

# CPHSm de novo de alto volumen: TRIPLETE VS DOBLETE

Diego Jiménez- R5 Oncología médica hospital La Paz

Francisco Luis Mesa- R4 Oncología Radioterápica hospital Ramón y Cajal

Irene de la Parra- R5 Urología hospital Clínico San Carlos

# INTRODUCCIÓN

- El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más frecuente diagnosticado en hombres en España en 2023 (29.002 nuevos casos), seguido de colon y recto, pulmón y vejiga urinaria.
- A nivel mundial, es el segundo cáncer más frecuente en hombres con 1,4 millones de casos en 2020.
- Datos de US revelan un porcentaje de metástasis ganglionares y distantes al diagnóstico del 7% y del 14%, respectivamente (2020).

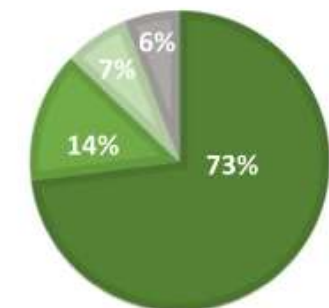
Estimated New Cases in 2023	288,300
% of All New Cancer Cases	14.7%

Estimated Deaths in 2023	34,700
% of All Cancer Deaths	5.7%



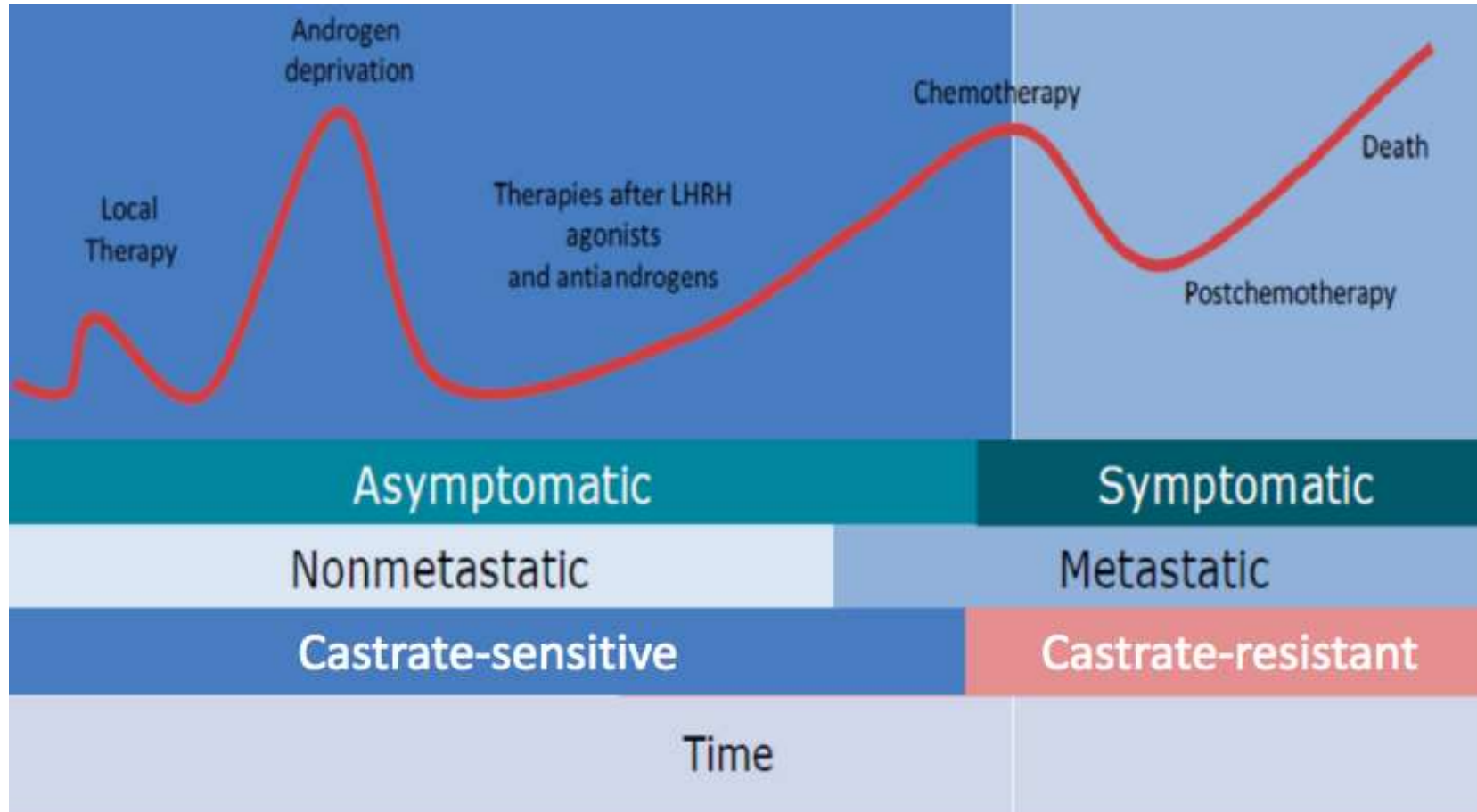
CÁNCER DE PRÓSTATA.  
% CASOS POR ESTADIO

■ LOCALIZADO ■ REGIONAL  
■ METASTASICO ■ DESCONOCIDO



US cancer institute 2023.

# INTRODUCCIÓN: historia natural



# DEFINICIÓN

## M - Distant Metastasis<sup>2</sup>

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

EAU Guidelines

- **CaP hormono-naïve:** Cáncer de próstata metastático que no ha recibido previamente tratamiento con TDA.
- **CaPm hormono-sensible:** Cáncer de próstata metastático sensible a tratamiento con TDA.
- **CaPm de novo (sincrónico):** Cáncer de próstata que es metastático al momento del diagnóstico.
- **CaPm recurrente (metacrónico):** Cáncer de próstata que ha progresado tras un tratamiento con intención curativa.

# FACTORES PRONÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN

1. Según el **momento de aparición de las metástasis**:
  - SINCRÓNICO (de novo)
  - METACRÓNICO (recurrentes). Mejor pronóstico
2. Según **niveles de PSA**
3. Según el **volumen de enfermedad (CHAARTED) y el riesgo (LATITUDE)**

Table 6.4.2: Prognostic factors based on the SWOG 9346 study [1117]

PSA after 7 months after start of ADT	Median survival on ADT monotherapy
< 0.2 ng/mL	75 months
$0.2 \leq 4$ ng/mL	44 months
> 4 ng/mL	13 months

Basándose en una gran cohorte SWOG 9346, el nivel de PSA tras 7 meses de ADT se utilizó para crear 3 grupos pronósticos.

Hussain M et al. J Clin Oncol, 2006. 24: 3984.

# FACTORES PRONÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN

	High	Low
<b>CHAARTED</b> (volume)	≥ 4 Bone metastases including ≥ 1 outside vertebral column or pelvis <b>AND/OR</b> Visceral metastasis*	Not high
<b>LATITUDE</b> (risk)	≥ 2 high-risk features of: <ul style="list-style-type: none"><li>• ≥ 3 Bone metastasis</li><li>• Visceral metastasis</li><li>• ≥ ISUP grade 4</li></ul>	Not high

*\*Lymph nodes are not considered as visceral metastases.*

Esta clasificación será fundamental para evaluar los estudios disponibles y el tratamiento a elegir

# CPHSm DE NOVO Y ALTO VOLUMEN



<sup>†</sup> Francini E, et al. The prostate 2018;78:889-95

- Este subgrupo tiene una mediana de SG de **43,2 meses** con ADT
- La mayoría de los EC en el escenario del hormono-sensible incluyen un gran porcentaje de pacientes metastásicos de alto volumen y sincrónicos, siendo este grupo de pacientes muy importante puesto que son los que suponen un peor pronóstico.

	CHAARTED	STAMPEDE	LATITUDE	STAMPEDE	ARCHES	ENZAMET	TITAN	PEACE-1	ARASENS
	Docetaxel	Docetaxel	Abiraterona	Abiraterona	Enzalutamida	Enzalutamida	Apalutamida	Docetaxel+ abiraterona	Docetaxel + darolutamida
De novo	73 %	96%	100%	93%	74,8%	58%	81%	100%	86,9%
Recaída	27 %	4%	0%	7%	25,2%	42%	17,9%	0%	13,1%

	CHAARTED	STAMPEDE	LATITUDE	STAMPEDE	ARCHES	ENZAMET	TITAN	PEACE-1	ARASENS
	<u>Docetaxel</u>	<u>Docetaxel</u>	<u>Abiraterona</u>	<u>Abiraterona</u>	<u>Enzalutamida</u>	<u>Enzalutamida</u>	<u>Apalutamida</u>	<u>Docetaxel+ abiraterona</u>	Doc+darol
Alto Vol	66,2%	56%	-	52%	61,7%	52%	62,8%	63%	77%
Bajo Vol	33,75%	44%	-	48%	38,3%	48%	37,3%	37%	23%

# TRATAMIENTO

- 1941: Huggins C y Hodges CV describieron los efectos positivos de la castración quirúrgica y química en el CaP metastásico.
- Posteriormente Schelly descubrió los análogos de la LHRH.
- Hasta 2014 la TDA se trataba del tratamiento estándar.



1. Denmeade SR, et al. *Nat Rev Cancer*. 2002 2. Bohl CE, et al. *PNAS*. 2005. 3. Sweeney C, et al. *N Engl J Med*. 2015. 4. James ND, et al. *Lancet*. 2016. 5. Fizazi K, et al. *N Engl J Med*. 2017. 6. James ND, et al. *N Engl J Med*. 2017. 7. Davis ID, et al. *N Engl J Med*. 2019. 8. Armstrong AJ, et al. *J Clin Oncol*. 2019. 9. Chi KN, et al. *N Engl J Med*. 2019. 10. Fizazi K, et al. *Lancet*. 2022. 11. Smith MR, et al. *N Engl J Med*. 2022.



# TRATAMIENTO

- VIGILANCIA
- **TERAPIA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA (TDA) EN MONOTERAPIA (antiguo estándar)**
- **TDA + HORMONA DE NUEVA GENERACIÓN**
- **TDA + HORMONA DE NUEVA GENERACIÓN + QUIMIOTERAPIA**
- TDA + TRATAMIENTO LOCAL
- TERAPIA DIRIGIDA LAS METÁSTASIS



BAJO VOLUMEN  
OLIGOMETÁSTASIS

# TRATAMIENTO: TDA

- Orquiectomía bilateral: 12h
- Estrógenos (dietilbestrol): importantes tasas de comorbilidad (riesgo trombótico)
- Agonistas LH-RH: 2-4 semanas
  - Análogos sintéticos de LHRH con depot a 1, 3, 6 y 12 meses.
  - Fenómeno flare-up: Añadir antiandrógenos
- Antagonistas LH-RH: 3 días
  - Ausencia de flare-up
  - Administración oral
  - Menos efectos secundarios CV
- Antiandrógenos
  - Esteroides
  - No esteroides (bicalutamida)

Recommendations	Strength rating
Do not offer ADT monotherapy to patients whose first presentation is M1 disease if they have no contraindications for combination therapy and have a sufficient life expectancy to benefit from combination therapy and are willing to accept the increased risk of side effects.	<b>STRONG</b>

# EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CPHSm



# LATITUDE

ORIGINAL ARTICLE

Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer

Alto riesgo CPHSm y reciente dx

Criterios: 2/3: GS  $\geq$  8, LOAS GGO  $\geq$  3, lesión visceral medible.

1:1: ADT+ 1000 mg ABI+5 mg/d **prednisona** (597) Vs ADT + placebo (602)

EP primarios: **OS y SLPr**

## Study design of LATITUDE

**Newly diagnosed patients with high-risk mCNPc:** high risk defined as at least 2 of 3 criteria:

- Gleason  $\geq$  8
- $\geq$  3 lesions on bone scan
- Measurable visceral lesion

### Stratification factors

- Visceral disease (yes/no)
- ECOG PS (0, 1 vs 2)

### Exclusion Criteria

- Low risk disease, prior docetaxel or localized treatment (e.g. surgery or XRT)

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E  
D

1:1

ADT  
+ Abiraterone acetate  
1000 mg QD  
+ Prednisone 5 mg QD  
(n = 597)

ADT  
+ placebos  
(n = 602)

### Efficacy end points

#### Co-primary:

- **OS**
- **rPFS**

#### Secondary: time to

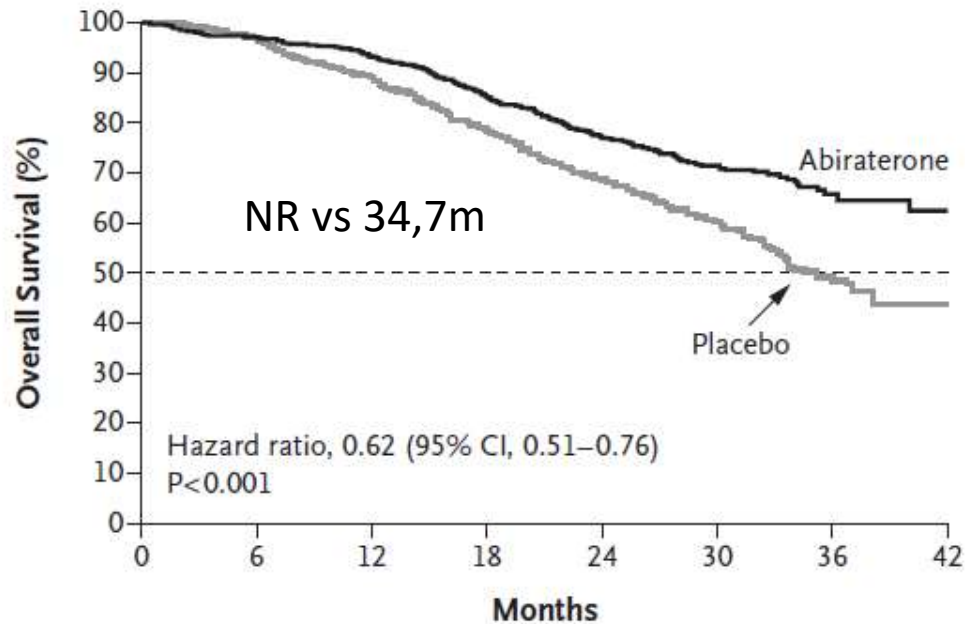
- pain progression
- PSA progression
- next symptomatic skeletal event
- chemotherapy
- subsequent PC therapy

