tener implicaciones en la tolerabi-

“La TPA más apalutamida demostró una mejora del 72% en el riesgo de desarrollar metástasis, con un intervalo de SLM de 40,5 meses para el grupo de apalutamida frente a 16,2 meses para el grupo de TPA más placebo.”

lidad y la tasa de acontecimientos adversos.<sup>8</sup> El ensayo de fase 3 ARAMIS se diseñó de forma similar a PROSPER y SPARTAN y examinó criterios de valoración primarios de la SLM similares.<sup>9</sup> Todos los pacientes cumplían los criterios de CPRC M0 según los estándares convencionales de diagnóstico por imagen, tenían una TDPSA inferior a 10 meses, fueron distribuidos de forma 2:1 frente a placebo y continuaron con la TPA. Los pacientes del brazo de darolutamida recibieron 600 mg por vía oral dos veces al día. El número total de pacientes del estudio fue de 1.509 (955 en el brazo de darolutamida frente a 554 en el brazo de placebo). En el análisis inicial previsto, los pacientes del grupo de darolutamida obtuvieron 22 meses más de SLM que los del grupo placebo. Cuando finalmente se publicaron los datos maduros de supervivencia global, los pacientes que tomaban darolutamida experimentaron una disminución del 31% en el riesgo de muerte, lo que corresponde a un 6% más de pacientes vivos a los

## GUÍAS DE LA AUA/SUO SOBRE EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

→ Continuación de la página 5

3 años con darolutamida.<sup>10</sup>

Dado que los 3 fármacos actualmente aprobados para el CPRC M0 tienen una eficacia similar en la prolongación del tiempo hasta la metástasis, la progresión radiográfica y la supervivencia global, la siguiente cuestión que se plantea de forma natural es cómo seleccionar el fármaco más adecuado para los pacientes.<sup>11</sup> Una vez más, carecemos de estudios comparativos aleatorizados directos que nos sirvan de guía, y un enfoque ha consistido en seleccionar el tratamiento basándose en los perfiles de efectos adversos extraídos de cada uno de los ensayos de fase 3. Sin embargo, esto debe interpretarse con cautela, ya que carece de rigor y estandarización en un verdadero análisis comparativo. Sin embargo, esto debe interpretarse con cautela, ya que carece del rigor y la estandarización de un verdadero análisis comparativo. Un sustituto de la gravedad de los acontecimientos adversos medido en PROPSER, SPARTAN y ARAMIS fueron las tasas de interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos. En el caso de la enzalutamida, el 17% (n = 158) de los pacientes del grupo de intervención interrumpieron el tratamiento por un acontecimiento adverso como motivo principal. Se determinó que un total de 51 pacientes (5% de la cohorte de enzalutamida) habían fallecido debido a un acontecimiento adverso.<sup>4</sup> Esto contrasta con la apalutamida, en la que se produjo un 15% (n = 120) de interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos.<sup>6</sup> En el ensayo SPARTAN fallecieron menos pacien-

“Cuando finalmente se publicaron los datos maduros de supervivencia global, los pacientes que tomaban darolutamida experimentaron una disminución del 31% en el riesgo de muerte, lo que corresponde a un 6% más de pacientes vivos a los 3 años con darolutamida.<sup>10</sup>”

entes debido a un acontecimiento adverso con apalutamida (3,0%; n = 24). Darolutamida parece tener la tasa más baja de interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos, con una tasa global de abandono del 8,9%.<sup>10</sup>

El tratamiento de los pacientes con CPRC M0 sigue evolucionando. Reconociendo que el estado de la enfermedad existe en parte debido a las limitaciones de las imágenes mejoradas que existían durante los ensayos en este estado de la enfermedad, las recomendaciones futuras tendrán que conciliar la eficacia y los resultados en el contexto de la enfermedad oligometastásica. La capacidad de detectar y tratar la enfermedad metastásica de pequeño volumen sigue mejorando gracias

a los avances en la tecnología de tomografía por emisión de positrones con antígeno de membrana específico.<sup>12</sup> En la actualidad, las guías de la AUA y la SUO abogan por el tratamiento de los pacientes con CPRC M0 con un TDPSA de 10 meses o menos. En el caso de los pacientes con tiempos de duplicación del PSA lentos, la observación y la reevaluación periódica con tomografía por emisión de positrones y monitorización del PSA pueden ser apropiadas. La decisión de tratar y la elección del agente en el CPRC M0 también deben tener en cuenta factores específicos del paciente, dadas las limitaciones de los datos comparativos. De acuerdo con las guías de cáncer de próstata avanzado de la SUO/AUA, la TPA se continúa durante el tratamiento con enzalutamida, apalutamida o darolutamida.<sup>1</sup> Por último, la participación frecuente de nuestro equipo de atención multidisciplinar, formado por colegas de oncología médica y radioterápica, así como por personal de apoyo a la investigación clínica, es fundamental para garantizar que estos pacientes complejos reciban una atención basada en la evidencia y acorde con las directrices, al tiempo que tienen acceso a los ensayos clínicos más recientes. ■

1. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol.* 2023;209(6):1082-1090. doi:10.1097/JU.0000000000003452
2. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al; ICECaP Working Group. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(27):3097-3104. doi:10.1200/JCO.2017.73.9987
3. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465-

2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536

4. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197-2206. doi:10.1056/NEJMoa2003892
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-1418. doi:10.1056/NEJMoa1715546
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol.* 2021;79(1):150-158. doi:10.1016/j.eururo.2020.08.011
7. Scott LJ. Darolutamide: a review in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Targ Oncol.* 2020;15(6):791-799. doi:10.1007/s11523-020-00779-x
8. Aragon-Ching JB. Darolutamide: a novel androgen-signaling agent in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl.* 2020;22(1):76-78. doi:10.4103/aja.aja\_52\_19
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246. doi:10.1056/NEJMoa1815671
10. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049. doi:10.1056/NEJMoa2001342
11. Heidegger I, Brandt MP, Heck MM. Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020: what is the best?. *Urol Oncol.* 2020;38(4):129-136. doi:10.1016/j.urolonc.2019.11.007
12. Jadvar H, Abreu AL, Ballas LK, Quinn DI. Oligometastatic prostate cancer: current status and future challenges. *J Nucl Med.* 2022;63(11):1628-1635. doi:10.2967/jnumed.121.263124

### FE DE ERRATAS

Tratamientos emergentes en cáncer de vejiga: Fe de erratas

AUANews, julio de 2024, volumen 29, número 7, página 4.

Se han corregido errores de formato en la Tabla 1 del artículo y se han actualizado algunos valores para reflejar datos recientes. La tabla revisada está disponible en línea: <https://auanews.net/issues/articles/2024/july-2024/emerging-treatments-in-bladder-cancer>

## ASCO2024 HIGHLIGHT

# ¿Se Ve Afectada la Calidad de Vida de los Pacientes con Recurrencia Bioquímica de Alto Riesgo Cuando Se Prescribe Enzalutamida?

Stephen J. Freedland, MD

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California  
Durham VA Medical Center, North Carolina

Neal D. Shore, MD

Carolina Urologic Research Center, Myrtle Beach, South Carolina

La recurrencia bioquímica (RB) no metastásica sensible a las hormonas después de la prostatectomía radical o la radiación tiene una prevalencia muy alta de pacientes con cáncer de próstata (CP), dado que ocurre en más de 70,000 pacientes estadounidenses por año.<sup>1</sup> Estudios previos han establecido claramente que los pacientes con un tiempo de duplicación del PSA  $\leq 9$  meses tienen un alto riesgo de progresión a enfermedad metastásica<sup>2</sup> y muerte por CP.<sup>3</sup> Hasta los resultados del ensayo EMBARK, teníamos opciones limitadas para los pacientes con RB de alto riesgo más allá de un enfoque de vigilancia o una terapia de deprivación androgénica (TDA). A pesar de la escasez de publicaciones basadas en la evidencia, la TDA temprana intermitente o continua sola (antes de las metástasis) y/o los bloqueadores de los receptores de andrógenos de primera generación (p. ej., bicalutamida) fueron la estrategia de tratamiento comúnmente elegidos.<sup>4</sup>

Dada esta zona gris de los ensayos basados en la evidencia, el ensayo EMBARK se completó después de 8 años de participación en el sitio global con más de 1000 sujetos. EMBARK fue un ensayo global de fase 3 que evaluó si la TDA intensificada (adicción de enzalutamida o enzalutamida en monoterapia) podría mejorar los resultados de la RB de alto riesgo frente a la TDA sola. Los pacientes con RB no metastásico (por imágenes convencionales) con una TDA  $\leq 9$  meses y un PSA  $\geq 1$  ng/ml después de la prostatectomía o un PSA  $\geq 2$  ng/ml por encima del nadir para aquellos sin prostatectomía se aleatorizaron a enzalutamida + TDA, TDA solo o enzalutamida sola.

Como se informó anteriormente,<sup>5</sup> enzalutamida con o sin TDA retrasó la supervivencia libre de metástasis con tendencias hacia una mejor supervivencia general, aunque los resultados para la supervivencia general son inmaduros; sin embargo, estos pacientes están siendo seguidos y esperamos informar en un futuro cercano. Además, la calidad de vida (CV) global se preservó según lo evaluado por los resultados informados por los pacientes (PRO) completados cada 12 semanas.<sup>6</sup> Esto llevó a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) a aprobar la enzalutamida para la RB de alto riesgo en noviembre de 2023, su inclusión en las guías de la Red Nacional Integral del Cáncer en abril de 2024, la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos en abril de 2024 y su inclusión en las guías de la Asociación Europea de Urología en el mismo mes.

En particular, un aspecto único de EMBARK es que si el PSA era  $< 0,2$  en la semana 36, entonces en la semana 37, el tratamiento para los 3 brazos podría suspenderse. El razonamiento fue equilibrar los beneficios oncológicos (más terapia) con una mejor calidad de vida (menos terapia). Como se presentó anteriormente,<sup>5</sup> la suspensión del tratamiento se presentó con mayor frecuencia en los grupos de enzalutamida ( $> 90\%$  en enzalutamida + TDA y  $> 85\%$  en enzalutamida en monoterapia) frente a TDA solo (67%). En la reunión anual de la ASCO (Sociedad Americana de Oncología Clínica) de 2024, la cuestión que evaluamos fue el impacto de la interrupción del tratamiento en la CV. Se analizaron los datos de los PRO cada 12 semanas para aquellos que recibieron la suspensión del tratamiento y durante el tiempo que permanecieron en la suspensión del tratamiento. Utilizando el último punto de tiempo antes de la suspensión (semana 36) como nuevo ref-

erencial, evaluamos lo que sucede con la CV cuando el tratamiento se suspende hasta la semana 109 (es decir, durante 2 años en el estudio). Después de la semana 109, la mayoría de los pacientes de los 3 grupos habían regresado al tratamiento y, por lo tanto, el número de pacientes restantes era pequeño, lo que dio lugar a intervalos de confianza amplios y estimaciones poco fiables.

