

Pautado tumores urológicos 2026

Equipo

Dres: Facundo Alonso, Diego Ferreira, Rafaela Godoy, Valeria Pombo, Bruna Yarza, Agustín Rodríguez, Noelia Silveyra, Gabriel Krygier



Cronograma

26/6/26: CÁNCER DE PRÓSTATA

- **Cáncer de próstata recaída bioquímica de alto riesgo**
 - EMBARK (actualización)
- **Cáncer de próstata localizado de alto riesgo**
 - PROTEUS (apalutamida perioperatorio)
- **Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración**
 - AMPLITUDE (Niraparib + abiraterona)
 - TALAPRO-3 (Talzoparib + enzalutamida)
 - CAPItello-281 (Capivasertib + abiraterona)
- **Cáncer de próstata metastásico hormono resistente**
 - PEACE-3 (Enzalutamida + Radium 223)



Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.



ORIGINAL ARTICLE

Improved Survival with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer

Neal D. Shore, M.D.,¹ Murilo de Almeida Luz, M.D.,² Ugo De Giorgi, M.D., Ph.D.,³
Martin Gleave, M.D.,⁴ Geoffrey T. Gotto, M.D., M.P.H.,⁵
Christopher M. Pieczonka, M.D.,⁶ Gabriel P. Haas, M.D.,⁷ Choung-Soo Kim, M.D.,⁸
Miguel Ramirez-Backhaus, M.D.,⁹ Antti Rannikko, M.D., Ph.D.,^{10,11}
Matko Kalac, M.D., Ph.D.,¹² Swetha Sridharan, M.B., B.S.,¹³ Matt Rosales, Ph.D.,⁷
Yiyun Tang, Ph.D.,¹⁴ Ronald F. Tutrone, Jr., M.D.,¹⁵
Balaji Venugopal, M.B., B.S., M.D.,^{16,17} Arnaud Villers, M.D., Ph.D.,¹⁸
Henry H. Woo, M.B., B.S., D.Med.Sc.,^{19,20} Fong Wang, M.D., Ph.D.,¹⁴
and Stephen J. Freedland, M.D.^{21,22}

ABSTRACT

FASE III. Controlado. Aleatorizado
Análisis final de sobrevida global.

19 de Octubre 2025,.

N Engl J Med 2026;394:563-75.

DOI: 10.1056/NEJMoa2510310

Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society.

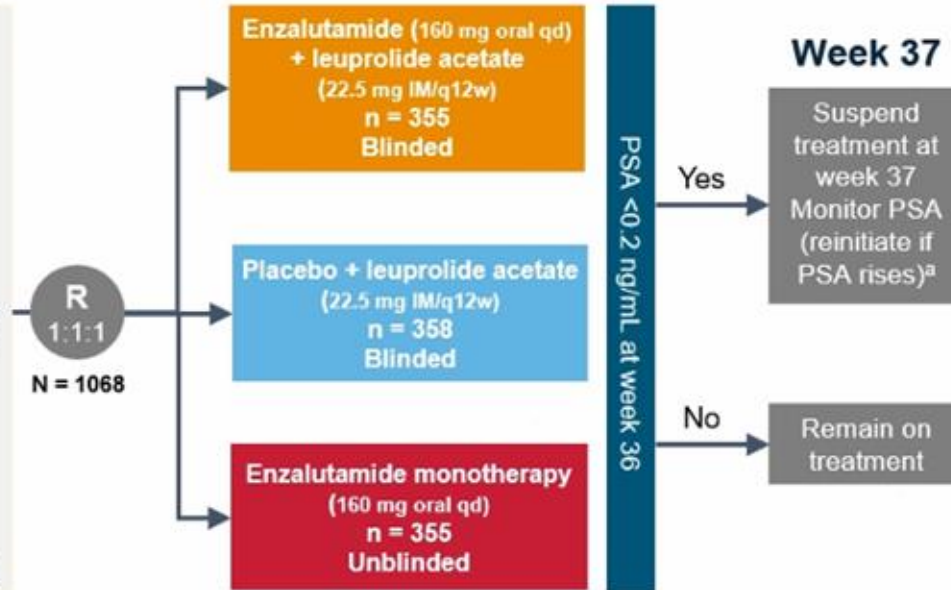
EMBARC: Diseño del estudio

Patient population:

- Screening PSA ≥ 1 ng/mL after RP and at least 2 ng/mL above the nadir for primary EBRT
- PSADT ≤ 9 mo
- No metastases on bone scan or CT/MRI per central read
- Testosterone ≥ 150 ng/dL
- Prior hormonal therapy ≥ 9 mo prior to R (neoadjuvant/adjuvant for ≤ 36 mo OR ≤ 6 mo for rising PSA)

Stratification factors:

- Screening PSA (≤ 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL)
- PSADT (≤ 3 mo vs. > 3 to ≤ 9 mo)
- Prior hormonal therapy (yes vs. no)



Primary endpoint:^b

MFS by BICR, enzalutamide + leuprolide acetate vs. leuprolide acetate alone

Key secondary endpoints:^{b,c}

- MFS by BICR, enzalutamide monotherapy vs. leuprolide acetate alone
- Time to PSA progression
- Time to first use of new antineoplastic therapy
- OS^c

Other secondary endpoints:

- PROs
- Safety^d

Características de la población

Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics (Intention-to-Treat Population).*

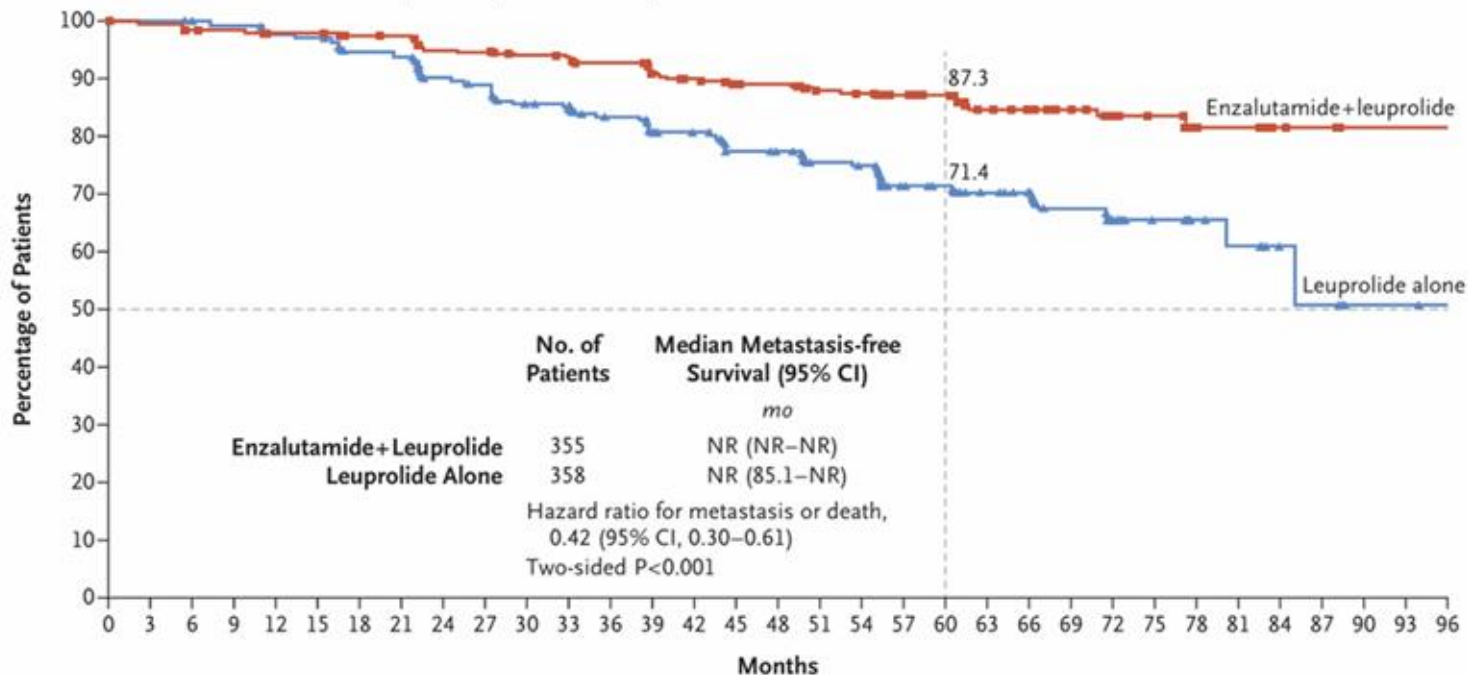
Characteristic	Enzalutamide + Leuprolide (N = 355)	Leuprolide Alone (N = 358)	Enzalutamide Monotherapy (N = 355)
Median age (range) — yr	69 (51–87)	70 (50–92)	69 (49–93)
Age group — no. (%)			
<65 yr	81 (22.8)	91 (25.4)	91 (25.6)
65 to <75 yr	201 (56.6)	180 (50.3)	174 (49.0)
≥75 yr	73 (20.6)	87 (24.3)	90 (25.4)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	293 (82.5)	301 (84.1)	295 (83.1)
Asian	26 (7.3)	26 (7.3)	26 (7.3)
Black	16 (4.5)	16 (4.5)	15 (4.2)
American Indian or Alaska Native	4 (1.1)	1 (0.3)	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.3)	0	0
Other	5 (1.4)	9 (2.5)	5 (1.4)
Not reported	10 (2.8)	5 (1.4)	14 (3.9)
Geographic region — no. (%)			
North America	144 (40.6)	137 (38.3)	133 (37.5)
Europe	130 (36.6)	128 (35.8)	146 (41.1)
Rest of the world	81 (22.8)	93 (26.0)	76 (21.4)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	328 (92.4)	336 (93.9)	321 (90.4)
1	26 (7.3)	21 (5.9)	34 (9.6)
>1	1 (0.3)	0	0
Missing data	0	1 (0.3)	0

PSA doubling time — no. (%)

≤3 mo	69 (19.4)	80 (22.3)	76 (21.4)
>3 to 6 mo	187 (52.7)	142 (39.7)	164 (46.2)
>6 to 9 mo	98 (27.6)	135 (37.7)	114 (32.1)
Missing data	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Median PSA doubling time (range) — mo§	4.6 (0.9–9.6)	5.0 (1.1–10.8)	5.0 (1.0–18.9)
Median serum PSA level (range) — ng/ml	5.0 (1.0–308.3)	5.5 (1.1–163.3)	5.3 (1.1–37.0)
Previous hormonal therapy — no. (%)			
Yes	107 (30.1)	113 (31.6)	112 (31.5)
No	248 (69.9)	245 (68.4)	243 (68.5)
Primary definitive therapy — no. (%)			
Prostatectomy alone	90 (25.4)	75 (20.9)	99 (27.9)
Radiation therapy alone	86 (24.2)	104 (29.1)	90 (25.4)
Prostatectomy and radiation therapy	179 (50.4)	179 (50.0)	166 (46.8)

Resultados

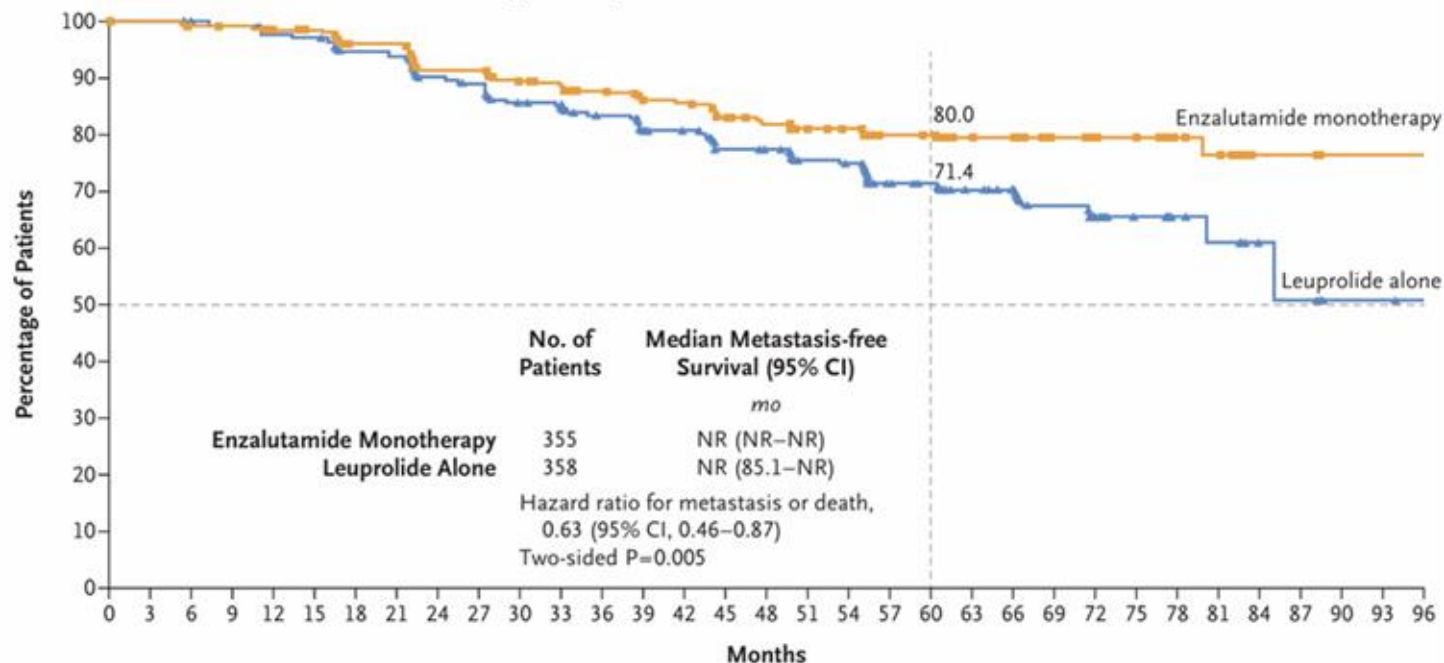
A Metastasis-free Survival with Enzalutamide plus Leuprolide vs. Leuprolide Alone



No. at Risk

Enzalutamide+ leuprolide	355	339	331	330	324	324	318	317	304	303	292	290	281	270	265	252	251	236	234	183	180	119	116	83	60	51	24	22	6	5	0	0	0
Leuprolide alone	358	344	335	334	321	320	303	301	280	276	259	256	238	226	221	205	203	185	183	141	138	93	88	66	32	27	15	13	6	5	1	1	0

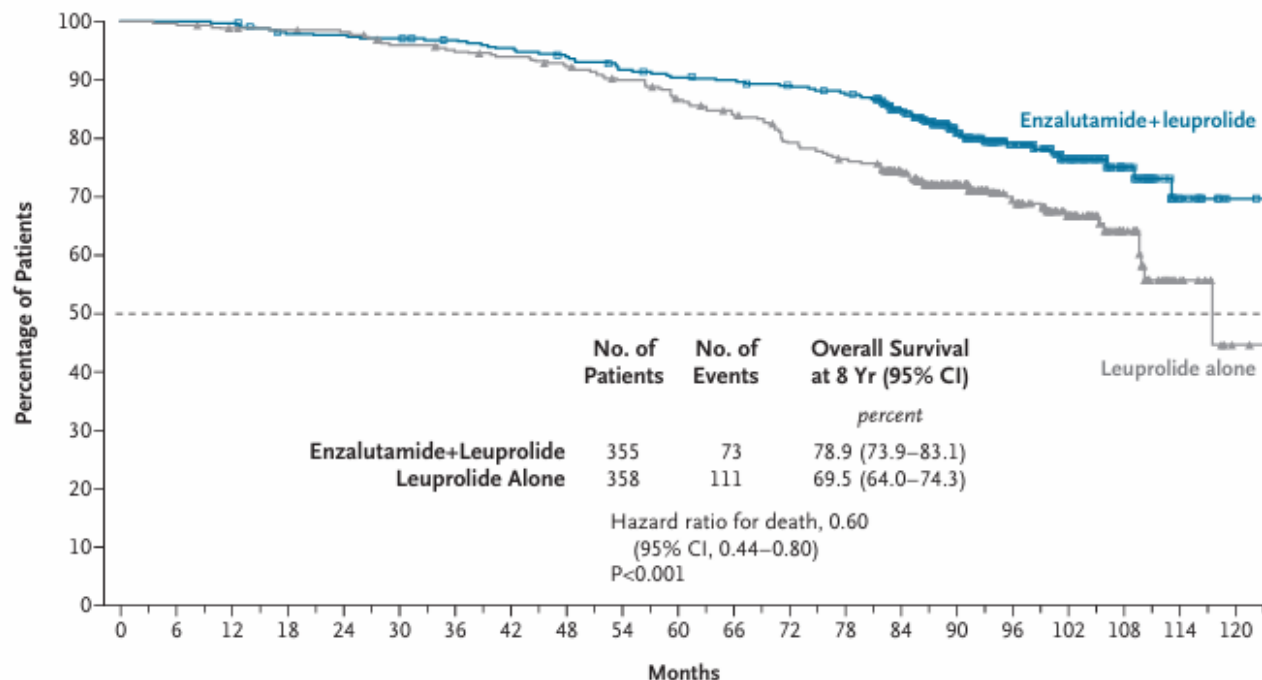
B Metastasis-free Survival with Enzalutamide Monotherapy vs. Leuprolide Alone