- Conducted at 235 sites in 34 countries in Europe, Asia-Pacific, Latin America, and Canada
- Results of rPFS (coprimary endpoint) published previously <sup>1</sup>

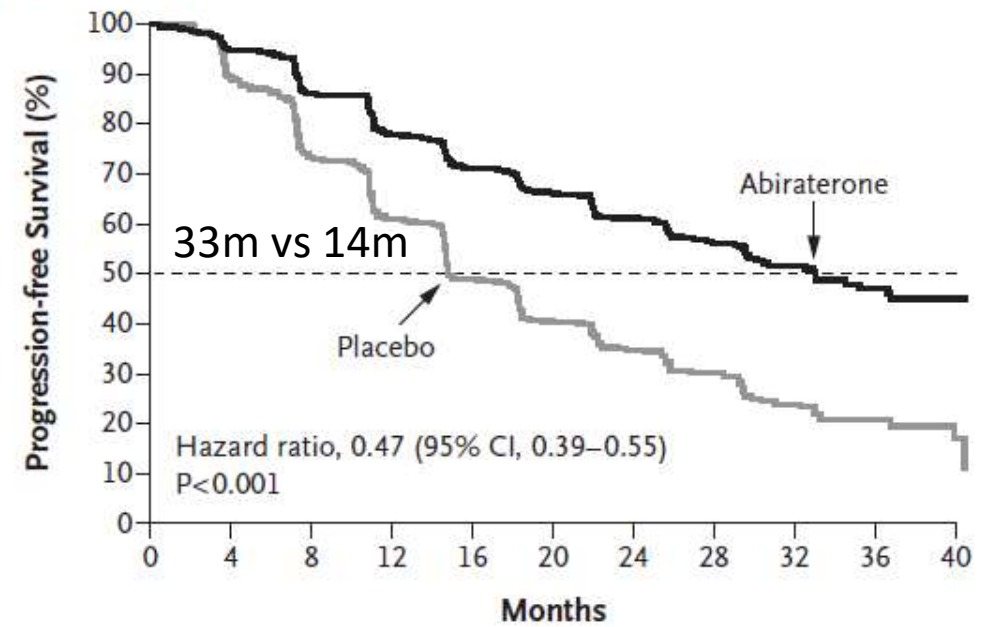
## Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer

Mediana de seguimiento 51.8 meses

A Overall Survival



B Radiographic Progression-free Survival



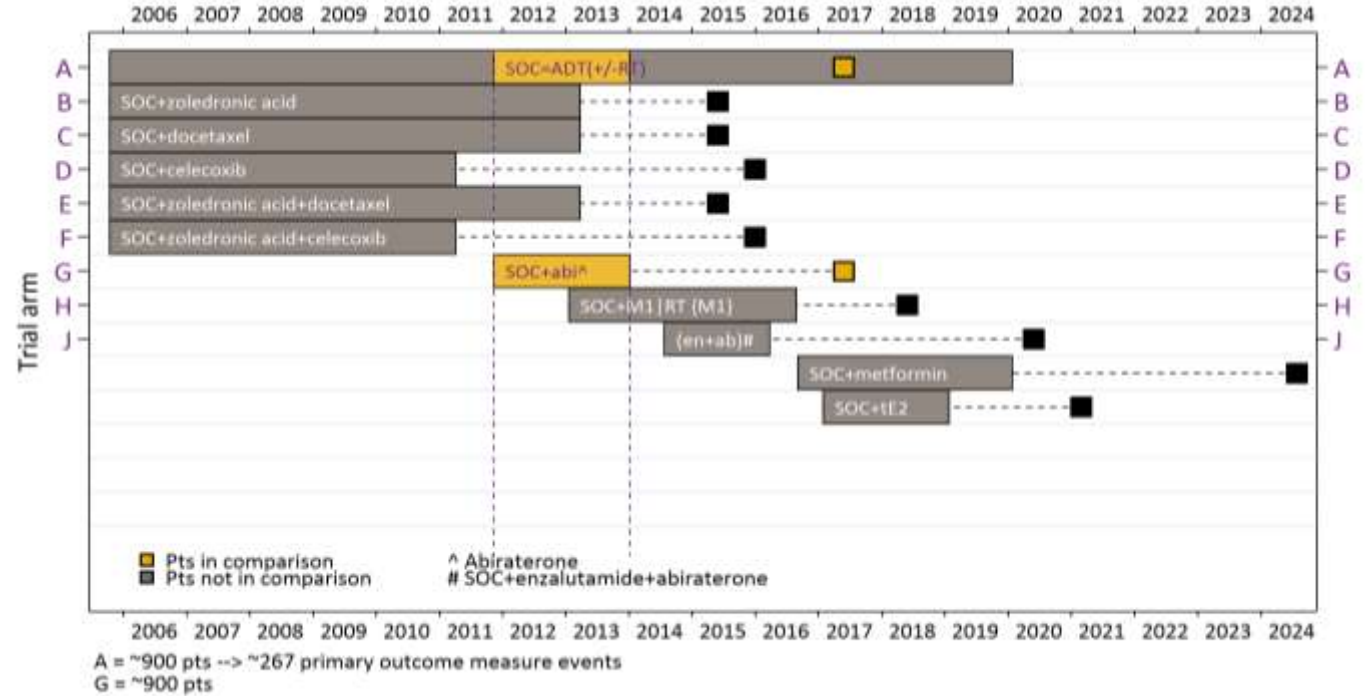
# STAMPEDE

Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial



ORIGINAL ARTICLE

## Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy

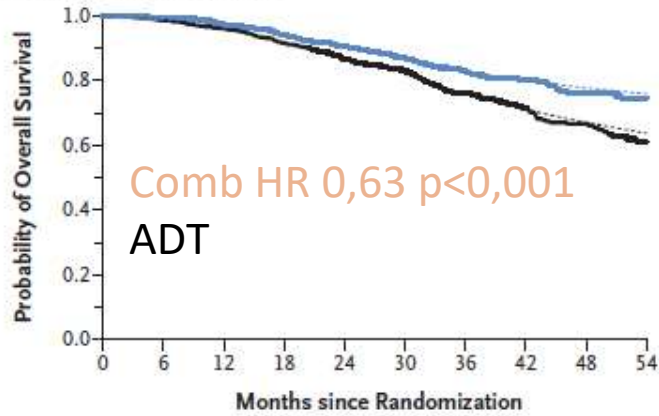


# STAMPEDE G

ORIGINAL ARTICLE

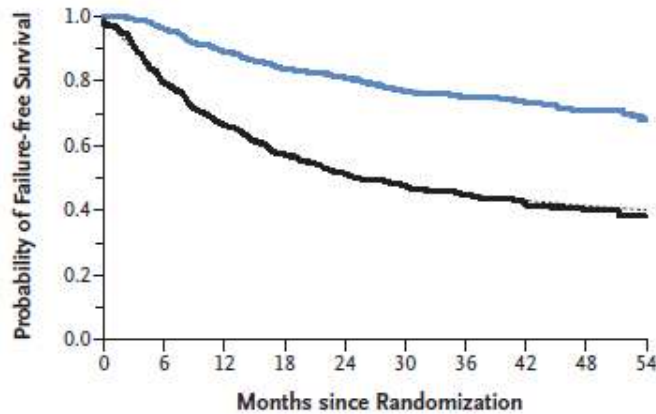
## Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy

A Overall Survival in All Patients



184 muertes Vs 262  
Supervivencia a 3a 83% Vs 76%

B Failure-free Survival in All Patients



A Overall Survival Subgroup

Subgroup	ADT Alone no. of deaths/no. of patients	Combination Therapy no. of deaths/no. of patients	Hazard Ratio with Combination Therapy (95% CI)	P Value for Interaction
Metastatic status				
Nonmetastatic	44/455	34/460	0.75 (0.48–1.18)	0.37
Metastatic	218/502	150/500	0.61 (0.49–0.75)	
Nodal status				0.80
Negative	83/438	61/434	0.69 (0.49–0.96)	
Positive	164/483	113/484	0.61 (0.48–0.77)	
Indeterminate	15/36	10/42	0.68 (0.29–1.57)	
Gleason score				0.57
≤7	40/223	33/221	0.76 (0.48–1.23)	
8–10	216/721	144/715	0.59 (0.48–0.73)	
Unknown	6/13	7/24	0.47 (0.11–1.91)	
Age at randomization				0.003
<70 yr	180/596	110/603	0.51 (0.40–0.65)	
≥70 yr	82/361	74/357	0.94 (0.69–1.29)	
WHO performance status				0.11
0	182/744	137/745	0.69 (0.56–0.87)	
1 or 2	80/213	47/215	0.50 (0.35–0.72)	
NSAID or aspirin use				0.35
No	191/718	132/714	0.59 (0.47–0.74)	
Yes	71/239	52/246	0.71 (0.50–1.02)	
Radiotherapy planned				0.89
No	226/561	160/564	0.63 (0.51–0.77)	
Yes	36/396	24/396	0.64 (0.38–1.08)	
Recurrent disease				0.19
No	254/919	171/900	0.61 (0.50–0.74)	
Yes	8/38	13/60	0.94 (0.35–2.52)	
Time period				0.62
ABCEG	122/328	95/330	0.69 (0.53–0.90)	
ABCEGH	17/49	10/47	0.60 (0.27–1.33)	
AGH	123/580	79/583	0.59 (0.44–0.78)	
Overall			0.63 (0.52–0.76)	

Combination Therapy Better    ADT Alone Better

# ARCHES: Enzalutamida + ADT vs Placebo + ADT

Ensayo clínico fase III, internacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo

**ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer**

Andrew J. Armstrong, MD, ScM<sup>1</sup>; Russell Z. Szmulewitz, MD<sup>2</sup>; Daniel P. Petrylak, MD<sup>3</sup>; Jeffrey Holzbeierlein, MD<sup>4</sup>; Amauld Villers, MD<sup>5</sup>; Arun Azad, MBBS, PhD<sup>6</sup>; Antonio Alcaraz, MD, PhD<sup>7</sup>; Boris Alekseev, MD<sup>8</sup>; Taro Iguchi, MD, PhD<sup>9</sup>; Neal D. Shore, MD<sup>10</sup>; Brad Rosbrook, MS<sup>11</sup>; Jennifer Sugg, MS<sup>12</sup>; Benoit Baron, MS<sup>13</sup>; Lucy Chen, MD<sup>14</sup>; and Arnulf Stenzl, MD<sup>15</sup>

1150 hombres con CPHSm

Principales criterios de elegibilidad

- CPHSm (confirmado mediante gammagrafía ósea, TAC o RM), adenocarcinoma confirmado histológicamente
- EF ECOG de 0 o 1
- Duración de TDA previa  $\leq 3$  meses, excepto en caso de tratamiento previo con docetaxel ( $\leq 6$  meses)
- TDA previa durante  $< 39$  y  $\geq 9$  meses antes de la aleatorización como terapia neoadyuvante/adyuvante

Factores de estratificación

- Volumen de la enfermedad (bajo o alto<sup>\*\*</sup>)
- Tratamiento previo con docetaxel para el CPHSm (ninguno, 1-5 o 6 ciclos)

<sup>\*\*</sup>CHAARTED

Enzalutamide 160 mg/day + ADT  
(n = 574)

Placebo + ADT  
(n = 576)

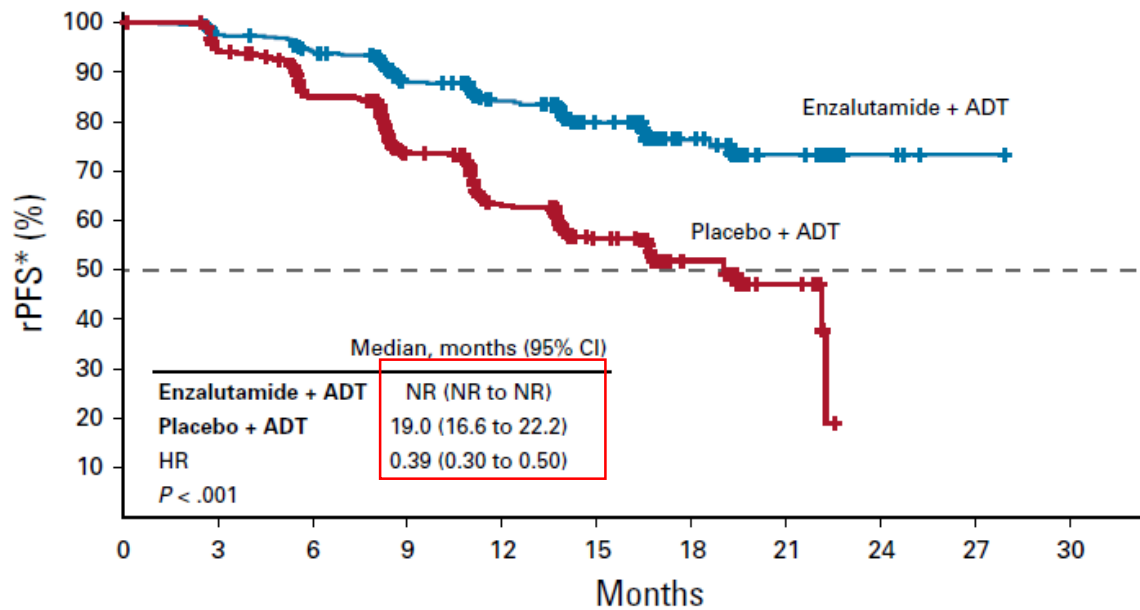
Variable principal: SLPr

Variáveis secundarias:

- Tiempo hasta la progresión del PSA
- Tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica (incluyendo terapias citotóxicas y hormonales)
- Tasas de PSA indetectable
- Tasa de respuesta objetiva
- Tiempo hasta el deterioro en los síntomas urinarios
- Supervivencia global



# ARCHES



## B

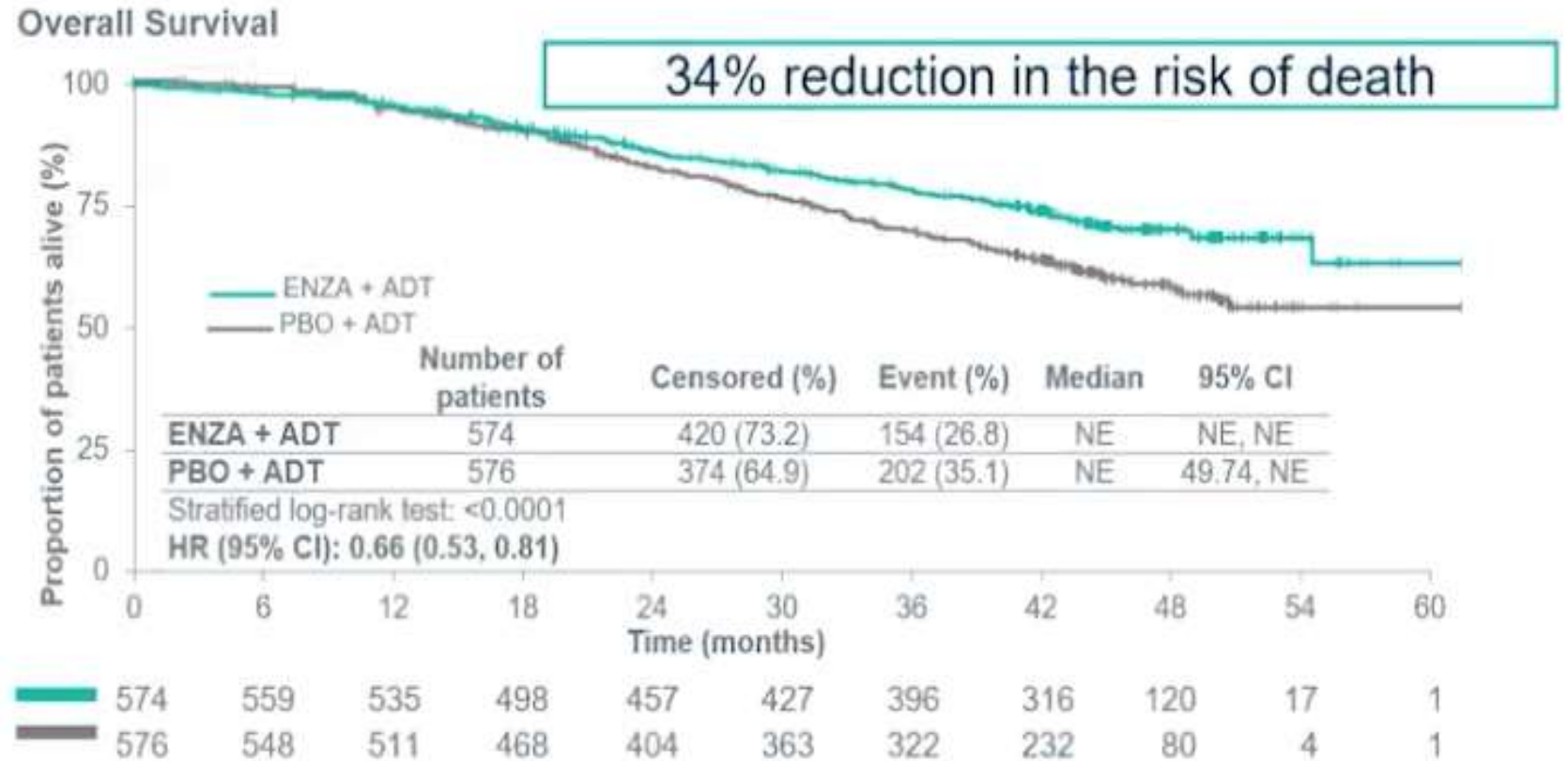
Subgroup	Enzalutamide + ADT No. of patients (E)	Placebo + ADT No. of patients (E)	HR (95% CI) <sup>†</sup>
All patients	574 (91)	576 (201)	0.39 (0.30 to 0.50)
Age < 65 years	148 (21)	152 (58)	0.29 (0.17 to 0.47)
Age ≥ 65 years	426 (70)	424 (143)	0.44 (0.33 to 0.58)
Geographic region – Europe	341 (55)	344 (122)	0.42 (0.31 to 0.58)
Geographic region – North America	86 (14)	77 (29)	0.30 (0.16 to 0.57)
Geographic region – rest of the world	147 (22)	155 (50)	0.40 (0.24 to 0.66)
ECOG status 0 at baseline	448 (67)	443 (146)	0.38 (0.29 to 0.51)
ECOG status 1 at baseline	125 (24)	133 (55)	0.43 (0.27 to 0.70)
Gleason score at initial diagnosis < 8	171 (21)	187 (47)	0.42 (0.25 to 0.70)
Gleason score at initial diagnosis > 8	396 (65)	373 (151)	0.36 (0.27 to 0.49)
Disease localization at baseline – bone only	268 (35)	245 (82)	0.33 (0.22 to 0.49)
Disease localization at baseline – soft tissue only	51 (5)	45 (12)	0.42 (0.15 to 1.20)
Disease localization at baseline – bone and soft tissue	217 (50)	241 (104)	0.42 (0.30 to 0.60)
Baseline PSA value at or below overall median	293 (41)	305 (96)	0.38 (0.26 to 0.54)
Baseline PSA value above overall median	279 (50)	269 (104)	0.41 (0.30 to 0.58)
Low volume of disease	220 (14)	203 (47)	0.25 (0.14 to 0.46)
High volume of disease	354 (77)	373 (154)	0.43 (0.33 to 0.57)
No prior docetaxel therapy	471 (70)	474 (166)	0.37 (0.28 to 0.49)
Prior docetaxel therapy	103 (21)	102 (35)	0.52 (0.30 to 0.89)
Previous use of ADT or orchiectomy	535 (88)	515 (179)	0.41 (0.32 to 0.53)
No previous use of ADT or orchiectomy	39 (3)	61 (22)	0.19 (0.06 to 0.62)

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0

Favors Enzalutamide + ADT | Favors Placebo + ADT

# ARCHES: Resultados

- Enzalutamida + ADT vs placebo reduce el riesgo de muerte en un 34%
- Mejora la SLPr en todos los subgrupos.



Mediana de seguimiento: 44.6 meses  
Crossover: 31.3%

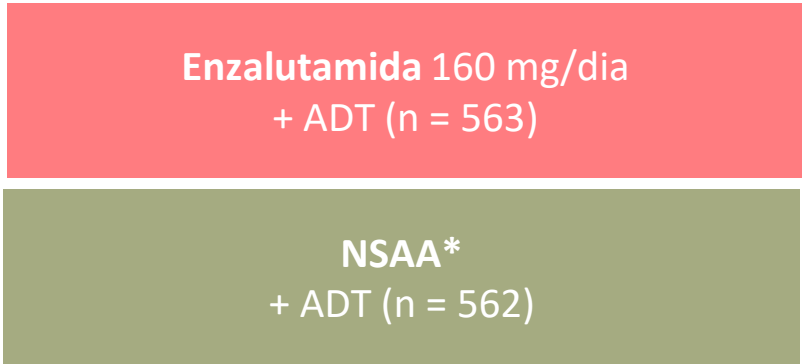
# ENZAMET: ADT+Enzalutamida Vs ADT+NSAA

ORIGINAL ARTICLE

Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer

- Ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicentrico
- VP: SG
- VS: PSA, SLP

CPHSm  
ADT 12 semanas antes  
ECOG PS 0-2;  
(N = 1125)



**Evaluado cada 12 semanas**

**Evaluado cada 12 semanas**

Tiempo hasta progresión y SG

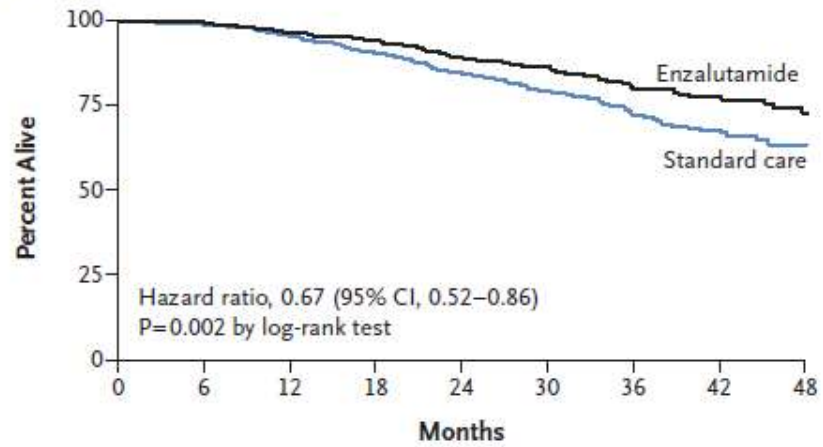
Factores de estratificación

- Volumen de la enfermedad (bajo o alto<sup>\*\*</sup>)
- Tratamiento previo con docetaxel para el CPHSm
- ECOG

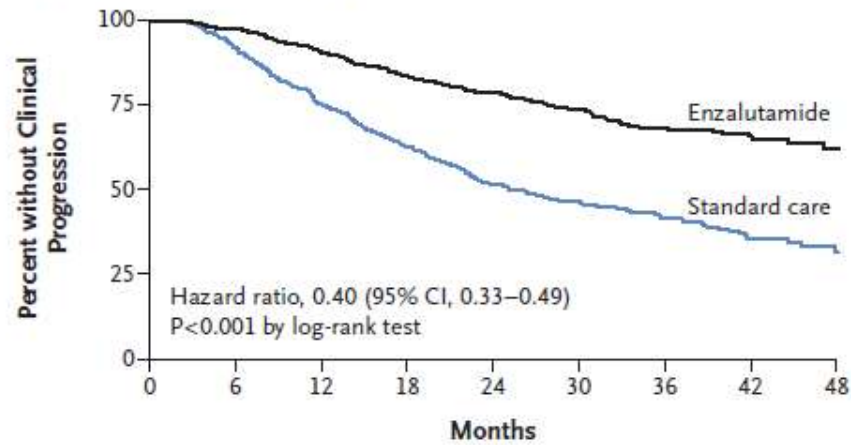
\*Bicalutamida, nilutamida, or flutamida

# ENZAMET: ADT + Enzalutamida Vs ADT

## A Overall Survival



## C Clinical Progression-free Survival



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Enzalutamide	563	547	507	468	424	284	156	84	36
Standard care	562	512	418	346	272	182	96	50	17

Subgroup	Enzalutamide no. of events/total no.	Standard Care no. of events/total no.	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction	Adjusted P Value
All patients	167/563	320/562	0.40 (0.33-0.49)		
Volume of disease				0.07	0.23
Low	46/272	118/265	0.30 (0.22-0.43)		
High	121/291	202/297	0.45 (0.36-0.57)		
Early docetaxel planned				0.05	0.23
Yes	91/254	146/249	0.48 (0.37-0.62)		
No	76/309	174/313	0.34 (0.26-0.44)		
ACE-27 score				0.88	0.88
2 or 3	44/141	88/143	0.40 (0.28-0.57)		
0 or 1	123/422	232/419	0.41 (0.33-0.51)		
Antiresorptive therapy				0.19	0.31
Yes	22/55	35/58	0.57 (0.34-0.98)		
No	145/508	285/504	0.39 (0.32-0.47)		
Region				0.18	0.31
Ireland and United Kingdom	36/102	48/93	0.59 (0.38-0.91)		
North America	33/117	75/129	0.36 (0.24-0.55)		
Australia and New Zealand	98/344	197/340	0.37 (0.29-0.48)		
Gleason score				0.36	0.51
≤7	24/152	67/163	0.33 (0.21-0.53)		
8 to 10	110/335	190/321	0.42 (0.33-0.53)		
ECOG performance status				0.56	0.71
1 or 2	64/158	106/157	0.44 (0.32-0.60)		
0	103/405	214/405	0.38 (0.30-0.48)		
Age				0.06	0.23
≥70 yr	71/257	159/257	0.33 (0.25-0.44)		
<70 yr	96/306	161/305	0.47 (0.37-0.61)		
Visceral metastases				0.13	0.31
Yes	26/62	41/67	0.58 (0.35-0.95)		
No	141/501	279/495	0.38 (0.31-0.47)		
Previous local treatment					
Yes	64/238	120/235			
No	103/325	200/327			

Mediana de seguimiento:  
34 meses

El tratamiento con enzalutamida + TDA vs NSAA + TDA redujo el riesgo de muerte, con independencia del volumen\* de enfermedad<sup>1,3</sup>:

- *Alto volumen*, HR = 0,65 (0,42-0,99)
- *Bajo volumen*, HR = 0,38 (0,21-0,69)