Sorprendentemente, para la CV global, así como para casi todos los subdominios de la CV analizados, no encontramos ningún beneficio estadísticamente significativo ni clínicamente significativo al interrumpir el tratamiento. Esto fue cierto incluso en el grupo de enzalutamida en monoterapia, en el que los niveles de testosterona se elevan durante el tratamiento y, por lo tanto, nuestros resultados no reflejan ningún posible efecto persistente de la TDA para suprimir la testosterona. Aunque tal vez sea contradictorio, curiosamente, al mirar hacia atrás al impacto de comenzar inicialmente el tratamiento, tampoco vimos ningún impacto del tratamiento en la calidad de vida global. Por lo tanto, si el tratamiento inicial no tiene

un impacto negativo en la calidad de vida, tiene sentido que la interrupción del tratamiento no mejore la calidad de vida. Dicho de otra manera, la enzalutamida para la RB de alto riesgo no afecta negativamente a la CV y, por lo tanto, suspenderla no mejora la CV.

Una excepción a la regla general anterior fue en los síntomas hormonales, que mejoraron rápidamente (en la siguiente medición PRO 12 semanas después) en los 3 grupos de tratamiento. Dado que estos son algunos de los síntomas más molestos que los pacientes experimentan con enzalutamida, es tranquilizador que con enzalutamida la probabilidad de recibir la suspensión del tratamiento sea muy alta y los pacientes pueden estar seguros de que esos síntomas se resuelven rápidamente al interrumpir la terapia.

En resumen, nuestra reciente presentación de ASCO 2024 se suma a la narrativa de que enzalutamida con o sin TDA para RB de alto riesgo mejora los resultados oncológicos sin afectar negativamente la CV. Teniendo en cuenta estos datos, respalda aún más la conclusión de que la enzalutamida es el nuevo estándar de atención para la RB no metastásica de alto riesgo. ■

**“Sorprendentemente, para la CV global, así como para casi todos los subdominios de la CV analizados, no encontramos ningún beneficio estadísticamente significativo ni clínicamente significativo al interrumpir el tratamiento.”**

1. Freedland SJ, Moul JW. Prostate specific antigen recurrence after definitive therapy. *J Urol.* 2007;177(6):1985-1991.
2. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int.* 2012;109(1):32-39. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x
3. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005;294(4):433-439.
4. Moradzadeh A, Howard LE, Freedland SJ, et al. The impact of comorbidity and age on timing of androgen deprivation therapy in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urol Pract.* 2021;8(2):238-245.
5. Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, et al. Improved outcomes with enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(16):1453-1465.
6. Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, et al. Enzalutamide and quality of life in biochemically recurrent prostate cancer. *NEJM Evid.* 2023;2(12):EVID0a2300251.

## AUA/SUO2024 APC RECAP

# Pruebas Genéticas de Pacientes con Cáncer de Próstata en el Ámbito de la Clínica de Urología

Leonard G. Gomella, MD, FACS  
Sidney Kimmel Medical College and the Sidney  
Kimmel Comprehensive Cancer Center, Philadelphia,  
Pennsylvania

A mediados de la década de 1990, se descubrieron varios genes que, cuando mutaban, aumentaban el riesgo de heredar ciertos tipos de cáncer. Se trata de los genes *BRCA1* y *BRCA2* asociados a los cánceres hereditarios de mama y ovario. En los últimos 10 años, la comprensión de esta familia de genes relacionados con la vía de reparación del ADN se ha vuelto importante en el tratamiento del cáncer de próstata, desde la detección hasta el tratamiento de la enfermedad avanzada.

Si bien estas mutaciones hereditarias de la línea germinal pueden identificarse en un porcentaje relativamente pequeño de pacientes, el hallazgo de estos genes patógenos puede tener un gran impacto en el individuo y su familia. Ya no es suficiente preguntarle a un hombre que está siendo examinado o tratado para el cáncer de próstata sobre familiares que solo tienen cáncer de próstata. En el ámbito clínico, es esencial solicitar antecedentes familiares más extensos para identificar a los parientes con cáncer de mama, ovario y páncreas, así como tumores gastrointestinales u otros tumores asociados al síndrome de Lynch. Si estos tumores están presentes en otros miembros de la familia, sugiere que puede haber una mutación hereditaria de la línea germinal que aumenta el riesgo de cáncer, por lo que se justifican más pruebas genéticas y asesoramiento.

Las alteraciones hereditarias más comunes de la línea germinal que se han relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de próstata son las mutaciones en el gen *BRCA2*. Si bien las mutaciones en este gen de la vía de reparación del ADN son las más comunes en el cáncer de próstata avanzado, se han descrito docenas de otros genes alterados, como *BRCA1*, *ATM* y *CHEK2*, por nombrar algunos.<sup>1</sup> La mayoría de estos

genes mutados que se encuentran en las vías del cáncer de próstata no causan directamente el cáncer de próstata, pero permiten que el cáncer progrese, principalmente al interferir con la reparación del ADN. Las mutaciones de la línea germinal se pueden detectar en el 11,8 % de los cánceres de próstata metastásicos frente al 4,6 % de los cánceres de próstata localizados, y los datos posteriores sugieren tasas de hasta el 25 % en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCPRC).<sup>2</sup>

Si bien estos genes mutados se pueden heredar, las mutaciones implicadas en el cáncer de próstata también pueden surgir de novo en los tumores. Estos genes patógenos no hereditarios identificados se denominan mutaciones somáticas. Tanto las mutaciones germinales como las somáticas se pueden detectar en el tumor. Cualquier mutación que se encuentre en la línea germinal o en el tumor puede ser importante para guiar el tratamiento de la enfermedad avanzada. Si bien las mutaciones hereditarias de la línea germinal se pueden detectar con análisis de sangre o un hisopo bucal, el análisis de cualquier mutación en el tumor en sí requiere una biopsia de tejido del tumor primario, una metástasis o mediante técnicas de biopsia líquida más nuevas.

Hay una variedad de ensayos comerciales disponibles que pueden analizar tanto biopsias de tumores sólidos como biopsias líquidas de ADN libre de células tumorales circulantes. Esta prueba de tumores somáticos puede revelar mutaciones accionables adicionales en el cáncer de próstata avanzado. Estos incluyen la identificación de mutaciones en genes homólogos de reparación por recombinación (HRR) como *BRCA2* y otros, genes de reparación de errores de emparejamiento (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) y carga mutacional tumoral. Todo esto sugiere posibles opciones de tratamiento para el cáncer de próstata avanzado, inclu-

**Tabla.** Guías de la AUA/Sociedad de Urología Oncológica (SUO) del Cáncer de Próstata Avanzado. Consideraciones sobre las pruebas genéticas<sup>5</sup>

- mHSPC: Ofrecer pruebas de línea germinal y considerar pruebas somáticas y asesoramiento genético.
- mCRPC: Ofrecer pruebas genéticas somáticas y de línea germinal (si aún no se han realizado) para identificar la deficiencia de reparación del ADN, el estado de MSI, TMB y otras mutaciones potenciales que pueden informar el pronóstico y el riesgo de cáncer familiar, así como dirigir cualquier terapia dirigida.
- Ofrecer un inhibidor de PARP: Con mCRPC con mutación en la línea germinal o en el gen HRR somático deletéreo o sospechoso de deletéreo tras un tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona y/o quimioterapia basada en taxanos. La quimioterapia con platino es una alternativa al inhibidor de PARP.
- Deficiente en la reparación de desajustes o MSI-H mCRPC: Ofrecer pembrolizumab.

Abbreviations: HRR, reparación por recombinación homóloga; mCRPC: cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; mHSPC: cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas; MSI: inestabilidad de microsatélites; MSI-H: inestabilidad de microsatélites alta; PARP: poli (ADP-ribosa) polimerasa; TMB: carga mutacional tumoral.

ido el cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas y el mCRPC.

Las pruebas somáticas pueden identificar un gran panel de genes mutados que indican que agentes como los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) podrían usarse en el entorno de genes HRR mutados. En el contexto de anomalías en los genes de reparación de errores de emparejamiento o alta carga mutacional tumoral, se pueden considerar agentes inmunoterapéuticos como pembrolizumab. La utilidad de los ensayos comerciales de tumores somáticos a menudo se mejora aún más al proporcionar opciones de tratamiento que incluyen fármacos únicos, fármacos combinados y opciones de investigación basadas en ensayos clínicos actuales.

Uno de los avances más importantes en el tratamiento del mCPRC es el uso de inhibidores de PARP. Las enzimas PARP son importantes para reparar roturas de una sola cadena de ADN. El mecanismo PARP es importante en las células malignas de cáncer de próstata porque permite que la célula maligna continúe creciendo bajo ciertas condiciones. Los genes HRR del ADN, como *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM* y otros, producen proteínas que reparan las roturas de ADN bicatenario. Cuando es-

tos genes HRR están mutados, como se puede ver en el cáncer de próstata avanzado, los errores en los genes de reparación del ADN de doble cadena pueden dar lugar a un crecimiento neoplásico.<sup>3</sup> Los inhibidores de PARP (olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib) interfieren con las interrupciones de la reparación del ADN de una sola cadena, lo que limita la capacidad de crecimiento de una célula maligna que alberga los genes de reparación del ADN HRR mutados. Este mecanismo de acción de los inhibidores de PARP se ha denominado “letalidad sintética”. El uso más reciente de los inhibidores de PARP incluye la combinación de estos agentes con otros, como los bloqueadores de la vía de los receptores de andrógenos.