No. at Risk

Enzalutamide monotherapy	355	350	342	341	328	326	309	309	287	287	273	269	260	248	247	235	228	211	209	172	171	109	108	76	52	49	26	24	5	5	0	0	0
Leuprolide alone	358	344	335	334	321	320	303	301	280	276	259	256	238	226	221	205	203	185	183	141	138	93	88	66	32	27	15	13	6	5	1	1	0

A Overall Survival with Enzalutamide plus Leuprolide vs. Leuprolide Alone



Mediana de seguimiento aprox 94 meses en los 3 grupos

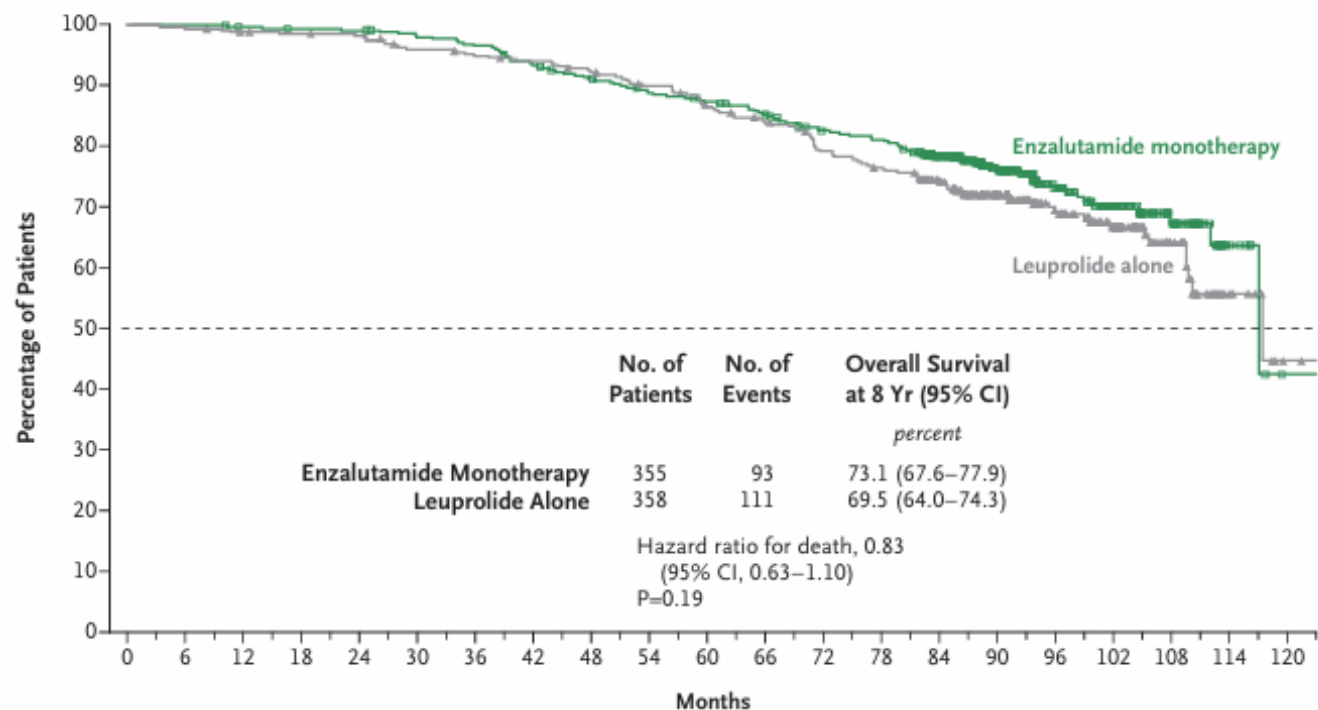
No. at Risk

Enzalutamide+leuprolide	355	355	354	345	344	342	338	333	327	318	313	310	305	299	262	190	126	81	60	41	25	12	5	1	0
Leuprolide alone	358	357	352	350	348	338	333	329	322	312	298	288	270	259	228	171	117	81	56	39	18	10	6	1	0

No. of Events/Cumulative

	0/0	0/0	1/1	3/7	0/8	0/10	0/11	2/16	2/21	5/29	3/33	1/35	1/38	2/43	6/52	5/63	1/67	2/70	1/71	1/73	0/73
Enzalutamide+leuprolide	0/0	0/0	1/1	3/7	0/8	0/10	0/11	2/16	2/21	5/29	3/33	1/35	1/38	2/43	6/52	5/63	1/67	2/70	1/71	1/73	0/73
Leuprolide alone	0/0	1/1	2/4	1/5	1/6	4/14	4/18	2/21	3/27	5/35	8/47	3/55	13/71	5/81	5/89	0/95	3/100	3/104	2/106	0/110	1/111

B Overall Survival with Enzalutamide Monotherapy vs. Leuprolide Alone

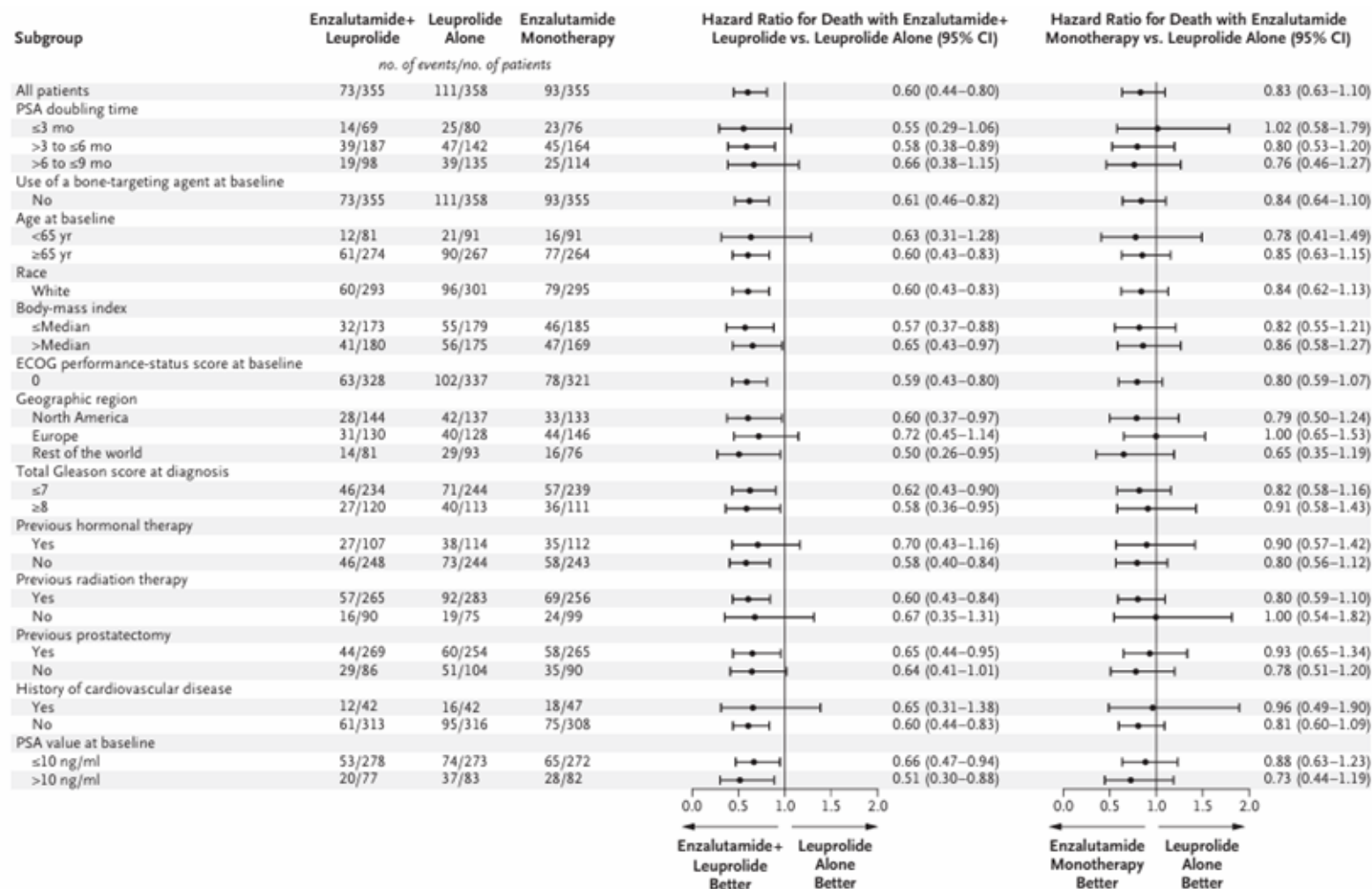


No. at Risk

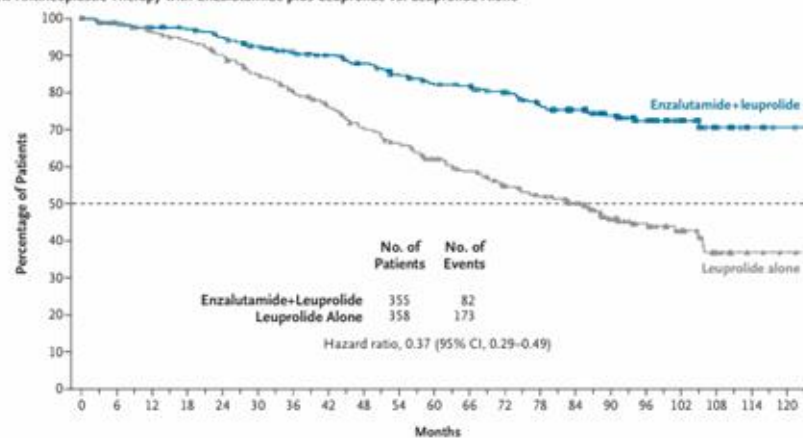
Enzalutamide monotherapy	355	355	352	350	349	343	338	326	316	306	300	291	276	271	237	170	114	77	51	39	22	8	3	0	0
Leuprolide alone	358	357	352	350	348	338	333	329	322	312	298	288	270	259	228	171	117	81	56	39	18	10	6	1	0

No. of Events/Cumulative

	0/0	0/0	1/1	0/2	1/3	3/7	4/12	6/23	4/31	5/39	3/44	5/51	4/60	2/65	3/74	4/80	4/85	1/89	1/91	1/92	1/93
Enzalutamide monotherapy	0/0	0/0	1/1	0/2	1/3	3/7	4/12	6/23	4/31	5/39	3/44	5/51	4/60	2/65	3/74	4/80	4/85	1/89	1/91	1/92	1/93
Leuprolide alone	0/0	1/1	2/4	1/5	1/6	4/14	4/18	2/21	3/27	5/35	8/47	3/55	13/71	5/81	5/89	0/95	3/100	3/104	2/106	0/110	1/111



A First Use of New Antineoplastic Therapy with Enzalutamide plus Leuprolide vs. Leuprolide Alone



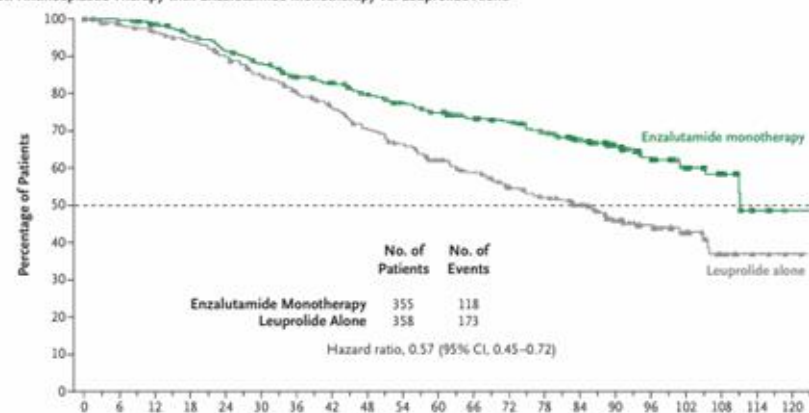
No. at Risk

Enzalutamide+leuprolide	355	341	334	327	317	301	290	282	270	254	242	239	224	208	175	126	90	77	62	38	24	15	6	2	1	0
Leuprolide alone	358	342	332	322	304	281	262	240	219	205	186	172	153	142	124	86	58	50	54	22	13	5	3	2	1	0

No. of Events/Cumulative No. of Events

Enzalutamide+leuprolide	0/0	1/3	0/8	2/10	5/17	4/25	2/30	1/33	3/40	6/50	5/57	1/58	1/63	4/73	0/76	1/79	1/81	0/81	0/82	0/82	0/82
Leuprolide alone	0/0	2/5	4/12	3/20	9/35	9/51	8/65	7/80	8/98	7/110	5/123	4/133	7/144	3/152	3/157	5/166	1/168	1/170	2/173	0/173	0/173

B First Use of New Antineoplastic Therapy with Enzalutamide Monotherapy vs. Leuprolide Alone



No. at Risk

Enzalutamide monotherapy	355	352	341	326	312	297	278	268	253	241	231	218	207	194	167	124	83	71	56	39	24	11	4	1	0	0
Leuprolide alone	358	342	332	322	304	281	262	240	219	205	186	172	153	142	124	86	58	50	34	22	13	5	3	2	1	0

No. of Events/Cumulative No. of Events

Enzalutamide monotherapy	0/0	1/1	3/5	8/16	10/29	7/41	8/53	3/58	6/68	3/75	4/83	3/88	2/91	3/99	2/104	1/107	3/112	2/115	1/116	1/118	0/118
Leuprolide alone	0/0	2/5	4/12	3/20	9/35	9/51	8/65	7/80	8/98	7/110	5/123	4/133	7/144	3/152	3/157	5/166	1/168	1/170	2/173	0/173	0/173

Table 1. Adverse Events (Safety Population).*

Event	Enzalutamide and Leuprolide (N = 353)	Leuprolide Alone (N = 354)	Enzalutamide Monotherapy (N = 354)
<i>number of patients (percent)</i>			
Adverse event that emerged during treatment	346 (98.0)	347 (98.0)	348 (98.3)
Adverse event that was the primary reason for discontinuation of treatment†	97 (27.5)	45 (12.7)	73 (20.6)
Adverse event that emerged during treatment and led to death‡	10 (2.8)	5 (1.4)	12 (3.4)
Any grade 3 or higher adverse event that emerged during treatment	185 (52.4)	175 (49.4)	203 (57.3)
Adverse event that emerged during treatment and was related to the trial drug§	307 (87.0)	286 (80.8)	316 (89.3)
Any grade 3 or higher adverse event that emerged during treatment and was related to the trial drug§	68 (19.3)	34 (9.6)	72 (20.3)
Serious adverse event that emerged during treatment	143 (40.5)	133 (37.6)	154 (43.5)
Serious adverse event that emerged during treatment and was related to the trial drug§	30 (8.5)	9 (2.5)	27 (7.6)
Adverse events that emerged during treatment and occurred in at least 10% of the patients in any group¶			
Hot flash	246 (69.7)	206 (58.2)	80 (22.6)
Fatigue	154 (43.6)	119 (33.6)	170 (48.0)
Arthralgia	104 (29.5)	75 (21.2)	89 (25.1)
Fall	104 (29.5)	60 (16.9)	71 (20.1)
Hypertension	92 (26.1)	75 (21.2)	76 (21.5)
Back pain	62 (17.6)	56 (15.8)	67 (18.9)
Diarrhea	55 (15.6)	31 (8.8)	47 (13.3)
Constipation	53 (15.0)	35 (9.9)	38 (10.7)
Hematuria	50 (14.2)	57 (16.1)	53 (15.0)
Dizziness	46 (13.0)	44 (12.4)	47 (13.3)
Headache	46 (13.0)	36 (10.2)	47 (13.3)
Insomnia	45 (12.7)	40 (11.3)	26 (7.3)

Nausea	43 (12.2)	31 (8.8)	57 (16.1)
Asthenia	42 (11.9)	21 (5.9)	41 (11.6)
Pain in arm or leg	42 (11.9)	37 (10.5)	44 (12.4)
Coronavirus disease 2019	38 (10.8)	51 (14.4)	50 (14.1)
Urinary incontinence	38 (10.8)	35 (9.9)	40 (11.3)
Urinary tract infection	33 (9.3)	28 (7.9)	46 (13.0)
Peripheral edema	32 (9.1)	40 (11.3)	37 (10.5)
Gynecomastia	31 (8.8)	32 (9.0)	163 (46.0)
Nasopharyngitis	31 (8.8)	26 (7.3)	40 (11.3)
Weight decreased	25 (7.1)	14 (4.0)	42 (11.9)
Nipple pain	13 (3.7)	4 (1.1)	54 (15.3)
Breast tenderness	4 (1.1)	4 (1.1)	51 (14.4)

Seguridad.

