



CASO 2

CASO 2



71 años

- Antecedentes personales:

- HTA en tratamiento con enalapril
- Además toma AAS 100 mg
- Hernioplastia inguinal derecha hace 4 años

- Derivado a consultas de Urología por elevación de PSA

- Niega STUI
- PSA 7.6 ng/ml (previo en marzo 2011 en 3 ng/ml); tacto rectal no sospechoso
- Biopsia (enero 2012): Gleason 7 (3+4) en ambos lóbulos prostáticos



Marzo 2012 → Prostatectomía radical con márgenes positivos pT3a (afectación de cápsula del lado derecho), Gleason 7 (3+4)

CASO 2



Junio 2012:
PSA 0.7 ng/ml
→ recibe RT
adyuvante

Diciembre 2012:
PSA 1.2 ng/ml

Junio 2013:
PSA 2 ng/ml

Sept 2013:
PSA 3.2 ng/ml
TAC negativo
GGO M+ L4

Bloqueo androgénico



CASO 2



Nuevo
PSA: 1.2
ng/ml
T 10 n

M+
y L3
n 15
ática

CASO 2



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Estamos ante un CPRC?



¿Estamos ante un CPRC?

- 1 - No. Los niveles de testosterona indican que el paciente no está castrado
- 2 - Sí. Según la progresión en las pruebas de imagen estamos ante un CPRC
- 3 - No. Aunque haya progresión en imagen el PSA es < 2
- 4 - No. Faltaría otra determinación más de PSA

¿Estamos ante un CPRC?

1 - No. Los niveles de testosterona indican que el paciente no está castrado

0%

2 - Sí. Según la progresión en las pruebas de imagen estamos ante un CPRC

73%

3 - No. Aunque haya progresión en imagen el PSA es < 2

0%

4 - No. Faltaría otra determinación más de PSA

27%



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 2



Nuestro paciente:

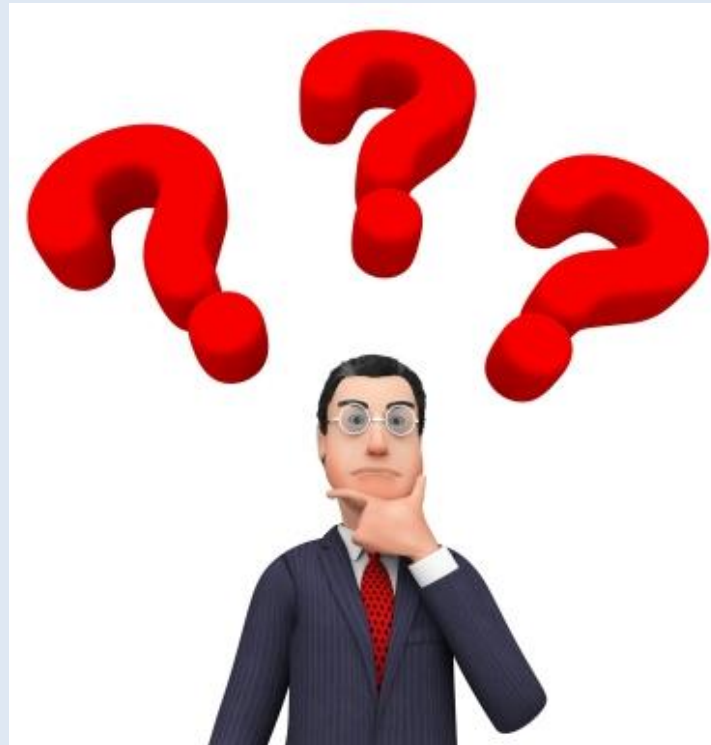
- Actualmente 75 años
- HTA con 1 fármaco, AAS 100 mg
- Inició TDA en sept 2013 tras progresar a RT adyuvante tras prostatectomía radical
- PSA 0.8 ng/ml con testosterona 20 ng/dl (nadir 0.3 ng/ml)
- FA normal
- ECOG 0
- GGO: 2 MTX en L3-L4
- TAC: lesión 15 mm hepática

CASO 2



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Qué tratamiento podemos ofrecer a este paciente?





¿Qué tratamiento podemos ofrecer a este paciente?

