

La PSA y la testosterona sérica, como biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento

La oncóloga radioterápica Almudena Zapatero tiene tras de sí una amplia y reconocida trayectoria investigadora en el cáncer de próstata. Tras liderar un ensayo clínico que determinó que la privación de andrógenos a largo plazo favorece la supervivencia en comparación a la de corto plazo en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, acaba de concluir un subanálisis sobre el valor pronóstico y predictivo del nadir de la testosterona después de esta terapia hormonal. Sus resultados ponen en valor el papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata.

El cáncer de próstata es el cáncer más común en el varón en el mundo, excluyendo el cáncer de piel, y se desarrolla principalmente en edad avanzada. Según la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), en España se diagnosticaron 35.126 nuevos casos en 2020. Es la tercera causa de mortalidad por cáncer, con más de 5.000 defunciones anuales. No obstante, la supervivencia ha aumentado en los últimos años gracias a la mejora de las terapias. Una de ellas es la radioterapia.

La radioterapia es un tratamiento curativo bien establecido para el cáncer de próstata localizado. En tumores con factores pronósticos desfavorables o de alto riesgo, el tratamiento combinado de radioterapia de dosis alta y el tratamiento hormonal de privación de andrógenos es actualmente el abordaje sistémico estándar. La **doctora Almudena Zapatero**, consultora senior del Departamento de Oncología Radioterápica y jefe de grupo de Investigación de tumores genitourinarios de la Fundación de Investigación Biomédica (FIB) del Hospital Universitario de la Princesa (Madrid), asegura que la radioterapia es una modalidad terapéutica esencial en todos los estadios del cáncer de próstata.

La oncóloga explica que "gracias al desarrollo tecnológico en los equipos de planificación y tratamiento radioterápico, a los avances en bioimagen (resonancia magnética prostática multiparamétrica, PET/PSMA...) y la investigación de biomarcadores que permiten una mejoría en la cuantificación, localización y determinación del comportamiento y agresividad tumoral, es posible el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas personalizadas, entre las que la radioterapia juega un papel esencial".

Es bien conocida la trayectoria investigadora de la doctora Zapatero. Ha liderado un estudio centrado en averiguar la duración óptima del tratamiento hormonal de privación de andrógenos, con el fin de determinar si la privación de andrógenos a largo plazo favorece la supervivencia en comparación a la de corto plazo cuando se combina con radioterapia de dosis alta.

Beneficio clínico significativo

El ensayo DART 01/05 (*Long-term androgen deprivation improved outcomes compared to short-term androgen deprivation in intermediate- and high-risk localized prostate cancer patients treated with high-dose radiation therapy: randomized trial*) es un estudio de fase III aleatorizado que contó con la colaboración de GICOR (Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica) en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto, que investiga si la supervivencia mejora con el empleo de 28 meses de terapia de privación de andrógenos en comparación con 4 meses cuando se combina con radioterapia a dosis altas. La radioterapia radical a dosis altas en combinación con hormonoterapia de 28 meses representa el tratamiento de elección en la gran mayoría de los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo (tumores grandes, poco diferenciados, con antígeno prostático específico- PSA elevado).

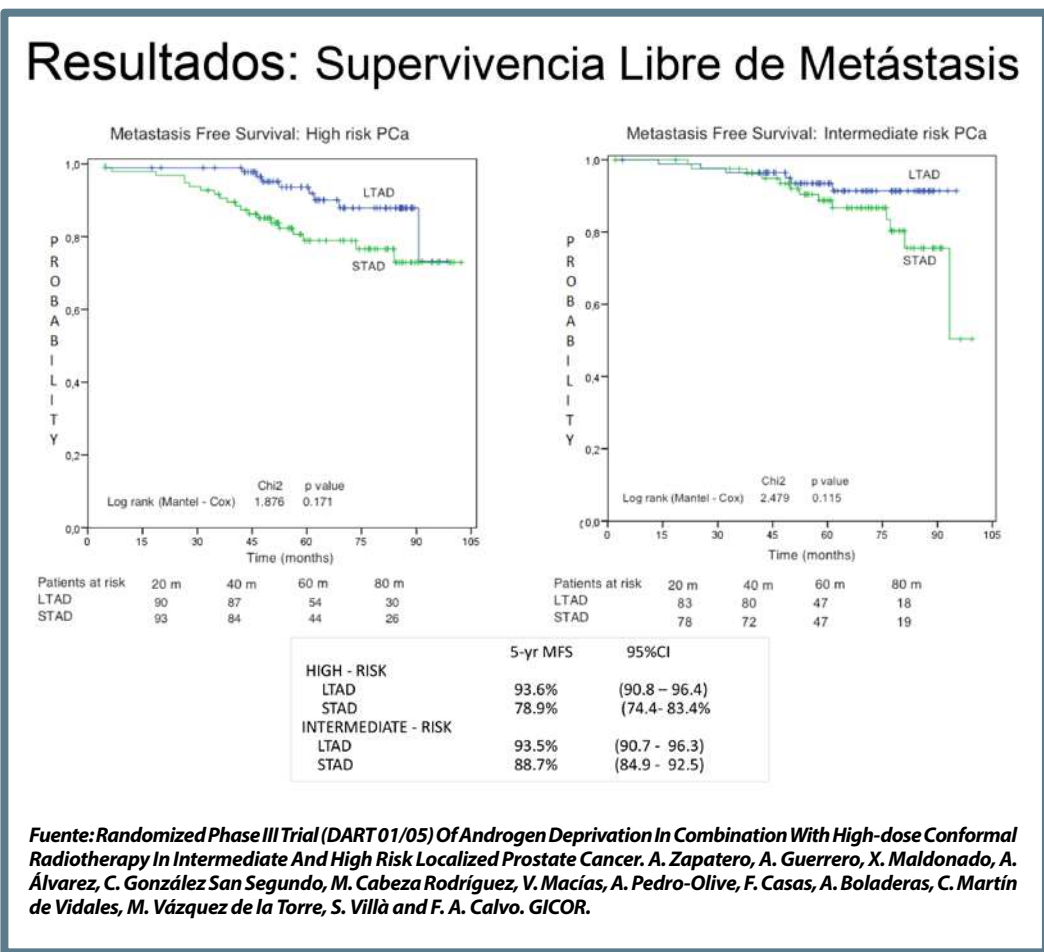
Varios ensayos aleatorizados habían mostrado un beneficio clínico significativo con privación de andrógenos y uso exclusivo de radioterapia a niveles de dosis convencionales, pero se desconocía la óptima duración de la privación de andrógenos