Conclusiones de los autores:

- La supervivencia global fue significativamente más prolongada con la combinación de enzalutamida y leuprolida que con leuprolida en monoterapia en pacientes con cáncer de próstata y recaída bioquímica de alto riesgo. Por el contrario, la enzalutamida en monoterapia no demostró ser superior a la leuprolida sola en el análisis de supervivencia global.

Propuesta de redacción

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA BIOQUÍMICA

(...)

Hormonoterapia:

(...)

El estudio EMBARK evaluó la efectividad de la enzalutamida en combinación con leuprolide y en monoterapia en pacientes con recurrencia bioquímica de alto riesgo. Los criterios de inclusión incluyeron pacientes con PSA ≥ 1 ng/ml después de prostatectomía radical o ≥ 2 ng/ml por encima del nadir después de radioterapia primaria, con un tiempo de duplicación del PSA (PSADT) de ≤ 9 meses, sin evidencia de metástasis en imágenes convencionales y con testosterona basal ≥ 150 ng/dL. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de los tres brazos: enzalutamida 160 mg + leuprolide (dosis estándar, brazo ciego), placebo + leuprolide (blindado) o monoterapia con enzalutamida (sin ciegos) (*The New England Journal of Medicine*, 2023; 389: 1453-65).

El PSA se evaluó a las 36 semanas, y el tratamiento se suspendió si el PSA fue $< 0,2$ ng/ml, reanudándose si aumentaba, o se continuó si el PSA era $> 0,2$ ng/ml. La terapia hormonal se reinició cuando el nivel de PSA fue de 5 ng/ml en pacientes con RT o al menos 2 ng/ml en pacientes con PR.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de metástasis (SLM), que demostró una mejora significativa en el brazo de enzalutamida + leuprolide frente a leuprolide sola con una tasa de SLM a 60 meses con 87,3% vs. 71,4% (HR: 0,42, IC del 95%: 0,31-0,61, $p < 0,0001$). La mediana de MLS no se alcanzó en ninguno de los brazos hasta la fecha.

También se observaron beneficios en el tiempo hasta la progresión del PSA 97% vs. 70% (HR: 0,07, IC del 95%: 0,03-0,14, $p < 0,0001$) y en el tiempo hasta el primer uso de nueva terapia antineoplásica 83% vs. 61,7% (HR: 0,36, $p < 0,0001$) con la combinación de enzalutamida/leuprolide.

La monoterapia con enzalutamida también mostró una MLS (supervivencia libre de metástasis) prolongada en comparación con la monoterapia con acetato de leuprolide (HR: 0,63, $p = 0,0049$). No se observaron nuevas señales de seguridad con la combinación de enzalutamida y leuprolide.

En 2025 se publicaron los resultados finales de supervivencia global (SG), con una mediana de seguimiento cercana a los 94 meses en los tres grupos de tratamiento. A los 8 años, la SG fue del 78,9% (IC 95%: 73,9–83,1) en el grupo tratado con la combinación de enzalutamida y leuprolide, frente al 69,5% (IC 95%: 64,0–74,3) en el grupo tratado con leuprolide en monoterapia, diferencia que resultó estadísticamente significativa (HR para muerte 0,60; IC del 95%: 0,44–0,80; $p < 0,001$). Por su parte, la SG a 8 años en el grupo tratado con enzalutamida en monoterapia fue del 73,1% (IC del 95%: 67,6–77,9), sin diferencias significativas respecto al grupo de leuprolide solo (HR 0,83; IC 95%: 0,63–1,10; $p = 0,19$). No se observaron diferencias significativas al comparar leuprolide monodroga con enzalutamida monodroga (HR 0,83; IC del 95% 0,63-1,10; $p = 0,19$).

Asimismo, la combinación demostró beneficios en múltiples objetivos secundarios preespecificados en comparación con leuprolide en monoterapia, incluyendo una prolongación del tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico (HR 0,37; IC del 95%: 0,29–0,49), mejora del tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (HR 0,40; IC del 95%: 0,22–0,72) y una mejora de la supervivencia libre de progresión durante la primera terapia subsecuente (HR 0,56; IC 95%: 0,42–0,76).

Se observaron eventos adversos de grado 3 o peor en el 43-50% de los pacientes en los tres brazos.

El evento adverso más común que llevó a la interrupción del tratamiento fue la fatiga (3% con la combinación de enzalutamida, 1% con leuprolide y 2% con enzalutamida en monoterapia). En general, los eventos adversos más comunes (> 15% de los pacientes) fueron sofocos y fatiga para todas las cohortes de tratamiento. La actualización final publicada en 2025 no identificó nuevas señales de seguridad ni modificaciones relevantes en el perfil de toxicidad previamente reportado. Las fracturas fueron más frecuentes en el grupo de combinación (22,4%) respecto al leuprolide y enzalutamida solos (15,0% y 14,1% respectivamente) Del mismo modo, las caídas fueron más comunes en el grupo de combinación, registrándose en el 29,5% de los pacientes, frente al 16,9% y el 20,1% en el grupo de enzalutamida . (NEJM, 2026; 394: 563-575)

(PRESTO...)

En conclusión, tanto el estudio EMBARK como el PRESTO demuestran un beneficio de la intensificación de la terapia hormonal intermitente en pacientes con recaída bioquímica hormonosensible de alto riesgo. No obstante, el ensayo con enzalutamida sí evidenció un beneficio significativo del agregado de enzalutamida al leuprolide tanto en SLM (objetivo principal del estudio), así como en sobrevida global y otros objetivos relevantes como el tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico y el tiempo al primer evento óseo sintomático, —un criterio de valoración subrogado validado de la sobrevida global— e incluyó pacientes tratados tanto con radioterapia como con prostatectomía radical. Por ello, consideramos con la evidencia disponible hasta el momento que, siempre que esté disponible y teniendo en cuenta su perfil de toxicidad, el agregado de enzalutamida a la ADT constituye el tratamiento estándar en este contexto. sigue siendo una opción aceptable en este escenario, mientras que el uso de apalutamida como tratamiento estándar requiere un seguimiento más prolongado y maduración de los datos.

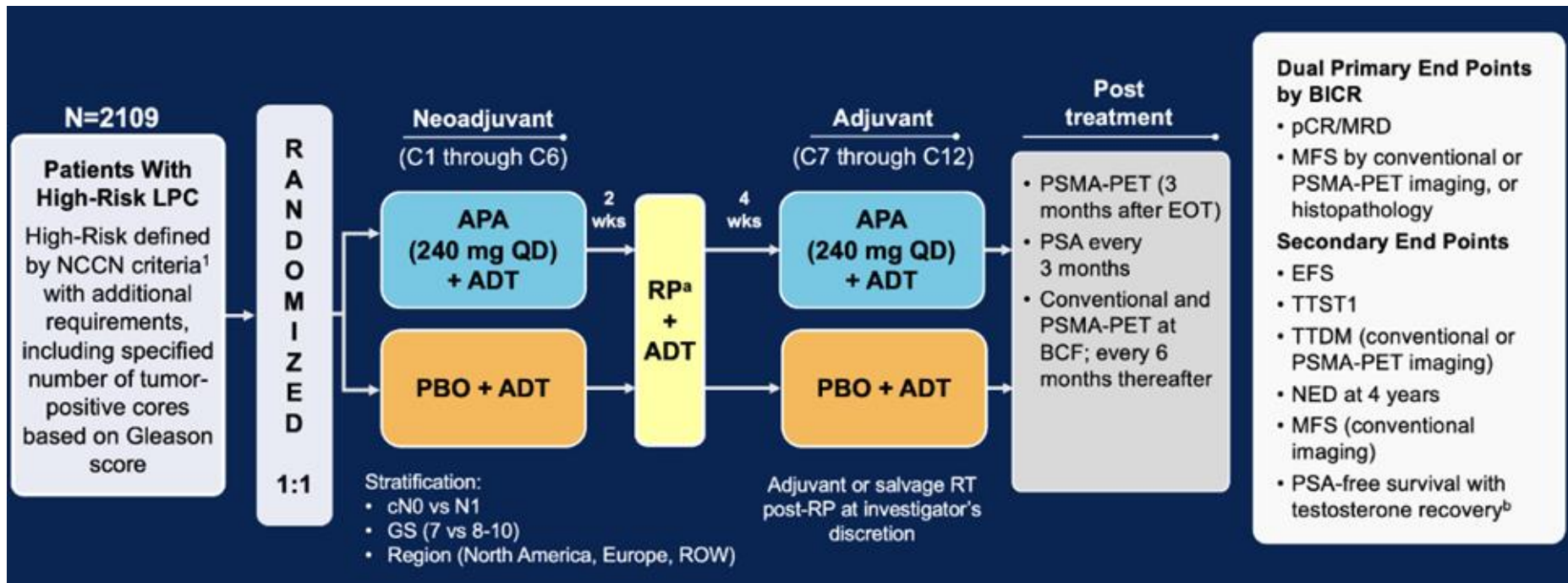
ORIGINAL ARTICLE

Perioperative Apalutamide in High-Risk Localized Prostate Cancer

M.-E. Taplin,¹ M. Gleave,² N.D. Shore,³ A. Lopez-Gitlitz,⁴ A. Kretschmer,⁵
E. Efstathiou,⁶ P.L. Nguyen,^{7,8} R. Damião,⁹ T. Kamoto,¹⁰ A. Ross,¹¹ A. Briganti,¹²
B.A. Hadaschik,^{13,14} A. Heidenreich,¹⁵ Á. Juárez Soto,¹⁶ H. Ye,¹⁷ G. Gotto,^{18,19}
B. Rooney,²⁰ S.K. Tian,⁵ L. Wetherhold,⁵ B. Miladinovic,²¹ S.A. McCarthy,⁵
C.P. Evans,^{22,23} and A.S. Kibel,^{7,8} for the PROTEUS Investigators*

Ensayo fase 3 internacional doble ciego placebo controlado

Diseño del estudio



Características de la población

Characteristic	ADT plus Apalutamide (N=1057)	ADT plus Placebo (N=1052)	Overall (N=2109)
Age			
Median (IQR) — yr	66.0 (62–71)	66.0 (61–70)	66.0 (61–71)
Distribution — no. (%)			
<65 yr	406 (38.4)	442 (42.0)	848 (40.2)
65 to 69 yr	289 (27.3)	300 (28.5)	589 (27.9)
70 to 74 yr	256 (24.2)	216 (20.5)	472 (22.4)
≥75 yr	106 (10.0)	94 (8.9)	200 (9.5)
Race or ethnic group — no. (%)†			
American Indian or Alaska Native	5 (0.5)	1 (0.1)	6 (0.3)
Asian	197 (18.6)	211 (20.1)	408 (19.3)
Black	35 (3.3)	44 (4.2)	79 (3.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	4 (0.4)	5 (0.5)	9 (0.4)
White	746 (70.6)	717 (68.2)	1463 (69.4)
Multiple	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.3)
Not reported	67 (6.3)	71 (6.7)	138 (6.5)
Median time from initial diagnosis to randomization (range) — mo‡	2.4 (0.5–192.5)	2.3 (0.5–245.5)	2.3 (0.5–245.5)

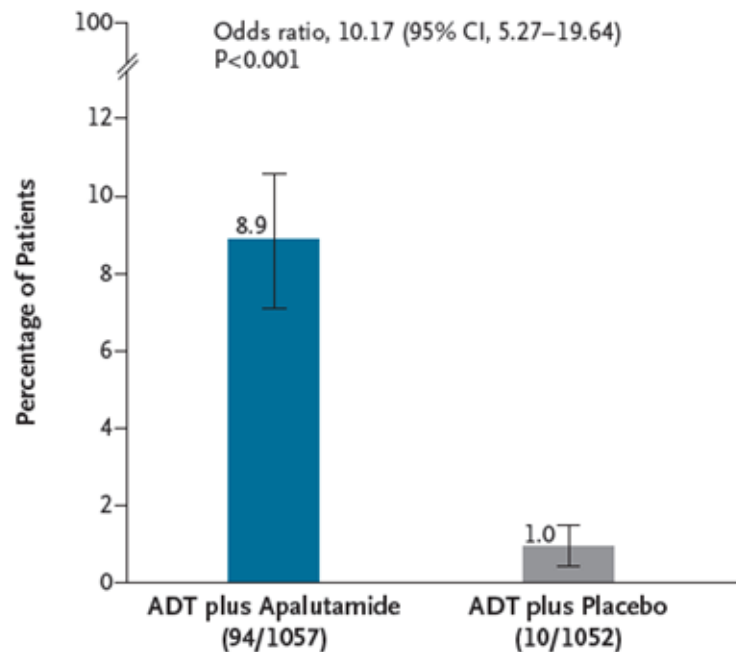
PSA level§			
Median (IQR) — ng/ml	14.4 (8.3– 29.2)	15.1 (8.1–33.7)	14.8 (8.1–31.5)
Range — ng/ml	1.2–1753.0	0.0–2798.0	0.0–2798.0
Distribution — no./total no. (%)			
<20 ng/ml	630/1025 (61.5)	604/1033 (58.5)	1234/2058 (60.0)
↔ <10 ng/ml	352/1025 (34.3)	344/1033 (33.3)	696/2058 (33.8)
10 to <20 ng/ml	278/1025 (27.1)	260/1033 (25.2)	538/2058 (26.1)
≥20 ng/ml	395/1025 (38.5)	429/1033 (41.5)	824/2058 (40.0)
20 to <40 ng/ml	216/1025 (21.1)	223/1033 (21.6)	439/2058 (21.3)
≥40 ng/ml	179/1025 (17.5)	206/1033 (19.9)	385/2058 (18.7)
Tumor stage at diagnosis — no. (%)			
T1	219 (20.7)	197 (18.7)	416 (19.7)
T2	465 (44.0)	470 (44.7)	935 (44.3)
T3	338 (32.0)	344 (32.7)	682 (32.3)
T4	33 (3.1)	33 (3.1)	66 (3.1)
TX	2 (0.2)	8 (0.8)	10 (0.5)
Regional lymph-node stage at diagnosis — no. (%)			
N0	928 (87.8)	922 (87.6)	1850 (87.7)
N1	129 (12.2)	130 (12.4)	259 (12.3)
Gleason score at diagnosis — no. (%)¶			
7	45 (4.3)	44 (4.2)	89 (4.2)
≥8	1012 (95.7)	1008 (95.8)	2020 (95.8)
8	350 (33.1)	360 (34.2)	710 (33.7)
9	623 (58.9)	596 (56.7)	1219 (57.8)
10	39 (3.7)	52 (4.9)	91 (4.3)

ECOG performance-status score — no./total no. (%)||

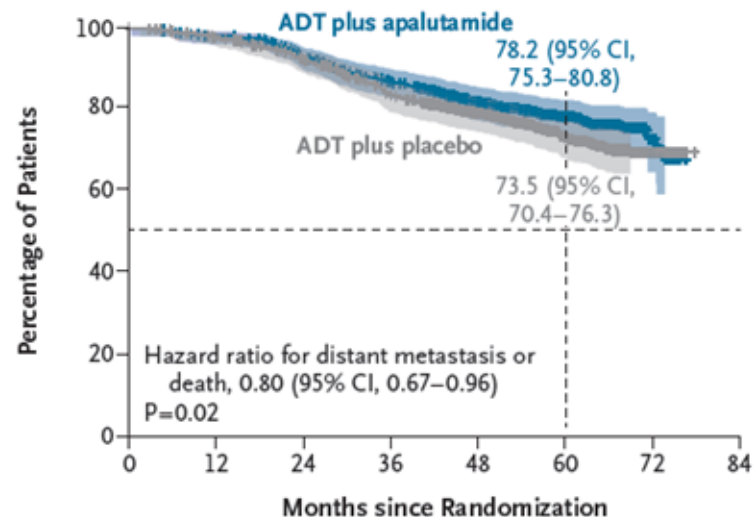
0	1019/1057 (96.4)	1017/1051 (96.8)	2036/2108 (96.6)
1	38/1057 (3.6)	34/1051 (3.2)	72/2108 (3.4)
Geographic region — no. (%)			
Europe	557 (52.7)	559 (53.1)	1116 (52.9)
North America	217 (20.5)	214 (20.3)	431 (20.4)
Rest of the world	283 (26.8)	279 (26.5)	562 (26.6)