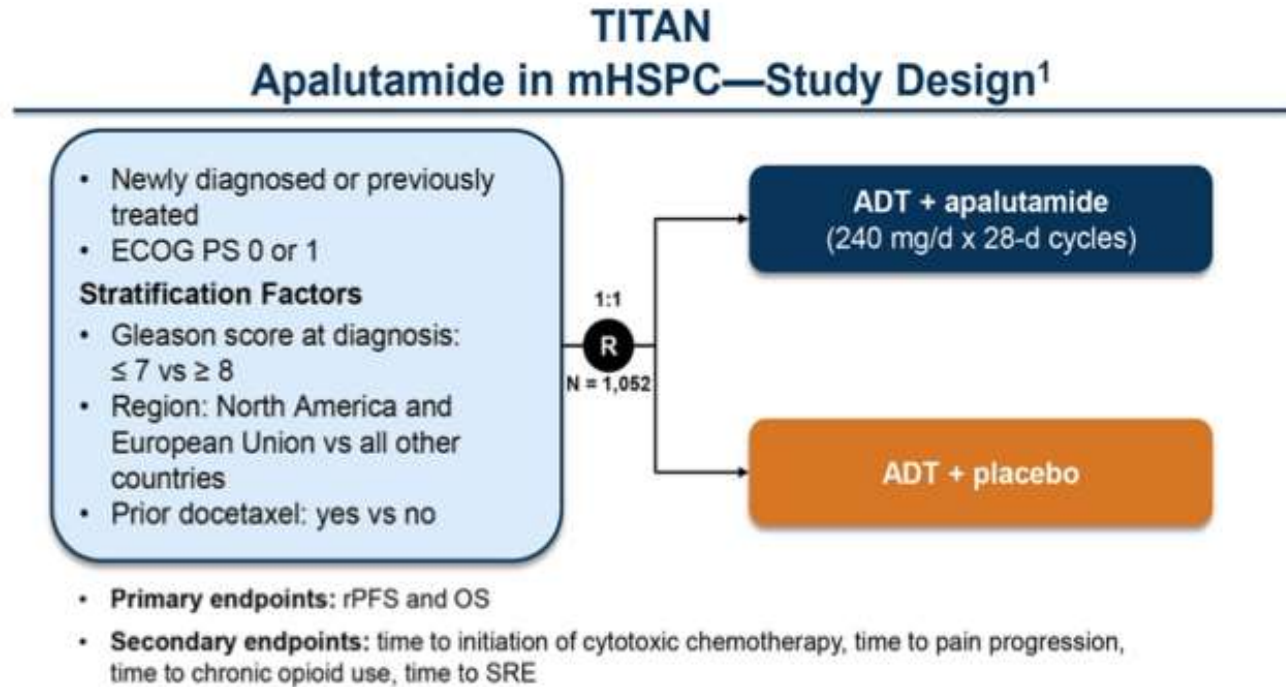
# TITAN: ADT + APALUTAMIDA vs ADT + PLCB

Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer

Ensayo clínico internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

VP: SG , SLPr

VS: tiempo hasta la progresion del dolor, tiempo hasta el uso crónico de opioides, tiempo hasta inicio de QT.



Chi KN et al. *N Engl J Med.* 2019; 381:13-24

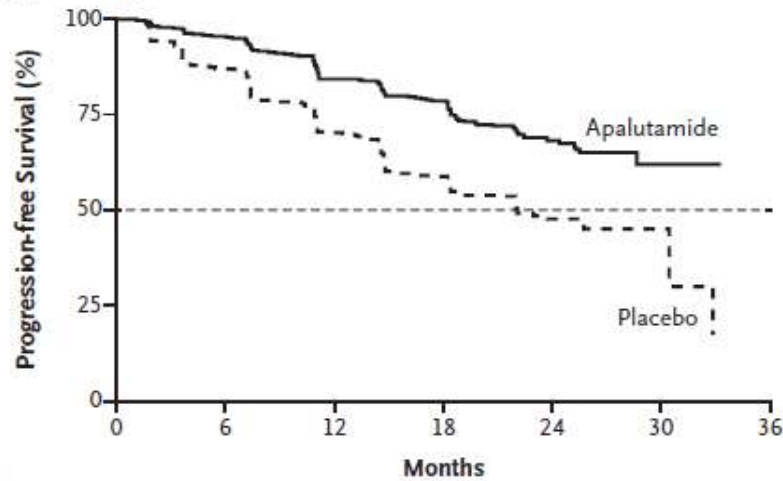
# TITAN

## SLPr

Mediana de seguimiento: 44 meses

## OS

A Radiographic Progression-free Survival

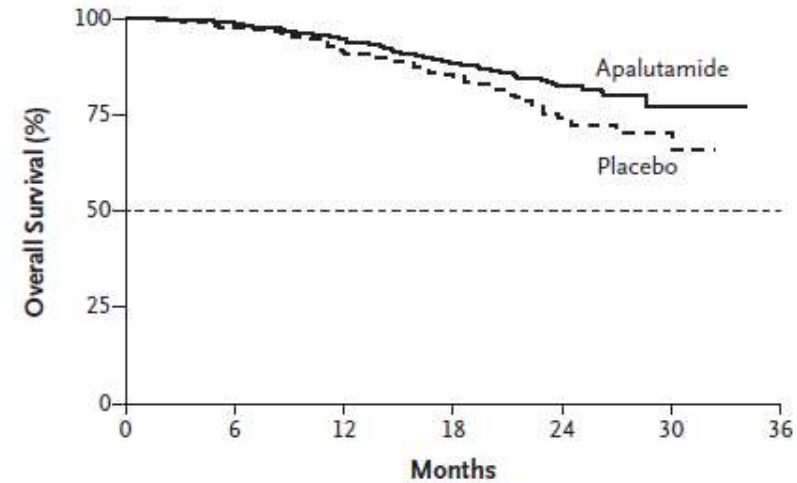


No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36
Apalutamide	525	469	389	315	89	2	0	0
Placebo	527	437	325	229	57	3	0	0

	No. of Patients	Median Radiographic Progression-free Survival (95% CI) mo	Patients with Radiographic Progression-free Survival at 24 Mo (95% CI) %
Apalutamide	525	NE	68.2 (62.9–72.9)
Placebo	527	22.1 (18.5–32.9)	47.5 (42.1–52.8)

Hazard ratio for radiographic progression or death, 0.48 (95% CI, 0.39–0.60)  
P<0.001

A Overall Survival



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36
Apalutamide	525	513	490	410	165	14	0	0
Placebo	527	509	473	387	142	16	0	0

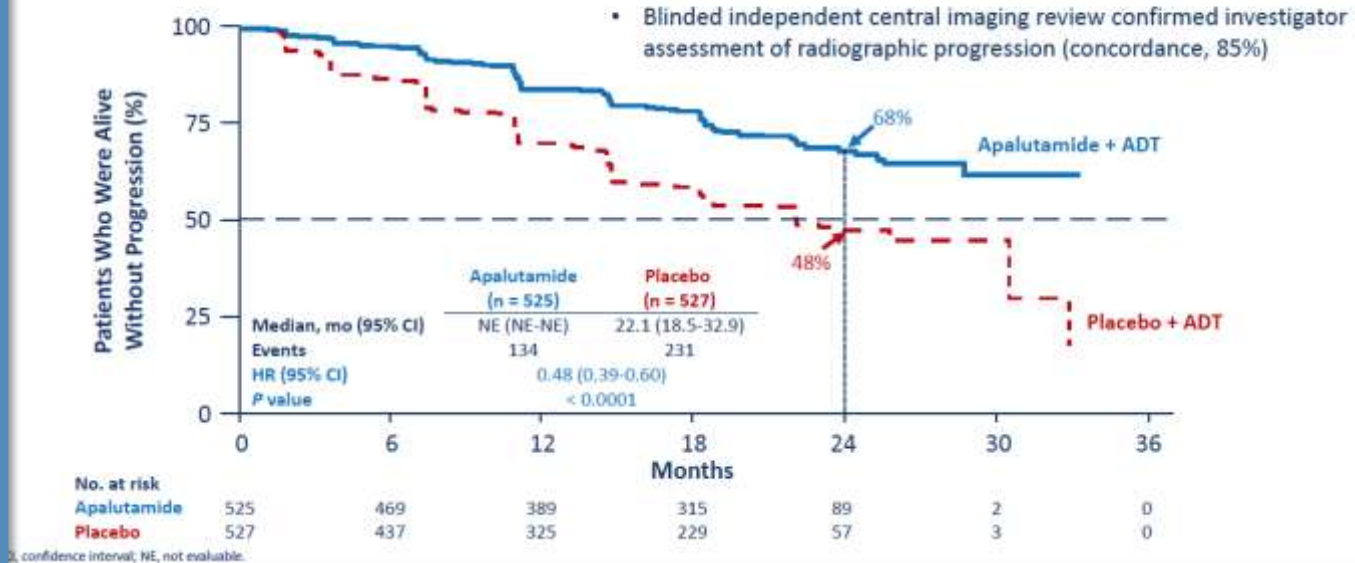
	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	Patients with Overall Survival at 24 Mo (95% CI) %
Apalutamide	525	NE	82.4 (78.4–85.8)
Placebo	527	NE	73.5 (68.7–77.8)

Hazard ratio for death, 0.67 (95% CI, 0.51–0.89)  
P=0.005

# TITAN

40% Crossover

## TITAN rPFS: Apalutamide Significantly Reduced Risk of Radiographic Progression or Death by 52%



- Beneficio en **SLPr** :
  - Alto volumen
  - Bajo volumen
- Beneficio en **OS**:
  - Alto volumen
  - Bajo volumen

→ Reduce riesgo de progresión radiológica y muerte en un 52%.

# ¿Cómo elegir tratamiento?

Benefit in trial endpoints	Overall Survival and Cancer-Specific Survival
	Time to Castration-Resistance, PSA Progression-Free Survival (PSA-PFS), Radiographic Progression-Free Survival (rPFS) and Progression-Free Survival (PFS)
Disease characteristics	Quality of Life (QoL)
	Disease volume and risk
	Gleason score
	Presence of visceral metastasis
	Localization of bone metastasis (appendicular or axial skeleton)
Patient characteristics	Timing of metastatic disease (de novo or recurrence)
	Oligometastatic disease
	Age
	Performance status
	Concurrent comorbidities
Specific alterations	Preference for oral or IV agent
	Pain score
	Alterations in DNA repair pathway (BRCA1/2, PALB2, ATM loss, CDK12 loss)
	RB1 loss
	AR aberrations (AR gain, AR-V7 expression)
	PTEN loss
	SPOP mutations
Mismatch repair defects (MMR)	
Laboratory values	Phosphatase alkaline (ALP)
	Lactate dehydrogenase (LDH)
	CTC count
Drug characteristics	PSA kinetics
	Specific side effects
	Duration of treatment
	Mechanism of action
	Costs
	Route of administration

Docetaxel: Fiebre y neutropenia (5-10%), fatiga (50%), debilidad (25%). Neuropatía.

Abiraterona + Prednisona: Hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, edemas.

Hepatotoxicidad

Enzalutamida: Hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, convulsiones

Caídas y deterioro cognitivo

Apalutamida: Rash, prurito.

Hipotiroidismo, fracturas, convulsiones, Hipertensión

\*Interacciona con : Anticoagulantes y antiagregantes.



# Perfil de pacientes CPHSm incluidos

Características del estudio		Enzalutamida		Apalutamida	Abiraterona		Docetaxel		
		ENZAMET	ARCHES <sup>1</sup>	TITAN	LATITUDE	STAMPEDE <sup>2</sup> (arm G)	GETUG-AFU 15	CHAARTED	STAMPEDE (arm C)
Diseño del estudio	Criterios de inclusión	CPHSm	CPHSm	CPHSm	De-novo alto riesgo CPHSm	Alto riesgo, localmente avanzado o CPHSm	CPHSm	CPHSm	Alto riesgo, localmente avanzado o CPHSm
	Brazos del estudio	TDA + enzalutamida (+/- DOCE) vs. TDA + NSAA (+/- DOCE)	TDA + enzalutamida vs. TDA	TDA + apalutamida vs. TDA	TDA + prednisona + abiraterona vs. TDA	TDA+ prednisona + abiraterona vs. TDA	TDA+ docetaxel vs. TDA	TDA+ docetaxel vs. TDA	TDA+ docetaxel vs. TDA
	Criterio de valoración principal	SG	rSLP	SG y rSLP	SG	SG	SG	SG	SG
Eficacia	SG	✓ HR: 0.67 (0.52 – 0.86; p=0.002)	OS no criterio de valoración principal	✓ HR: 0.67 (0.51 – 0.89; p=0.005)	✓ HR: 0.66 (0.56 – 0.78; p<0.0001)	✓ HR <sup>3</sup> : 0.61 (0.49 – 0.75)	HR: 0.88 (0.68 – 1.14; p= 0.3)	✓ HR: 0.72 (0.59 – 0.89; p=0.0018)	✓ HR: 0.81 (0.69 – 0.95; p=0.009)

## Diferencias claves en características en la población del ensayo



## CRITERIOS DE ALTO RIESGO/VOLUMEN TUMORAL

### ALTO VOLUMEN

≥ 4 metástasis óseas (≥ 1 fuera de la columna vertebral y pelvis)