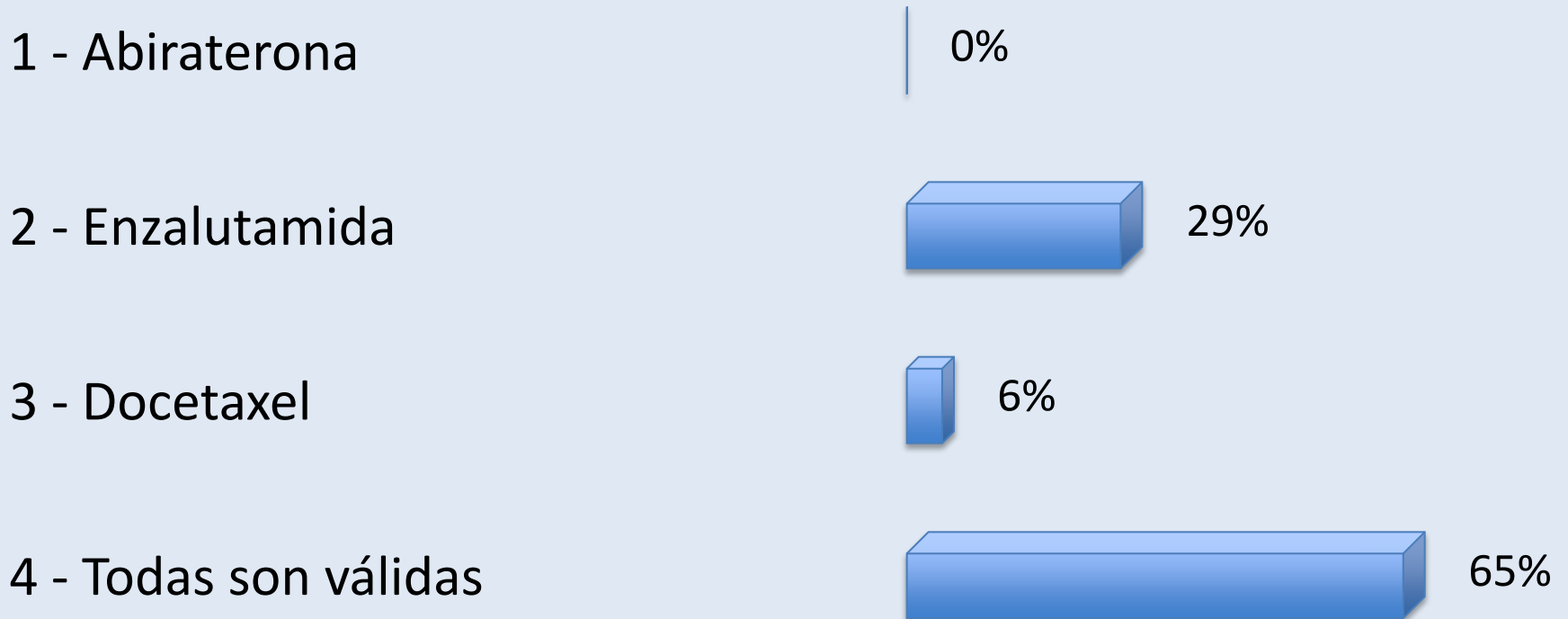
1 - Abiraterona

2 - Enzalutamida

3 - Docetaxel

4 - Todas son válidas

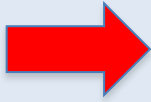
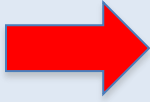
¿Qué tratamiento podemos ofrecer a este paciente?



CASO 2



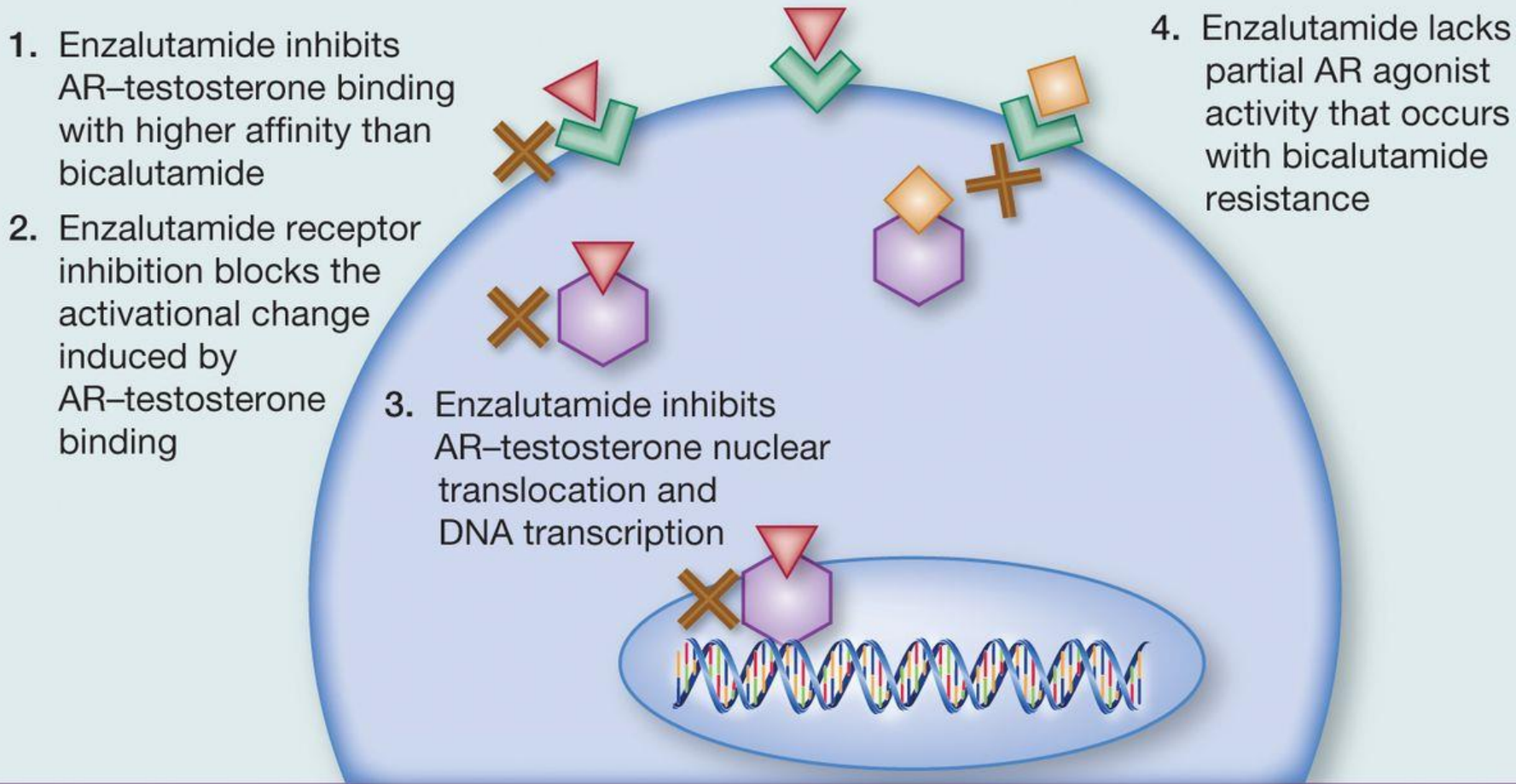
¿Qué tratamiento podemos ofrecer a este paciente?

