



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

IV JORNADAS INTERHOSPITALARIAS DE ACTUALIZACIÓN EN UROLOGÍA DE EXTREMADURA

MÉRIDA, 24 Y 25 DE NOVIEMBRE DE 2017



Cáncer de próstata resistente a la castración

PONENTES:

- Dra. Cienfuegos Belmonte (Plasencia)
- Dr. Urbina Lima (Plasencia)
- Dra. Jiménez-Valladolid de L'Hotellerie-Fallois (Llerena-Zafra)





CASO 1

CASO 1



- 78 años
- Antecedentes personales:
 - HTA en tratamiento irbesartán 75 mg
 - DLP en tratamiento con atorvastatina 10 mg
 - Neumotórax en la infancia
 - Deterioro cognitivo leve.
- Consulta por STUI y elevación de PSA
 - Silodosina por su MAP, sin mejoría sintomática
 - Molestias suprapúbicas
 - PSA 24 ng/ml (previo 14) con tacto rectal positivo
 - Función renal normal, iones normales
 - Biopsia: adenoca próstata Gleason 9 (4+5) en todos los cilindros remitidos
 - TAC y GGO: NO se evidencian lesiones compatibles con metástasis

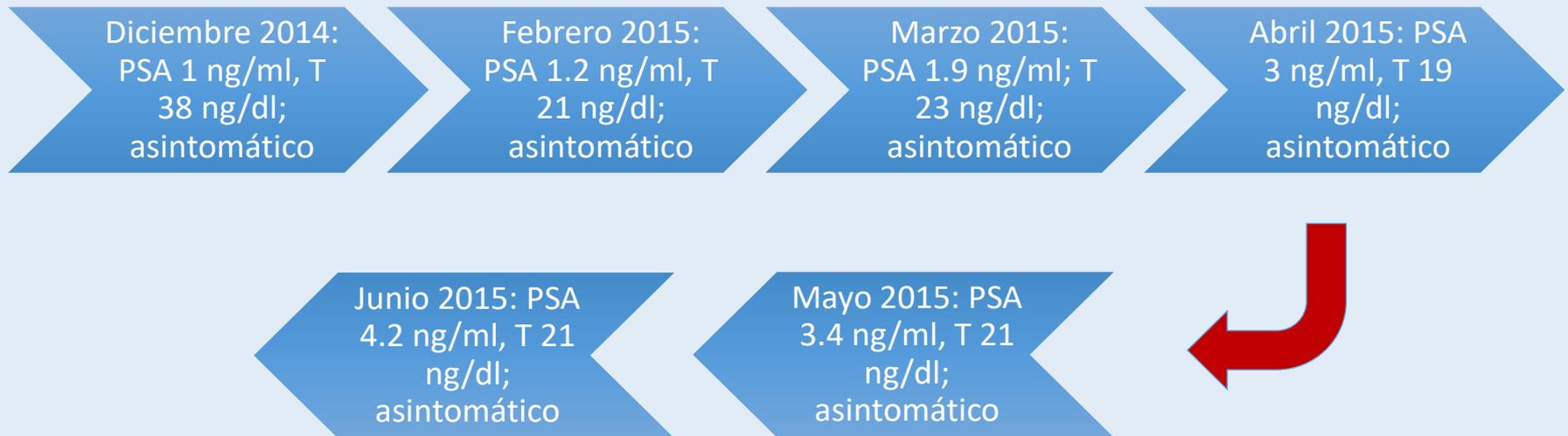
**Agosto 2014:
Bloqueo androgénico**

CASO 1



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

Evolución con el tratamiento:

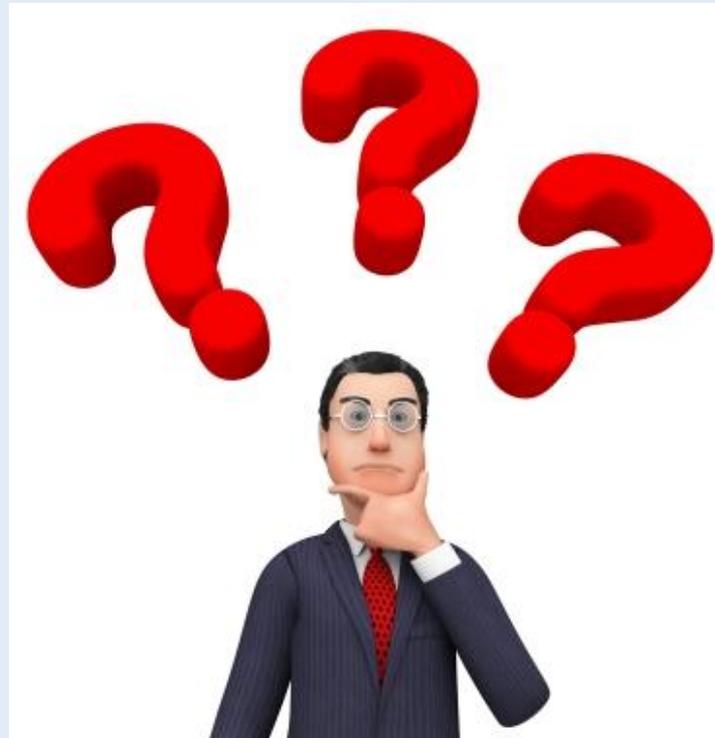


CASO 1



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Estamos ante un CPRC?