Los perfiles genómicos mediante pruebas de tumores somáticos y de línea germinal son ahora herramientas eficaces de medicina de precisión para optimizar la atención al paciente, con funciones cada vez más importantes en la atención diaria del paciente. Existe una necesidad insatisfecha de aumentar el uso de pruebas genéticas por parte de los urólogos. Los datos recientes indican que solo el 1 % de los hombres con antecedentes de cáncer de próstata

## PRUEBAS GENÉTICAS DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

→ Continuación de la página 8

informaron haberse sometido a pruebas específicas de la línea germinal en comparación con más del 50% de las pacientes con cáncer de mama o de ovario, con medidas como herramientas web digitales que se están desarrollando para mejorar estas estadísticas.<sup>4</sup>

La tabla resume la actualización de 2023 de las Guías de Cáncer de Próstata Avanzado de la AUA/Sociedad de Oncología Urológica

que brindan recomendaciones para el uso de pruebas genéticas en enfermedades avanzadas, incluido el cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas y el mCPRC.<sup>5</sup> Los antecedentes familiares y la confirmación de mutaciones hereditarias de la línea germinal pueden servir de base para las opciones de detección y tratamiento en la enfermedad localizada y avanzada. Los avances en la comprensión de las

alteraciones genéticas en el cáncer de próstata avanzado han proporcionado muchas más opciones específicas para los hombres más allá de la ablación hormonal y la quimioterapia tradicionales. ■

1. Gomella LG, Giri VN. Prostate cancer genetics: changing the paradigm of care. *Urol Clin North Am.* 2021;48(3):xiii-xxiv. doi:10.1016/j.ucl.2021.06.001
2. Cimadamore A, Lopez-Beltran A, Massari F, et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer: focus on defective DNA repair, PARP inhibitors and immunotherapy. *Future*

*Oncol.* 2020;16(5):75-80. doi:10.2217/fon-2019-0745

3. Bhamidipati D, Haro-Silerio JI, Yap TA, Ngoi N. PARP inhibitors: enhancing efficacy through rational combinations. *Br J Cancer.* 2023;129(6):904-916. doi:10.1038/s41416-023-02326-7
4. Loeb S, Keith SW, Cheng HH, et al. TARGET: a randomized, noninferiority trial of a pretest, patient-driven genetic education webtool versus genetic counseling for prostate cancer germline testing. *JCO Precis Oncol.* 2024;8:e2300552. doi:10.1200/PO.23.00552
5. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol.* 2023;209(6):1082-1090. doi:10.1097/JU.0000000000003452

## PROSTATE CANCER

# Terapia de Reemplazo de Testosterona vs No Tratamiento para la Función Eréctil Post Prostatectomía Radical

Muhammed A. M. Hammad, MBBCh, MS

University of California, Orange, Irvine

Rafael Gevorkyan, MS

Keck School of Medicine of University of Southern California, Los Angeles

Yeageong Hwang, BS

University of California, Orange, Irvine

Joshua Tran, MS

University of California, Orange, Irvine

Catherine Fung, ACNP-BC

University of California, Orange, Irvine

David W. Barham, MD

University of California, Orange, Irvine

Faysal A. Yafi, MD

University of California, Orange, Irvine

Thomas E. Ahlering, MD

University of California, Orange, Irvine

La aplicación de la terapia de reemplazo con testosterona (TRT) en pacientes con cáncer de próstata (CP) sigue siendo muy controvertida, a pesar de que cada vez hay más pruebas que demuestran que puede aplicarse de forma segura y beneficiosa para la recuperación de la función sexual tras una prostatectomía radical (PR).<sup>1,2</sup> La compleja relación del CP con los andrógenos fue establecida por primera vez por Huggins y Hodges en 1941, al observar que la castración reducía la carga tumoral mientras que la testosterona tenía el efecto contrario.<sup>3</sup> Gann y col.<sup>4</sup> profundizaron en este concepto en el Physician Health Study, dem-

ostrando que los niveles más altos de testosterona se asociaban a un mayor riesgo de CP. Sin embargo, análisis recientes han contrarrestado estos hallazgos y han identificado una mayor prevalencia de CP en hombres con niveles bajos de testosterona.<sup>5-8</sup> Además, pruebas recientes sugieren que la TRT es segura después del tratamiento inicial del CP y puede retrasar la recurrencia bioquímica (RBQ).<sup>9,10</sup> En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar retrospectivamente la eficacia de la TRT en la recuperación de la potencia en hombres hipogonadales de 60 años o más durante un período de 2 años después de la PR asistida por robot (RARP).

Llevado a cabo en el Departamento de Urología de la Universidad de California, Irvine Health, este estudio retrospectivo de casos y controles analizó los datos de 70 hombres hipogonadales de 60 años o más que se sometieron a PR entre octubre de 2016 y octubre de 2020. Los pacientes fueron estratificados en función de si recibieron TRT después de la operación. Se registraron los datos demográficos iniciales, incluida la testosterona total, la testosterona libre calculada y las comorbilidades previas a la PR. La función sexual se evaluó mediante el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-5) antes y después de la cirugía. Los resulta-

dos de potencia se evaluaron a los 3, 9, 15 y 24 meses tras la PR, y se definieron como la consecución de erecciones suficientes para la penetración y satisfactorias (orgásmicas), "plenitud de erección" > 75% o una puntuación de 5 en la Q1 del cuestionario IIEF-5. Los análisis estadísticos incluyeron pruebas t, pruebas c para los resultados primarios de potencia y análisis de regresión para ajustar por edad y grupo de grado de Gleason. El tiempo hasta la RBC se evaluó mediante el análisis de Kaplan-Meier y se representó gráficamente como una curva de supervivencia porcentual, estratificada por TRT. Un valor  $P < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Las características demográficas del grupo que recibió TRT frente al que no la recibió se muestran en la tabla. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los 2 grupos. El grupo que recibió TRT presentó una tasa significativamente mayor de potencia a los 2 años en comparación con el grupo que no recibió TRT (63,6% frente a 35,1%; prueba c<sup>2</sup> de Pearson,  $P = 0,017$ ; tabla). El análisis multivariante de regresión mostró que la TRT era un factor predictivo de los resultados de potencia a los 2 años de la RARP tras ajustar por edad y grupo de grado de Gleason (odds

→ Continúa en la página 10

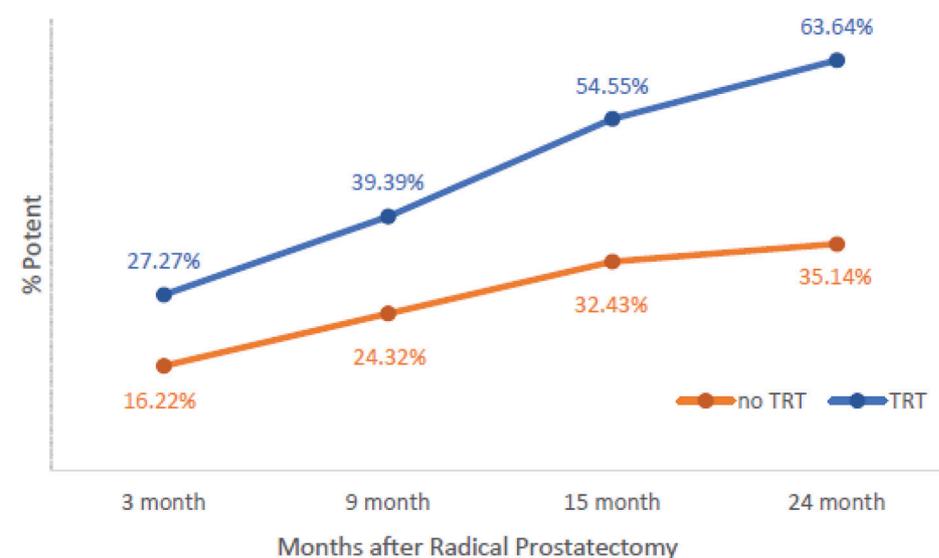


Figura 1. Tendencias de potencia tras la prostatectomía radical de la terapia sustitutiva con testosterona (TRT) frente a ningún tratamiento.

TERAPIA DE REEMPLAZO DE TESTOSTERONA VS NO TRATAMIENTO

→ Continuación de la página 9

Tabla. Datos demográficos de los pacientes de terapia de reemplazo de testosterona frente a ningún tratamiento

	No TRT N=37	TRT N=33	P value
Age, mean (SD), y	66.9 (4.26)	68.2 (4.82)	.263
Preoperative, mean (SD)			
PSA, ng/mL	8.16 (6.41)	6.67 (4.52)	.269
IIEF-5	16.4 (7.60)	19.0 (7.59)	.154
TT, ng/dL	241 (85.2)	291 (125)	.055
cFT, ng/dL	3.90 (0.944)	4.34 (1.38)	.118
BMI	27.7 (4.05)	26.9 (2.69)	.386
Postoperative, mean (SD)			
3-mo IIEF-5	7.86 (7.75)	10.67 (8.19)	.146
2-y IIEF-5	7.68 (7.52)	14.0 (7.73)	<b>&lt;.001</b>
GGG, No. (%)			.383
1	6 (16.2)	5 (15.2)	
2	17 (45.9)	18 (54.5)	
3	7 (18.9)	8 (24.2)	
4	3 (8.1)	2 (6.1)	
5	4 (10.8)	0 (0)	
Comorbidities, No. (%)			
Diabetes	4 (10.8)	6 (18.2)	.379
Hypertension	12 (32.4)	13 (39.4)	.544
Cardiovascular disease	7 (18.9)	8 (24.2)	.588
Smoking status, No. (%)			
Never smoker	26 (70.3)	28 (84.8)	.152
Current smoker	2 (5.4)	0 (0)	.1787
Former smoker	9 (24.3)	5 (15.2)	.3456
Postoperative, No. (%)			
ED medication usage	18 (48.6)	18 (54.5)	.622
Potent at 3 mo	6 (16.22)	9 (27.27)	.260
Potent at 24 mo	13 (35.1)	21 (63.6)	<b>.017</b>
BCR, No. (%)	10 (27.0)	4 (12.1)	.12

Abbreviations: RBC, recurrencia bioquímica; cFT, testosterona libre calculada; DE, disfunción eréctil; GGG, Grupo de Grado de Gleason; IIEF-5, Índice Internacional de la Función Eréctil; TRT: tratamiento sustitutivo con testosterona; TT: testosterona total. Los valores en negrita indican resultados estadísticamente significativos entre los grupos TRT y no TRT.