1. Abiraterona  METÁSTASIS VISCERALES
2. Enzalutamida
3. Docetaxel  ASINTOMÁTICO U OLIGOSINTOMÁTICO
4. Todas son válidas



ENZALUTAMIDE

PREVAIL Beer [846]	2014	enzalutamide	placebo	No previous docetaxel. ECOG 0-1. PSA or radiographic progression. No or mild symptoms. 10% had visceral mets.	<u>OS</u> : 32.4 vs. 30.2 mo ($p < .001$). FU: 22 mo. ($p < 0.001$ HR: 0.71, 95% CI: 0.60-0.84) <u>rPFS</u> : 20.0 mo. vs. 5.4 mo. HR: 0.186 (95% CI: 0.15, 0.23) $p < 0.0001$) <u>Main side effects</u> (G3-4) Hypertension (7%), fatigue (2%) and hot flushes (< 1%)
-----------------------	------	--------------	---------	--	---



© 2012 American Association for Cancer Research



ENZALUTAMIDA

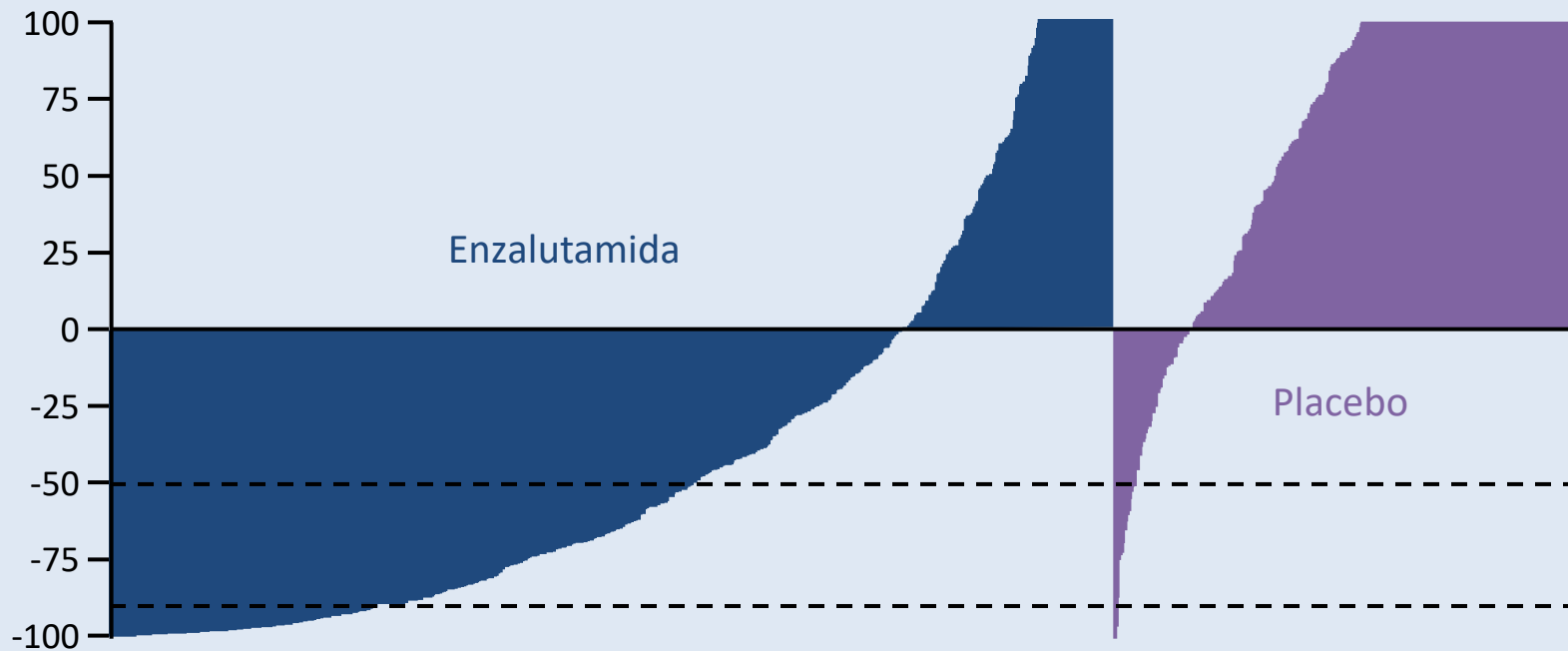
→ AFFIRM (2012):