CASO1

¿Estamos ante un CPRC?



- 1 - No. El paciente no ha mostrado progresión clínica
- 2 - No. Nos faltaría una prueba de imagen para poder diagnosticarlo.
- 3 - Sí. Con los datos disponibles ya lo podemos catalogar como CPRC.
- 4 - Sí, aunque la testosterona está elevada.



CASO1

¿Estamos ante un CPRC?

1 - No. El paciente no ha mostrado progresión clínica	0%
2 - No. Nos faltaría una prueba de imagen para poder diagnosticarlo.	0%
3 - Sí. Con los datos disponibles ya lo podemos catalogar como CPRC.	0%
4 - Sí, aunque la testosterona está elevada.	0%

CASO 1



Definición de CPRC:

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

- a) Biochemical progression: Three consecutive rises in PSA one week apart resulting in two 50% increases over the nadir, and a PSA > 2 ng/mL or,
 - b) Radiological progression: The appearance of new lesions: either two or more new bone lesions on bone scan or a soft tissue lesion using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [736].
- Symptomatic progression alone must be questioned and subject to further investigation. It is not sufficient to diagnose CRPC.

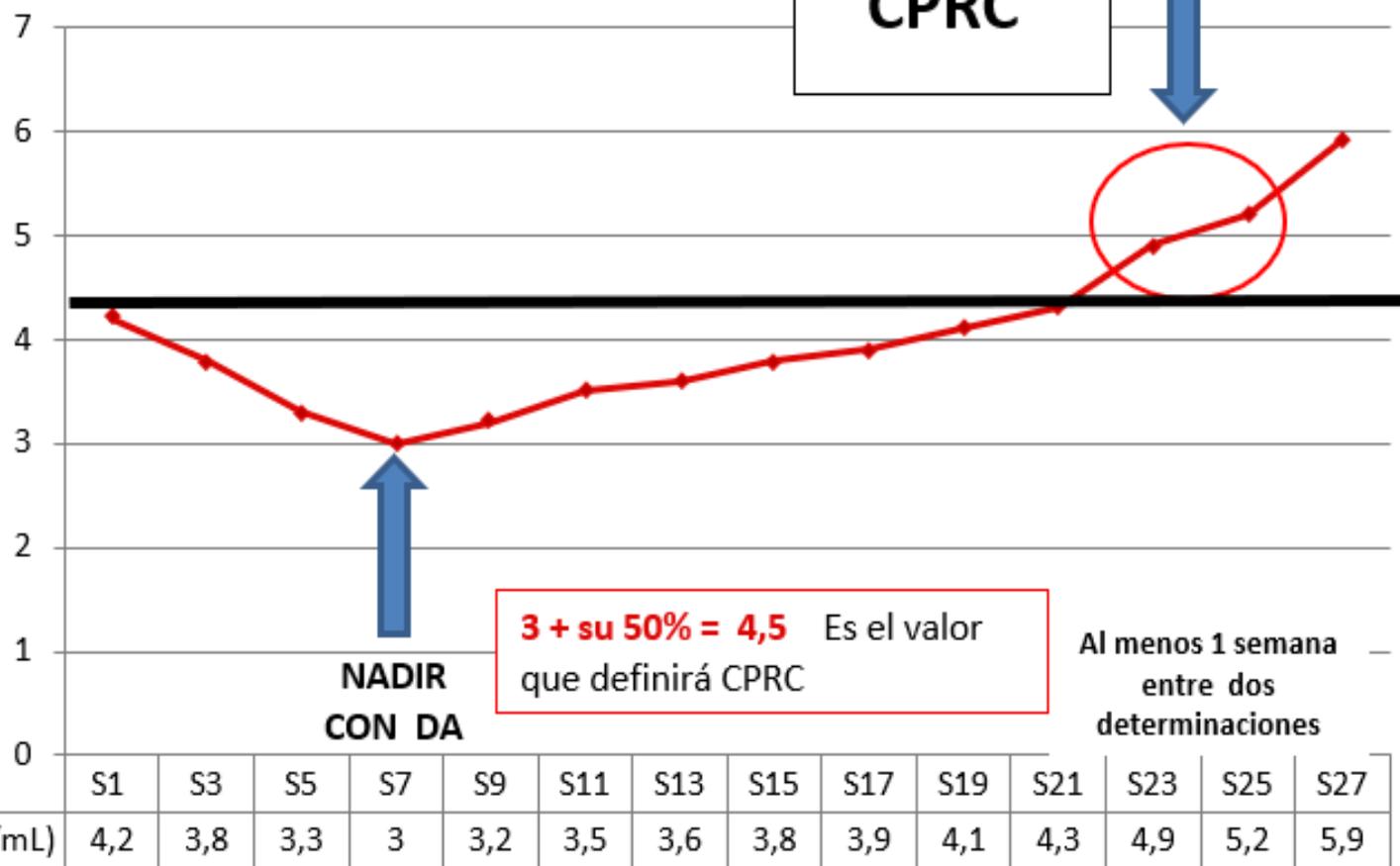
La progresión sintomática exclusiva no es suficiente en el momento actual para etiquetar al paciente como resistente a la castración.