Resultados: Objetivos primarios RPc/EMR - SLM

A Pathological Complete Response or Minimum Residual Disease



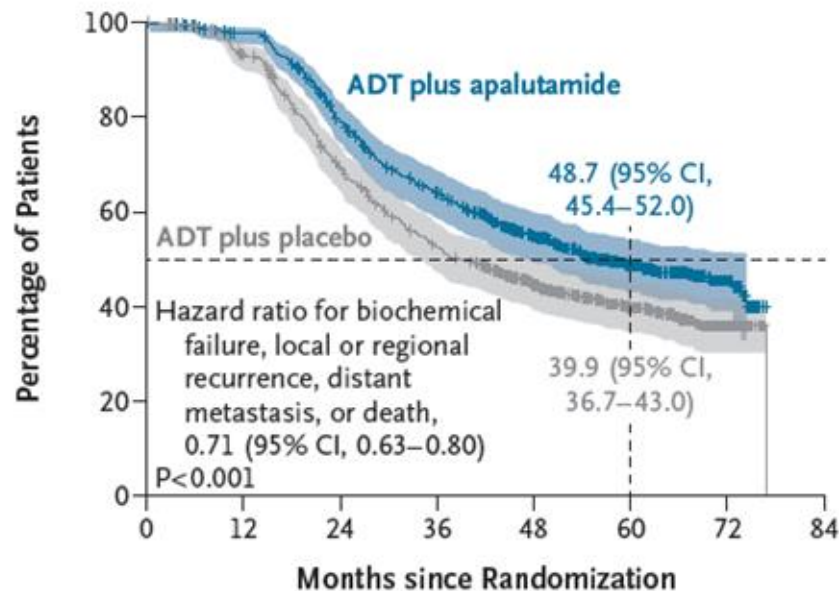
B Metastasis-free Survival



No. at Risk								
ADT plus apalutamide	1057	992	922	837	659	382	62	0
ADT plus placebo	1052	1000	924	812	634	385	61	0

Resultados: Objetivos secundarios - SLE

A Event-free Survival

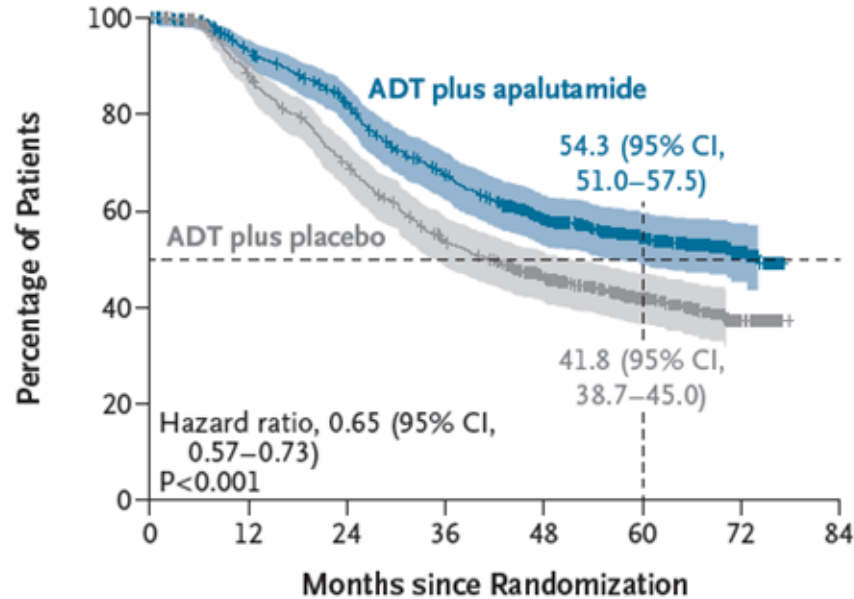


No. at Risk

ADT plus apalutamide	1057	988	788	625	452	246	45	0
ADT plus placebo	1052	952	699	522	382	223	48	0

Resultados: Objetivos secundarios - Tiempo a primer tratamiento subsecuente

B First Subsequent Local or Systemic Therapy



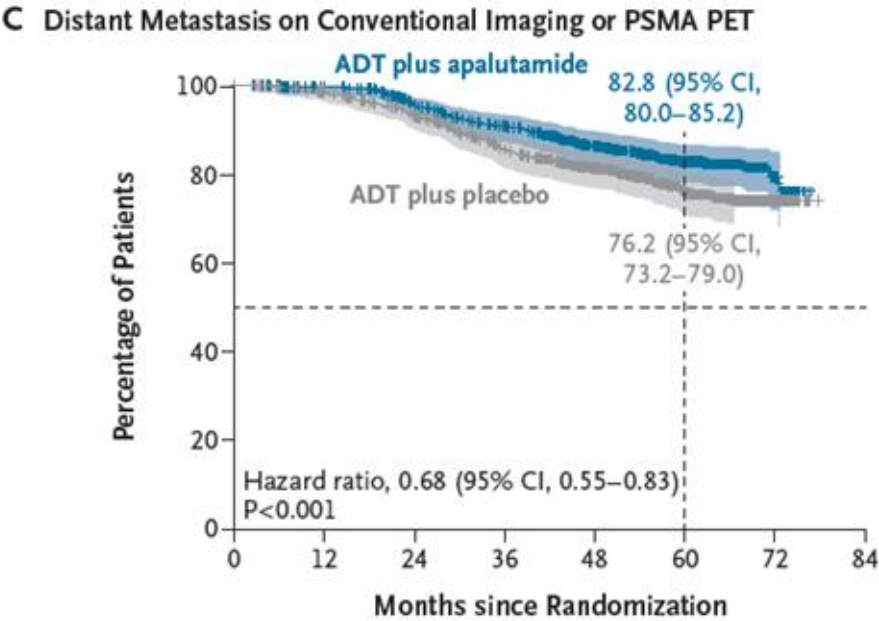
Tratamientos subsecuentes:

- hormonoterapia (34,0% vs 46,5%)
- RT (26,6% vs 36,8%), la mayoría RT de rescate.

No. at Risk

ADT plus apalutamide	1057	934	810	651	490	295	68	0
ADT plus placebo	1052	907	714	541	410	242	48	0

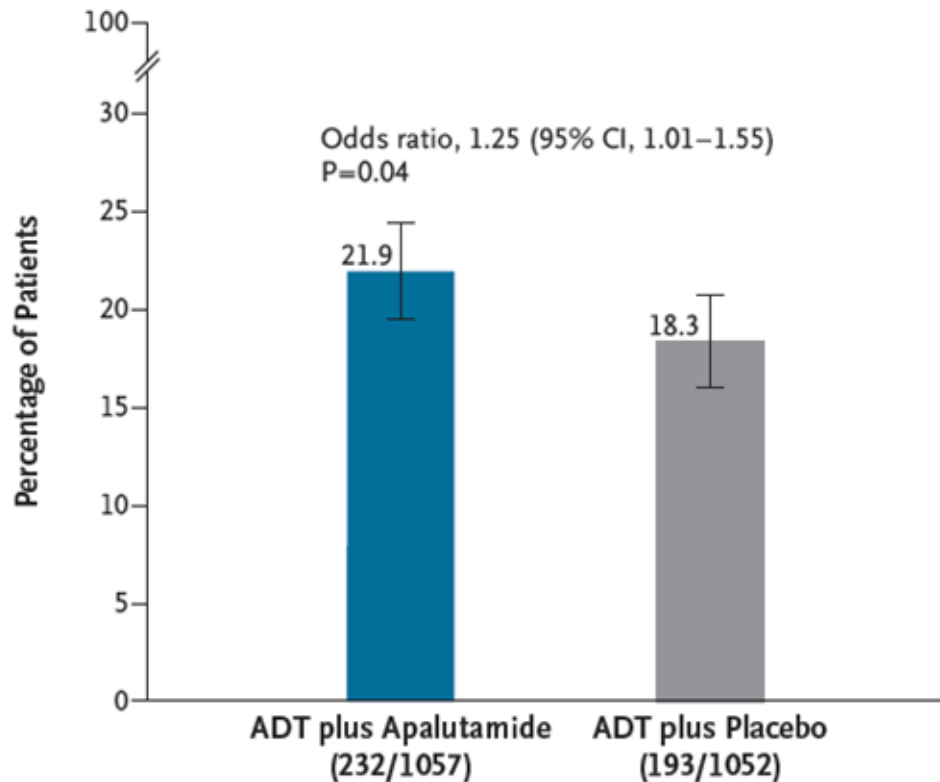
Resultados: Objetivos secundarios - Metástasis a distancia por imagen convencional o PET- PSMA



No. at Risk								
ADT plus apalutamide	1057	984	907	831	657	379	61	0
ADT plus placebo	1052	995	919	807	629	381	61	0

Resultados: Objetivos secundarios - Sin evidencia de enfermedad a 4 años

D Freedom from Disease (No Evidence of Disease) at 4 Years



End Point	ADT plus Apalutamide (N=1057)	ADT plus Placebo (N=1052)	Hazard Ratio or Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
Primary end points				
Pathological complete response or MRD [‡]				
No. of patients (%)	94 (8.9)	10 (1.0)	10.17 (5.27–19.64) [§]	<0.001 [¶]
95% CI — %	7.2–10.6	0.4–1.5		
Metastasis-free survival — mo	NR	NR	0.80 (0.67–0.96)	0.02**
Secondary end points				
Event-free survival (95% CI) — mo	57.1 (50.9–67.7)	38.4 (35.5–44.3)	0.71 (0.63–0.80)	<0.001**
Time to first subsequent local or systemic therapy (95% CI) — mo ^{††}	74.2 (63.8–NE)	41.5 (36.6–47.3)	0.65 (0.57–0.73)	<0.001**
Time to distant metastasis detected on conventional imaging or PSMA PET — mo	NR	NR	0.68 (0.55–0.83)	<0.001**
Freedom from disease (no evidence of disease) at 4 yr				
No. of patients (%)	232 (21.9)	193 (18.3)	1.25 (1.01–1.55) ^{§‡‡}	0.04 [¶]
95% CI — %	19.5–24.4	16.0–20.7		
Metastasis-free survival assessed with conventional imaging — mo	NR	NR	0.84 (0.67–1.07)	—
PSA-free survival with testosterone recovery (95% CI) — mo	35.4 (33.4–38.1)	30.3 (28.4–33.0)	0.83 (0.73–0.94)	—

End Point	ADT plus Apalutamide (N = 1057)	ADT plus Placebo (N = 1052)	Hazard Ratio or Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
Exploratory end points				
Low residual cancer burden — no. (%)	323 (30.6)	123 (11.7)	3.36 (2.67–4.23) [§]	—
Time to castration-resistant prostate cancer (95% CI) — mo	NR	NR (71.8–NE)	0.59 (0.46–0.76)	—
Time to testosterone recovery from baseline (95% CI) — mo ^{§§}	19.4 (19.0–20.3)	18.7 (18.3–19.1)	0.93 (0.84–1.02)	—
Time to distant metastasis detected on conventional imaging — mo	NR	NR	0.63 (0.46–0.85)	—
Time to distant metastasis detected on PSMA PET — mo	NR	NR	0.72 (0.57–0.89)	—
Time to testosterone recovery from end of 12-mo perioperative treatment period (95% CI) — mo ^{§§}	8.1 (7.1–8.6)	6.6 (6.3–7.1)	0.92 (0.84–1.01)	—
Post hoc end points				
Investigator-assessed metastasis-free survival (95% CI) — mo	NR	NR (73.6–NE)	0.74 (0.62–0.87)	—
Distant metastasis assessed by blinded independent central review in patients with biochemical failure — no./total no. (%)	134/156 (85.9)	189/221 (85.5)	NA	—

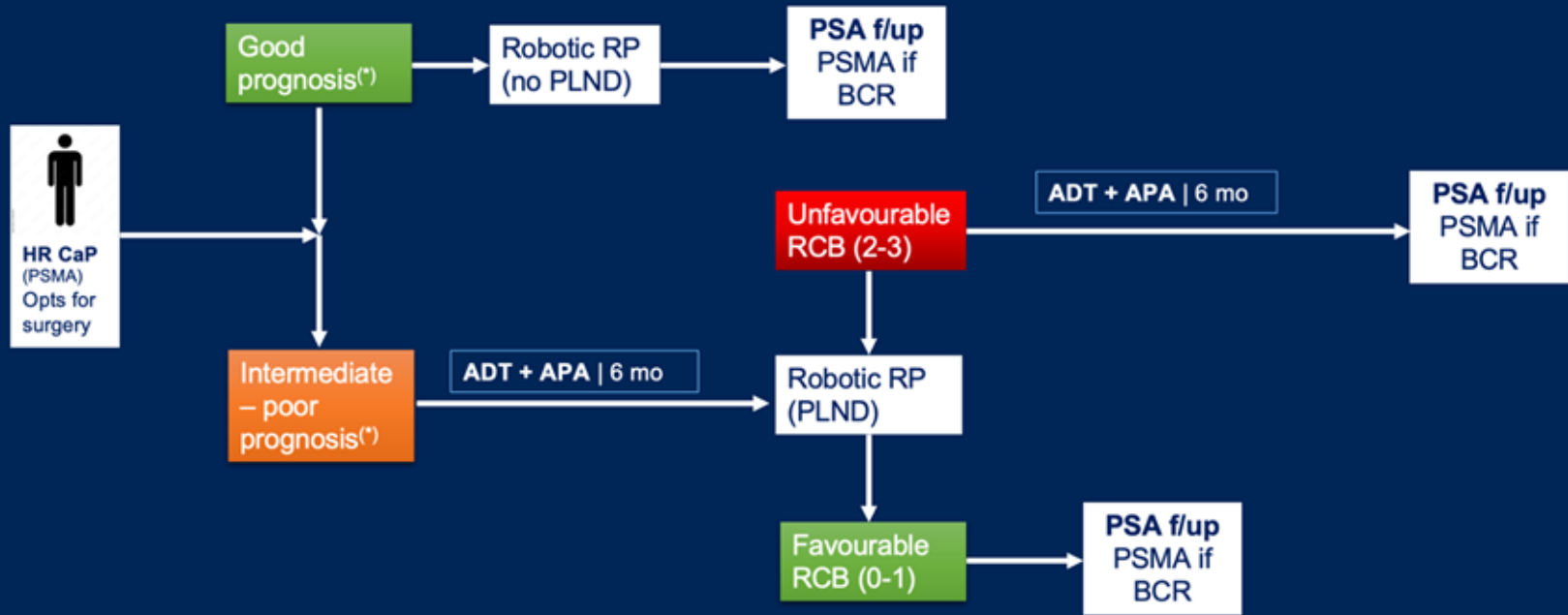
Seguridad

Adverse Event	ADT plus Apalutamide (N=1050)					ADT plus Placebo (N=1050)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
	<i>number of patients (percent)</i>					<i>number of patients (percent)</i>				
Any adverse event	—	—	—	—	1037 (98.8)	—	—	—	—	1027 (97.8)
Grade 3 or 4 adverse event	—	—	—	—	416 (39.6)	—	—	—	—	325 (31.0)
Any serious adverse event	—	—	—	—	203 (19.3)	—	—	—	—	172 (16.4)
Any adverse event leading to discontinuation of apalutamide or placebo	—	—	—	—	78 (7.4)	—	—	—	—	28 (2.7)
Any adverse event leading to dose interruption	—	—	—	—	154 (14.7)	—	—	—	—	81 (7.7)
Any adverse event leading to death	—	—	—	—	14 (1.3)	—	—	—	—	5 (0.5)
Most common adverse events†										
At least 1 adverse event	96 (9.1)	525 (50.0)	393 (37.4)	23 (2.2)	1037 (98.8)	122 (11.6)	580 (55.2)	313 (29.8)	12 (1.1)	1027 (97.8)
Hot flush	550 (52.4)	109 (10.4)	7 (0.7)	0	666 (63.4)	514 (49.0)	79 (7.5)	0	0	593 (56.5)
Urinary incontinence	232 (22.1)	279 (26.6)	16 (1.5)	0	527 (50.2)	248 (23.6)	269 (25.6)	17 (1.6)	0	534 (50.9)
Erectile dysfunction	200 (19.0)	202 (19.2)	35 (3.3)	0	437 (41.6)	192 (18.3)	216 (20.6)	27 (2.6)	0	435 (41.4)
Fatigue	248 (23.6)	39 (3.7)	4 (0.4)	0	291 (27.7)	266 (25.3)	14 (1.3)	1 (0.1)	0	281 (26.8)
Arthralgia	165 (15.7)	68 (6.5)	4 (0.4)	0	237 (22.6)	143 (13.6)	59 (5.6)	2 (0.2)	0	204 (19.4)
Rash	123 (11.7)	69 (6.6)	31 (3.0)	0	223 (21.2)	90 (8.6)	13 (1.2)	2 (0.2)	0	105 (10.0)
Constipation	117 (11.1)	83 (7.9)	0	0	200 (19.0)	98 (9.3)	68 (6.5)	0	0	166 (15.8)
Hypertension	19 (1.8)	70 (6.7)	80 (7.6)	0	169 (16.1)	13 (1.2)	80 (7.6)	91 (8.7)	0	184 (17.5)
Pruritus	114 (10.9)	44 (4.2)	7 (0.7)	0	165 (15.7)	75 (7.1)	15 (1.4)	0	0	90 (8.6)
Procedural pain	35 (3.3)	78 (7.4)	6 (0.6)	0	119 (11.3)	28 (2.7)	112 (10.7)	3 (0.3)	0	143 (13.6)
Urinary tract infection	8 (0.8)	90 (8.6)	18 (1.7)	0	116 (11.0)	5 (0.5)	108 (10.3)	11 (1.0)	0	124 (11.8)
Covid-19	60 (5.7)	35 (3.3)	5 (0.5)	2 (0.2)	102 (9.7)	67 (6.4)	35 (3.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	105 (10.0)

Conclusión de los autores:

El tratamiento perioperatorio con TPA más apalutamida se asoció con mejores resultados oncológicos en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o locorregionalmente avanzado en comparación con la TPA asociada a placebo. Por lo que los autores consideran que PROTEUS establece un nuevo standard de cuidado en este grupo de pacientes.