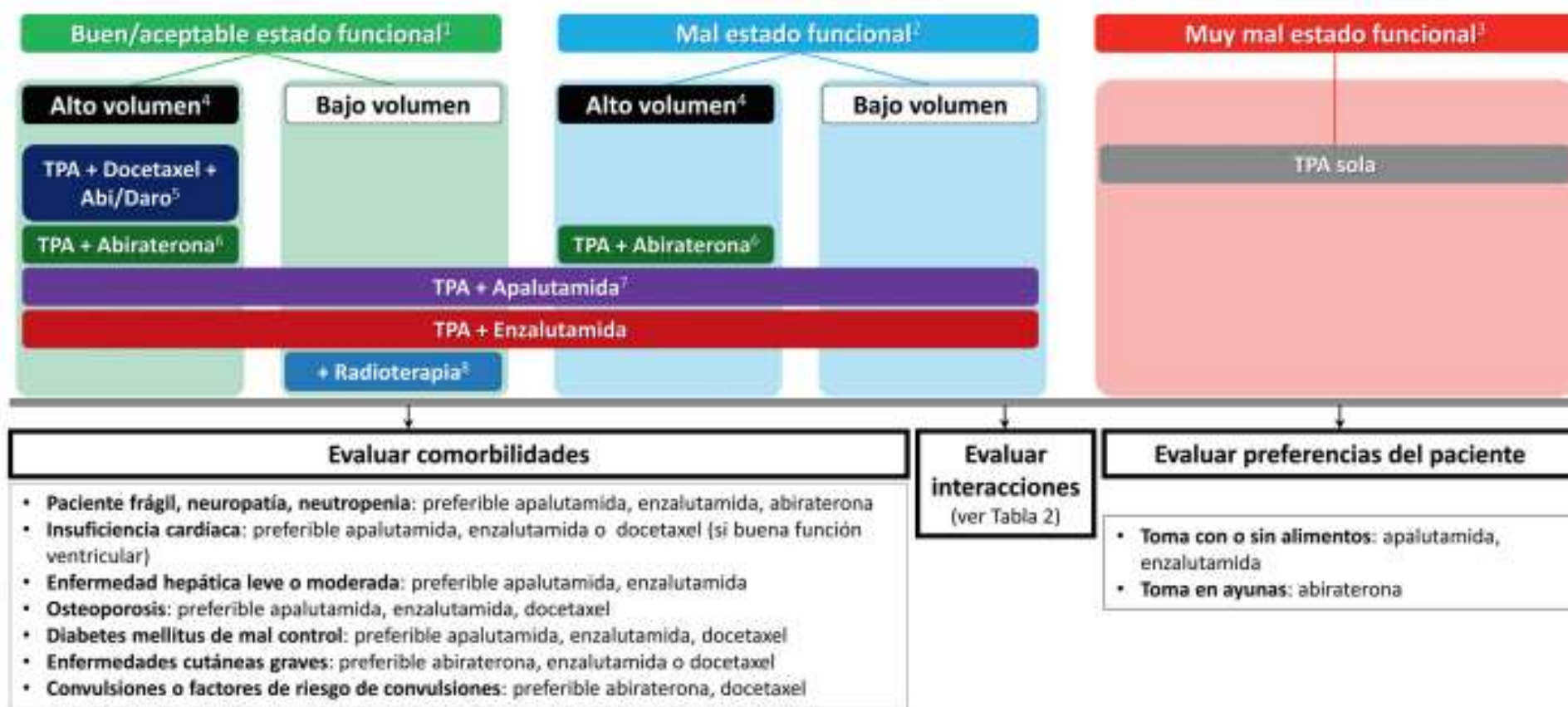
O

Metástasis visceral

### ALTO RIESGO

Al menos 2 criterios:

- Gleason ≥ 8
- ≥ 3 metástasis óseas
- Metástasis visceral

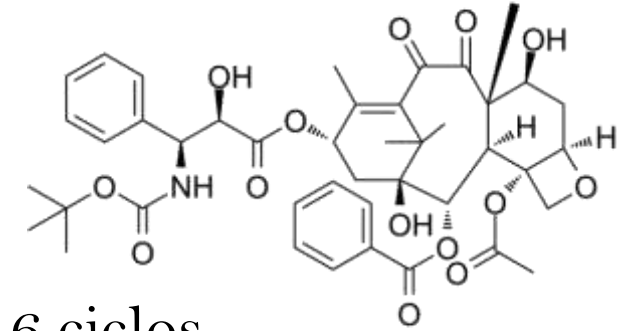


**Figura 1** Algoritmo con recomendaciones para el tratamiento a añadir a la TPA en el CPHSm.

CPHSm: Cáncer de próstata hormono-sensible metastásico; TPA: terapia de privación androgénica; Abi: Abiraterona; Daro: Darolutamida.

# DOCETAXEL

- Fármaco de la familia de los taxanos (también paclitaxel y cabazitaxel)
- Actúa inhibiendo la función de los microtúbulos
- Posología: intravenoso cada 3 semanas; en CPHS, 75 mg/m<sup>2</sup> x 6 ciclos
- Principales toxicidades:
  - **Astenia**
  - Hematológicas: anemia, trombopenia, **neutropenia**
  - Digestivas: náuseas/vómitos, **diarrea**
  - Otras: alopecia, mucositis, reacciones alérgicas, neuropatía.

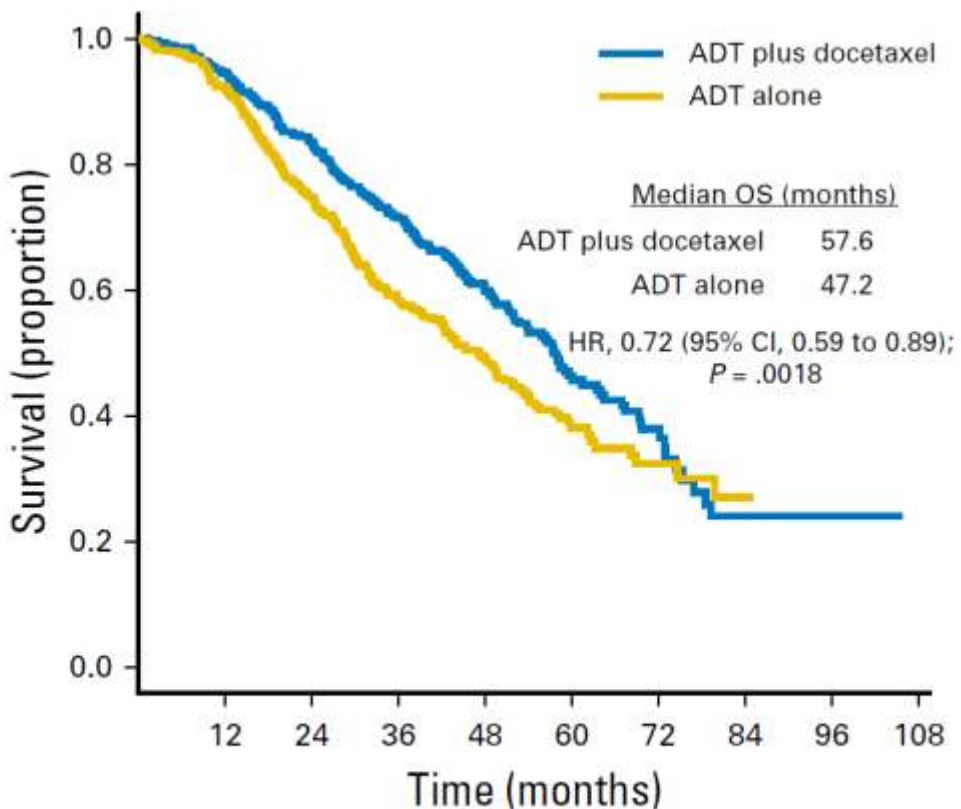


*Docetaxel (CHAARTED)*

	Grade ≥ 3
Fatigue	0.3%
Allergic reaction	3.3%
Neuropathy	0.7%
Fatigue	1.7%
Anemia	0.3%
Thrombopenia	0.3%
Neutropenia	12.1%
Febrile neutropenia	6.1%

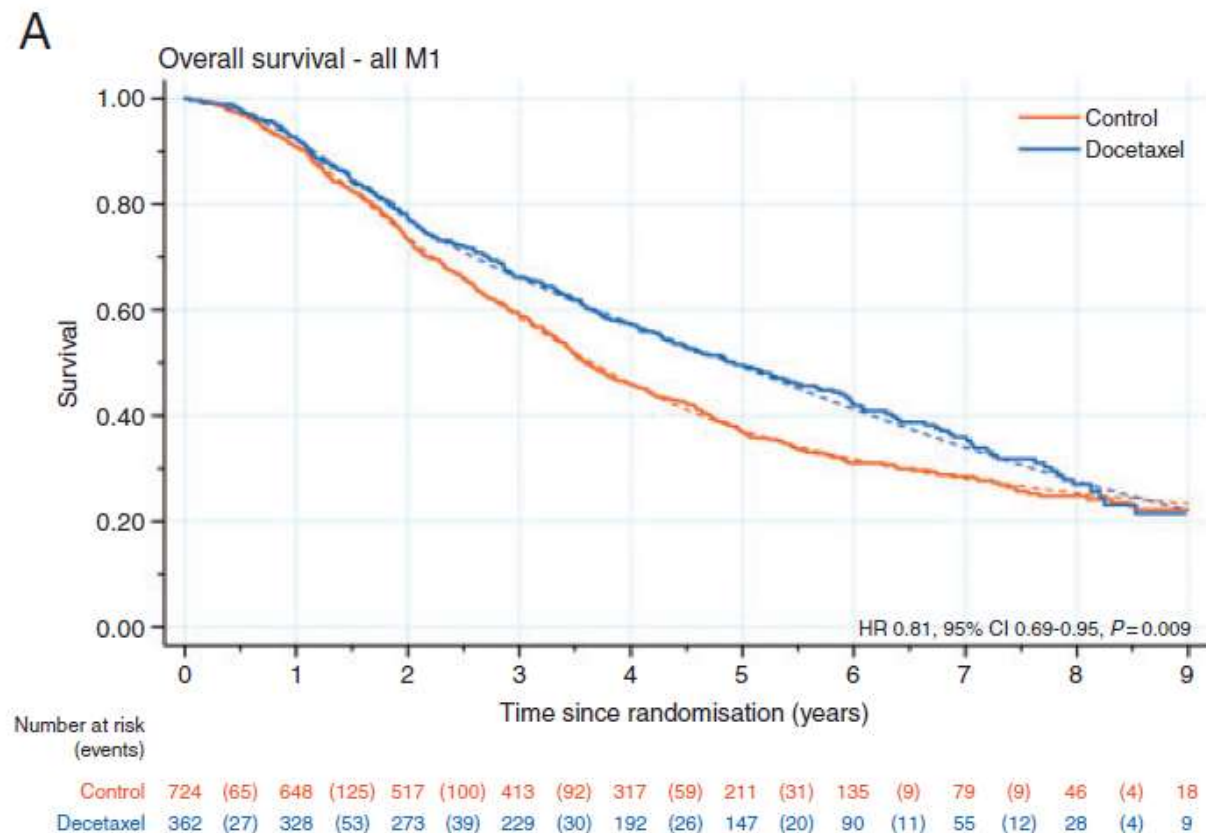
# TDA +/- docetaxel en CPHS

- Demostrado beneficio de añadir docetaxel a TDA en SG en base a estudios CHAARTED y STAMPEDE...



No. at risk:

ADT plus docetaxel	397	366	314	245	155	67	28	7	2	0
ADT alone	393	352	278	198	126	45	21	2	0	0

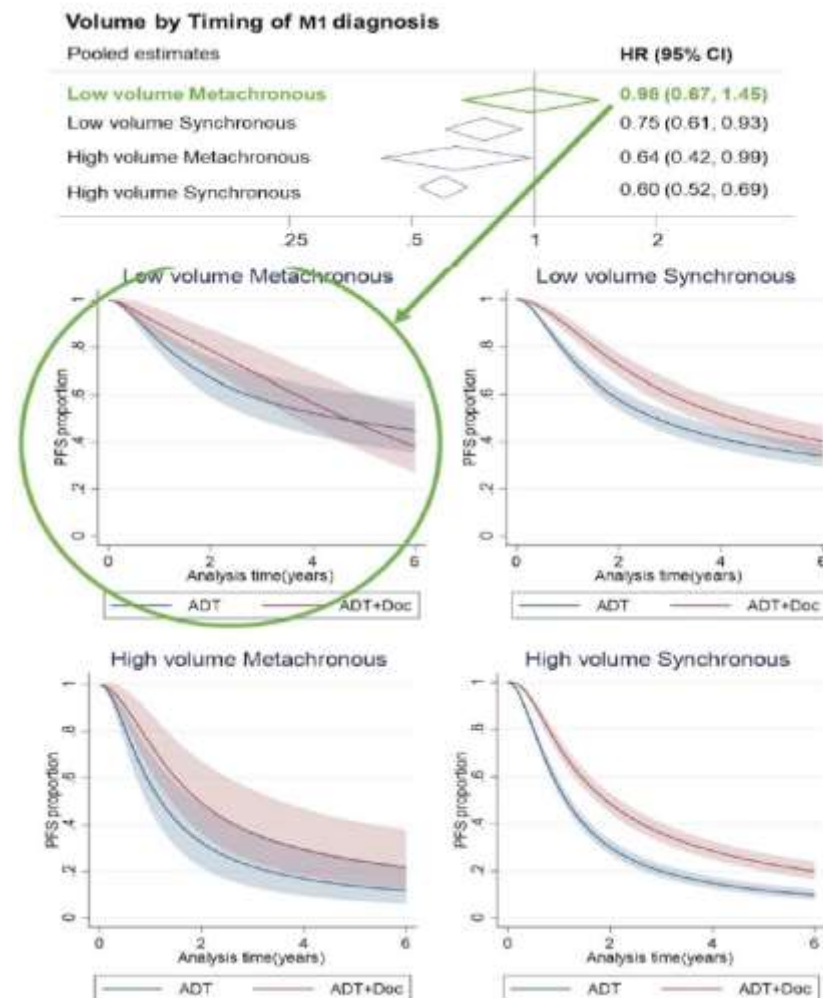


# TDA +/- docetaxel en CPHS

Metástasis viscerales o  $\geq 4$  metas óseas ( $\geq 1$  fuera de columna y pelvis)

- Demostrado beneficio de añadir docetaxel a TDA en SG en base a estudios CHARTED y STAMPEDE... **particularmente en metastásicos *de novo* de alto volumen**

Volume & timing of metastatic disease	Absolute effect (95% CI) at 5 years   Change from baseline			
		PFS	OS	
High volume, synchronous	10% (6 to 14%)	10 → 20%	11% (6 to 16%)	25 → 36%
High volume, metachronous	10% (-2 to 22%)	20 → 30%	8% (-6 to 23%)	35 → 43%
Low volume, synchronous	7% (0 to 14%)	40 → 47%	6% (-1 to 13%)	55 → 61%
Low volume, metachronous	-3% (-14 to 9%)	50 → 47%	-1% (-12 to 10%)	70 → 69%