CASO 1



PSA (ng/mL)

CPRC



$3 + \text{su } 50\% = 4,5$ Es el valor
que definirá CPRC

Al menos 1 semana
entre dos
determinaciones

CASO 1



Ante ascensos de PSA → TAC y GGO:

NO se identifican lesiones sugestivas de metástasis óseas, ganglionares o viscerales

Agosto 2015:
PSA 4.5 ng/ml,
T 20 ng/dl

Sept 2015:
PSA 7 ng/ml, T
18 ng/dl

CASO 1



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Se podría iniciar un nuevo tratamiento en este paciente?



¿Se podría iniciar un nuevo tratamiento en este paciente?



1 - Nunca. Estamos ante un CPRC M0

2 - Sí. La progresión del PSA lo permite

3 - No con los protocolos actuales



¿Se podría iniciar un nuevo tratamiento en este paciente?

1 - Nunca. Estamos ante un CPRC M0

0%

2 - Sí. La progresión del PSA lo permite

0%

3 - No con los protocolos actuales

0%



CASO 1

- Tratamiento del paciente M0:

**Retraso de Mts
aproximadamente 4 años**

2018 Genitourinary Cancers Symposium

TRANSLATING EVIDENCE TO MULTIDISCIPLINARY CARE

February 8-10, 2018 | Moscone West Building | San Francisco, CA | #GU18





CASO 1

- **Manejo M0:**

- Recidiva clínica local: RT o PR (si no se ha realizado previamente).
- No recidiva local: Observación o ensayo clínico.

• *NO UTILIZAR OTROS TIPOS DE TTO.*



CASO 1

- CPRC M0:

1/3 de los hombres con elevación de PSA desarrollarán Mts en los próximos dos años.

Hacer énfasis en **nivel PSA, PSADT** y velocidad de PSA.

- Principales factores predictivos de Mts:

- PSA basal > 8ng/ml
- PSADT <10m

CASO 1

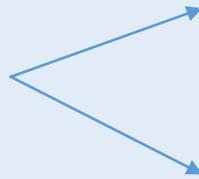


Seguimiento de CPRC M0:

- Paciente asintomático (RADAR):

- * TC + GGO: PSA $>2\text{ng/ml}$, luego cuando alcance 5ng/ml , posteriormente cada vez que duplique cifra de PSA basal (control PSA trimestral).

- * AEU:



PSADT $< 6\text{m}$: GGO 3-6m.

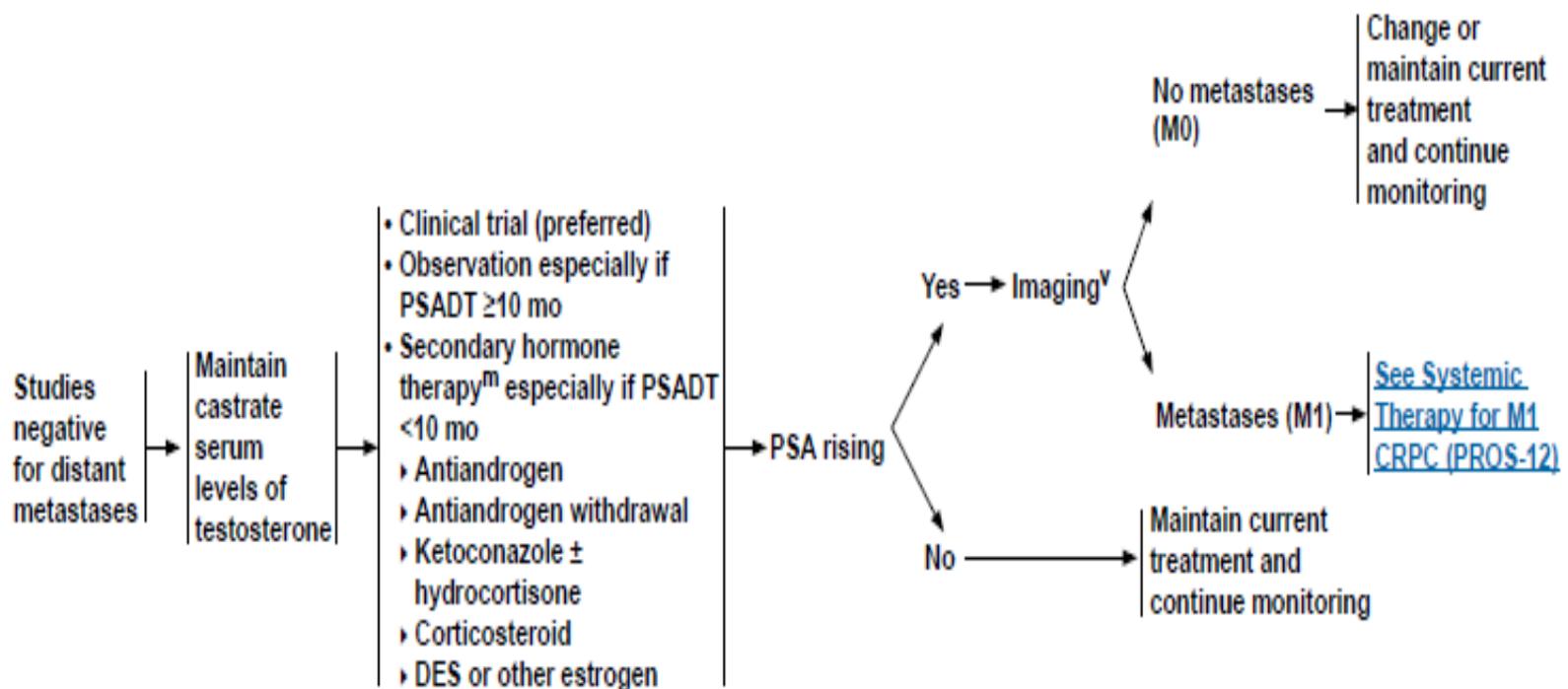
PSADT $> 6\text{m}$: GGO 6-12m.