Post-PROTEUS | A new algorithm for high-risk prostate cancer?



Propuesta de redacción

TRATAMIENTO HORMONAL PERIOPERATORIO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO

El cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado tratado con prostatectomía radical se asocia a recaída dentro de los cinco años en hasta el 50% de los pacientes, con una mortalidad a diez años de hasta el 20%. En este contexto, el ensayo PROTEUS evaluó la intensificación del tratamiento perioperatorio mediante la adición de apalutamida a la terapia de privación androgénica (TPA). Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, publicado en *The New England Journal of Medicine* el 31 de mayo de 2026 (Taplin ME et al., DOI: 10.1056/NEJMoa2603878).

Se aleatorizaron 2.109 pacientes en proporción 1:1 a recibir TPA más apalutamida 240 mg/día o TPA más placebo, administrados en seis ciclos de 28 días previos a la prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica (fase neoadyuvante) y seis ciclos adicionales posquirúrgicos (fase adyuvante), con TPA continua durante todo el período. Los criterios de inclusión exigían cumplir criterios de alto riesgo (Gleason ≥ 8 , PSA ≥ 20 ng/mL o estadio cT3) más criterios adicionales de protocolo. La población incluida fue de características marcadamente agresivas: 95,8% presentaba Gleason ≥ 8 , 35,5% estadio T3-T4, 12,3% compromiso ganglionar regional (N1), y la mediana de PSA fue 14,8 ng/mL. La mediana de seguimiento fue de 61,7 meses.

Los dos puntos primarios duales fueron: la tasa de respuesta patológica completa o enfermedad residual mínima en la pieza quirúrgica (estadio ypT2 o inferior con tumor residual ≤ 5 mm), y la sobrevida libre de metástasis (SLM), definida como tiempo hasta la primera metástasis a distancia por imágenes convencionales o PET-PSMA, confirmación histopatológica o muerte por cualquier causa.

Propuesta de redacción

La tasa de respuesta patológica completa o enfermedad residual mínima fue significativamente superior con apalutamida (8,9% vs. 1,0%; OR 10,17; IC 95%: 5,27–19,64; $p < 0,001$). El estadio ypT0 se alcanzó en el 5,1% del brazo experimental frente al 0,4% del control. Los márgenes quirúrgicos positivos fueron menos frecuentes con apalutamida (20,9% vs. 42,7%). La probabilidad de SLM a cinco años fue de 78,2% (IC 95%: 75,3–80,8) vs. 73,5% (IC 95%: 70,4–76,3) (HR 0,80; IC 95%: 0,67–0,96; $p = 0,02$). Los puntos secundarios reforzaron consistentemente este beneficio: la supervivencia libre de eventos fue superior con apalutamida (mediana 57,1 vs. 38,4 meses; HR 0,71; IC 95%: 0,63–0,80; $p < 0,001$), al igual que el tiempo hasta el primer tratamiento subsiguiente (mediana 74,2 vs. 41,5 meses; HR 0,65; IC 95%: 0,57–0,73; $p < 0,001$) y el tiempo hasta detección de metástasis a distancia (HR 0,68; IC 95%: 0,55–0,83; $p < 0,001$). La proporción sin evidencia de enfermedad a cuatro años fue de 21,9% vs. 18,3% (OR 1,25; IC 95%: 1,01–1,55; $p = 0,04$).

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos grado 3-4 ocurrieron en el 39,6% del brazo de apalutamida vs. 31,0% del control, con el rash cutáneo como principal diferencia entre grupos (21,2% vs. 10,0%), manejable con antihistamínicos y glucocorticoides. Los eventos más frecuentes en ambos brazos fueron sofocos, incontinencia urinaria y disfunción eréctil, en su mayoría grado 1-2. La discontinuación por toxicidad fue más frecuente con apalutamida (7,4% vs. 2,7%). En el subgrupo de pacientes ≥ 75 años, la mortalidad global fue mayor en el brazo experimental (15,2% vs. 12,8%), subrayando la necesidad de una selección cuidadosa de candidatos.

Propuesta de redacción

Es importante destacar que el estándar de tratamiento actual para el cáncer de próstata de alto riesgo candidato a cirugía es la prostatectomía radical sin tratamiento hormonal perioperatorio. En este contexto, la adición de apalutamida a la TPA perioperatoria podría implicar un sobretratamiento en aquellos pacientes que, de otra manera, habrían evitado la morbilidad asociada a la privación androgénica, ya que no todos los cánceres de próstata de alto riesgo se comportan de la misma manera biológica ni clínicamente. Esta estrategia no debe adoptarse, por tanto, como nuevo estándar para todos los pacientes con enfermedad de alto riesgo en quienes se plantea la prostatectomía radical. Su indicación debe individualizarse y reservarse para aquellos con elementos de mayor riesgo dentro de ese espectro —en particular quienes presentan características patológicas o radiológicas especialmente agresivas— en quienes la intensificación perioperatoria sea evaluada y acordada en el marco de una discusión multidisciplinaria. Las estrategias de intensificación basadas en radioterapia continúan siendo igualmente válidas en este escenario, y la elección entre ambos enfoques debe responder a una valoración individualizada de cada caso.

Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial

AMPLITUDE: Fase III, multicéntrico, doble ciego. Publicado el 07/10/2025.
Disponible: Nat Med 31, 4109–4118 (2025).

Contexto

- Las mutaciones patogénicas germinales o somáticas en los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR) se asocian con un peor pronóstico y ocurren en hasta el 25% de los pacientes, siendo BRCA2 la más frecuente.
- A pesar de la eficacia observada con la monoterapia con inhibidores de PARP en mCRPC con beneficio en SLPr y SG, la resistencia al tratamiento aparece con frecuencia, tras la aparición de alteraciones secundarias en BRCA2 que restauran la función de la reparación por recombinación homóloga (HRR).
- La inhibición concomitante de PARP y de la señalización del receptor androgénico (AR) podría tener un efecto sinérgico.

Diseño del estudio

AMPLITUDE: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in HRRm mCSPC

First and final rPFS analysis and first interim analysis of time to symptomatic progression and overall survival. Median follow-up: 30.8 months

Key inclusion criteria:

- mCSPC^a
- Alteration in ≥ 1 HRR eligible gene: *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD54L*^b
- ECOG PS 0-2

Key exclusion criteria:

- Any prior
 - PARPi
 - ARPI other than AAP

Prior allowed treatments in mCSPC:

- ADT ≤ 6 months
- Docetaxel ≤ 6 cycles^c
- AAP ≤ 45 days
- Palliative RT

Randomized
1:1
(N=696)

Nira (200 mg QD)

+
AAP (1000 mg QD + 5 mg QD)

+
ADT

(n=348)

PBO

+
AAP (1000 mg QD + 5 mg QD)

+
ADT

(n=348)

Primary end point

- rPFS by investigator review

Key secondary end points

- Time to symptomatic progression
- OS
- Safety

Clinical data cutoff: January 7, 2025

Stratification factors:

- *BRCA2* vs *CDK12* vs all other alterations
- Prior docetaxel (yes vs no)
- Disease volume (high vs low)

^aPatients with lymph node-only disease are not eligible. ^bHRR gene panel was fixed prior to trial initiation based on MAGNITUDE trial and external data from the published literature. ^cLast dose ≤ 3 months prior to randomization. ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Nira, niraparib; OS, overall survival; PBO, placebo; RT, radiotherapy; QD, once daily.

Características de la población

Table 1 | Demographics and disease characteristics at baseline in the intention-to-treat population^a

	Niraparib plus abiraterone (n=348)	Abiraterone (n=348)
Median age (range), years	68 (40–88)	67 (40–92)
Race, n (%)		
White	246 (70.7)	257 (73.9)
Asian	77 (22.1)	67 (19.3)
Black or African American	18 (5.2)	10 (2.9)
Other	3 (0.9)	6 (1.7)
Not reported/unknown	4 (1.1)	8 (2.3)
Region, n (%)		
Europe	168 (48.3)	177 (50.9)
Asia	72 (20.7)	63 (18.1)
North America	45 (12.9)	44 (12.6)
Rest of world	63 (18.1)	64 (18.4)
ECOG performance status score, n (%) ^b		
0	242 (69.5)	218 (62.6)
1	97 (27.9)	124 (35.6)
2	9 (2.6)	6 (1.7)
Gleason score at initial diagnosis, n (%) ^c		
≤7	60 (17.2)	68 (19.5)
>7	276 (79.3)	262 (75.3)
Unknown	12 (3.4)	18 (5.2)

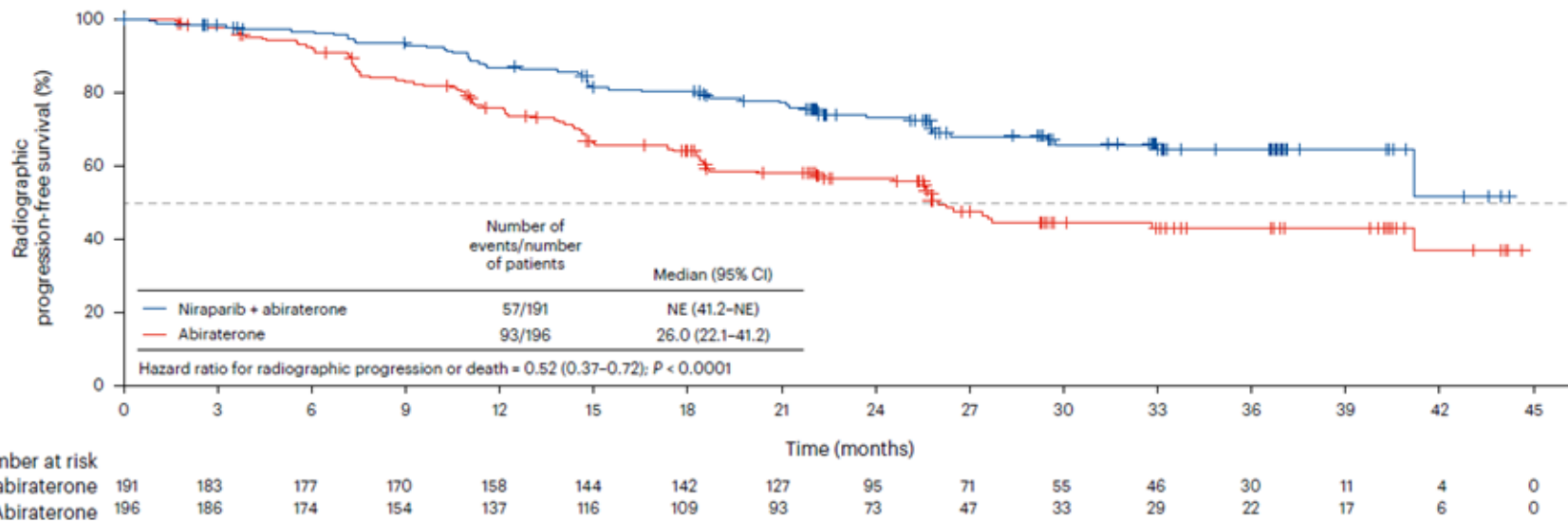
Metastatic stage at initial diagnosis, n (%)

Non-metastatic	32 (9.2)	36 (10.3)
Metastatic	301 (86.5)	302 (86.8)
Unknown	15 (4.3)	10 (2.9)
Metastatic disease volume at start of androgen deprivation therapy, n (%)		
High	269 (77.3)	271 (77.9)
Low	79 (22.7)	77 (22.1)
Median time from start of androgen deprivation therapy for metastatic disease (range), months	2.46 (0.2–6.2)	2.30 (0.1–6.2)
Median PSA level at initial diagnosis (range), $\mu\text{g l}^{-1}$	112.3 (0.1–17,475)	101.6 (0.1–15,900)
Median PSA level at baseline (range), $\mu\text{g l}^{-1(d)}$	2.74 (0–8,046)	3.57 (0–2,703)
Mean baseline BPI-SF pain score, n (%)	n=348	n=346
0: no pain	149 (42.8)	152 (43.9)
1–3: mild pain	118 (33.9)	117 (33.8)
>3: moderate to severe pain	81 (23.3)	77 (22.3)
Single gene alterations, n (%) ^e		
BRCA2	148 (42.5)	144 (41.4)
BRCA1	25 (7.2)	25 (7.2)
Other	149 (42.8)	147 (42.2)