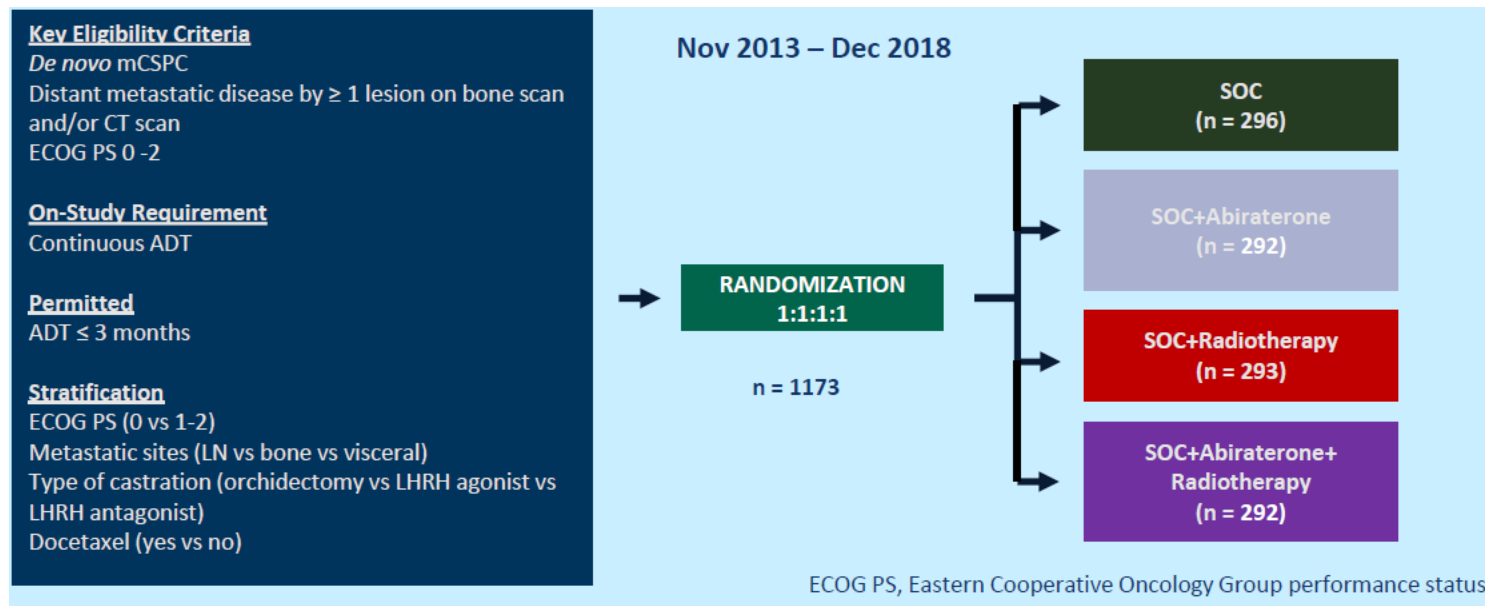


# Tripletes: TDA + docetaxel +/- ARSI

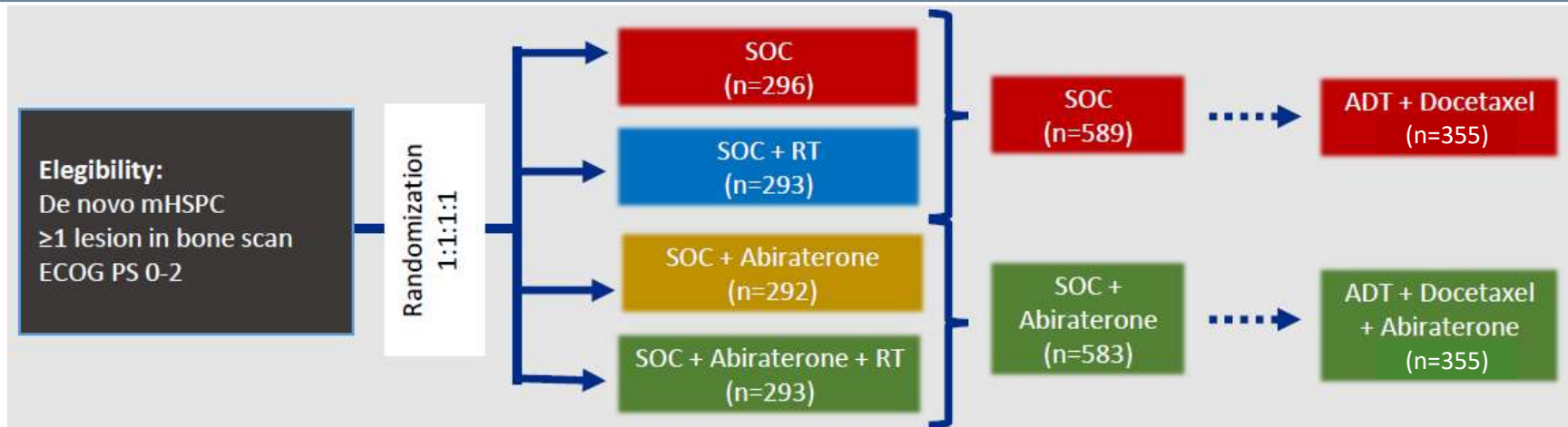
- Evalúan el beneficio de añadir nuevo antiandrógeno a TDA + docetaxel.
- Importante: **no comparación directa de triplete vs doblete de TDA + ARSI**
- Principalmente dos estudios: **PEACE-1 con abiraterona y ARASENS con darolutamida**

## PEACE-1

- Diseño factorial 2x2 (también se evalúa RT al primario)
- Todos pacientes metastásicos de novo
- SOC modificado en base a nueva evidencia durante años de reclutamiento
  - *710 pacientes recibieron ADT + docetaxel como SOC*



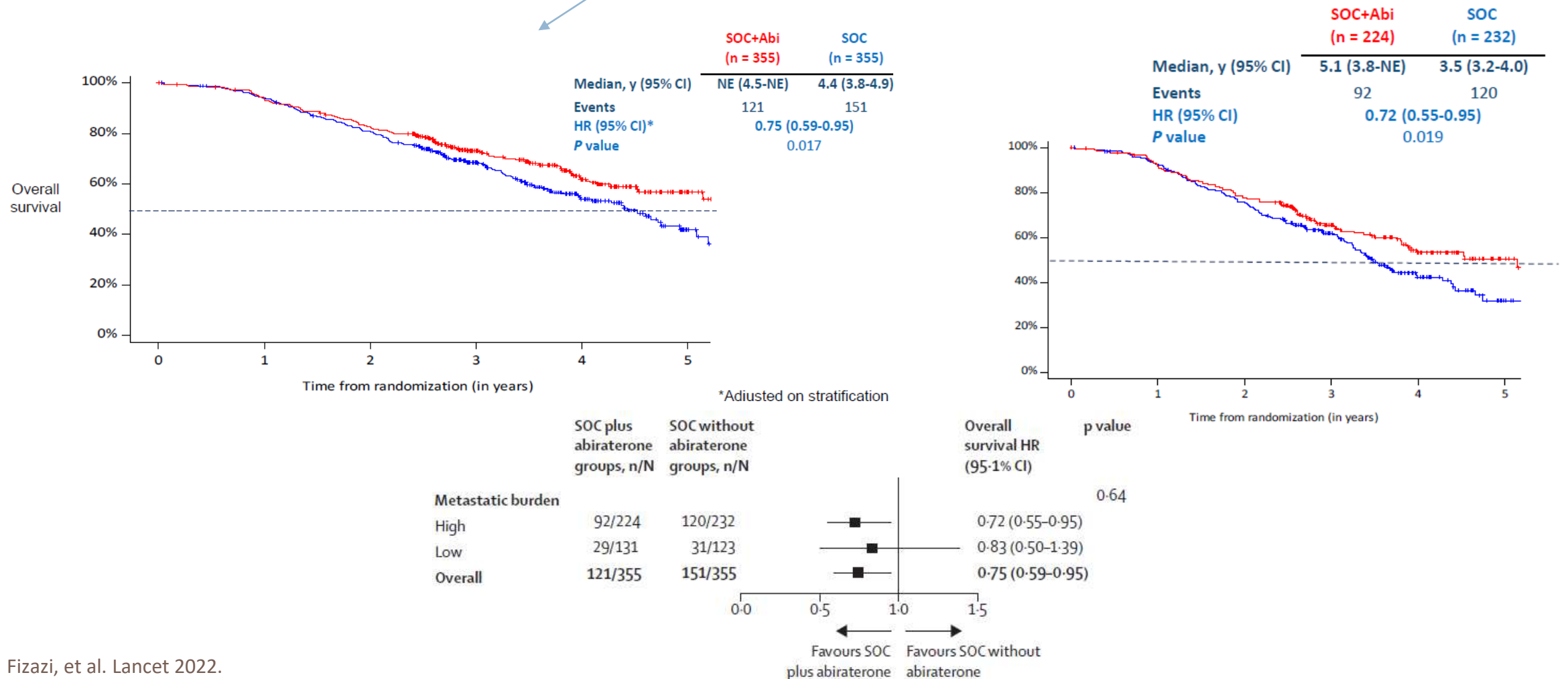
# Estudio PEACE-1



	SOC + abi	SOC
ECOG performance status		
0	250 (70%)	246 (69%)
1-2	105 (30%)	109 (31%)
Metastatic localisation		
Bone†	287 (81%)	279 (79%)
Lymph node only	27 (8%)	29 (8%)
Visceral‡	41 (12%)	47 (13%)
Metastatic burden§		
High burden	224 (63%)	232 (65%)
Low burden	131 (37%)	123 (35%)

# Estudio PEACE-1

- Beneficio en supervivencia global en toda la población, **particularmente en alto volumen (+ 18 meses)**





# Estudio PEACE-1

- Beneficio en supervivencia a pesar de alto % de tratamiento con NHA a la progresión en brazo control

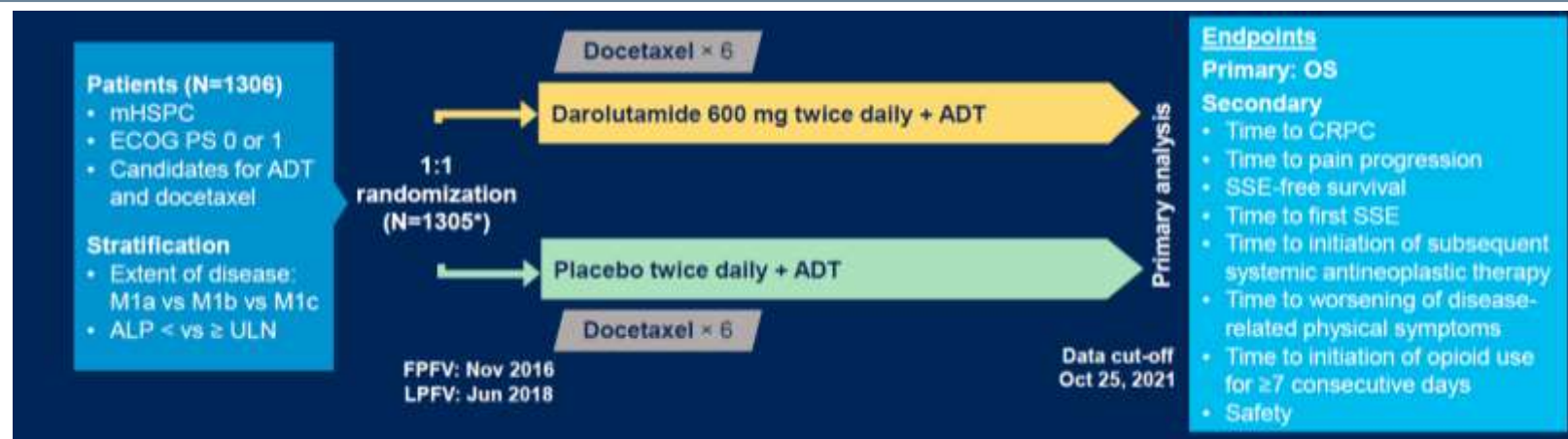
At least one treatment, n (%)	SOC (+/- RXT) + Abiraterone n <sub>CRPC</sub> =141	SOC (+/- RXT) n <sub>CRPC</sub> =263
<b>Life-prolonging treatment</b>	104 (74)	221 ( <b>84</b> )
<b>Next gen. Hormonal Therapy</b>	65 (46)	213 ( <b>81</b> )
Abiraterone	22 (16)	153 (58)
Enzalutamide	57 (40)	119 (45)
Docetaxel	29 (21)	25 (10)
Cabazitaxel	84 (60)	114 (43)
Radium 223	3 (2)	11 (4)
Lu-PSMA	2 (1)	3 (1)

# Estudio PEACE-1

- Beneficio en supervivencia a consta de **discreto aumento de reacciones adversas**

	ADT with docetaxel population	
	SOC plus abiraterone groups (with or without radiotherapy; n=347)	SOC without abiraterone groups (with or without radiotherapy; n=350)
Any adverse events	346 (100%)	349 (100%)
Severe (grade $\geq 3$ ) adverse events	217 (63%)	181 (52%)
Fatal (grade 5) adverse events	7 (2%)	3 (1%)
Frequent severe adverse events		
Hypertension	76 (22%)	45 (13%)
Neutropenia	34 (10%)	32 (9%)
Hepatotoxicity	20 (6%)	2 (1%)
Febrile neutropenia	18 (5%)	19 (5%)
Gamma-glutamyl transferase increase	17 (5%)	14 (4%)
Erectile dysfunction	7 (2%)	5 (1%)
Blood alkaline phosphatase increase	15 (4%)	12 (3%)
Other severe adverse events		
Fatigue	10 (3%)	15 (4%)
Peripheral neuropathy	4 (1%)	6 (2%)