- Paciente sintomático (RADAR):

- * TC + GGO independientemente del valor del PSA.

SYSTEMIC THERAPY FOR M0 CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER



CASO 1

- En las siguientes revisiones el paciente comenta molestias en la cadera derecha
- Precisa paracetamol esporádico. ECOG: 0-1
- Agosto 2015: PSA 8.2 ng/ml con T 16 ng/dl, FA normal



CASO 1



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Qué pediríamos a continuación en este paciente?



¿Qué pediríamos a continuación en este paciente?



0

1 - Solicitar de nuevo TAC y GGO

2 - Solicitar PET-colina

3 - Solicitar RM de esqueleto axial

4 - Todas son válidas

¿Qué pediríamos a continuación en este paciente?

1 - Solicitar de nuevo TAC y GGO

0%

2 - Solicitar PET-colina

0%

3 - Solicitar RM de esqueleto axial

0%

4 - Todas son válidas

0%

CASO 1



- **Pruebas de imagen:**

- TC + GGO como estudios iniciales.

- Otras pruebas:

- * RM axial

- * RM cuerpo entero

- * PET/TC

- * Rx dirigida

Complementarias
si convencionales (-)
(cinética PSA)

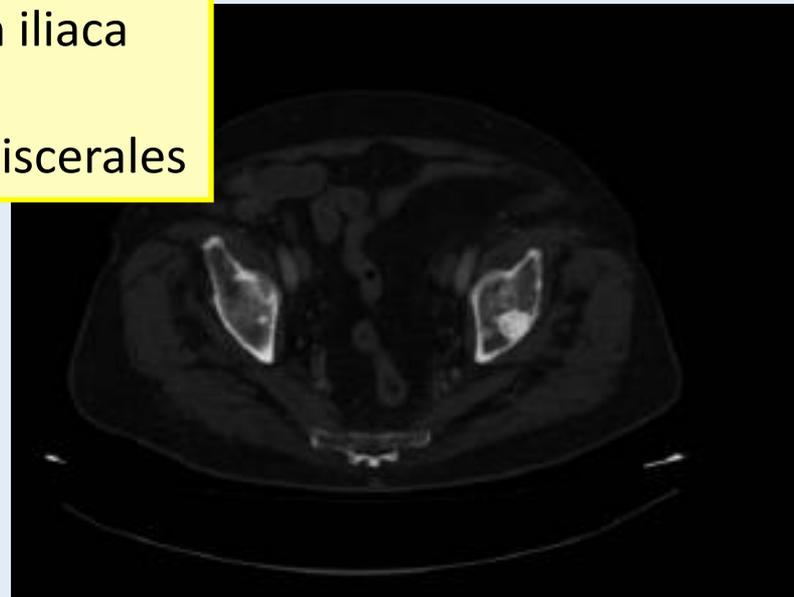


CASO 1

Lesiones óseas blásticas en anillo
pelviano y en fémur proximal
derecho

Dudosa adenopatía en iliaca
común derecha

Ausencia de metástasis viscerales





CASO 1

¿Qué opciones de tratamiento tiene este paciente?





0

¿Qué opciones de tratamiento tiene este paciente?