- 1199 pacientes con mCPRC en segunda línea tras docetaxel. Comparado con placebo
- OS (HR benefit of 0.76 in favour of enzalutamide).
- Mediana de supervivencia con Enzalutamida fue de 18.4 meses frente a 13.6 meses (HR: 0.63, $p < 0.001$)
- Enzalutamida se asoció con una tasa de respuesta de PSA superior en comparación con placebo:
 - Reducción del PSA de $>50\%$: 54 % con enzalutamida frente a 2 % con placebo ($p < 0,001$)
 - Reducción del PSA de $>90\%$: 25 % con enzalutamida frente a 1 % con placebo ($p < 0,001$)



ENZALUTAMIDA

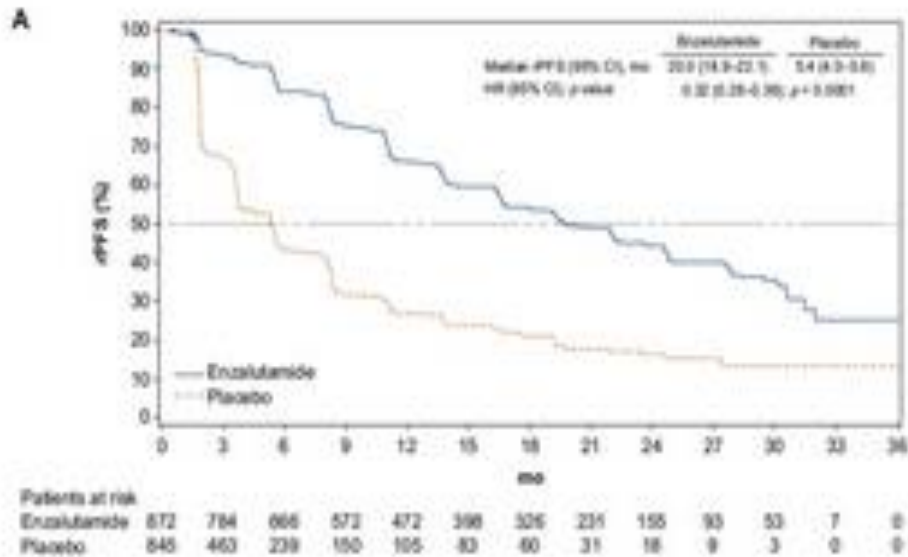
→ AFFIRM (2012):