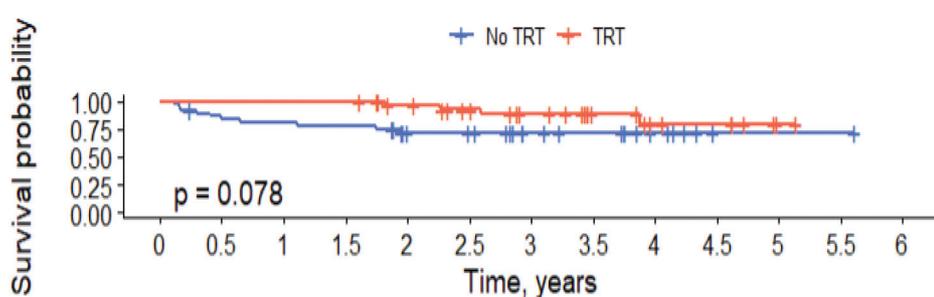


Figura 2. Tiempo hasta la recidiva bioquímica desde la cirugía (tratamiento sustitutivo con testosterona [TRT] frente a sin TRT).

ratio: 3,33; IC 95%: 1,16-10,3;  $P = 0,029$ ). No hubo diferencias significativas en las tasas de potencia entre los 2 grupos en los puntos temporales de 3, 9 y 15 meses después de la RARP (Figura 1). No hubo diferencias significativas en las tasas de RBC entre los 2 grupos (TRT 12,1% frente a no TRT 27,0%,  $P = 0,12$ ; Tabla) con un tiempo medio de seguimiento de  $40,2 \pm 13,6$  meses. El análisis de Kaplan-Meier

demonstró una tendencia a retrasar el tiempo hasta la RCB en el grupo TRT ( $P = 0,078$ ; Figura 2).

Los resultados apoyan el creciente número de pruebas que sugieren que la TRT puede mejorar la recuperación de la función eréctil en hombres hipogonadales después de la PR. Basándonos en el concepto de Morgentaler<sup>5</sup> de un nivel de “saturación” de testosterona, que postula que los niveles más bajos pueden mantener una función eréctil normal, nuestro estudio administró TRT a hombres de bajo riesgo sin signos de enfermedad, con el objetivo de optimizar los resultados tras la PR. Este enfoque concuerda con los estudios que indican que incluso los niveles de testosterona más modestos pueden mantener la función eréctil. Además, los resultados de los estudios con hombres eugonadales que reciben suplementos de testosterona subrayan su potencial para mejorar la actividad sexual, la satisfacción, la libido y las erecciones nocturnas.

La evaluación de la recuperación de la potencia en nuestro estudio utilizó medidas validadas, como el IIEF-5 y la puntuación de dureza de la erección, haciendo hincapié en criterios de evaluación comprensibles. Aunque las definiciones de recuperación de la potencia varían y abarcan puntuaciones específicas del IIEF-5 o resultados funcionales, la mejora constante observada con la TRT subraya su relevancia clínica. Además, la inclusión de una medida autoinformada validada del “porcentaje de plenitud de la erección” mejoró las evaluaciones cualitativas, garantizando unos resultados sólidos informados por los pacientes y unas tasas de participación elevadas.

En conclusión, la TRT mejoró significativamente los resultados de potencia 2 años después de la PR en hombres hipogonadales de 60 años o más. Aunque el estudio sugiere un menor riesgo de RBC en los receptores de TRT, no se alcanzó significación estadística, por lo que es necesario seguir investigando con cohortes más amplias y un seguimiento más prolongado. Estos hallazgos aconsejan el uso juicioso

→ Continúa en la página 11

## TERAPIA DE REEMPLAZO DE TESTOSTERONA VS NO TRATAMIENTO

→ Continuación de la página 10

de la TRT en pacientes post prostatectomía cuidadosamente seleccionados, enfatizando su potencial para mejorar la calidad de vida sin comprometer los resultados oncológicos. Nuestro estudio aporta información valiosa para optimizar la atención post prostatectomía, e insta a seguir investigando para perfeccionar las guías de la TRT y validar los perfiles de seguridad y eficacia a largo plazo. Futuros estudios prospectivos son esenciales

para corroborar estos hallazgos y establecer recomendaciones definitivas para el uso de TRT en este contexto clínico, abordando las controversias actuales y mejorando los resultados de los pacientes. ■

1. Huynh LM, Gevorkyan R, Ahlering TE. The role of post-radical prostatectomy testosterone therapy in erectile function recovery. *Androgens Clin Res Therapeutics*. 2022;3(1):138-148. doi: 10.1089/andro.2022.0005
2. El-Khatib FM, Huynh L, Towe M, Yafi F, Ahlering T. Testosterone replacement therapy improves potency recovery following robot assisted radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl*. 2019;18(1):e1438-e1439.

doi:10.1016/S1569-9056(19)31038-3

3. Hansson N, Moll F, Schultheiss D, Krischel M. Remember Charles B. Huggins' Nobel Prize for hormonal treatment of prostatic cancer at its 50th anniversary. *Eur Urol*. 2016;69(6):971-972. doi:10.1016/j.eururo.2016.01.030
4. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(16):1118-1126. doi: 10.1093/jnci/88.16.1118
5. Morgentaler A, Traish A. The history of testosterone and the evolution of its therapeutic potential. *J Sex Med*. 2018;3:1-11.
6. Huynh LM, Huang E, Towe M, et al. Evidence for the integration of total and free testosterone levels in the management of prostate cancer. *BJU Int*. 2022;130(1):76-83. doi: 10.1111/bju.15626

7. Ory J, Flannigan R, Lundeen C, Huang JG, Pommerville P, Goldenberg SL. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: impact on oncologic outcomes. *J Urol*. 2016;196(4):1082-1089. doi:10.1016/j.juro.2016.04.069
8. Klap J, Schmid M, Loughlin KR. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. *J Urol*. 2015;193(2):403-414. doi: 10.1016/j.juro.2014.07.123
9. Ahlering TE, My Huynh L, Towe M, et al. Testosterone replacement therapy reduces biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2020;126(1):91-96. doi: 10.1111/bju.15042
10. Kumar R, Mendonca J, Owoyemi O, et al. Supraphysiologic testosterone induces ferroptosis and activates immune pathways through nucleophagy in prostate cancer. *Cancer Res*. 2021;81(23):5948-5962. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3607

## PROSTATE CANCER

# El Impacto de la Genética en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata: Qué Significa para los Pacientes

### Tom Hulsey, BSBA

Board Member, Mary Crowley Cancer Research, Dallas, Texas  
Board Member, ZERO Prostate Cancer, Alexandria, Virginia  
Volunteer Research Advocate, University of Texas Southwestern, Dallas  
Patient Perspectives Editor, AUA News

### Pedro Barata, MD, MSc, FACP

University Hospitals Seidman Cancer Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Desde que Tom fue diagnosticado en 2015, el panorama del diagnóstico del cáncer de próstata (CaP) se ha ampliado. Los tratamientos contra el cáncer siguen avanzando. Lo que esto significa para el paciente es disponer de tratamientos dirigidos con la capacidad de destruir las células cancerosas, minimizando al mismo tiempo el daño al tejido circundante. Los tratamientos deben tratar de explotar las características propias de las células cancerosas, como una proteína específica que, como el antígeno prostático específico de membrana, se expresa en la superficie de la célula cancerosa.

Se ha producido un cambio de paradigma en el tratamiento de los cánceres basado en el código genómico del tumor. Para el paciente, esto significa que los investigadores pueden identificar mutaciones genéticas clave asociadas a

la progresión de la enfermedad y adaptar los tratamientos en consecuencia.

Lo emocionante para nosotros es que la investigación y los ensayos clínicos hacen que nuestra base de conocimientos se amplíe constantemente. Lo que esto significa para el paciente es que las nuevas terapias han acercado el campo al objetivo de poder aplicar una terapia oncológica de precisión a cada paciente.

Las tecnologías genómicas existentes pueden “leer” e interpretar el ADN (la molécula que transporta la información genética necesaria para el desarrollo y el funcionamiento de un organismo) con el fin de identificar mutaciones únicas del cáncer y asociarlas a medicamentos de precisión, dirigidos contra las mutaciones del cáncer.

En la actualidad, todos los hombres con enfermedad localizada de alto riesgo, recurrente o avanzada deberían someterse a una prueba de la línea germinal. Esta prueba analiza células no cancerosas (como muestras de sangre) en busca de mutaciones heredadas y presentes en todas las células del organismo desde el nacimiento. Además, los pacientes con antecedentes familiares importantes deberían som-

eterse a las pruebas, ya que éstas pueden ayudar a diagnosticar el síndrome de predisposición hereditaria al cáncer y proporcionar información sobre la probabilidad de que un paciente sea diagnosticado de cáncer en el futuro.

En cambio, las pruebas somáticas analizan las células cancerosas en busca de alteraciones en los genes del tumor que se hayan producido a lo largo del tiempo. En la actualidad, las pruebas somáticas están indicadas para pacientes con CP metastásico, ya que los resultados pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de otras terapias, como las terapias dirigidas o las inmunoterapias.

Los grupos de defensa del paciente, como ZERO Prostate Cancer, animan a los pacientes a recibir una atención que se ajuste a las guías de la National Comprehensive Cancer Network y la AUA. ZERO informa a los pacientes sobre cuándo deben hacerse las pruebas para que puedan hablar con sus médicos. Un paciente informado es un paciente capacitado. Lo ideal sería que los pacientes que cumplen los criterios de la National Comprehensive Cancer Network recibieran asesoramiento genético.

La educación sobre las pruebas genéticas debe incluir tanto las pruebas de la línea germinal como las somáticas (Figura 1), tanto antes como después de las pruebas genéticas. A menudo, es necesario considerar el asesoramiento especializado, especialmente en los casos de alteraciones positivas de la línea germinal. En estos casos, un asesor genético puede desempeñar un papel importante en la educación previa y posterior a la prueba, así como en posibles pruebas en cascada en las que también se realicen pruebas a miembros de la familia para descartar síndromes hereditarios.

La elaboración de perfiles moleculares mediante pruebas somáticas en el momento de la metástasis puede ayudar a personalizar el tratamiento y mejorar los resultados. Las pruebas de biomarcadores para detectar mutaciones asociadas a la vía de reparación de la recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), como BRCA1 y 2 o ATM, desempeñan un papel importante. Estos marcadores genéticos ayudan a comprender el perfil individual, que influye tanto en el pronóstico como en las estrategias

→ Continúa en la página 12

## EL IMPACTO DE LA GENÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

→ Continuación de la página 11

GENETIC OR GERMLINE TESTING	BIOMARKER OR SOMATIC TESTING
Inherited, or hereditary, mutations	Acquired mutations
Inherited - passed from parent to child	Not passed from parent to child
Inherited gene mutations exist in every cell of the body	Acquired gene mutations exist only in the tumor itself
10% of prostate cancer is thought to be caused by inherited, germline mutations	90% of prostate cancer is thought to be due to non-inherited, acquired mutations
Provides eligibility for targeted cancer therapies	Provides eligibility for targeted cancer therapies
May provide information on family member's risk of developing certain cancers	Does not provide information on cancer risk in other family members
Identified through a blood or saliva sample	Identified by testing the tumor itself or tumor cells that are circulating in the blood

**Figura 1.** La educación sobre las pruebas genéticas debe incluir tanto las pruebas de la línea germinal como las somáticas, antes y después de las pruebas genéticas. Reimpreso con permiso de ZERO.

de tratamiento, incluidos los tratamientos más específicos. En general, el método preferido consiste en analizar el tejido tumoral disponible procedente de una biopsia o una intervención quirúrgica. Sin embargo, cuando no se dispone de tejido tumoral, puede considerarse la biopsia líquida (que encuentra ADN tumoral circulante).