1 - 1 – Enzalutamida

2 - 2 – Abiraterona

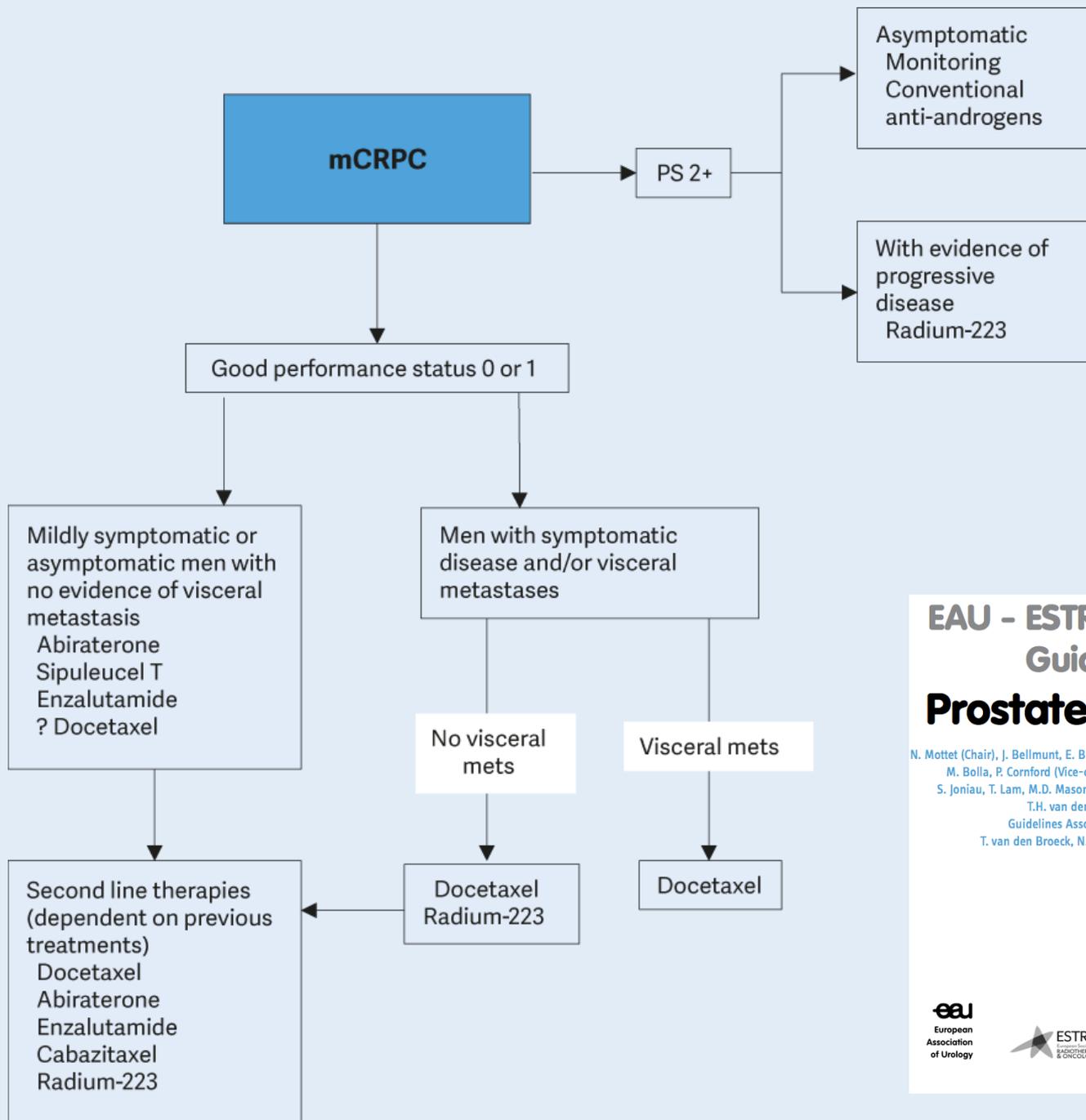
3 - 3 - Radio 223

4 - 4 – Docetaxel

5 - 5 - Todas son válidas

¿Qué opciones de tratamiento tiene este paciente?

1 - 1 – Enzalutamida	0%
2 - 2 – Abiraterona	0%
3 - 3 - Radio 223	0%
4 - 4 – Docetaxel	0%
5 - 5 - Todas son válidas	0%



EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer

N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative),
 M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, A. Henry,
 S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel,
 T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel
 Guidelines Associates: R.C.N. van den Bergh,
 T. van den Broeck, N.J. van Casteren, W. Everaerts,
 L. Marconi, P. Moldovan