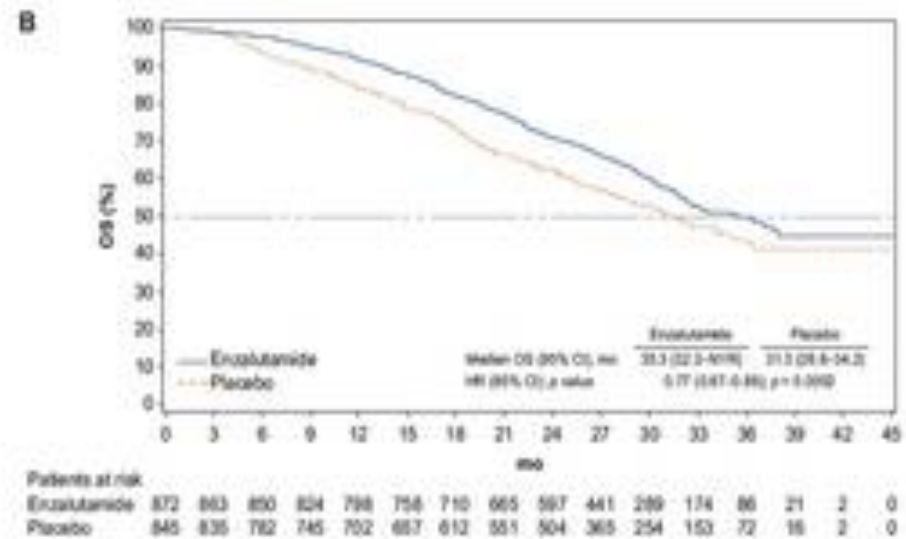


ENZALUTAMIDA

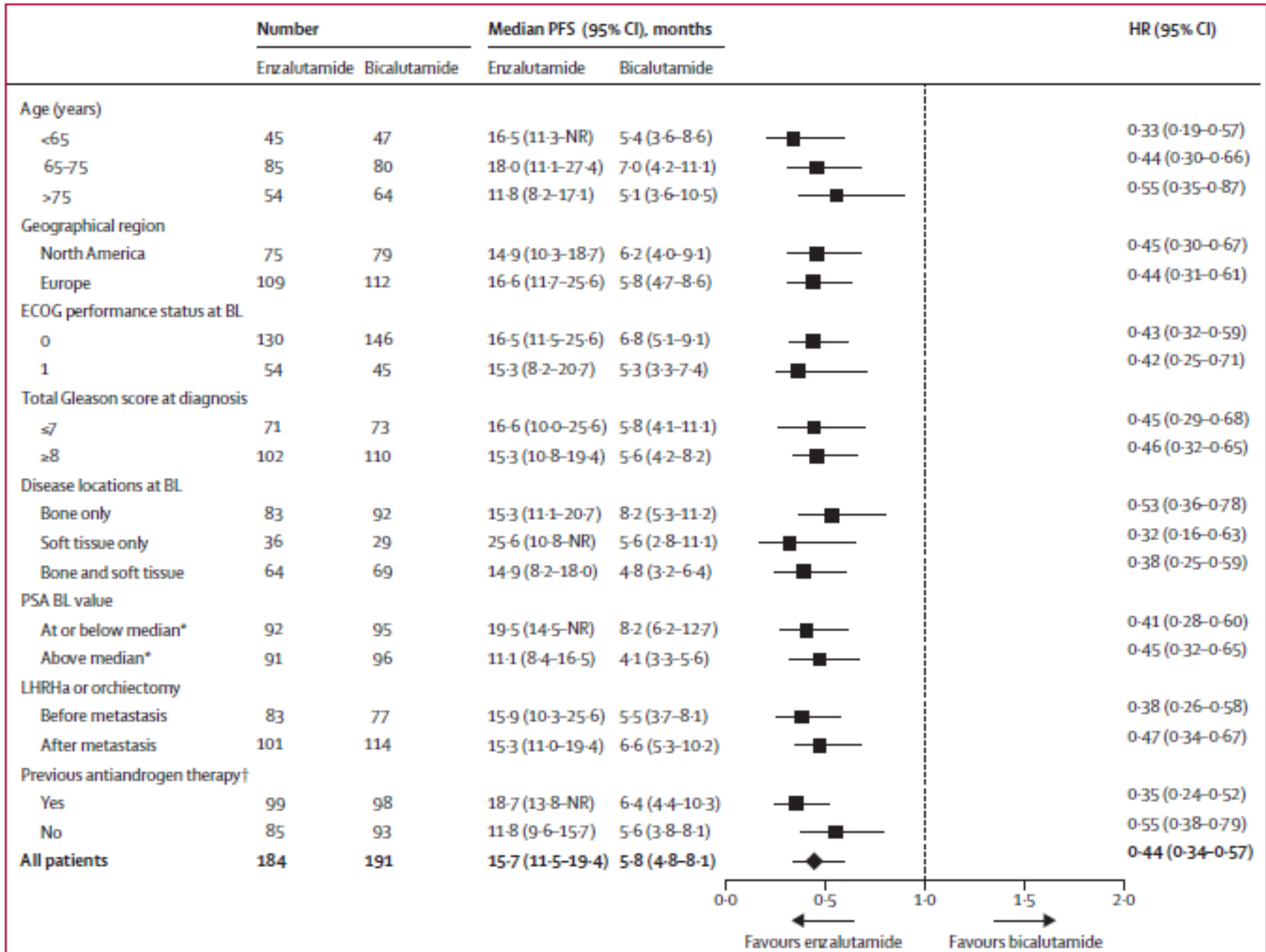
→ PREVAIL (2014): Ensayo fase III, randomizado.