El proceso de análisis completo, que incluye pruebas somáticas y de la línea germinal, es complejo y requiere recursos adicionales (Figura 2). A menudo, estas pruebas no se llevan a cabo en las instituciones en las que se atiende

a los pacientes, sino que las muestras se envían a empresas genéticas externas para que las analicen. Por ejemplo, en el Centro Oncológico Seidman de los Hospitales Universitarios y en muchas otras instituciones, existe un equipo multidisciplinar que incluye un asistente de pruebas genéticas que puede ayudar en este proceso. En la actualidad, se ofrecen pruebas genéticas a menos del 50% de los pacientes con CaP debido a diversas barreras<sup>1-3</sup>:

- El costo-efectividad de las pruebas genéticas y la escasez de clínicas genéticas, especialmente en los países de ingresos bajos y medios.

- Disponibilidad de asesoramiento genético para pacientes con CaP avanzado en las primeras fases tras el diagnóstico.
- Paneles genéticos limitados, como los paneles BRCA (gen del cáncer de mama) y ATM (gen mutado de la ataxia-telangiectasia) únicamente.
- Desafíos en la selección de muestras: sangre vs tumor vs ADN circulante
- Disponibilidad de tejidos

- Evitar determinados tratamientos
- Mejor información pronóstica sobre el tumor
- Confíe

La inclusión de las pruebas genéticas y el asesoramiento sobre las mutaciones HRR será fundamental para mejorar los resultados de los pacientes con CaP avanzado.<sup>4</sup>

### Para llevar

Los médicos deben discutir las opciones de tratamiento con los pacientes con CaP avanzado en función de sus expectativas de vida, comorbilidades, preferencias y características tumorales.

Los médicos deben fomentar la participación en recursos profesionales o comunitarios, incluidos los grupos de defensa del paciente.

La oportunidad de realizar pruebas genéticas debe considerarse y comentarse con los pacientes diagnosticados de CaP, especialmente con aquellos a los que se les ha diagnosticado enfermedad de alto riesgo, recurrente o metastásica.

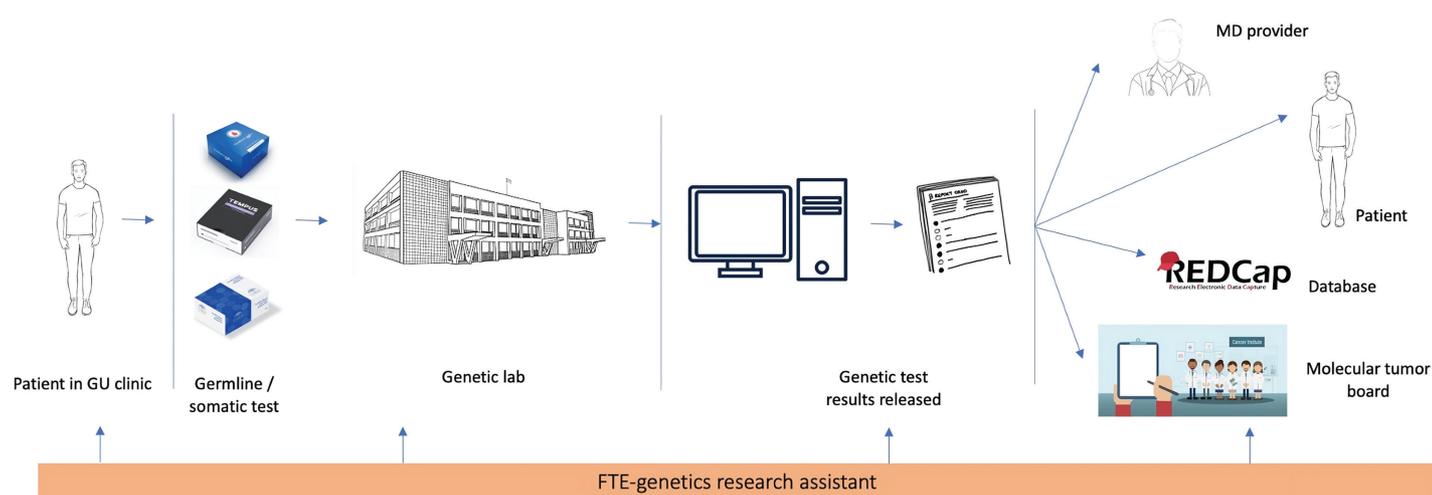
Las alteraciones genéticas, como las mutaciones en el ADN de las células cancerosas, pueden ayudar a definir el pronóstico y predecir la respuesta a terapias dirigidas, lo que repercutiría en un tratamiento más eficaz del CaP. ■

### Qué Significa Esto para el Paciente

Las mutaciones genéticas en el ADN de las células cancerosas pueden ayudar a detectar subtipos de cáncer agresivos, determinar la progresión de la enfermedad y tratar el CaP con mayor eficacia.

### Necesidades Insatisfechas

- Defina su riesgo
- Determine si puede transmitirlo
- Las pruebas somáticas pueden determinar cómo se desarrolló el tumor e identificar su composición molecular, lo que puede facilitar el acceso a terapias específicas que de otro modo no se considerarían.



**Figura 2.** Modelo de pruebas genéticas en las clínicas genitourinarias (GU) del Centro Oncológico Seidman de los Hospitales Universitarios. ETC indica equivalente a tiempo completo. Cortesía de Pedro Barata, MD, MSc, FACP.

1. Dusic EJ, Theorin T, Wang C, Swisher EM, Bowen DJ; EDGE Study Team. Barriers, interventions, and recommendations: improving the genetic testing landscape. *Front Digit Health.* 2022;4:961128. doi:10.3389/fgth.2022.961128
2. Shastry M, Hammer ME, McKenzie AJ, Hamilton EP. Breaking barriers: integrating germline testing with oncology care. *JCO Oncol Pract.* 2024;20(2):157-159. doi:10.1200/OP.23.00627
3. Barata PC, Assayag J, Li B, Siu G, Niyazov A. Genetic testing in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2024;10(7):975-977. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0851
4. Leith A, Ribbands A, Kim J, et al. Real-world homologous recombination repair mutation testing in metastatic castration-resistant prostate cancer in the USA, Europe and Japan. *Future Oncol.* 2022;18(8):937-951. doi:10.2217/fo-2021-1113

## AUA/SUO2024 APC RECAP

# Inmunoterapia en el Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la Castración

Kelvin A. Moses, MD, PhD, FACS  
Vanderbilt University Medical Center, Nashville,  
Tennessee

El panorama del tratamiento para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) continúa evolucionando rápidamente. La actualización de 2023 de las guías de la AUA/Sociedad de Oncología Urológica para pacientes con CPRCm detalla las opciones de tratamiento, incluida la quimioterapia (terapia basada en docetaxel, cabazitaxel o platino), las terapias hormonales orales (acetato de abiraterona más prednisona o enzalutamida), radio-223, <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 o sipuleucel-T.<sup>1</sup> Las guías de la Red Nacional Integral del Cáncer también recomiendan pruebas germinales y/o somáticas para identificar las mutaciones genéticas y el estado de inestabilidad de los microsatélites, ya que esto puede calificar a los pacientes para el tratamiento con nuevos agentes inmunoterapéuticos.<sup>2</sup>

La inmunoterapia para el cáncer avanzado ha llevado a una mejora en la supervivencia de varios cánceres, incluidos los cánceres de cabeza y cuello, el carcinoma de células renales, el melanoma y el cáncer de pulmón.<sup>3</sup> En particular, los inhibidores de puntos de control inmunitario como el pembrolizumab han demostrado una excelente eficacia y seguridad a través de su acción contra PD-1 (proteína de muerte programada 1)/PD-L1 (ligando de muerte programada-1)<sup>4</sup> y CTLA-4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos).<sup>5</sup> Sin embargo, los resultados en el CPRCm han sido relativamente decepcionantes, ya que el cáncer de próstata se reconoce como un tumor inmunológicamente “frío”.<sup>6,7</sup> Los ensayos iniciales con ipilimumab en los entornos posteriores a la quimioterapia y sin quimioterapia previa no mostraron ningún beneficio en la supervivencia; sin embargo, hubo algunos indicios de que los pacientes en tratamiento

durante más de 1 año podrían tener una mejor supervivencia y una supervivencia libre de progresión más prolongada.<sup>8,9</sup> El pembrolizumab también se ha estudiado en el CPRCm como monoterapia en varios ensayos, especialmente en KEYNOTE-199. Este fue un estudio de fase 2 para determinar la seguridad y eficacia en 3 grupos, todos los cuales habían recibido docetaxel y al menos 1 terapia endocrina dirigida: (1) pacientes con enfermedad PD-L1 positiva; (2) pacientes con enfermedad negativa para PD-L1; y (3) pacientes con enfermedad con predominio óseo, independientemente de la expresión de PD-L1.<sup>10</sup> La tasa de

“El treinta y tres por ciento de los pacientes tuvieron una respuesta significativa, que se asoció con delecciones homocigóticas o mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, ATM, CHEK2 y anemia de Fanconi.<sup>15</sup> Esto, entre varios otros estudios, condujo a la aprobación de olaparib y rucaparib como terapias estándar para pacientes con mCRPC que albergan alteraciones genéticas deletéreas en los genes de interés.”