 European Association of Urology


 ESTRO
 European Society for
 Radiotherapy & Oncology


 SIOG
 Society for International
 Oncology

© European Association of Urology 2016



Phase 3 clinical trials in mCRPC

Study	Agents	N	Indication	Inclusion criteria	HR [95% CI]	Δ OS
TAX-327 ¹	DOC/P vs mito/P	1,006	mCRPC	Visceral mets 22% Symptomatic or not	0.76 [0.62-0.94]	+2.9
IMPACT ²	Sipuleucel-T vs pbo	512	mCRPC (pre-DOC)	No visceral mets No/mild symptoms	0.78 [0.61-0.98]	+4.1
TROPIC ³	CABA/P vs mito/P	755	mCRPC (post-DOC)	Visceral mets 25% Symptomatic or not	0.70 [0.59-0.83]	+2.4
COU-AA-302 ⁴	ABI/P vs P	1,088	mCRPC (pre-DOC)	No visceral mets No/mild symptoms	0.81 [0.70-0.93]	+4.4
COU-AA-301 ⁵	ABI/P vs P	1,195	mCRPC (post-DOC)	Visceral mets 11% Symptomatic or not	0.74 [0.64-0.86]	+4.6
PREVAIL ⁶	ENZA vs pbo	1,717	mCRPC (pre-DOC)	Visceral mets 11% No/mild symptoms	0.77 [0.67-0.88]	+4.0
AFFIRM ⁷	ENZA vs pbo	1,199	mCRPC (post-DOC)	Visceral mets 23% Symptomatic or not	0.63 [0.53-0.75]	+4.8
ALSYMPCA ⁸	Radium-223 vs pbo	921	mCRPC (43% pre-DOC)	No visceral mets Symptomatic or not	0.70 [0.55-0.88]	+2.8
FIRSTANA ⁹	DOC/P vs CABA 25/P vs CABA 20/P	1,168	mCRPC (pre-DOC)	Visceral mets 23% Symptomatic or not	1.01 [0.85-1.19]	+0.7
PROSELICA ¹⁰	CABA 25/P vs CABA20/P	1,200	mCRPC (post-DOC)	Visceral mets 31% Symptomatic or not	1.02 [non inferior]	+1.1

V. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative),
M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, A. Henry,
S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel,
T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel
Guidelines Associates: R.C.N. van den Bergh,
T. van den Broeck, N.J. van Casteren, W. Everaerts,
L. Marconi, P. Moldovan

Summary of evidence	LE
No definitive strategy regarding treatment choice (which drug/drug family first) can be devised	4
No clear-cut recommendation can be made for the most effective drug for secondary treatment (i.e. hormone therapy or chemotherapy) as no clear predictive factors exist.	3

Recommendation	LE	GR
Ensure that testosterone levels are confirmed to be < 50 ng/mL, before diagnosing CRPC.	4	A
Do not treat patients for <u>non-metastatic</u> CRPC outside of a clinical trial.	3	A
Counsel, manage and treat patients with mCRPC in a multidisciplinary team.	3	A
In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i>	2a	A
Treat patients with mCRPC with life prolonging agents. Base the choice of first line treatment on the performance status, symptoms, comorbidities and extent of disease (alphabetical order: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T).	1b	A

CRPC = castration-resistant PCa.



***CONSENSO SOBRE EL MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN AVANZADO EN ESPAÑA.
Alcaraz, A. et al. Arch. Esp. Urol. 2017; 70 (9): 777-791***

- ✓ La primera opción de tratamiento de pacientes CPRC M1 asintomáticos o mínimamente sintomáticos es la enzalutamida o abiraterona en la mayoría de casos y el docetaxel en casos agresivos seleccionados según los factores pronósticos.
- ✓ En un paciente con CPRC M1 inicialmente asintomático o mínimamente sintomático y con progresión de la enfermedad a enzalutamida/abiraterona es válido la administración de docetaxel, otra terapia dirigida a la vía de los receptores androgénicos, o radium-223 (si hay metástasis óseas sintomáticas).
- ✓ En un paciente con CPRC M1 asintomático o mínimamente sintomático que inicia tratamiento con abiraterona o enzalutamida se deberá continuar el tratamiento con agonistas o antagonistas de la LHRH.

CASO 1



¿Qué opciones de tratamiento tiene este paciente?

1. Enzalutamida
2. Abiraterona
3. Radio 223
4. Docetaxel
5. Todas son válidas



CASO 1



¿Qué opciones de tratamiento tiene este paciente?

- 1. Enzalutamida  Deterioro cognitivo
- 2. Abiraterona
- 3. Radio 223  Asintomático u oligosintomático
- 4. Docetaxel 
- 5. Todas son válidas

ABIRATERONA

DOSIS:

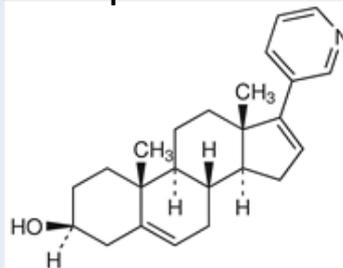
- 1000 mg acetato de abiraterona cada 24 horas
- Prednisona o prednisolona 10 mg cada 24 horas

- **Al menos dos horas después de las comidas**
- **No ingerir alimentos hasta por lo menos una hora después**
- **Los comprimidos se deben tragar enteros con agua**