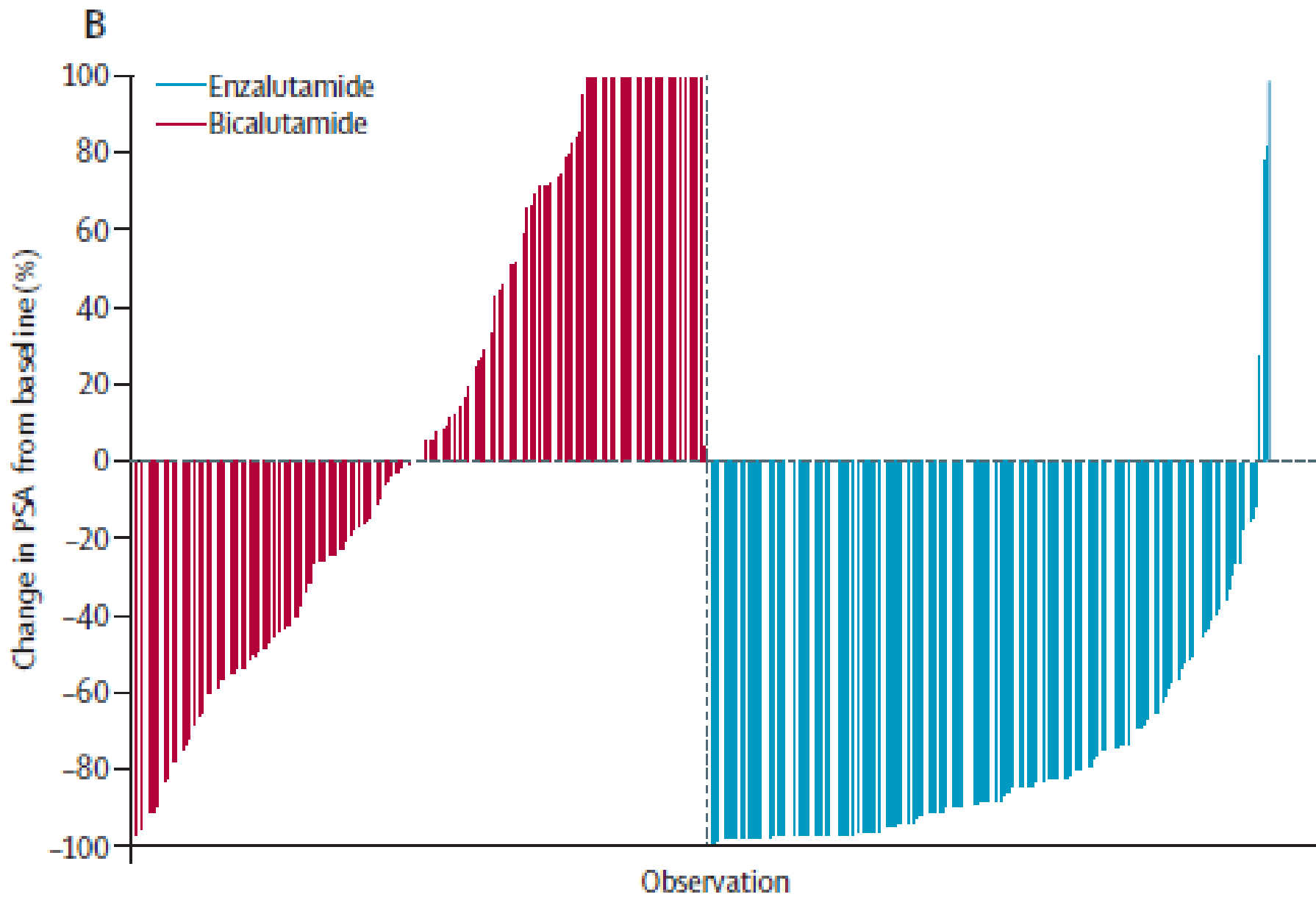


Most common AE: fatigue, back pain, constipation, arthralgia.



Beer et al, Eur urol, 2016







ENZALUTAMIDA

- Evitar uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8.
- No requiere ajuste según función hepática o renal.
- Crisis epilépticas
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

A total of **466 drugs** (2231 brand and generic names) are known to interact with **enzalutamide**.

- **124 major** drug interactions (661 brand and generic names)
- **325 moderate** drug interactions (1515 brand and generic names)
- **17 minor** drug interactions (55 brand and generic names)



**INICIA
ENZALUTAM
IDA**

Junio 2015:
PSA 1.7 ng/ml,
T <1 ng/dl,
ECOG 0

Oct 2015: PSA
1.9 ng/ml, T
<1 ng/dl,
ECOG 0

Enero 2016:
PSA 1.9 ng/ml,
T <1 ng/dl,
ECOG 0
→ ppcc:
lesiones
estables

Marzo 2016:
PSA 3.3 ng/ml,
T <1 ng/dl,
ECOG 0

Junio 2016:
PSA 4.5 ng/ml,
T < 1 ng/dl,
ECOG 0

CASO 2



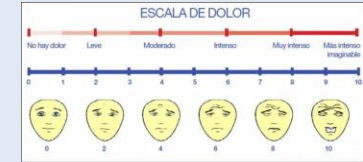
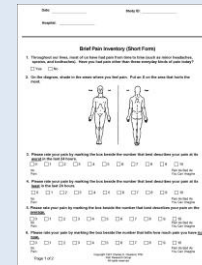
Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Se puede considerar progresión?



- **Criterios de progresión:**

- Aumento del dolor BPI (>3ptos), EVA o escalón en escala analgesia OMS



- Progresión de partes blandas según criterios RECIST

CRITERIOS RECIST 1.1

RESPUESTA	DEFINICIÓN
Lesiones diana	
RC	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto
RP	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal
PE	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida durante el seguimiento (excluido el estudio basal si ésta es la menor) La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm Aparición de una o más lesiones nuevas
EE	No cumplir ninguno de los criterios anteriores
Lesiones no diana	
RC	Desaparición de lesiones no diana y normalización de los marcadores tumorales
PE	Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes
No-RC / No-PE	Perseverancia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento de los marcadores tumorales por encima del límite alto de la normalidad