Resultados rPFS: BRCAm

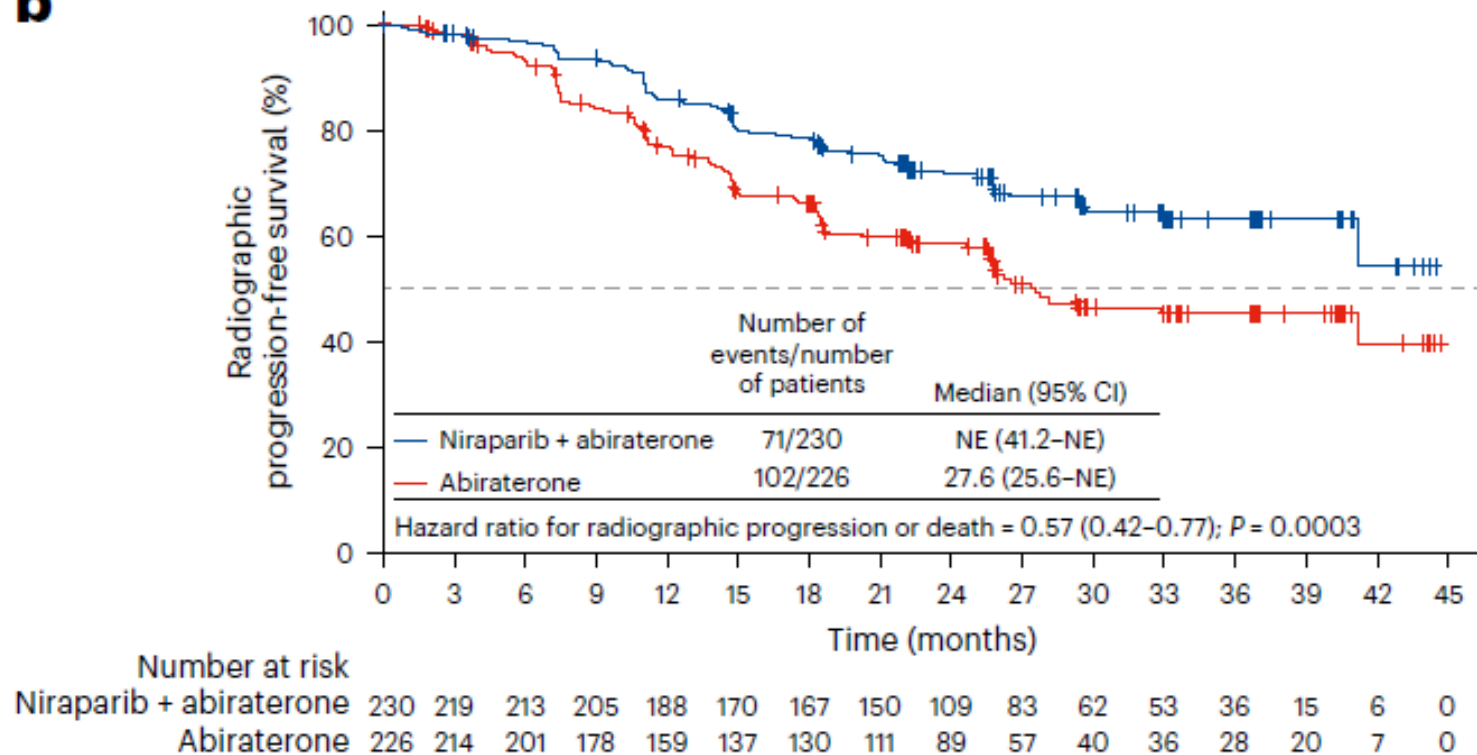
Mediana de
seguimiento
30,8 meses

a

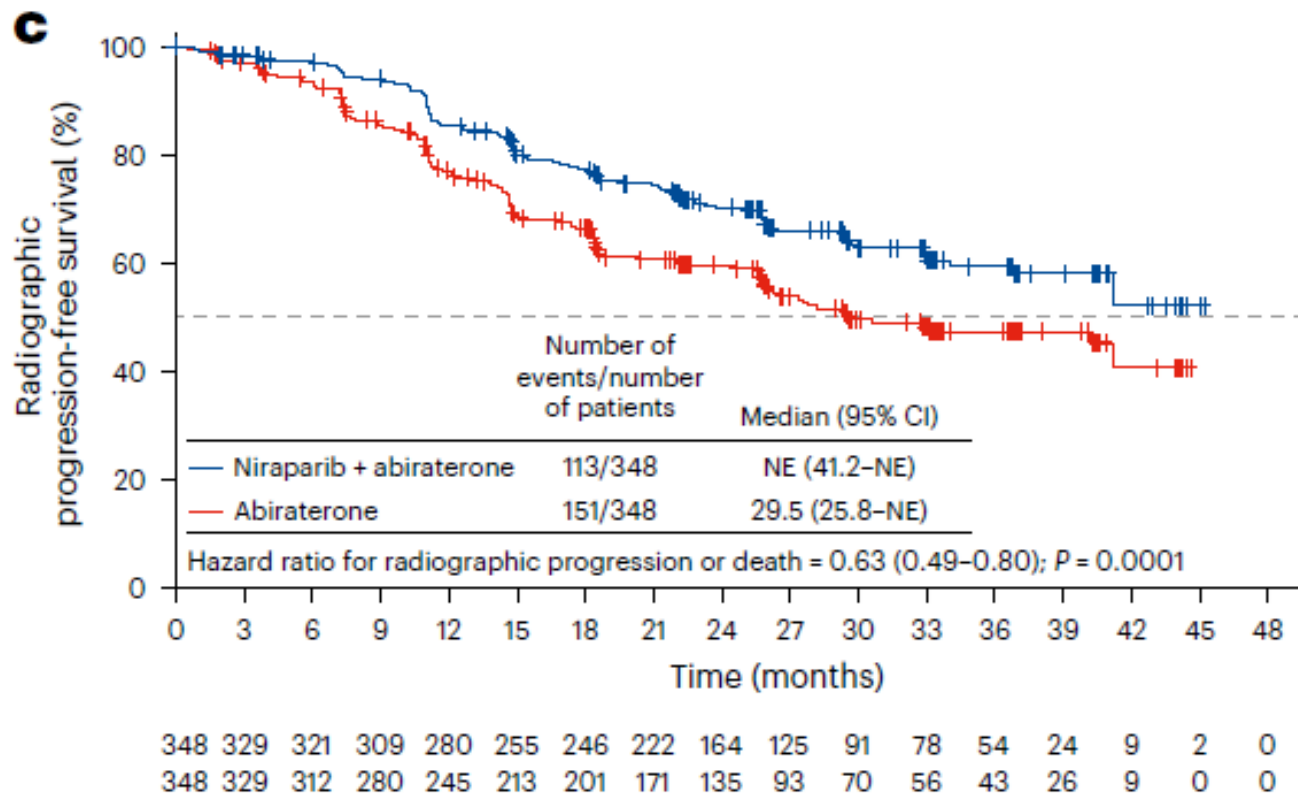


rPFS: HRR+

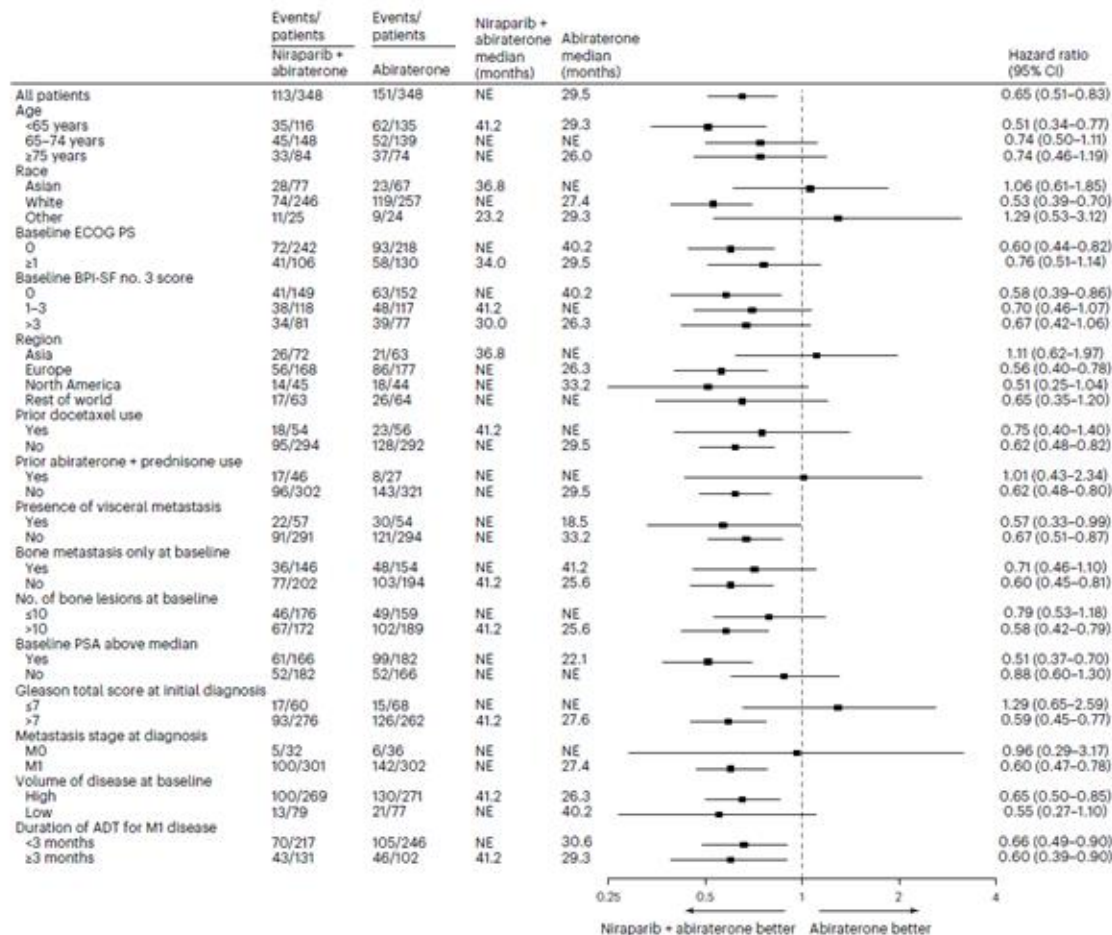
b



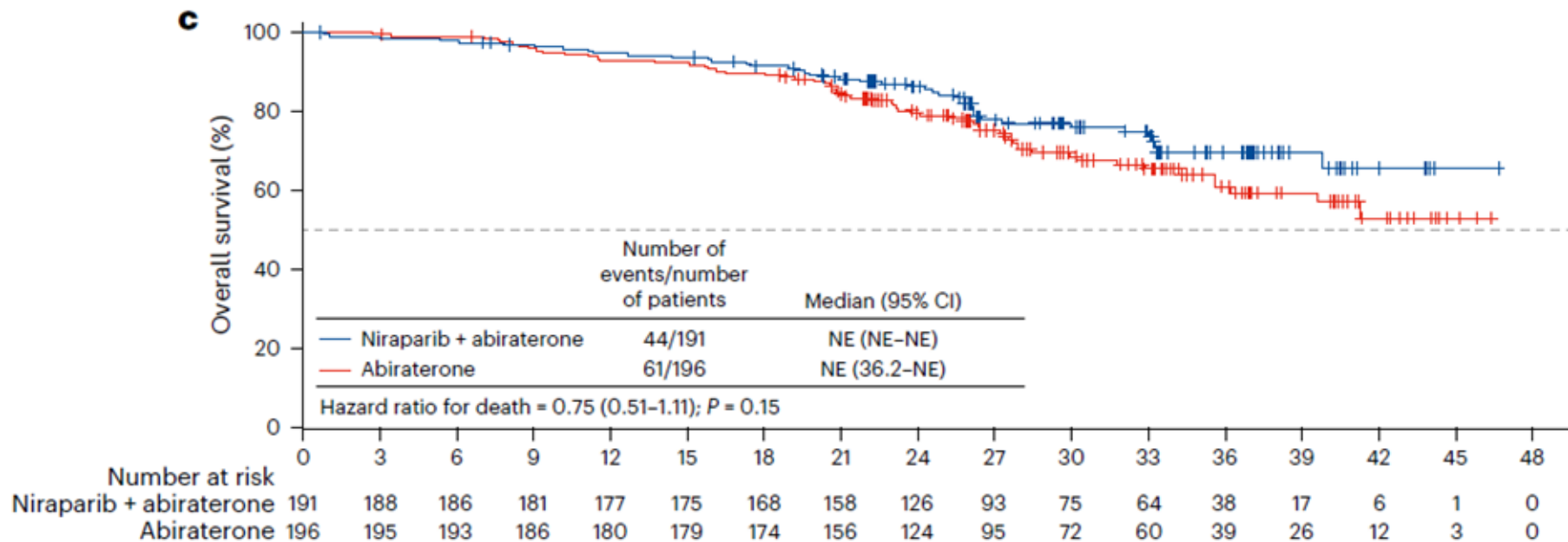
rPFS: ITT



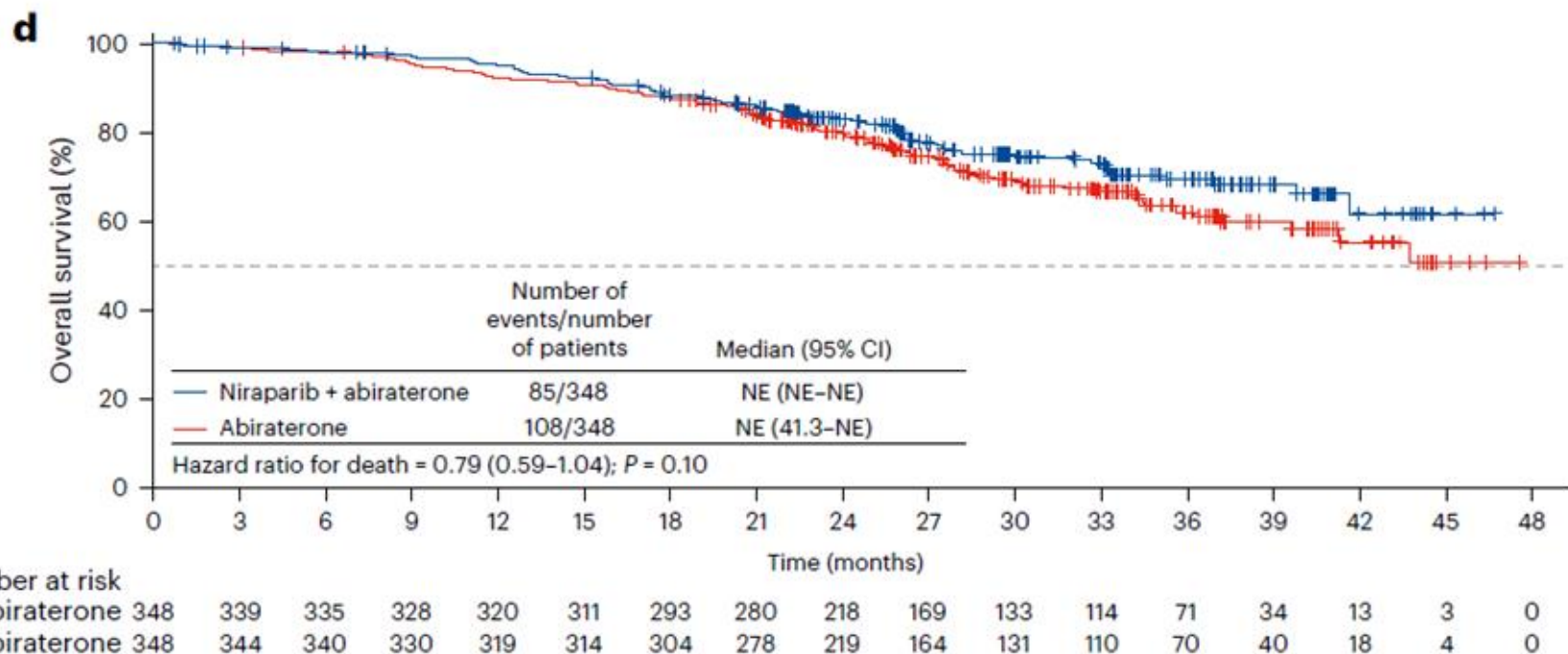
d



SG: BRCAm



SG: ITT



Endpoints secundarios

	Intention-to-treat			
	Niraparib plus abiraterone (n = 348)	Abiraterone (n = 348)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Secondary endpoints, median (months)				
Time to symptomatic progression ^a	NE	NE	0.50 (0.36–0.69)	< 0.0001
Overall survival ^a	NE	NE	0.79 (0.59–1.04)	0.10 ^f
Time to subsequent therapy	44.6	NE	0.54 (0.41–0.70)	< 0.0001*
Other endpoints				
Second progression-free survival, median (months)	NE	44.0	0.66 (0.51–0.86)	0.0017*
Objective response, n/N (%)	76/106 (71.7)	81/110 (73.6)	0.97 (0.83–1.15) ^e	0.75
Time to PSA progression, median (months)	NE	29.0	0.50 (0.39–0.65)	< 0.0001*
Confirmed PSA response, % ^d	87.6	86.2	1.02 (0.96–1.08) ^e	0.57

Tratamientos subsecuentes

Patients who discontinued treatment intervention	Niraparib plus abiraterone (n = 159)	Abiraterone (n = 196)
Any subsequent prostate cancer therapy	89	141
Chemotherapy	71 (79.8)	102 (72.3)
Docetaxel	59 (83.1)	84 (82.4)
Cabazitaxel	18 (25.4)	27 (26.5)
Carboplatin	11 (15.5)	15 (14.7)
Cisplatin	2 (2.8)	3 (2.9)
Etoposide	2 (2.8)	4 (3.9)
Cyclophosphamide	1 (1.4)	3 (2.9)
Mitoxantrone	1 (1.4)	1 (1.0)
Imifoplatin	0	1 (1.0)
Paclitaxel	0	2 (2.0)
Androgen receptor pathway inhibitors	27 (30.3)	40 (28.4)
Enzalutamide	23 (85.2)	36 (90.0)
Apalutamide	3 (11.1)	3 (7.5)
Darolutamide	1 (3.7)	2 (5.0)
Rezvilutamide	0	1 (2.5)
PARP inhibitors	10 (11.2)	47 (33.3)
Olaparib	10 (100)	42 (89.4)
Saruparib	0	2 (4.3)
Talazoparib	0	3 (6.4)
Radiopharmaceuticals	8 (9.0)	10 (7.1)
Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan	6 (75.0)	3 (30.0)
Ra-223 (Ra223) dichloride	2 (25.0)	7 (70.0)
Immunotherapy	2 (2.2)	7 (5.0)
Other	7 (7.9)	15 (10.6)