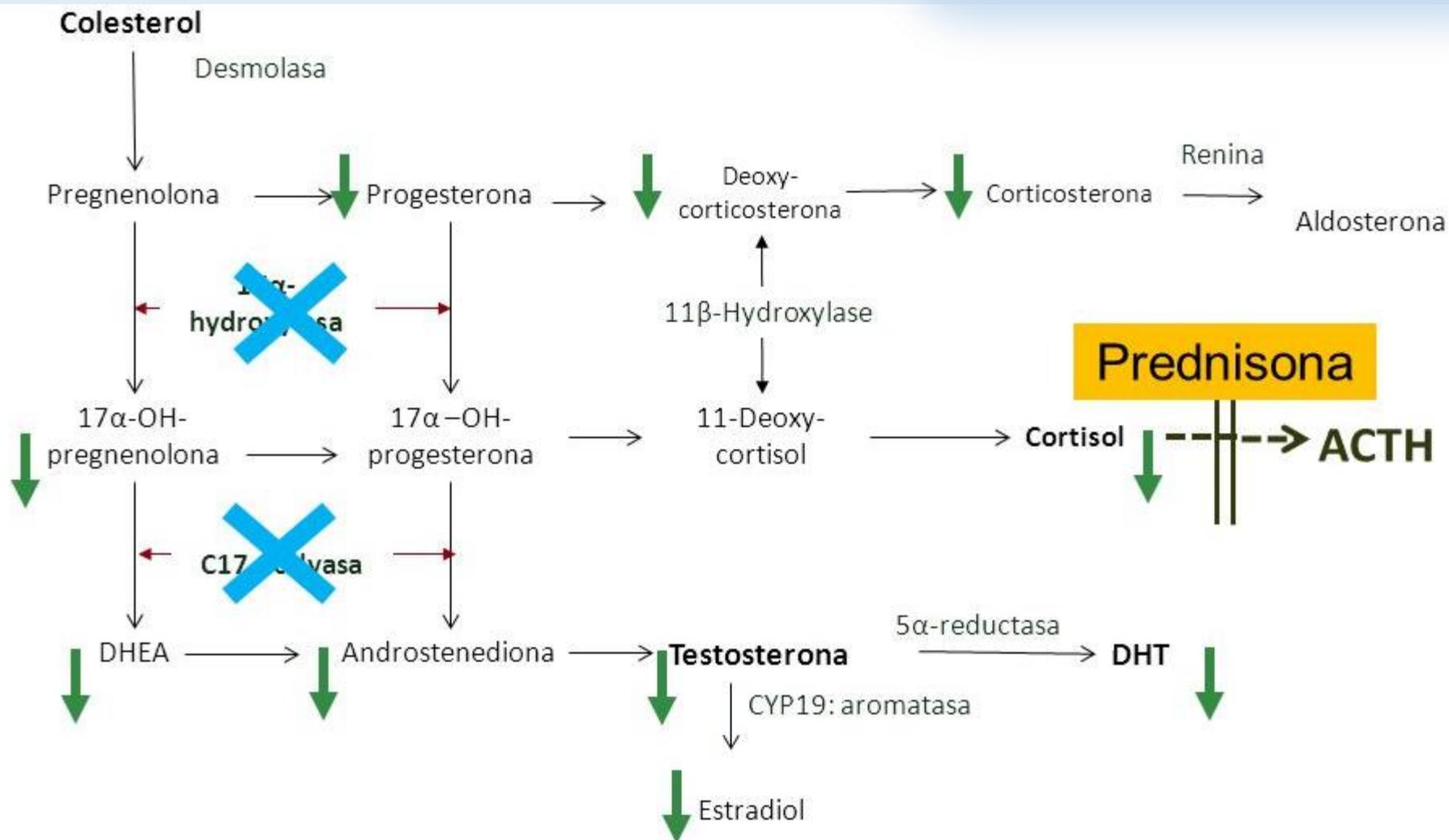
Análogo de la pregnenolona que inhibe selectivamente, de forma potente e irreversible:

* Conversión de pregnenolona y progesterona en sus derivados 17-hidroxi- α por actividad de la 17 α -hidroxilasa

* Formación posterior de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona por actividad de la C17, 20 liasa.



ABIRATERONA





LUGARES DE ACCION ABIRATERONA



Fuentes:

Montgomery RB, y cols. *Cancer Res.* 2008;68:4447-4454.

Locke JA, y cols. *Cancer Res.* 2008;68:5407-5415.

ABIRATERONA



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

→ **COU-AA-301¹**: Ensayo en fase III, aleatorizado y controlado (2008-2010).

- 1195 pacientes con mCPRC tratados previamente con Docetaxel
- Supervivencia global aumentó en 4.6 meses, según análisis final del estudio

FDA Aprueba el uso de AA como 2ª línea tras QT en 2011

→ **COU-AA-302²**: Estudio doble ciego de fase III controlado con placebo, aleatorizado