# Estudio ARASENS



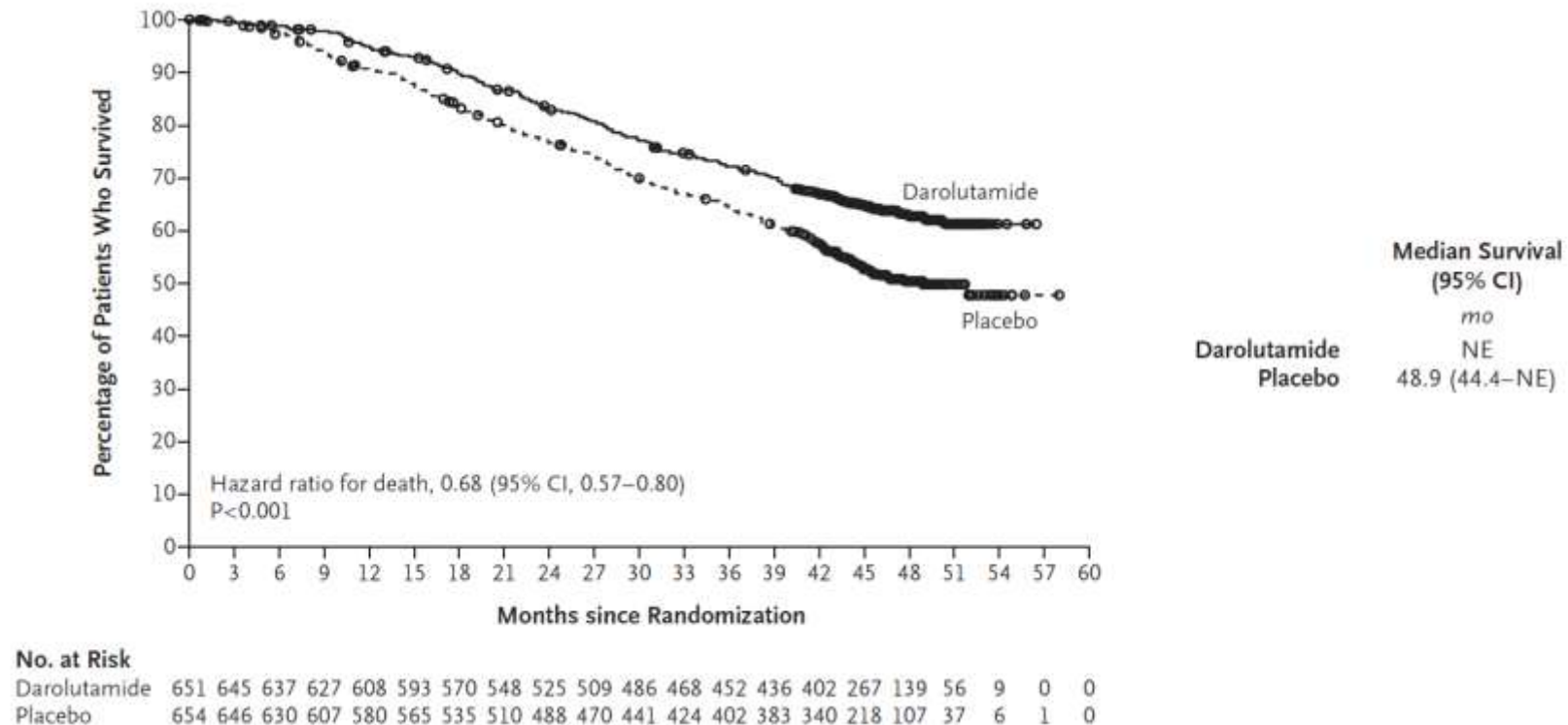
77 % alto volumen  
70 % alto riesgo

**Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics at Baseline.\***

Characteristic	Darolutamide-ADT- Docetaxel (N = 651)†	Placebo-ADT-Docetaxel (N = 654)†
Median age (range) — yr	67 (41–89)	67 (42–86)
Gleason score at initial diagnosis — no. (%)		
<8	122 (18.7)	118 (18.0)
≥8	505 (77.6)	516 (78.9)
Data missing	24 (3.7)	20 (3.1)
Metastasis stage at initial diagnosis — no. (%)		
M1, distant metastasis	558 (85.7)	566 (86.5)
M0, no distant metastasis	86 (13.2)	82 (12.5)
MX, distant metastasis not assessed	7 (1.1)	6 (0.9)
Metastasis stage at screening — no. (%)		
M1a, nonregional lymph-node metastases only	23 (3.5)	16 (2.4)
M1b, bone metastases with or without lymph-node metastases	517 (79.4)	520 (79.5)
M1c, visceral metastases with or without lymph-node or bone metastases	111 (17.1)	118 (18.0)

# Estudio ARASENS

- Beneficio claro en supervivencia global (SG a los 4 años: 62,7 vs 50,4 %)



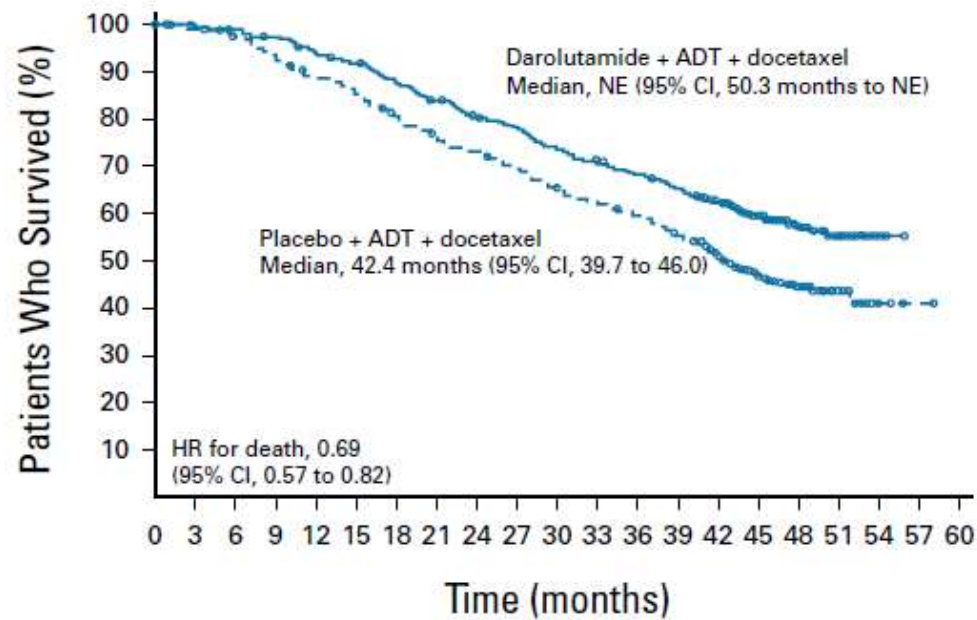
- También beneficio en tiempo a aparición de dolor, síntomas físicos y eventos óseos

# Estudio ARASENS

- Beneficio más obvio en alto volumen; datos en bajo volumen aún inmaduros

## ALTO VOLUMEN

**A**

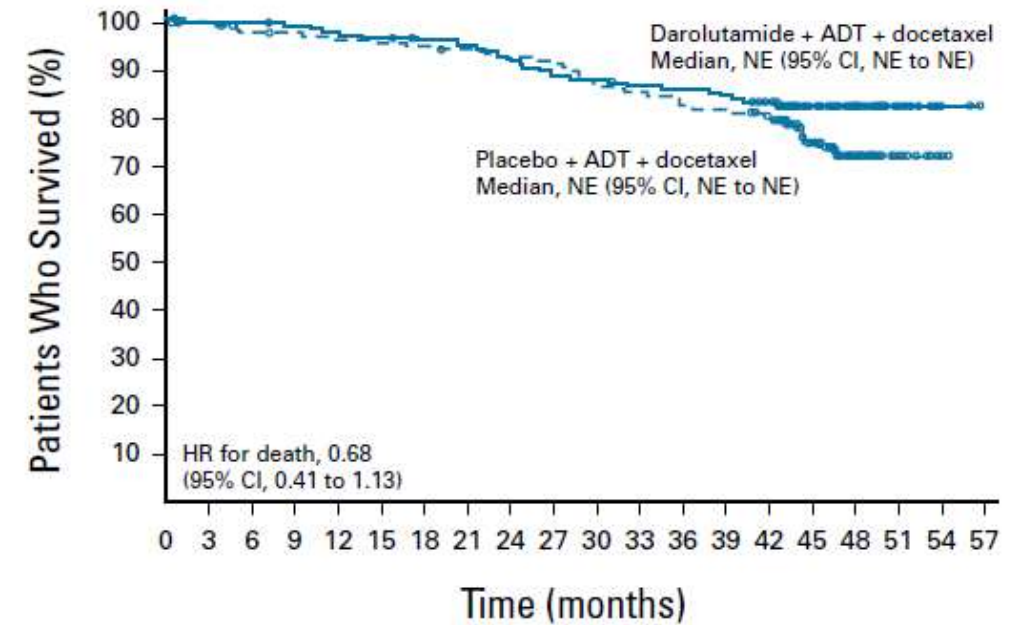


No. of high-volume patients at risk:

Darolutamide	497	494	486	479	462	449	429	408	389	378	356	341	326	312	285	193	103	43	6	0	0
Placebo	508	502	491	469	444	430	401	378	358	341	319	304	286	269	233	153	72	23	4	1	0

## BAJO VOLUMEN

**B**



No. of low-volume patients at risk:

Darolutamide	154	151	151	148	146	144	141	140	136	131	130	127	126	124	117	74	36	13	3	0
Placebo	146	144	139	138	136	135	134	132	130	129	122	120	116	114	107	65	35	14	2	0

# Estudio ARASENS

- Excelente perfil de seguridad, **sin claro aumento de efectos adversos**

Eventos adversos G3 o 4:  
66,1 vs 63,5 %

**Table 3. Adverse Events.<sup>†</sup>**

Event	Darolutamide-ADT-Docetaxel (N = 652) <sup>‡</sup>	Placebo-ADT-Docetaxel (N = 650) <sup>‡</sup>
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any adverse event	649 (99.5)	643 (98.9)
Worst grade		
Grade 1	28 (4.3)	35 (5.4)
Grade 2	162 (24.8)	169 (26.0)
Grade 3	248 (38.0)	232 (35.7)
Grade 4	183 (28.1)	181 (27.8)
Grade 5	27 (4.1)	26 (4.0)
Serious adverse event	292 (44.8)	275 (42.3)
Adverse event leading to permanent discontinuation of trial agent		
Darolutamide or placebo	88 (13.5)	69 (10.6)
Docetaxel	52 (8.0)	67 (10.3)
Selected grade 3 or 4 adverse events <sup>‡</sup>		
Neutropenia <sup>§</sup>	220 (33.7)	222 (34.2)
Febrile neutropenia	51 (7.8)	48 (7.4)
Hypertension	42 (6.4)	21 (3.2)
Anemia	31 (4.8)	33 (5.1)
Pneumonia	21 (3.2)	20 (3.1)
Hyperglycemia	18 (2.8)	24 (3.7)
Increased ALT level	18 (2.8)	11 (1.7)
Increased AST level	17 (2.6)	7 (1.1)
Increased weight	14 (2.1)	8 (1.2)
Urinary tract infection	13 (2.0)	12 (1.8)

## Resumen hasta aquí:

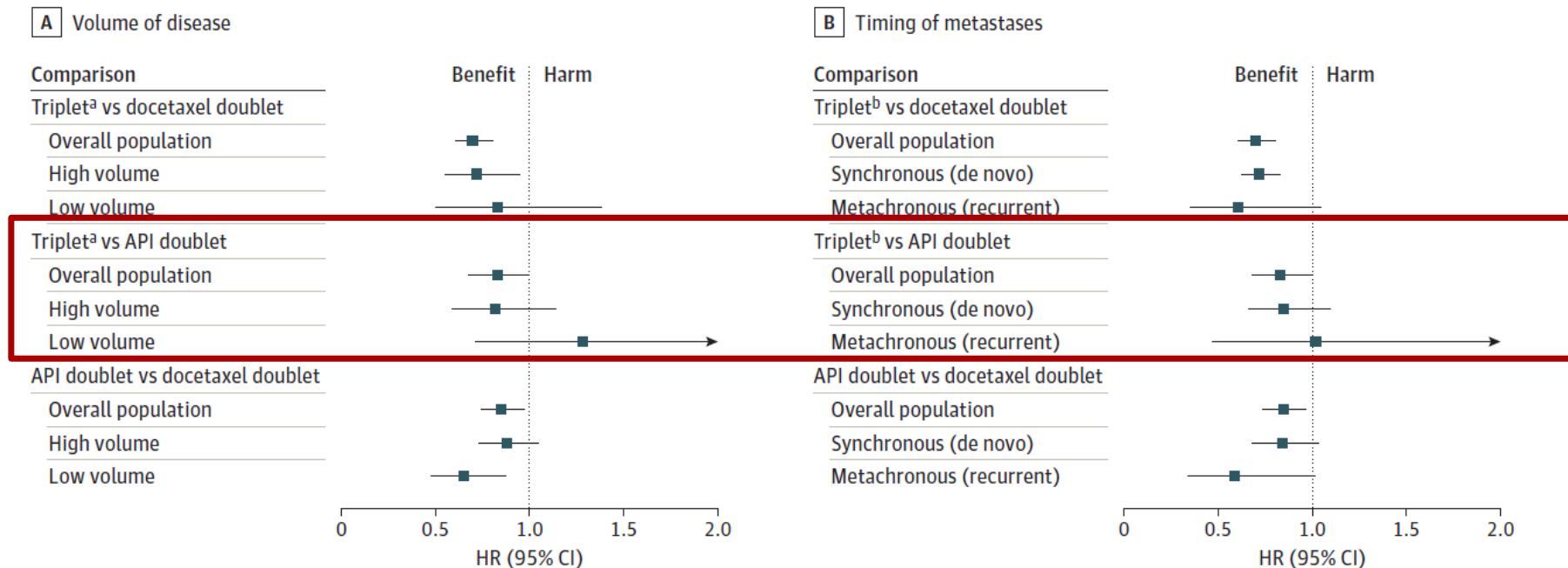
1. **TDA + Docetaxel > TDA** en 1ª línea de CPHS (CHAARTED, STAMPEDE), en particular en pacientes con enfermedad de novo y de alto volumen
  - El beneficio en enfermedad de novo de bajo volumen y recurrente de alto volumen es más dudoso
  - No hay comparación directa frente a TDA + ARSI
2. **TDA + docetaxel + NAH (abiraterona o darolutamida) > TDA + docetaxel** en 1ª línea de CPHS (PEACE-1, ARASENS)
  - Seguimos sin tener comparaciones directas frente a ADT + ARSI
3. Escasa toxicidad adicional al añadir a NAH a TDA + docetaxel