**Tabla.** Ensayos de Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la Castración en Reclutamiento en los EE. UU.

Nombre de la prueba	Fármaco	Fase de estudio	Puntos finales primarios	Puntos finales secundarios
NCT04071236	M3814, avelumab	I, II	MTD, rPFS	
NCT05502315	Cabozantinib + nivolumab	II	rPFS	
NCT04221542	AMG 509	I	EA, DLT	RO, respuesta PSA
NCT06100705	Terapia con andrógenos bipolares + sipuleucel-T	II	Respuesta inmunitaria a PA2024	rPFS, OS

Abbreviations: EA, eventos adversos; DLT: toxicidades limitantes de la dosis; MTD: dosis máxima tolerable; RO, respuesta objetiva; SG: supervivencia general; rPFS: supervivencia libre de progresión radiográfica.

respuesta objetiva fue del 5 % en la cohorte 1 y del 3 % en la cohorte 2, y la mediana de supervivencia fue de 9,5 meses, 7,9 meses y 14,1 meses, respectivamente, con solo el 5 % de los pacientes interrumpiendo el tratamiento.<sup>10</sup> Varios ensayos que utilizaron una combinación de inhibidores de puntos de control inmunitario han mostrado mejoras modestas similares en la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, incluido CheckMate 650,<sup>11</sup> CheckMate 9KD,<sup>12</sup> y STARVE-PC.<sup>13</sup>

Los resultados más significativos parecen estar en tumores con alta carga mutacional tumoral, tumores con mutaciones en genes implicados en la reparación de recombinaciones homólogas como BRCA 1 y 2, CHEK2, ATM, aquellos con deficiencias en las vías de reparación de desajustes y/o alta inestabilidad de microsatélites. Estas alteraciones genéticas son comunes en el CPRCm y pueden ser particularmente sensibles a la inhibición de la poli(adenosina difosfato-ribosa) polimerasa.<sup>14</sup> Mateo y col. informaron de las primeras evidencias de esta actividad en el ensayo TOPARP-A publicado en 2015, donde investigaron olaparib en hombres con CPRCm previamente tratado. El treinta y tres por ciento de los pacientes tuvieron una respuesta significativa, que se asoció con delecciones homocigóticas o

mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, ATM, CHEK2 y anemia de Fanconi.<sup>15</sup> Esto, entre varios otros estudios, condujo a la aprobación de olaparib y rucaparib como terapias estándar para pacientes con mCRPC que albergan alteraciones genéticas deletéreas en los genes de interés.

La primera inmunoterapia aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el CPRCm fue en 2010 con la llegada del sipuleucel-T después de la publicación del ensayo IMPACT.<sup>16</sup> El sipuleucel-T es una inmunoterapia celular autóloga en la que las células mononucleares de sangre periférica de un paciente se activan con una proteína de fusión de fosfatasa ácida prostática recombinante antes de la reinfusión. Esto dio lugar a una modesta mejoría de 4,1 meses en la supervivencia de los niños (HR = 0,78); sin embargo, el análisis de subgrupos posterior mostró una mejoría aún mayor (13,1 meses) en los hombres que fueron tratados en el cuartil más bajo de PSA por debajo de 22,1 ng/mL.<sup>16,17</sup> El sipuleucel-T sigue siendo una opción terapéutica recomendada para los pacientes con CPRCm mínimamente sintomático o asintomático.<sup>2</sup>

El futuro de los pacientes con

## INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

→ Continuación de la página 13

CPRCm sigue siendo esperanza-dor, con varios ensayos clínicos de inmunoterapia en el horizonte (Tabla). Muchos de estos ensayos utilizan un enfoque combinado para abordar tanto el entorno inmunológico como el hormonal. A medida que los oncólogos investigan y descubren nuevos paradigmas de tratamiento, el énfasis en la eficacia clínica y la calidad de vida será primordial. ■

- Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol*. 2023;209(6):1082-1090. doi:10.1097/JU.0000000000003452
- Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. Prostate cancer, version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(10):1067-1096. doi:10.6004/jccn.2023.0050
- Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3044-3060. doi:10.3390/curroncol29050247
- Ghosh C, Luong G, Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *J Cancer*. 2021;12(9):2735-2746. doi:10.7150/jca.57334
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106. doi:10.1097/COC.0000000000000239
- Claps M, Mennitto A, Guadalupi V, et al. Immune-checkpoint inhibitors and metastatic prostate cancer therapy: learning by making mistakes. *Cancer Treat Rev*. 2020;88:102057. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102057
- Krueger TE, Thorek DLJ, Meeker AK, Isaacs JT, Brennen WN. Tumor-infiltrating mesenchymal stem cells: drivers of the immunosuppressive tumor microenvironment in prostate cancer?. *Prostate*. 2019;79(3):320-330. doi:10.1002/pros.23738
- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):700-712. doi:10.1016/S1470-2045(14)70189-5
- Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):40-47. doi:10.1200/JCO.2016.69.1584
- Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):395-405. doi:10.1200/JCO.19.01638
- Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, et al. Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial. *Cancer Cell*. 2020;38(4):489-499.e3. doi:10.1016/j.ccell.2020.08.007
- Fizazi K, González Mella P, Castellano D, et al. Nivolumab plus docetaxel in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase II CheckMate 9KD trial. *Eur J Cancer*. 2022;160:61-71. doi:10.1016/j.ejca.2021.09.043
- Shenderov E, Boudadi K, Fu W, et al. Nivolumab plus ipilimumab, with or without enzalutamide, in AR-V7-expressing metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase-2 nonrandomized clinical trial. *Prostate*. 2021;81(6):326-338. doi:10.1002/pros.24110
- Al-Akhras A, Hage Chehade C, Narang A, Swami U. PARP inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer: unraveling the therapeutic landscape. *Life (Basel)*. 2024;14(2):198. doi:10.3390/life14020198
- Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1697-1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-422. doi:10.1056/NEJMoa1001294
- Schellhammer PF, Chodak G, Whitmore JB, Sims R, Frohlich MW, Kantoff PW. Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial. *Urology*. 2013;81(6):1297-1302. doi:10.1016/j.urol.2013.01.06

## AUA/SUO2024 APC RECAP

# Papel Emergente de los Inhibidores de PARP en el Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado

Avi Baskin, MD

Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Kristen R. Scarpato, MD, MPH

Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Para los pacientes con cáncer de próstata avanzado, la línea germinal y el perfil somático han permitido nuevas estrategias de tratamiento. Los mecanismos de reparación del daño en el ADN han sido un foco específico de la medicina de precisión, y uno de los posibles objetivos son los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR), incluidos BRCA1, BRCA2 y ATM.<sup>1</sup> Los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) son una clase de fármacos que actúan dirigiéndose a las células cancerosas que ya tienen genes HRR deficientes. Las enzimas PARP también desempeñan un papel en la reparación del ADN. Un mecanismo por el cual funcionan los inhibidores de PARP es la letalidad sintética. Las células cancerosas con deficiencias de HRR (como una célula mutada en BRCA) dependen en gran medida de los me-

canismos de reparación mediados por PARP para sobrevivir. Cuando se agrega un inhibidor de PARP, hay una pérdida simultánea de la actividad de PARP junto con la HRR defectuosa, lo que conduce a un daño letal en el ADN y la muerte celular. En la actualidad, varios inhibidores de PARP han demostrado su eficacia, como monoterapia o en combinación con bloqueadores de los receptores de andrógenos (RA), en el tratamiento de pacientes con alteraciones genéticas de HRR que tienen cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm).

El ensayo de fase 3 PROfound aleatorizó olaparib frente a abiraterona o enzalutamida en pacientes con CPRCm con progresión con al menos 1 nuevo agente hormonal (abiraterona o enzalutamida). Se permitió un agente taxano previo, pero no se requirió.<sup>2</sup> Se requirió que los pacientes tuvieran mutaciones somáticas o germinales en el gen HRR. Los pacientes se dividieron en cohorte A (mutaciones BRCA1/2 o ATM) y cohorte B (otros 12 genes HRR).

El análisis final de superviven-

cia global de PROfound mostró un beneficio en la supervivencia con olaparib frente a abiraterona/enzalutamida en la cohorte A (HR 0,69, IC del 95%, 0,50-0,97).<sup>3</sup>

TRITON3 comparó rucaparib o la elección del médico en pacientes con CPRCm.<sup>4</sup> Los pacientes elegibles tenían CPRCm con una alteración de BRCA1, BRCA2 o ATM y progresión de la enfermedad después del tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos de segunda generación. Recibieron rucaparib o un control elegido por el médico (docetaxel o un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos de segunda generación). El resultado primario fue la mediana de duración de la supervivencia sin progresión basada en imágenes. En el análisis por intención de tratar, la supervivencia libre de progresión basada en imágenes mejoró en el grupo de rucaparib en comparación con el grupo de control (HR 0,50; IC del 95%: 0,36-0,69). Curiosamente, el beneficio para la supervivencia basada en imágenes se observó específicamente en el subgrupo BRCA; en el análisis exploratorio de los datos

de los pacientes con una alteración de la ATM, la duración de la supervivencia libre de progresión basada en imágenes fue similar en los grupos de rucaparib y control. La AUA recomienda que los médicos ofrezcan un inhibidor de PARP a los pacientes con CPRCm mutado en la línea germinal o en la recombinación somática deletérea o con sospecha de deletéreo después del tratamiento con enzalutamida o acetato de abiraterona y/o quimioterapia basada en taxanos.

Además, la terapia combinada con inhibidores de PARP y bloqueadores de AR ha surgido como una opción de tratamiento en el tratamiento del CPRCm. Se ha demostrado que la vía del receptor de andrógenos regula la expresión de los genes de reparación del ADN, y la inhibición de la señalización puede afectar el mecanismo de reparación del ADN en las células de cáncer de próstata. Como se ha comentado anteriormente, los inhibidores de PARP ya explotan las deficiencias en las vías de reparación del ADN.

→ Continúa en la página 15

## PAPEL EMERGENTE DE LOS INHIBIDORES DE PARP EN EL TRATAMIENTO

→ Continuación de la página 14

La combinación de los dos tiene un efecto sinérgico.<sup>5</sup>

Múltiples estudios han demostrado beneficios en la mejora de la supervivencia libre de progresión con esta terapia combinada, incluidos PROPel (olaparib + abiraterona), MAGNITUDE (niraparib + abiraterona) y TALAPRO-2 (talazoparib + enzalutamida).

PROPel es un ensayo aleatorizado doble ciego de fase 3 de abiraterona y olaparib frente a abiraterona y placebo en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPRCm.<sup>6</sup> El criterio principal de valoración fue la supervivencia sin progresión basada en imágenes. La mediana

“Múltiples estudios han demostrado beneficios en la mejora de la supervivencia libre de progresión con esta terapia combinada, incluidos PROPel (olaparib + abiraterona), MAGNITUDE (niraparib + abiraterona) y TALAPRO-2 (talazoparib + enzalutamida).”

de supervivencia sin progresión basada en imágenes fue significativamente más larga para abiraterona y olaparib que para el grupo de abiraterona y placebo (HR 0,66, IC 95 %, 0,54-0,81). En mayo de 2023, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó la combinación de olaparib con abiraterona para pacientes con CPRCm con mutación en BRCA.