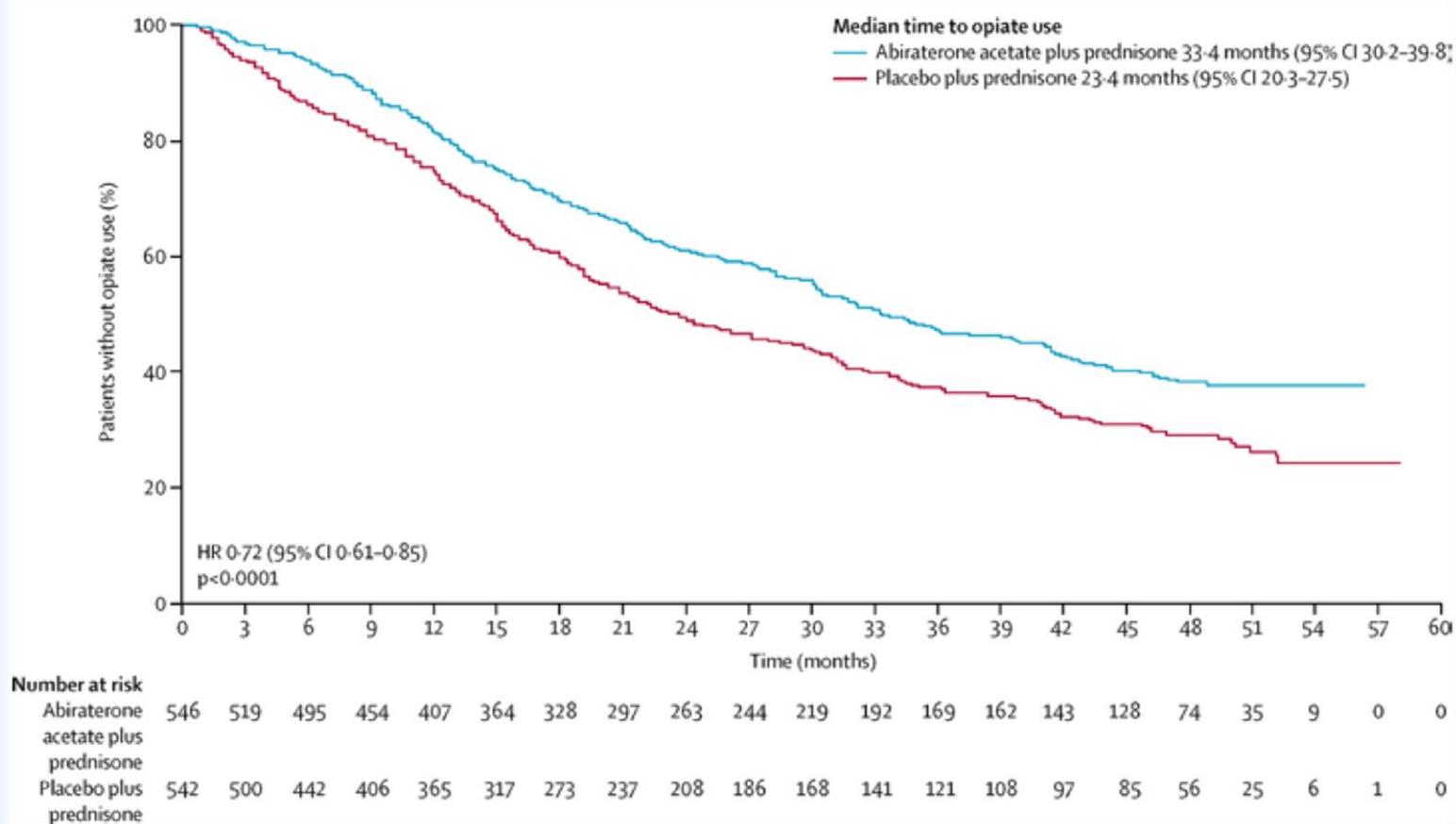
- 1.088 pacientes mCPRC sin tratamiento previo con QT
- Acetato de abiraterona (1000 mg) más prednisona (5 mg dos veces al día) o placebo más prednisona
- Mediana de supervivencia libre de progresión radiológica 16.5 meses con abiraterona-prednisona frente a 8,2 meses (HR = 0.52, 95% IC 0.45-0.61, P <0.0001).
- Supervivencia global con abiraterona-prednisona fue de 35,3, frente a 30,1 meses (HR = 0,79, IC 95%, 0,66-0,96, P = 0,0151)
- Pospone uso de quimioterapia durante 26,5 meses, frente a 16,8 meses

¹Fizazi K, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 983-92.

²Rathkopf, D.E., et al. Eur Urol, 2014. 66: 815.



Figure 2





ABIRATERONA: monitorización

- Transaminasas: antes del inicio y cada 2 semanas los 3 primeros meses, luego mensual
- Ajuste según función hepática
- Monitorización TA, potasio y retención de líquidos cada mes (si riesgo de insuficiencia cardíaca cada 2 semanas los 3 primeros meses)

A total of **496 drugs** (3356 brand and generic names) are known to interact with **abiraterone**.

- **73 major** drug interactions (573 brand and generic names)
- **397 moderate** drug interactions (2726 brand and generic names)
- **26 minor** drug interactions (57 brand and generic names)



CASO 1

¿Cómo debe realizarse el seguimiento del mCPRC?





SEGUIMIENTO mCPRC

- Individualizarse (mensual vs trimestral)
- Puntos:
 - ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA
 - ANALÍTICA DE SANGRE
 - PRUEBAS DE IMAGEN: 6 MESES O CLÍNICA
 - TC ó RM (RECIST)
 - GGO