- Progresión ósea: 2 o más lesiones en GGO





- **Criterios de progresión:**



CASO 2



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

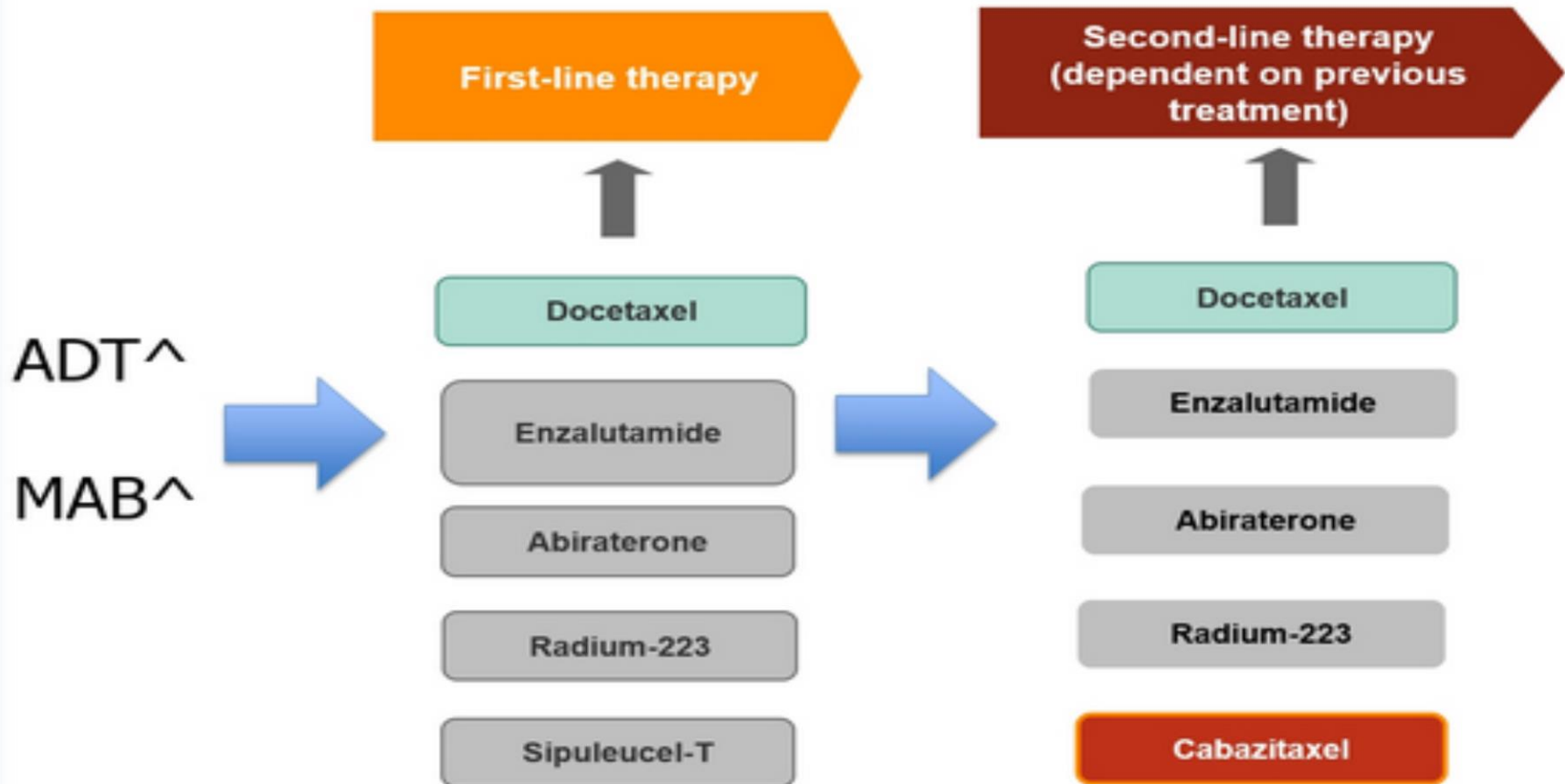
Ante progresión ¿qué hacer?





TRATAMIENTO EN SEGUNDA LÍNEA

Metastatic CRPC: first and second line therapies

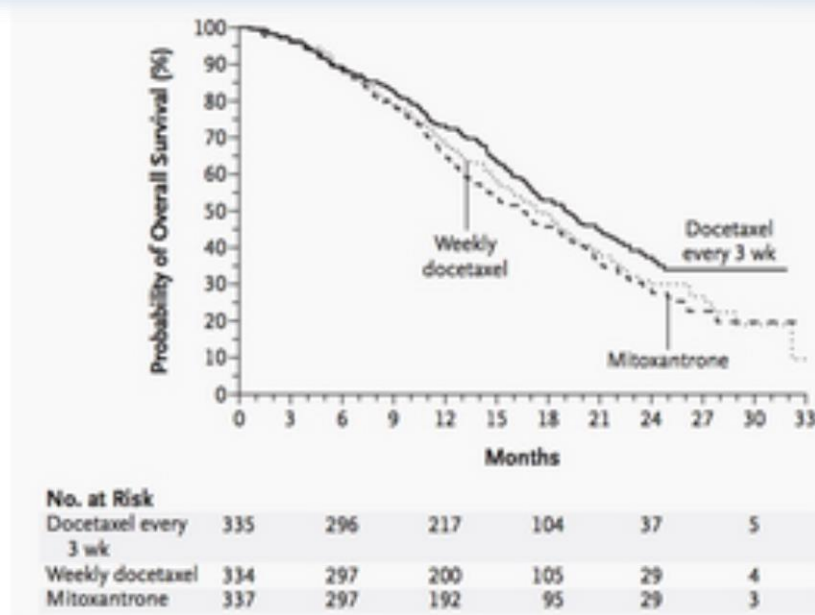




- ✓ En caso de progresión radiológica visceral, progresión radiológica ósea (2 o más focos) o progresión clínica se aconseja un cambio de tratamiento debido a la progresión de la enfermedad.
- ✓ En un paciente con CPRC M1 inicialmente asintomático o mínimamente sintomático y con progresión de la enfermedad 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 pacientes con CPRC M1 sintomáticos con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con docetaxel son adecuados el uso de enzalutamida/abiraterona, radium-223, cabazitaxel y el tratamiento sintomático antiálgico.