Guías y consensos actualizados dejan escaso papel a TDA + docetaxel (sin añadir ARSI)

# Y la gran pregunta: ¿Qué aporta el docetaxel?

- No comparación directa de triplete vs TDA + NAH → múltiples metaanálisis de comparaciones indirectas con resultados conflictivos
- En general, posible beneficio (aunque sin significación estadística) de triplete en alto volumen y/o sincrónico

Figure 1. Forest Plot Summarizing Evidence for Overall Survival Across Clinically Relevant Subgroups: Volume of Disease and Timing of Metastatic Presentation





# Y la gran pregunta: ¿Qué aporta el docetaxel?

## Fundamental individualizar

### FACTORES DEL TUMOR



- Volumen/riesgo
- Sincrónico/metacrónico
- Metástasis hepáticas
- Componente neuroendocrino/sospecha de subpoblación no dependiente de AR



### FACTORES DEL PACIENTE

- Edad biológica /fragilidad (G8 score)
- Comorbilidades
- Estado funcional
- Sintomatología asociada
- **Preferencias**

### OTROS

### FACTORES

- Dificultad para desplazamientos al hospital
- Disponibilidad de tripletes → darolutamida indicación no financiada, abiraterona no indicación (aunque es genérico)

# ¿Qué nos dicen las guías?



M1<sup>vv,ww,xx,yy,zz</sup> → ADT<sup>u</sup> with one of the following:

- Preferred regimens:
  - ▶ Abiraterone (category 1)<sup>u,ee</sup>
  - ▶ Apalutamide (category 1)<sup>u</sup>
  - ▶ Enzalutamide (category 1)<sup>u</sup>

or

ADT<sup>u</sup> with docetaxel and one of the following<sup>aaa</sup>:

- Preferred regimens:
  - ▶ Abiraterone (category 1)<sup>u,ee</sup>
  - ▶ Darolutamide (category 1)<sup>u</sup>

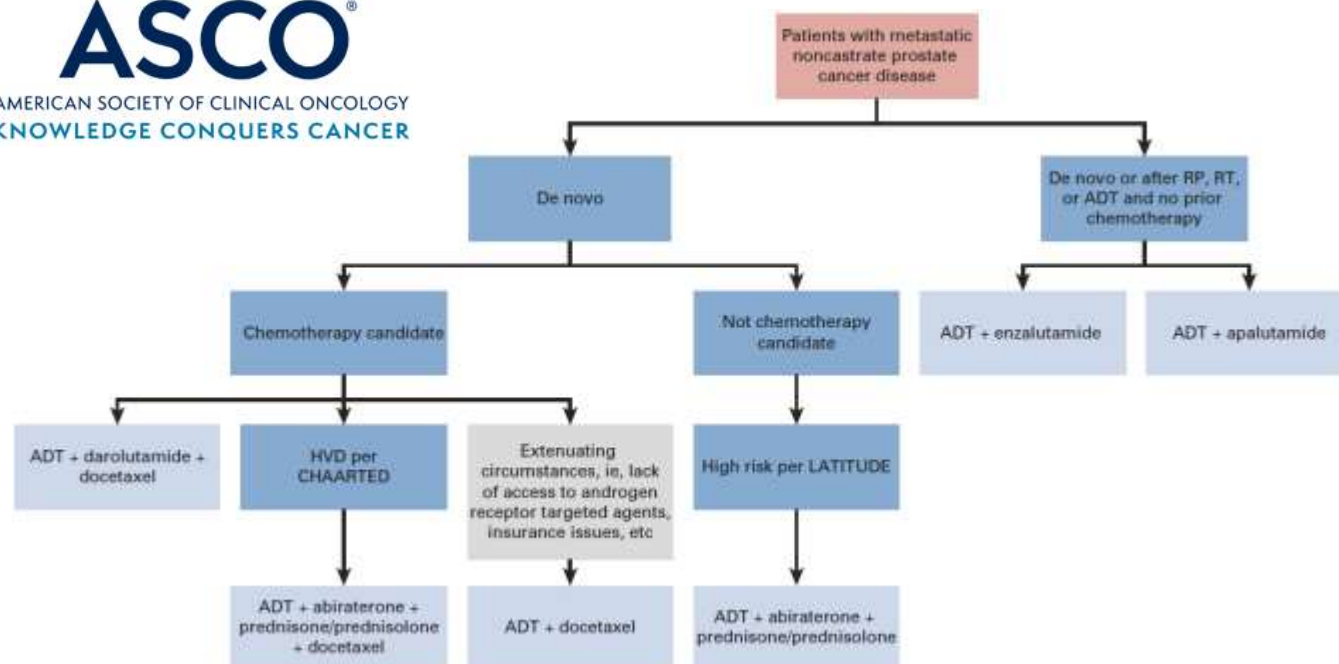
or

ADT<sup>u</sup> with EBRT<sup>p</sup> to the primary tumor for low metastatic burden M1<sup>bbb</sup>

or

ADT<sup>u,uu,ccc</sup>

<sup>aaa</sup> The panel encourages ADT with docetaxel and either darolutamide or abiraterone for patients with high-volume disease who are fit for chemotherapy. [See Principles of Non-Hormonal Systemic Therapy \(PROS-J\).](#)



**Recommendation 1.11 (updated):** For patients with **de novo metastatic noncastrate prostate cancer with HVD** as defined per CHAARTED<sup>8</sup> who are being offered **ADT plus docetaxel chemotherapy, triplet therapy (abiraterone and prednisone plus ADT and docetaxel) should be offered per PEACE-1.**<sup>3</sup> Abiraterone and prednisone plus ADT and docetaxel demonstrated significant OS and rPFS benefits compared to ADT and docetaxel alone for patients with HVD.

**Recommendation 1.15 (updated):** For patients with **de novo metastatic noncastrate prostate cancer who are being offered ADT plus docetaxel chemotherapy, triplet therapy (darolutamide plus ADT and docetaxel) should be offered per ARASENS.**<sup>2</sup> Compared to placebo plus ADT and docetaxel, darolutamide plus ADT and docetaxel demonstrated significant OS benefits, in addition to significantly longer times to castration-resistant prostate cancer, pain progression, first skeletal event, and initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy.

# ¿Qué nos dicen las guías?



ADT—docetaxel—abiraterone—prednisone is recommended as first-line treatment for fit men with *de novo* metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), especially in those with multiple bone metastases (>3) or visceral metastases [I, B; European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: 4; regimen not EMA or FDA approved]. ADT—docetaxel—darolutamide is also recommended as first-line treatment of mHSPC, including patients with *de novo* mHSPC and those who have progressed to metastatic disease [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].

The other treatment option for men with mHSPC is a novel hormone agent (NHA) plus ADT [ADT—abiraterone—prednisone (ESMO-MCBS v1.1 score: 4), ADT—apalutamide (ESMO-MCBS v1.1 score: 4) or ADT—enzalutamide (ESMO-MCBS v1.1 score: 4)], which is recommended for first-line treatment [I, A]. Both strategies (NHA—ADT versus triplet therapy) have not been directly compared.



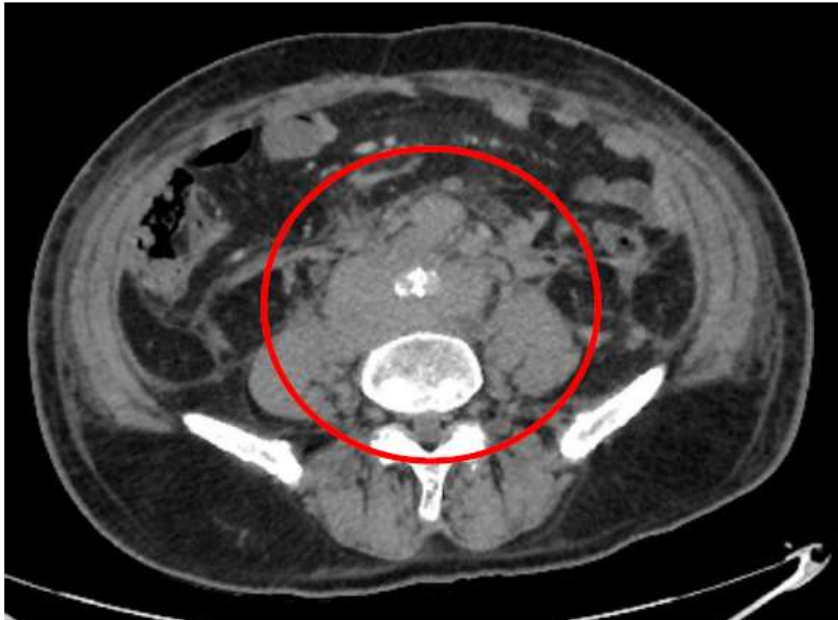
Offer ADT combined with abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide to patients with M1 disease and who are fit for the regimen.	Strong
Offer docetaxel only in combination with ADT plus abiraterone or darolutamide to patients with M1 disease and who are fit for docetaxel.	Strong

# La realidad de los pacientes no es dicotómica

## Fundamental individualizar

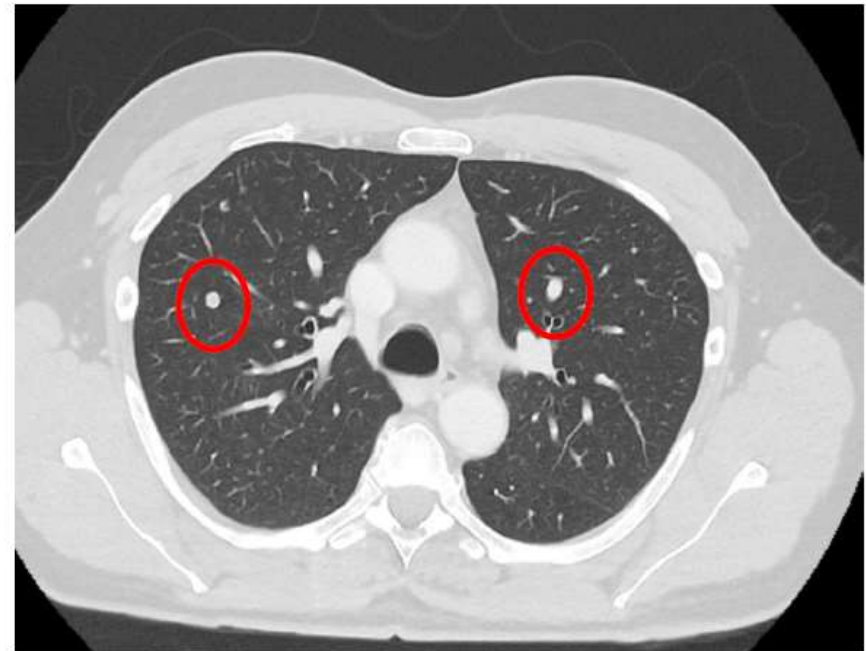
### *Low Volume*

60 yrs. Prostate Adenocarcinoma Gleason 10.  
PSA 5 ng/mL. LDH 700 IU/L. Large **retroperitoneal lymph node mass** causing bilateral leg compressive oedema and pain. No bone disease.



### *High Volume*

60 yrs. Prostate Adenocarcinoma Gleason 8.  
Asymptomatic. PSA 60 ng/mL.  
Small **lung metastases** with no bone disease.



# MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

- PSA + testosterona cada 3-6 meses.
- Añadir en AS: perfil renal, perfil hepático, FA, HbA1c y perfil lipídico.
- CT y GO 3-6 meses.
- La RM y la PET/TC no deben utilizarse fuera de los ensayos para la monitorización del tratamiento en pacientes metastásicos.
- Cuidado del hueso:
  - Calcio 1000-1200mg/día y Vitamina D3 400-1000 UI/día si déficit.
  - Solicitar densitometría basal y de control anual si tratamiento de la osteoporosis.
  - Algoritmo FRAX.
  - Tratamiento dirigido a osteoporosis (Ac zolendrónico/denosumab) si:
    - Densitometría T score < -2,5 DS (osteoporosis).
    - ≥50 años y T score entre -1 y -2,5 (osteopenia) y FRAX con riesgo a 10 años de fractura de cadera ≥3% y fractura mayor ≥20%.

# CONCLUSIONES

- Debemos diferenciar a los pacientes con CPHSM según el volumen y el momento de aparición de las metástasis.
- No más ADT en monoterapia.
- SOC: ADT + Abiraterona/Enzalutamida/Apalutamida.
- Docetaxel en combinación con ADT + Abiraterona/Darolutamida para pacientes con alto volumen FIT.
- Importante la prevención de riesgo CV y el síndrome metabólico en estos pacientes, así como el cuidado del hueso.
- Las decisiones de tratamiento deben ser personalizadas, teniendo en cuenta las condiciones y preferencias de cada paciente.

¡Muchas gracias!

¿Preguntas?