MAGNITUDE es un estudio de fase 3, aleatorizado y doble ciego que evaluó niraparib y acetato de abiraterona más prednisona frente a placebo y acetato de abiraterona.<sup>7</sup> El criterio principal de valoración, la supervivencia libre de progresión radiográfica fue significativamente más largo en el grupo de niraparib y acetato de abiraterona más prednisona en comparación con placebo (HR 0,53; IC del 95%: 0,36-0,79). Sobre la base de estos resultados, la FDA aprobó la combinación de niraparib y abiraterona en agosto de 2023 para pacientes con CPRCm con mutaciones en BRCA.

Por último, TALAPRO-2 aleatorizó a los pacientes a talazoparib más enzalutamida frente a placebo más enzalutamida en pacientes con CPRCm.<sup>8</sup> El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión radiográfica, que fue significativamente más larga en el grupo de intervención que recibió talazoparib más enzalutamida en comparación con el grupo control (HR 0,73, IC del 95%: 0,56-0,96). Esta combinación también

“Los inhibidores de PARP solos o en combinación con bloqueadores de AR ofrecen una estrategia de tratamiento prometedora adicional para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que albergan mutaciones somáticas o de daño en la línea germinal del ADN.”

ha sido aprobada por la FDA para pacientes con CPRCm que albergan mutaciones en HRR.

Los eventos adversos comunes de los inhibidores de PARP incluyen anemia, trombocitopenia, fatiga, náuseas y síntomas gastrointestinales, siendo la anemia uno de los más comúnmente reportados. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas y someterse a pruebas de laboratorio apropiadas, con interrupciones o reducciones de dosis según se considere necesario. Los inhibidores de

PARP solos o en combinación con bloqueadores de AR ofrecen una estrategia de tratamiento prometedora adicional para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que albergan mutaciones somáticas o de daño la línea germinal del ADN. Con el uso más generalizado de las pruebas genéticas, los urólogos ahora pueden adaptar la atención a medida que avanzamos hacia la medicina de precisión en el cáncer de próstata avanzado. ■

1. Kwon W-A. PARP inhibitors in the treatment of prostate cancer: from scientific rationale to clinical development. *World J Mens Health.* 2024;42(2):290. doi:10.5534/wjmh.230177
2. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1911440
3. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1094-1108. doi:10.1016/S1470-2045(23)00382-0
4. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al; TRITON3 Investigators. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(8):719-732. doi:10.1056/NEJMoa2214676
5. Jividen K, Kedzierska KZ, Yang CS, et al. Genomic analysis of DNA repair genes and androgen signaling in prostate cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):960. doi:10.1186/s12885-018-4848-x
6. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(9):EVID0a2200043. doi:10.1056/EVID0a2200043
7. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al; MAGNITUDE Principal Investigators. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(18):3339-3351. doi:10.1200/JCO.22.01649
8. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10398):291-303. doi:10.1016/S0140-6736(23)01055-3

## AUA/SUO2024 APC RECAP

# El papel de las Imágenes de Próxima Generación para el Cáncer de Próstata Avanzado

Kelly L. Stratton, MD  
University of Oklahoma Health Sciences Center,  
Oklahoma City

Históricamente, los pacientes con cáncer de próstata avanzado se han sometido a imágenes convencionales, como la gammagrafía ósea de medicina nuclear y la to-

mografía computarizada. Estas imágenes estaban ampliamente disponibles, eran económicas y familiares para los urólogos, que las utilizaron durante décadas en la práctica clínica. Es importante destacar que las imágenes convencionales se utilizaron en ensayos clínicos para definir la selección y

estratificación de los pacientes. Sin embargo, se han desarrollado imágenes de próxima generación con el objetivo de mejorar la detección del cáncer de próstata. La adopción generalizada de la tomografía por emisión de positrones (PET) del antígeno de membrana prostático específico (PSMA) ha dado

lugar a una nueva era de las imágenes. Con este cambio, las guías han pasado de considerar nuevas exploraciones PET después de imágenes convencionales negativas a recomendar ahora preferentemente el PET PSMA.

→ Continúa en la página 16

## EL PAPEL DE LAS IMÁGENES DE PRÓXIMA GENERACIÓN

→ Continuación de la página 15

Actualmente existen 3 modalidades de imágenes PET de próxima generación aprobadas, que incluyen PET de colina C-11, fluciclovina F-18 y PET PSMA. El PET de colina fue la primera técnica aprobada de imágenes PET para el cáncer de próstata que se basa en la síntesis de la membrana celular, que aumenta en las células de cáncer de próstata. Sin embargo, el PET de colina tiene un acceso limitado debido a una vida media muy corta (20 minutos) y a la necesidad de un ciclotrón in situ. La siguiente técnica de imagen PET aprobada fue la fluciclovina. Se trata de un aminoácido sintético PET que ha aumentado la absorción en las células de cáncer de próstata debido al aumento del metabolismo. La excreción urinaria mínima hace que el PET con fluciclovina sea ideal para la detección de recurrencias después de la prostatectomía. Por último, el PET PSMA se ha adoptado ampliamente después de su aprobación. Se basa en la detección de una glicoproteína transmembrana sobreexpresada en las células de cáncer de próstata. Hay 2 agentes PET de PSMA aprobados, F-18 piflufolastat (DCFPyL) PSMA y Ga-68 PSMA-11. Los estudios que comparan el PET de PSMA con otras técnicas de imagen de próxima generación han encontrado que el PET de PSMA tiene una mayor sensibilidad.

El primer agente PSMA PET aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) fue el galio 68 PSMA-11 PET en diciembre de 2020. La aprobación se limitó inicialmente a los sitios en California con base en estudios de la Universidad de California, San Francisco y la Universidad de California, Los Ángeles. El primer estudio fue un ensayo prospectivo de 635 hombres con recidiva

bioquímica después de una prostatectomía radical, radioterapia o ambas. El PET con PSMA localizó con éxito el cáncer recurrente en el 75% de los pacientes.<sup>1</sup> El segundo estudio fue un estudio de fase 3, una vez más en la Universidad de California, San Francisco y la Universidad de California, Los Ángeles, que evaluó a 277 hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto que se sometieron a un PET antes de la prostatectomía radical. El estudio positivo encontró que el PET de PSMA detectó la enfermedad de los ganglios linfáticos con una especificidad del 95%.<sup>2</sup>

El siguiente agente PSMA PET aprobado fue el F-18 PSMA PET, que se aprobó en base a los estudios OSPREY y CONDOR en 2021. En el estudio OSPREY, se evaluó a hombres con cáncer de próstata alto sometidos a prostatectomía y a aquellos con sospecha de cáncer recidivante.<sup>3</sup> En total, se evaluaron 385 pacientes y se alcanzó el criterio principal de valoración para la especificidad del cáncer de próstata. En el ensayo CONDOR, se evaluó a 208 hombres en riesgo de recidiva después de la radioterapia radical. El estudio encontró con éxito la localización correcta en hasta el 87% de los hombres.<sup>4</sup> El estudio proPSMA comparó el PET PSMA con las imágenes convencionales.<sup>5</sup> Evaluó a 302 hombres con cáncer de próstata de riesgo alto asignados al azar al PET PSMA o a imágenes convencionales. El estudio encontró que el PSMA PET fue significativamente más preciso y resultó en una menor exposición a la radiación.

Con la aprobación del PET por PSMA por parte de la FDA, se han actualizado las pautas sobre el cáncer de próstata avanzado que recomiendan preferentemente el PET con PSMA. Las guías actual-

izadas de la AUA recomiendan el PET con PSMA para los pacientes con recidiva bioquímica después del tratamiento local. Las guías también recomiendan el PET con PSMA para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que pueden tener metástasis. En los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, las guías sugieren que el PET con PSMA puede ayudar a identificar a los pacientes que son candidatos para tratamientos nuevos dirigidos al PSMA. Las guías también aclaran que no es necesario obtener imágenes convencionales antes del PET PSMA. Tanto la National Comprehensive Cancer Network como las guías de la Asociación Europea de Urología (European Association of Urology) advierten que el PET con PSMA puede causar un fenómeno de Will Rogers, trasladando a los pacientes con peor pronóstico a grupos de mayor riesgo, lo que parece mejorar los resultados de ambos.

La adopción de imágenes dirigidas al PSMA también ha permitido el desarrollo de un nuevo campo de tratamiento llamado teranóstica. Es la combinación de terapia y diagnóstico. Los tratamientos teranósticos utilizan ligandos radiomarcadores como biomarcador predictivo y agente terapéutico. El primer tratamiento teranóstico aprobado para el cáncer de próstata ocurrió en 2022 con la aprobación del lutecio por parte de la FDA. Se trata de una terapia con radioligandos de partículas beta dirigida a las células que expresan PSMA. La aprobación del lutecio se basó en el ensayo VISION, un ensayo de fase 3 de lutecio más tratamiento estándar en comparación con el tratamiento estándar solo.<sup>6</sup> El estudio encontró que el lutecio mejoró la supervivencia li-

bre de progresión y la supervivencia general en comparación con el tratamiento estándar solo.

En los últimos 4 años, ha habido una rápida transición de las imágenes convencionales a las imágenes PET PSMA de próxima generación para pacientes con cáncer de próstata avanzado. Se ha encontrado que el PET con PSMA es más sensible para la detección del cáncer de próstata, tanto en estados pretratados como recurrentes. Debido a que en los estudios históricos se han utilizado imágenes convencionales para definir los estados clínicos del cáncer de próstata avanzado, será importante que en ensayos clínicos futuros se evalúe el impacto de las nuevas imágenes para determinar el beneficio. El PET con PSMA ha proporcionado una nueva modalidad de tratamiento que utiliza el agente teranóstico lutecio en pacientes con antecedentes de cáncer de próstata resistente a la castración.

1. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):856-863. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0096
2. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, et al. Diagnostic accuracy of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1635-1642. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3771
3. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al. A phase 2/3 prospective multicenter study of the diagnostic accuracy of prostate specific membrane antigen PET/CT with <sup>18</sup>F-DCFPyL in prostate cancer patients (OSPREY). *J Urol.* 2021;206(1):52-61. doi:10.1097/JU.0000000000001698
4. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR phase III, multicenter study CONDOR trial. *Clin Cancer Res.* 2021;27(13):3674-3682. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4573
5. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020;395(10231):1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7
6. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New Engl J Med.* 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322

## AUA2024 BEST POSTER

# Comparación Real de la Utilidad de la PET PSMA y la RMN en la Evaluación de la Lateralidad del Cáncer de Próstata

Jenna G. Winebaum, MD  
University of California, San Francisco

Janet E. Cowan, MA  
University of California, San Francisco

Hao G. Nguyen, MD, PhD  
University of California, San Francisco

Peter R. Carroll, MD, MPH  
University of California, San Francisco

Con el aumento de la incidencia del cáncer de próstata, los médicos han tratado de mejorar las estrategias de tratamiento para minimizar el impacto en la calidad de vida y optimizar los resultados oncológicos de los pacientes que requieren tratamiento.<sup>1</sup> La terapia focal ha surgido como una opción de tratamiento atractiva tanto para los pacientes como para los médicos, ya que ofrece un control oncológico potencial con menos efectos en la calidad de vida que el tratamiento de toda la glándula.<sup>2</sup> Sin embargo, con el aumento de la terapia focal, se han identificado escollos relacionados en parte con la dificultad en la selección de pacientes y la localización de objetivos.<sup>3</sup>

El diagnóstico por imagen ha mejorado espectacularmente en la última década. La RMN se ha convertido en un estándar en el diagnóstico y la estadificación debido a la superioridad demostrada de la biopsia guiada por RMN sobre la biopsia guiada únicamente por ecografía transrectal.<sup>4</sup> Además, se ha incrementado el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con antígeno prostático específico de membrana (PSMA), que ahora se recomienda en los casos de enfermedad de alto riesgo en el momento del diagnóstico para excluir la enfermedad regional o metastásica.<sup>5,6</sup> Sin embargo, en los varones con enfermedad localizada, se ha demostrado que la PET con PSMA tiene la ventaja añadida de identificar la carga tumoral cuando se combina con la RMN. Se han desarrollado sistemas de clasificación para la PET PSMA

con el fin de estandarizar los informes en el futuro.<sup>7,8</sup>

Nuestro objetivo era determinar si las imágenes PSMA podían identificar de forma fiable la lateralidad de la enfermedad, con la esperanza de que pudieran ayudar en la selección de pacientes para el tratamiento focal, identificando potencialmente a aquellos pacientes con enfermedad bilateral oculta no identificada en la RMN.

Se incluyeron hombres sometidos a prostatectomía radical (PR) en la Universidad de California, San Francisco (UCSF), con enfermedad localizada definida como estadio T preoperatorio, 1-3a, sin cN1 ni cM1. A los participantes se les realizó una RMN de próstata y una PSMA preoperatoria y obtuvieron resultados positivos en la PET PSMA. Se compararon la RMN y la PSMA con la muestra final de la PR como patrón de referencia.

Definimos la coincidencia exacta como la lateralidad coincidente en las imágenes y en el espécimen patológico final. Una coincidencia parcial se definió como positividad unilateral en las imágenes con enfermedad GG2 ipsilateral o superior y GG1 contralateral en la PR. Estos pacientes se consideraron adecuados para el tratamiento focal. Los pacientes con discordancia en la lateralidad entre la lesión dominante en las imágenes y en la PR se consideraron malos candidatos para el tratamiento focal. Se utilizó el análisis de Chi-cuadrado para comparar el rendimiento de las imágenes en los distintos grupos de grados. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para los buenos y los malos candidatos a la ablación focal según la RM sola, la PET sola y la combinación de RMN+PET en comparación con la PR.

Se incluyeron en el análisis un total de 107 pacientes con imágenes

**Tabla 1.** Concordancia entre la lesión por RMN y la captación del antígeno de membrana prostático específico y la lateralidad de la enfermedad en la muestra final de la prostatectomía radical (n = 107)

Modalidad de imagen		Concordancia en PR
Resonancia magnética, No. (%)	Coincidencia nula o mala	42 (39)
	Coincidencia parcial	9 (8)
	Coincidencia exacta	56 (52)
PSMA PET, No. (%)	Coincidencia nula o mala	19 (18)
	Coincidencia parcial	6 (6)
	Coincidencia exacta	78 (73)

Abbreviations: PET, tomografía por emisión de positrones; PSMA, antígeno de membrana específico de la próstata; PR, prostatectomía radical.

PET PSMA y RMN positivas antes de la PR. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 67 años (IQR 62-71), y la mediana de PSA en el momento del diagnóstico fue de 11,23 (ng/mL; IQR 6,50-18,60). En la patología final de la PR, el 39% de los pacientes (42/107) eran GG4-5, lo que se corresponde con el 49% de los pacientes que tenían puntuaciones CAPRA-S quirúrgicas de alto riesgo.

Al comparar la lateralidad de la RMN con los especímenes de PR, encontramos 42 pacientes (39%) sin coincidencia o con coincidencia deficiente, 9 pacientes (8%) con coincidencia parcial y 56 pacientes (52%) con coincidencia exacta. Al comparar la captación en la PET PSMA con las muestras de PR, encontramos 23 pacientes (21%) sin coincidencia o con coinciden-

cia deficiente, 6 pacientes (6%) con coincidencia parcial y 78 pacientes (73%) con coincidencia exacta (Tabla 1). Los pacientes con coincidencias parciales o exactas se consideraron buenos candidatos para la terapia focal.

Al evaluar el grado de concordancia entre los grupos de grados, no se observaron diferencias significativas en la capacidad de la RMN o la PSMA para evaluar la lateralidad entre los GG en la biopsia o la muestra final de prostatectomía.

Cuando se analizó la predicción de la candidatura para la focalidad en las imágenes (buena frente a mala), en comparación con la muestra final de PR, la RMN tuvo una mayor sensibilidad (87% frente a 61%) y un valor predictivo

→ Continúa en la página 18

**Tabla 2.** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la resonancia magnética (RMN), la tomografía por emisión de positrones con antígeno de membrana prostático específico y la RM + tomografía por emisión de positrones en comparación con el espécimen de la prostatectomía radical

Modalidad de imagen	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP, %	VPN, %	Valor de Chi cuadrado P
Resonancia magnética	86.8	43.5	45.8	85.7	<.01
PSMA PET	60.5	66.7	50.0	75.4	<.01
Resonancia magnética + PET	55.3	72.5	52.5	74.6	<.01

Abbreviations: VPN, valor predictivo negativo; PET, tomografía por emisión de positrones; VPP, valor predictivo positivo; PSMA, antígeno de membrana específico de la próstata.

## COMPARACIÓN REAL DE LA UTILIDAD DE LA PET PSMA

→ Continuación de la página 17

negativo (86% frente a 75%) en comparación con la PET PSMA. La PET PSMA obtuvo mejores resultados que la RMN en cuanto a especificidad (67% frente a 44%) y valor predictivo positivo (50% frente a 46%). Cuando la RMN y la PET PSMA se evaluaron conjuntamente, la especificidad (73%) y el valor predictivo positivo (53%) fueron superiores a los de cualquiera de las modalidades individuales (Tabla 2).

En la población de pacientes de riesgo intermedio y alto, descubrimos que la PET PSMA aumentaba la especificidad y el valor predictivo positivo de la RMN a la hora de determinar candidatos viables para el tratamiento focal, lo que nos permitía identificar con mayor seguridad a los pacientes con verdadera enfermedad patológica unilateral. En nuestro estudio, que no incluyó una revisión radiológica de las imágenes de PET PSMA para determinar la lateralidad, ninguna de las dos modalidades funcionó especialmente bien de forma aislada.

En consecuencia, la especificidad del 73% de las imágenes combinadas de RMN y PET PSMA es alentadora, en comparación con la RMN (44%) y PET-PSMA (67%) por separado.

La cohorte de este análisis se sometió tanto a una PET-PSMA/TC como a un PET-PSMA/RMN. Dado que PET-PSMA/TC es la modalidad de imagen preferida de los 2 para la visualización de lesiones, la presencia de PET-PSMA/RMN en nuestra cohorte puede disminuir la precisión percibida de PET PSMA, una limitación potencial de este estudio. Además, decidimos evaluar el rendimiento de la PET PSMA independientemente de la RMN específica, planteando que el mayor volumen tumoral bruto observado en la PET PSMA en comparación con la RMN y el mejor rendimiento de la PET PSMA en la identificación de la enfermedad en comparación con la RMN encontrado en estudios anteriores se correlacionaría con una diferencia clínicamente significativa en la

capacidad de la PET PSMA para estadificar con precisión la lateralidad.<sup>9,10</sup> Aunque no pudimos demostrar esta hipótesis en una pequeña cohorte de 107 hombres, creemos que este tema merece una investigación más exhaustiva. A medida que la PET PSMA está cada vez más disponible en el estado localizado de la enfermedad, debemos trabajar para obtener información importante sobre la mejor forma de utilizarla. Creemos que pruebas como la nuestra ponen de relieve la necesidad de realizar estudios prospectivos de la PET PSMA en la población elegible para terapia focal, pacientes de riesgo intermedio que anteriormente no solían someterse a PET PSMA a menos que fuera en un entorno de investigación. ■

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763
2. Wang A, O'Connor LP, Yerram NK, et al. Focal therapy for prostate cancer: recent advances and future directions. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2020;18(2):116-125.
3. Gontero P, Marra G, Teber D, et al. Making a case "against" focal therapy for intermediate-risk prostate cancer. *World J Urol.* 2021;39(3):719-728.

doi:10.1007/s00345-020-03303-y

4. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389(10071):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1
5. Liu X, Wang Q, Zhang B, Jiang T, Zeng, W. Diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT for prostate cancer in primary staging and biochemical recurrence with different serum PSA levels: a systematic review and meta-analysis. *Hell J Nucl Med.* 2022;25(1):88-102.
6. Kwan TN, Spremo S, Teh AYM, McHarg D, Thangasamy I, Woo HH. Performance of Ga-68 PSMA PET/CT for diagnosis and grading of local prostate cancer. *Prostate Int.* 2021;9(2):107-112. doi:10.1016/j.pnrl.2020.07.008
7. Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The additive diagnostic value of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography computed tomography to multiparametric magnetic resonance imaging triage in the diagnosis of prostate cancer (PRIMARY): a prospective multicentre study. *Eur Urol.* 2021;80(6):682-689. doi:10.1016/j.eururo.2021.08.002
8. Emmett LM, Papa N, Buteau J, et al. The PRIMARY score: using intra-prostatic <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT patterns to optimise prostate cancer diagnosis. *J Nucl Med.* 2022;63(11):1644-1650. doi:10.2967/jnumed.121.263448
9. Spohn S, Jaegle C, Fassbender TF, et al. Intraindividual comparison between <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT and mpMRI for intraprostatic tumor delineation in patients with primary prostate cancer: a retrospective analysis in 101 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(12):2796-2803. doi:10.1007/s00259-020-04827-6
10. Zhou C, Tang Y, Deng Z, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for the detection of low- and intermediate-risk prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2022;12(1):10. doi:10.1186/s13550-022-00881-3