DOCETAXEL



Tannock et al. NEJM 2004;351:1502-12

- Inhibe la depolimerización de los microtúbulos.

→ TAX-327:

- Mediana de supervivencia de 18,9 meses frente a 16,4 con mitoxantrone/prednisona ($p=0,009$), reducción significativa del dolor.



DOCETAXEL

- PRIMERA LÍNEA: PACIENTE SINTOMÁTICOS
- SECUNDA LÍNEA: PROGRESIÓN A TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

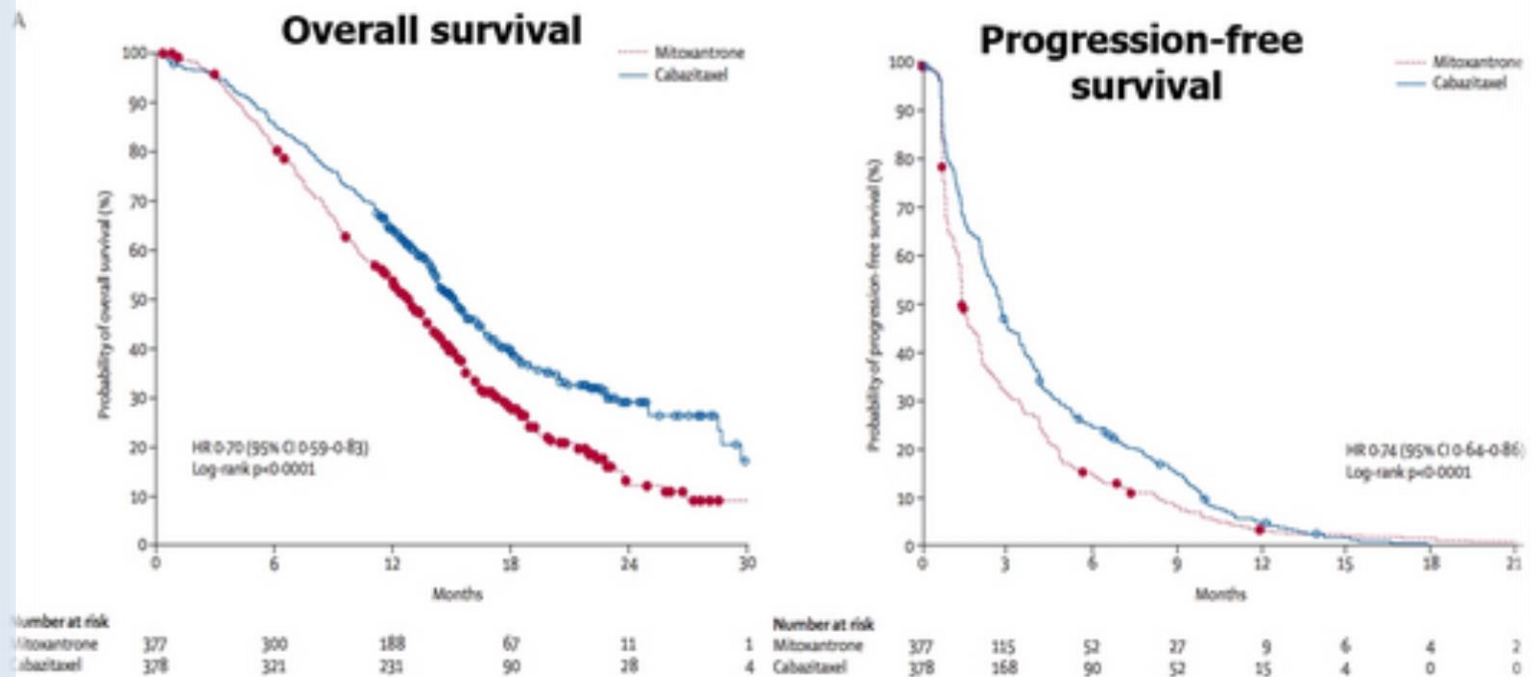
In patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy offer further life prolonging treatment options, which include cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide and radium-223.	1a	A
Base second-line treatment decisions of mCRPC on pre-treatment performance status, comorbidities and extent of disease.		B



CABACITAXEL

Cabazitaxel plus Prednisone: TROPIC

- ✓ Median overall survival of 15.1 mo in the CBZ/P vs. 12.7 mo in the mitoxantrone/prednisone group





RADIO-223

- SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO:
 - EVITARÍA LA RESISTENCIA CRUZADA ENTRE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS FRENTE AL RECEPTOR ANDROGÉNICO¹
 - NO SI METÁSTASIS VISCERALES.

1. Gillessen S *et al.* *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–1604.



SECUENCIACIÓN ABI-ENZA/ENZA-ABI

- No protocolos claramente definidos
- Sólo si respuesta larga a tratamiento de primera línea (resistencia cruzada, AR-V7)
- La secuenciación Abiraterona-Enzalutamida parece tener menos resistencia cruzada