

Enzalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata recurrente

Estela Tébar Garcerán.

Fundación Teófilo Hernando.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de próstata experimentan recurrencia bioquímica (BCR) tras el tratamiento primario definitivo, con un mayor riesgo de metástasis y mortalidad. La enzalutamida, un antagonista del receptor androgénico, puede ser una alternativa a la terapia de privación androgénica convencional para el tratamiento del BCR.

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia urogenital con mayor incidencia entre los varones y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en hombres (1). Para los pacientes que presentan la enfermedad en estadios tempranos y de manera localizada, existen terapias como la prostatectomía radical o la radioterapia externa. No obstante, casi un tercio de los pacientes diagnosticados con CaP experimentan recurrencia bioquímica (BCR) 10 años después del tratamiento inicial definitivo, caracterizada por un aumento del antígeno prostático específico en suero (2,3). El BCR se asocia a un riesgo significativamente mayor de desarrollar metástasis. Entre el 24-34% de los pacientes diagnosticados desarrollan metástasis, siendo la terapia de privación androgénica el tratamiento estándar para el CaP avanzado. Sin embargo, se trata en gran medida de un tratamiento paliativo, ya que es frecuente el CaP metastásico resistente a la castración (4,5).

El CaP resistente a castración se asocia comúnmente con una mayor expresión del gen del receptor androgénico (RA). Este aumento de la expresión del gen es capaz de conferir resistencia frente a la terapia antiandrogénica en modelos de xenoinjerto de ratón. Los antagonistas del RA de primera generación, como la bicalutamida o la flutamida, muestran propiedades agonistas en modelos celulares con una mayor expresión del gen. La enzalutamida es un antagonista de segunda generación del RA que, a diferencia de lo que sucede con los de primera generación, se unen al RA con mayor afinidad relativa e inhiben varios pasos claves para su activación:

la translocación nuclear del RA activado, y por tanto, la unión del RA activado con el ADN que finalmente es quien induce la proliferación celular (6).

En el ensayo EMBARK (NCT02319837) se evaluó la eficacia del bloqueo del RA mediante enzalutamida sin castración médica concomitante en el tratamiento de BCR. En este ensayo de fase III, un total de 1068 pacientes fueron asignados al azar, en una proporción 1:1:1 para recibir: (a) enzalutamida (160mg) al día más leuprolida (22,5mg) cada 12 semanas (grupo de combinación, doble ciego); (b) placebo más leuprolida (22,5mg) cada 12 semanas (leuprolida sola, doble ciego); o (c) enzalutamida (160mg) en monoterapia una vez al día (grupo de monoterapia, abierto). El criterio de valoración principal fue la supervivencia en ausencia de metástasis mediante un seguimiento a los pacientes durante 5 años. Con respecto a la supervivencia en ausencia de metástasis, tanto el grupo de combinación, como enzalutamida sola fueron superiores a la leuprolida sola, proporcionando una perspectiva optimista sobre el uso de enzalutamida en pacientes con BCR. El perfil de seguridad de la enzalutamida coincidió con los efectos secundarios conocidos en pacientes con CaP avanzado, por lo que no se observaron nuevos efectos adversos (7). A pesar de estos resultados, no se evaluaron los niveles postratamiento de hormonas hipofisarias como la hormona luteinizante o la hormona foliculoestimulante, por lo que se desconocen los riesgos potenciales de estos cambios hormonales a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
2. Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J., Walsh, P. C., & Partin, A. W. (2005). Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 294(4), 433–439.
3. Kupelian, P. A., Buchsbaum, J. C., Elshaikh, M., Reddy, C. A., Zippe, C., & Klein, E. A. (2002). Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 95(11), 2302-2307.
4. Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D., & Walsh, P. C. (1999). Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281(17), 1591–1597.
5. Boorjian, S. A., Thompson, R. H., Tollefson, M. K., Rangel, L. J., Bergstralh, E. J., Blute, M. L., & Karnes, R. J. (2011). Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *European urology*, 59(6), 893–899.
6. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N. J., Chen, Y., Watson, P. A., Arora, V., Wongvipat, J., Smith-Jones, P. M., Yoo, D., Kwon, A., Wasielewska, T., Welsbie, D., Chen, C. D., Higano, C. S., Beer, T. M., Hung, D. T., Scher, H. I., Jung, M. E., & Sawyers, C. L. (2009). Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5928), 787–790.
7. Freedland, S. J., de Almeida Luz, M., De Giorgi, U., Gleave, M., Gotto, G. T., Pieczonka, C. M., Haas, G. P., Kim, C. S., Ramirez-Backhaus, M., Rannikko, A., Tarazi, J., Sridharan, S., Sugg, J., Tang, Y., Tutrone, R. F., Jr, Venugopal, B., Villers, A., Woo, H. H., Zohren, F., & Shore, N. D. (2023). Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*, 389(16), 1453–1465.