Seguridad

Adverse event	Niraparib plus abiraterone (n = 347)	Abiraterone (n = 348)
Any adverse event	346 (99.7)	341 (98.0)
Grade 3 or 4 adverse event	261 (75.2)	205 (58.9)
Any serious adverse event	136 (39.2)	96 (27.6)
Any adverse event leading to discontinuation of the trial intervention ^b	51 (14.7)	36 (10.3)
Adverse event leading to death	14 (4.0)	7 (2.0)

Table 2 | Individual adverse events^a

	Niraparib plus abiraterone (n=347)		Abiraterone (n=348)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Events reported in ≥15% of patients in either group, n (%)				
Anemia ^b	179 (51.6)	101 (29.1)	83 (23.9)	16 (4.6)
Hypertension ^b	152 (43.8)	92 (26.5)	113 (32.5)	64 (18.4)
Constipation	122 (35.2)	0	57 (16.4)	1 (0.3)
Nausea	107 (30.8)	0	50 (14.4)	0
Fatigue	91 (26.2)	7 (2.0)	64 (18.4)	4 (1.1)
Hypokalemia ^b	90 (25.9)	40 (11.5)	70 (20.1)	38 (10.9)
Neutropenia ^b	76 (21.9)	33 (9.5)	28 (8.0)	7 (2.0)
Arthralgia	73 (21.0)	2 (0.6)	74 (21.3)	6 (1.7)
Back pain	68 (19.6)	12 (3.5)	77 (22.1)	5 (1.4)
Thrombocytopenia ^b	66 (19.0)	24 (6.9)	20 (5.7)	1 (0.3)
COVID-19	65 (18.7)	3 (0.9)	71 (20.4)	4 (1.1)
Hot flush	63 (18.2)	0	48 (13.8)	0
Leukopenia	58 (16.7)	16 (4.6)	18 (5.2)	1 (0.3)
Vomiting	56 (16.1)	3 (0.9)	30 (8.6)	0
Peripheral edema ^b	55 (15.9)	1 (0.3)	42 (12.1)	0
Weight decreased	53 (15.3)	4 (1.2)	18 (5.2)	0
Alanine aminotransferase increased ^b	22 (6.3)	6 (1.7)	54 (15.5)	17 (4.9)

Conclusión de los autores

- Este estudio constituye, según nuestro conocimiento, la primera demostración de eficacia de un iPARP en mCSPC.
- La combinación de niraparib y abiraterona más prednisona se asoció con una prolongación significativa de la rPFS en pacientes con mCSPC portadores de alteraciones en HRR.
- Los posibles beneficios derivados de esta prolongación de la rPFS deben interpretarse considerando también los riesgos potenciales asociados a los eventos adversos observados con este esquema terapéutico en esta población de pacientes.

ORIGINAL ARTICLE

PARP and Androgen-Signaling Inhibition plus ADT in Metastatic Prostate Cancer

Neeraj Agarwal, M.D.,¹ Nobuaki Matsubara, M.D.,²

Arun A. Azad, Ph.D., M.B., B.S.,³ Fred Saad, M.D.,⁴ Joaquin Mateo, M.D., Ph.D.,⁵
Shusuan Jiang, M.D.,⁶ Dingwei Ye, M.D.,⁷ Eric Voog, M.D.,⁸ Neal D. Shore, M.D.,⁹

Timuçin Çil, M.D.,¹⁰ Christof Vulsteke, M.D., Ph.D.,^{11,12} Hsiao-Jen Chung, M.D.,¹³

Stefanie Zschäbitz, M.D.,¹⁴ A. Douglas Laird, Ph.D.,¹⁵ Xiaoxi Zhang, Ph.D.,¹⁶

Prachi Nandoskar, M.B., B.S.,¹⁵ Sarah Fenech Chetcuti, M.D.,¹⁷

Fong Wang, M.D., Ph.D., M.P.H.,¹⁵ and Karim Fizazi, M.D., Ph.D.¹⁸

Estudio internacional randomizado doble ciego placebo controlado

Diseño del estudio

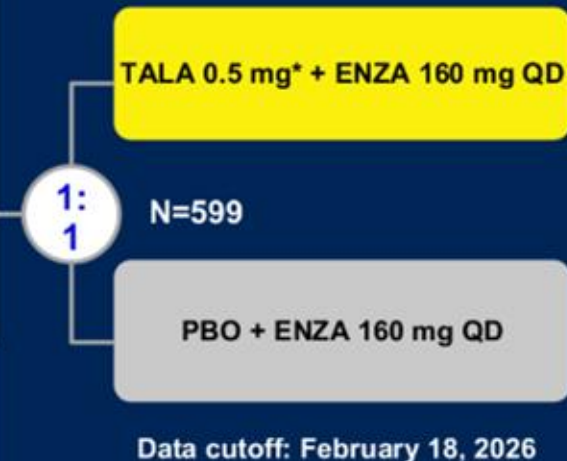
TALAPRO-3: Trial Design

Key eligibility criteria

- HRR gene-altered mCSPC
- Metastatic disease confirmed by positive bone scan or metastatic lesion by CT or MRI scan
- ECOG PS 0 or 1
- Ongoing ADT
- ≤3 months of prior ADT with/without ARPI for mCSPC
- Prior docetaxel for mCSPC not permitted[†]

Stratification factors

- De novo vs relapsed mCSPC
- High- vs low-volume disease
- *BRCAm* vs non-*BRCAm*



Primary endpoint

- rPFS by investigator assessment

Key secondary endpoint

- OS (alpha-protected)

Other secondary endpoints

- ORR per RECIST v1.1
- Duration of soft tissue response
- PSA response
- Time to PSA progression
- Time to subsequent antineoplastic therapy
- Time to first SSE
- Safety
- PROs

Exploratory endpoint

- PFS2

HRRm: ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C[†]

Características de la población

Characteristic	Talazoparib + Enzalutamide (N=300)	Placebo + Enzalutamide (N=299)
Median age (range) — yr	70 (45–89)	69 (44–86)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	167 (56)	172 (58)
Asian	115 (38)	116 (39)
Black or African American	6 (2)	3 (1)
American Indian or Alaska Native	4 (1)	2 (1)
Not reported	8 (3)	6 (2)
Geographic region — no. (%)		
Europe	132 (44)	142 (47)
Asia	113 (38)	116 (39)
North America	38 (13)	27 (9)
Rest of the world	17 (6)	14 (5)
Median serum PSA (range) — ng/ml	3.6 (0–1483)	3.6 (0–2282)
Gleason score — no. (%)‡		
<8	45 (15)	49 (16)
≥8	245 (82)	245 (82)
Disease localization at screening — no. (%)§		
Bone only	86 (29)	96 (32)
Soft tissue only	38 (13)	27 (9)
Both bone and soft tissue	176 (59)	173 (58)

ECOG performance-status score — no. (%)¶

0	199 (66)	208 (70)
1	101 (34)	91 (30)

Disease status — no. (%)

New	252 (84)	254 (85)
Relapsed	48 (16)	45 (15)

Disease volume — no. (%)

High	211 (70)	212 (71)
Low	89 (30)	87 (29)

HRR gene alteration — no. (%)

<i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>	104 (35)	103 (34)
Other	196 (65)	196 (66)

Source for HRR gene alteration testing — no. (%)

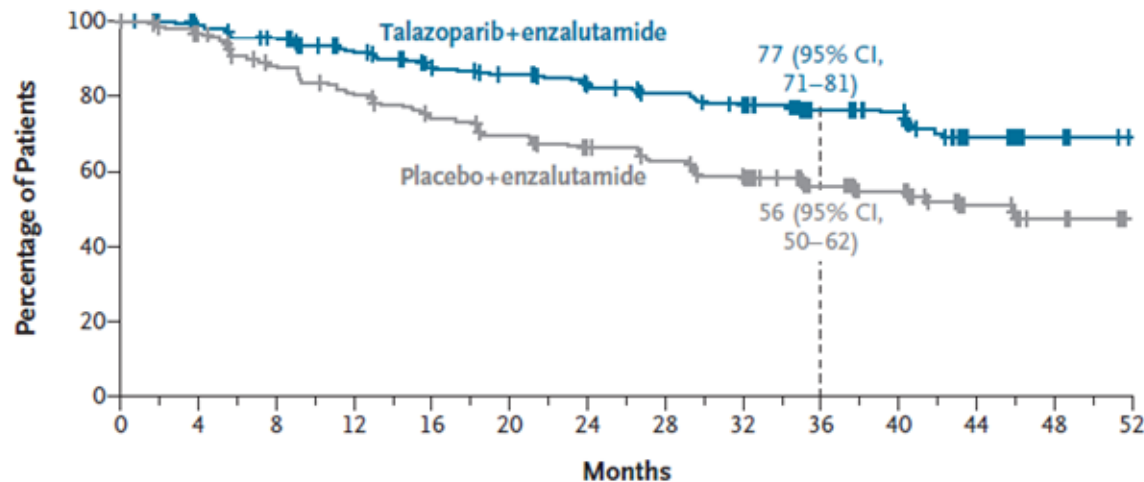
Tumor tissue only	39 (13)	45 (15)
Blood only	58 (19)	41 (14)
Tumor tissue and blood	203 (68)	213 (71)

HRR gene with ≥ 1 alteration — no. (%)¶

<i>BRCA2</i>	86 (29)	92 (31)
<i>ATM</i>	87 (29)	80 (27)
<i>CDK12</i>	55 (18)	60 (20)

Resultados: objetivo primario SLPr

A Intention-to-Treat Population



No. of Events/ No. of Patients	Median Imaging-Based Progression-free Survival (95% CI) mo
Talazoparib+ Enzalutamide	67/300 NC (NC–NC)
Placebo+ Enzalutamide	126/299 45.8 (37.7–NC)

Talazoparib+ Enzalutamide

Placebo+ Enzalutamide

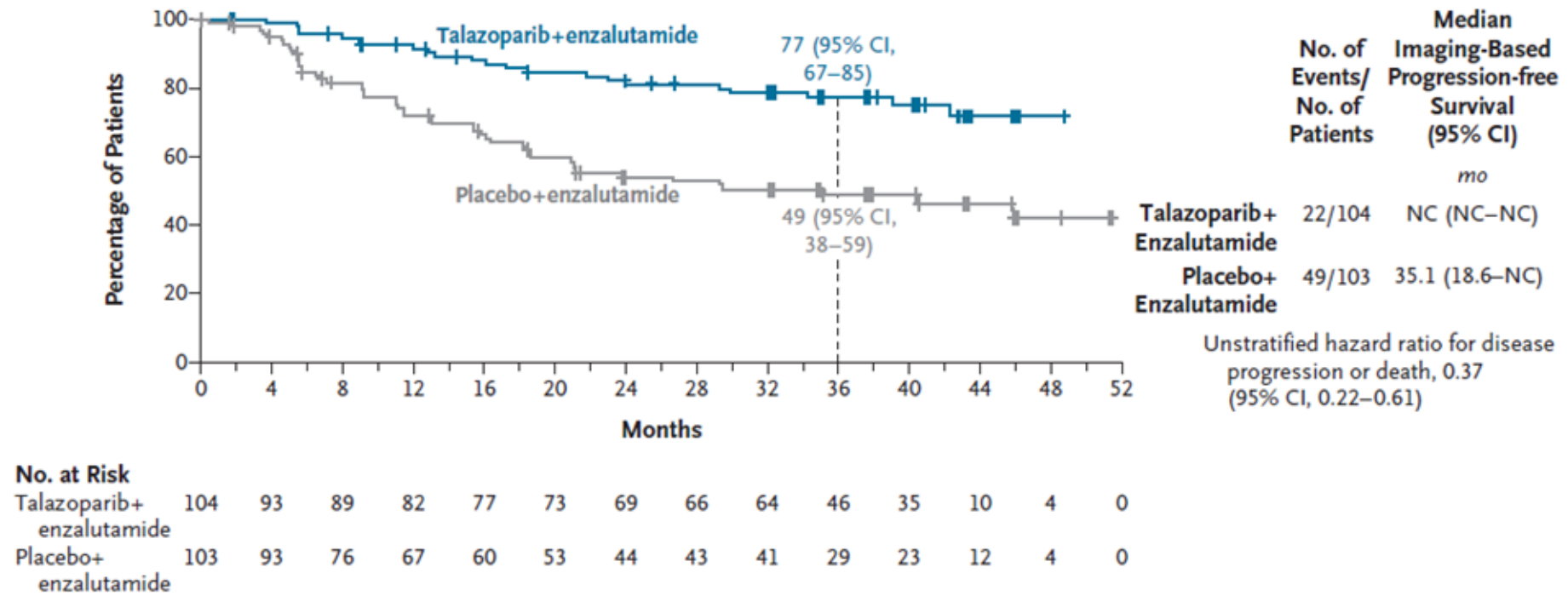
Stratified hazard ratio for disease progression or death, 0.48 (95% CI, 0.36–0.65)
P<0.001

No. at Risk

Talazoparib+ enzalutamide	300	271	260	241	222	213	196	189	178	126	96	32	14	0
Placebo+ enzalutamide	299	276	243	222	203	188	175	163	151	98	74	32	12	0

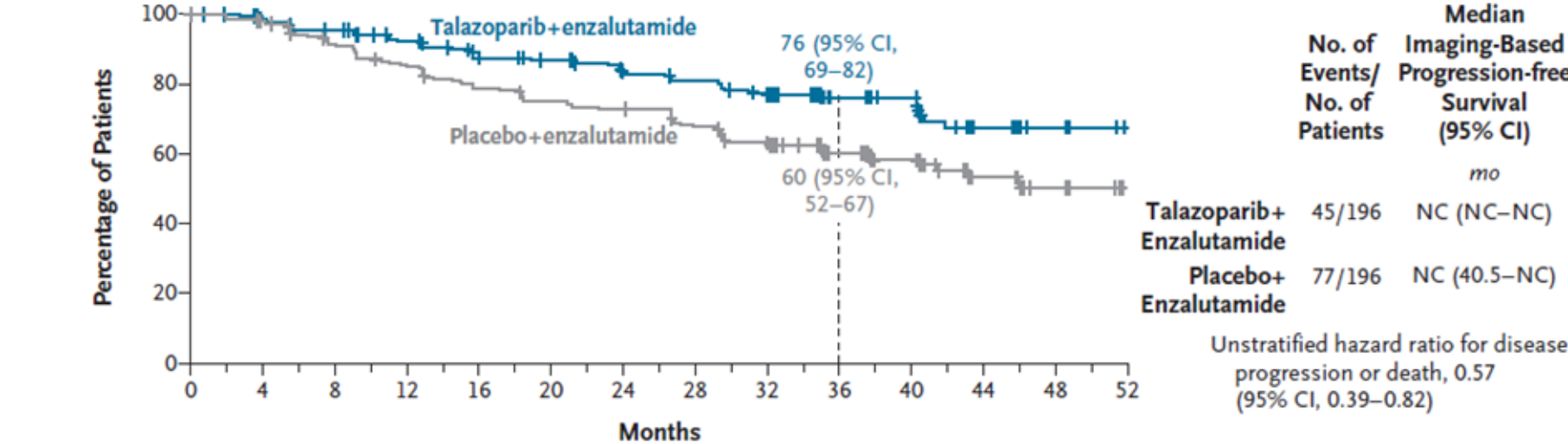
Resultados: objetivo primario SLPr

B BRCA Subgroup



Resultados: objetivo primario SLPr

C Non-BRCA Subgroup

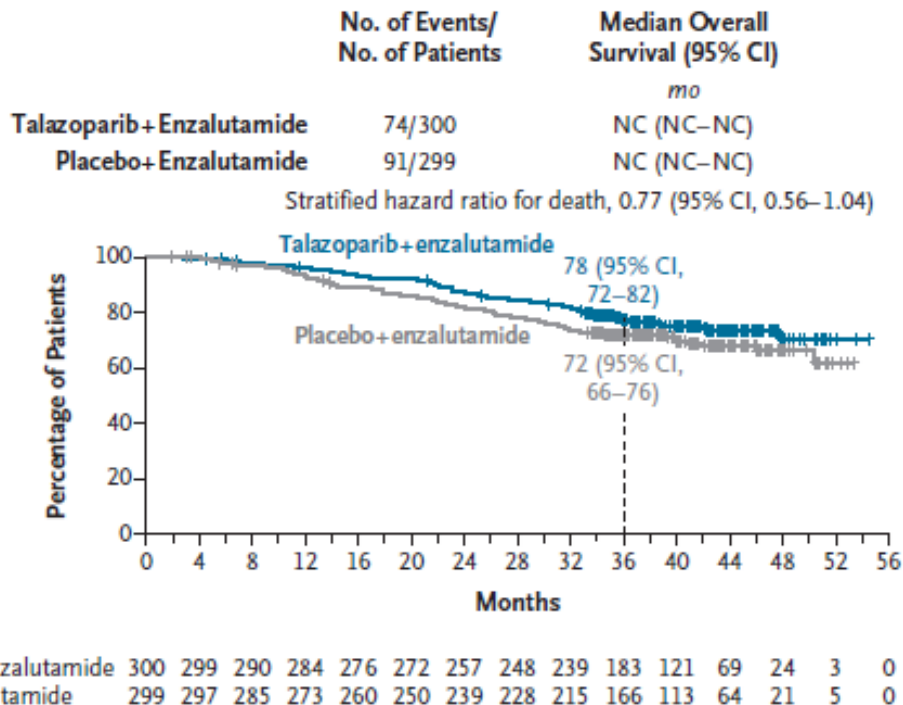


No. at Risk

Talazoparib+ enzalutamide	196	178	171	159	145	140	127	123	114	80	61	22	10	0
Placebo+ enzalutamide	196	183	167	155	143	135	131	120	110	69	51	20	8	0

Resultados: objetivo secundario - SG (análisis interino)

A Overall Survival

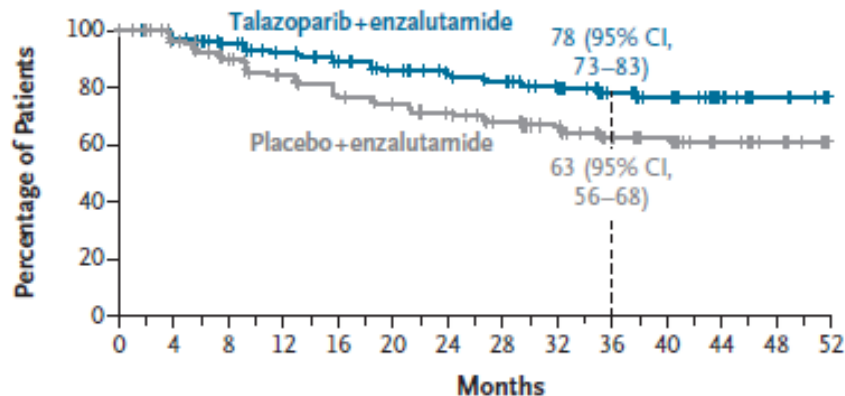


Resultados: objetivo secundario - Tiempo progresión PSA

B Confirmed PSA Progression

	No. of Events/ No. of Patients	Median Time to PSA Progression (95% CI) <i>mo</i>
Talazoparib+Enzalutamide	58/300	NC (NC–NC)
Placebo+Enzalutamide	96/299	NC (NC–NC)

Stratified hazard ratio for PSA progression, 0.51 (95% CI, 0.37–0.71)

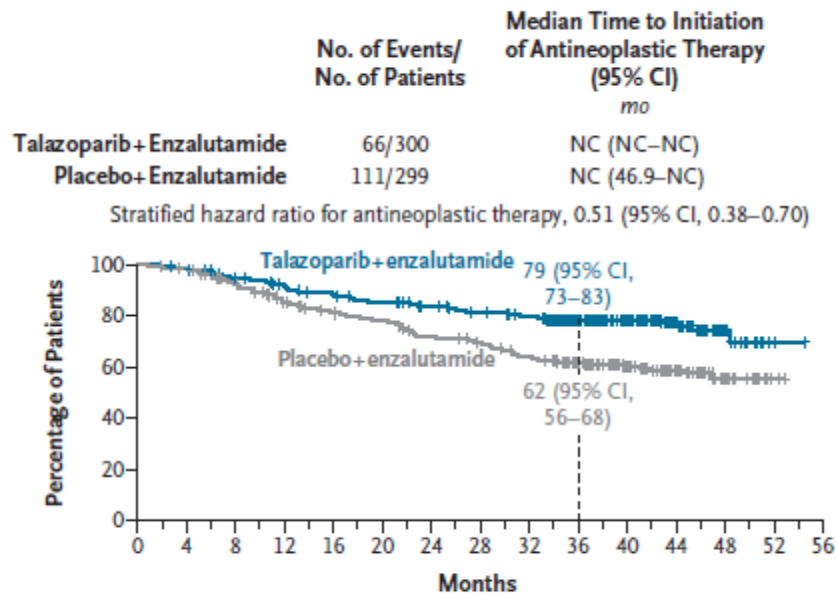


No. at Risk

Talazoparib+enzalutamide	300	278	263	246	231	218	205	197	185	121	88	32	12	0
Placebo+enzalutamide	299	266	240	215	192	182	171	158	147	97	73	33	13	0

Resultados: objetivo secundario - Terapias subsecuentes

C Subsequent Antineoplastic Therapy



No. at Risk

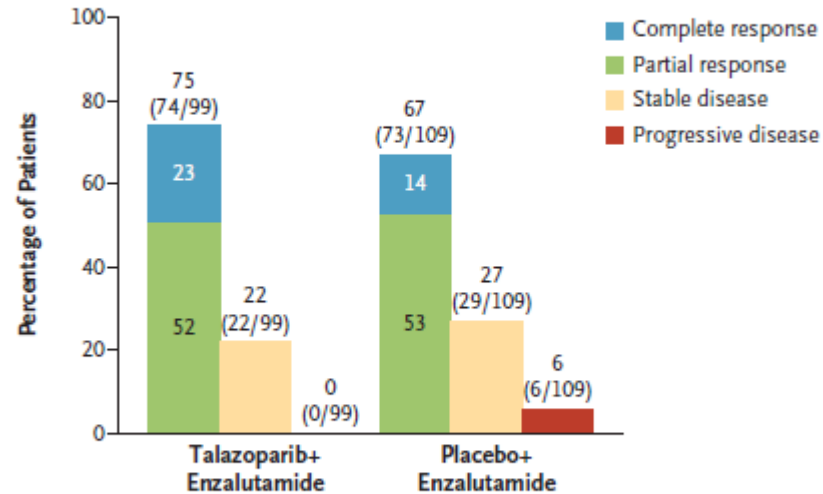
Talazoparib+enzalutamide	300	294	278	264	252	242	231	220	213	166	113	64	21	2	0
Placebo+enzalutamide	299	292	264	237	219	210	191	181	166	133	90	51	17	3	0

	TALA + ENZA (n=300) n (%)	PBO + ENZA (n=299) n (%)
Any subsequent systemic anticancer treatment*	66	112
Docetaxel	30 (45)	65 (58)
Abiraterone	19 (29)	29 (26)
Olaparib	6 (9)	30 (27)
Enzalutamide	11 (17)	15 (13)
Cabazitaxel	4 (6)	19 (17)
Carboplatin	3 (5)	12 (11)
Apalutamide	3 (5)	4 (4)
Blinded therapy	0	6 (5)
Lutetium-177	2 (3)	4 (4)
Radium-233	2 (3)	4 (4)
Investigational drug	1 (2)	7 (6)
Etoposide	1 (2)	6 (5)

Recibieron terapias subsecuentes 22% grupo TALAZOPARIB vs 37% grupo PLACEBO

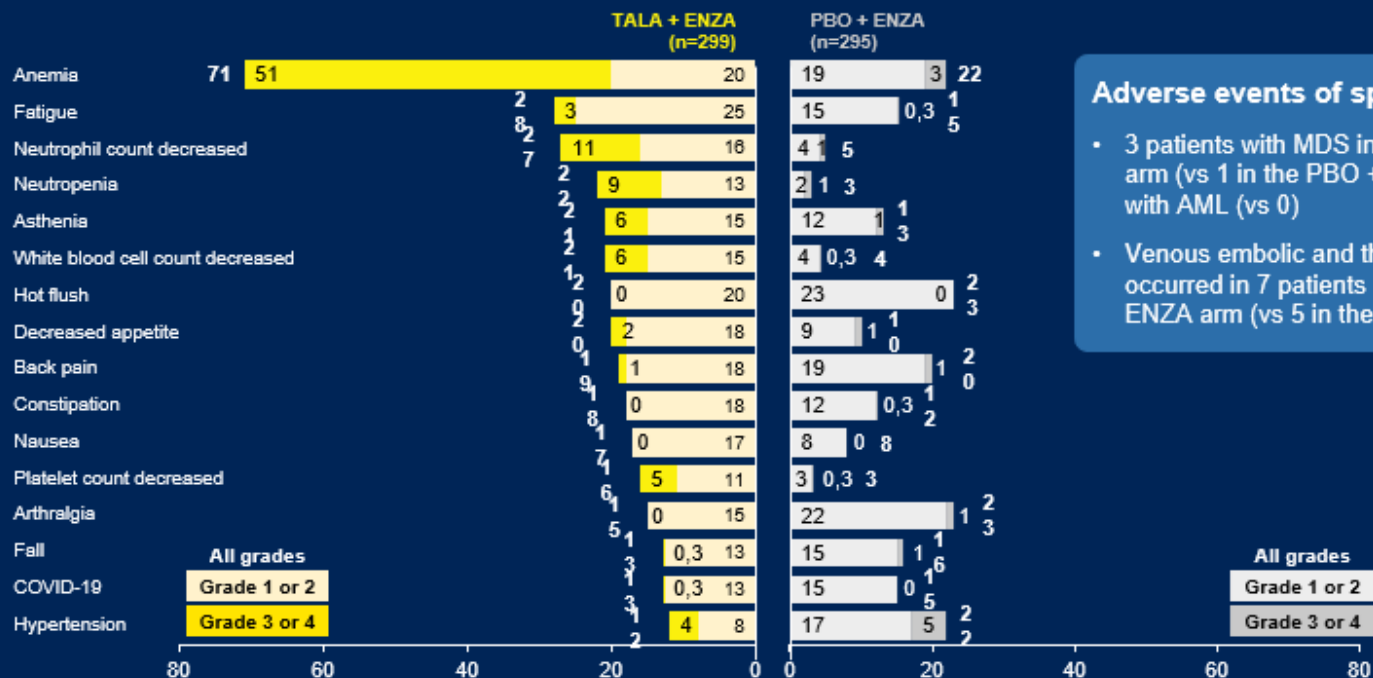
Resultados: objetivo secundario - Respuesta objetiva

D Objective Response



Eventos adversos

Most Common ($\geq 15\%$) All-Cause TEAEs



Adverse events of special interest

- 3 patients with MDS in the TALA + ENZA arm (vs 1 in the PBO + ENZA arm) and 2 with AML (vs 0)
- Venous embolic and thrombotic events occurred in 7 patients in the TALA + ENZA arm (vs 5 in the PBO + ENZA arm)

Conclusión de los autores

En pacientes con cáncer de próstata metastásico con alteración de los genes de recombinación homóloga, TALAZOPARIB asociado a ENZALUTAMIDA lleva a una SLPr significativamente mayor que el grupo placebo más ENZALUTAMIDA. Los eventos adversos más frecuentes fueron la fatiga y los eventos hematológicos (anemia y neutropenia).

Propuesta de redacción

Las alteraciones deletéreas, tanto germinales como somáticas, en los genes involucrados en la reparación del ADN por recombinación homóloga (HRR) se identifican en hasta un 25% de los pacientes con cáncer de próstata avanzado, siendo BRCA2 el gen alterado con mayor frecuencia. La presencia de estas alteraciones se asocia con un comportamiento biológico más agresivo, un mayor riesgo de progresión y una peor supervivencia en comparación con los tumores sin defectos en HRR.

Si bien diversos estudios han demostrado que los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) constituyen una estrategia terapéutica eficaz en pacientes con alteraciones en genes de reparación del ADN en el contexto del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, su incorporación en etapas más tempranas de la enfermedad, durante la fase sensible a la castración, permanecía hasta el momento sin una evaluación específica.

En este contexto surgieron los estudios AMPLITUDE y TALAPRO-3, diseñados para evaluar el impacto de añadir un inhibidor de PARP en el contexto de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración en pacientes con alteraciones en genes vinculados con HRR. A continuación, describiremos los principales resultados de ambos ensayos.

El estudio AMPLITUDE, ensayo fase III, aleatorizado y doble ciego, evaluó el beneficio de agregar niraparib (200mg vo/día) a abiraterona (1000mg vo/día) y prednisona (5mg vo/día), en comparación con abiraterona, prednisona y placebo, en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (CPMSm) portadores de alteraciones en genes de HRR. Un total de 696 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1; el 56% presentaba alteraciones en BRCA1 o BRCA2, el 78% tenía enfermedad metastásica de alto volumen y el 16% había recibido docetaxel previamente.

Con una mediana de seguimiento de 30,8 meses, el estudio demostró una mejoría significativa en su objetivo primario, la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr). Este beneficio se observó inicialmente en el subgrupo con alteraciones en BRCA, con una mediana de SLPr no alcanzada para el grupo con niraparib frente a 26 meses en el grupo placebo (HR 0,52; IC 95%: 0,37–0,72; $p < 0,0001$). Posteriormente, el beneficio también se confirmó en la población por intención de tratar (HR 0,63; IC 95%: 0,49–0,80; $p = 0,0001$). Los datos de supervivencia global, permanecen aún inmaduros al momento del análisis.

La incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 fue superior en el grupo tratado con niraparib (75% vs. 59%). Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia (29%), que requirió transfusión sanguínea en el 25% de los pacientes, e hipertensión arterial (27%). Se registraron 14 muertes relacionadas con eventos adversos emergentes durante el tratamiento en el grupo niraparib, frente a siete en el grupo placebo.

Un segundo inhibidor de PARP, talazoparib, fue evaluado en el contexto del cáncer de próstata metastásico sensible a la castración con alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga (HRR) en el ensayo fase 3, doble ciego, TALAPRO-3. El estudio incluyó 599 pacientes, que fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir enzalutamida (160 mg por vía oral una vez al día) asociada a talazoparib (0,5 mg por vía oral una vez al día) o a placebo. Del total de la población, el 35% presentaba alteraciones en BRCA1 o BRCA2, el 71% tenía enfermedad de alto volumen y el 84% había sido diagnosticado con enfermedad metastásica de novo. A diferencia del estudio AMPLITUDE, en este estudio no se permitió el uso previo de docetaxel.

Con una mediana de seguimiento de 37 meses, la adición de talazoparib demostró un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), objetivo primario del estudio. A los 3 años, la SLPr fue del 77% en el grupo tratado con talazoparib frente al 56% en el grupo control (HR para progresión o muerte 0,48; IC 95%: 0,36-0,65; $p < 0,001$). En el análisis interino de supervivencia global, las tasas de SG a los 3 años fueron del 78% y del 72% en los grupos talazoparib y control, respectivamente (HR 0,77; IC 95%: 0,56-1,04).

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes en el grupo talazoparib fueron anemia, fatiga y neutropenia. Se notificaron eventos adversos graves en el 42% de los pacientes tratados con talazoparib, en comparación con el 32% de aquellos que recibieron placebo, incluyendo dos muertes relacionadas con el tratamiento. La anemia fue el evento adverso de grado 3 o superior más frecuente, reportándose en el 51% de los pacientes del grupo experimental.

Como conclusión, consideramos que ambos estudios demuestran un beneficio en sobrevida libre de progresión radiológica del agregado precoz de un inhibidor de PARP en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración y alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga (HRR). Es importante señalar que la mayoría de los pacientes incluidos en ambos ensayos presentaban enfermedad de alto volumen y sólo un bajo porcentaje de pacientes en el estudio con Niraparib recibió tratamiento con docetaxel, a pesar de que la estrategia trimodal constituye actualmente el estándar terapéutico para estos pacientes. Por otra parte, los datos definitivos de supervivencia global permanecen inmaduros en ambos estudios.

No obstante, teniendo en consideración el peor pronóstico de los pacientes con alteración en genes HRR, en aquellos que puedan tolerar la toxicidad relacionada al agregado de inhibidores de la PARP (niraparib o talazoparib) es una opción válida.

Dado que únicamente el estudio AMPLITUDE permitió la inclusión de pacientes tratados con docetaxel, consideramos que, en pacientes con enfermedad de alto volumen y alteraciones en genes HRR, la estrategia basada en terapia de deprivación androgénica (TDA), docetaxel, abiraterona y posterior incorporación de niraparib tras la finalización de la quimioterapia constituye una estrategia aceptable.