para usar en combinación con radioterapia de dosis alta.

La doctora Zapatero señala que "los resultados a 5 años del ensayo clínico GICOR DART01/05, confirmaron que, en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, el empleo de hormonoterapia prolongada de 28 meses



Almudena Zapatero



Nuevos escenarios radioterápicos para el cáncer de próstata

Según la SEOR, en España, la renovación del parque tecnológico nacional en los últimos años ha permitido implementar nuevas técnicas de radioterapia estereotáxica corporal o SBRT y reducir así el número de sesiones, manteniendo las muy altas tasas de curación en cáncer de próstata, sin alterar la calidad de vida de los pacientes. Además, en el último año se ha comenzado a utilizarla en personas con enfermedad metastásica, lo cual ha supuesto una mejoría significativa en la supervivencia de estos pacientes.

El doctor **Alfonso Gómez-Iturriaga**, coordinador del grupo de tumores urológicos (UroncOR) de la SEOR, y oncólogo radioterápico en el Hospital Universitario de Cruces (Vizcaya), explica que, gracias a la renovación del parque tecnológico nacional de la radioterapia e impulsados por la presión de la pandemia, *“se han puesto en marcha nuevas técnicas de tratamiento en cáncer de próstata. Gran cantidad de hospitales han implementado técnicas de radioterapia estereotáxica corporal o SBRT, que permiten reducir el número de sesiones de radioterapia de las 20-25 a solamente 5. Además, se mantienen las muy altas tasas de curación de este tumor, sin alterar la calidad de vida de los pacientes”*.

Almudena Zapatero, oncóloga radioterápica en el Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, explica que la SBRT/SAB ofrece la posibilidad de *“intensificación focal de dosis guiada por imagen administrada en un número muy limitado de sesiones (de dos a cinco), lo que convierte a esta modalidad de tratamiento en altamente competitiva en cuanto a precisión, eficiencia, seguridad y conveniencia para pacientes e instituciones, sin deterioro significativo de la calidad de vida y con un coste económico menor que con otras terapias”*.

La Oncología Radioterápica también ha comenzado a aplicarse en pacientes con enfermedad metastásica. Tratados hasta hace poco exclusivamente con terapias farmacológica, en la actualidad muchos de ellos se pueden beneficiar de la radioterapia en tratamientos locales, permitiendo así un mayor control local de la enfermedad y una mejoría significativa en la supervivencia.

Por otra parte, la situación vivida por la mayoría de los hospitales debido a la pandemia por SARS-CoV-2 ha hecho necesaria la toma de decisiones importantes que pueden impactar en el manejo habitual de pacientes oncológicos. Gómez-Iturriaga señala que *“en cáncer de próstata se ha priorizado utilizar esquemas más cortos de tratamiento, también llamados hipofraccionamientos, preferentemente basados en la evidencia, en función del grupo de riesgo de cada paciente y teniendo en cuenta la infraestructura de cada centro”*. Y añade que en esta situación es *“crucial la utilización de esquemas que maximicen la eficiencia. En este sentido, en el cáncer de próstata existe una gran evidencia sobre la eficacia y seguridad de los esquemas hipofraccionados”*.

De cara al futuro, la doctora Zapatero señala que *“en la enfermedad de alto riesgo o localmente avanzada existe una necesidad de mejorar los resultados actuales mediante la intensificación de tratamiento de forma individualizada, y ello implica la integración de la radioterapia y hormonoterapia con nuevas modalidades de tratamiento farmacológico, como los nuevos inhibidores del receptor androgénico, quimioterapia y/o inmunoterapia”*.

mejora de forma significativa la supervivencia frente a tratamientos cortos de 4 meses. Sin embargo, los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio no se benefician de tratamientos hormonales prolongados”.

El dato diferencial del ensayo español es que representa el primer ensayo clínico fase III de radioterapia a dosis altas combinado con hormonoterapia. Zapatero apunta que *“quizás este diseño podría ser una de las explicaciones para unos datos de supervivencia y control bioquímico algo superiores que los publicados por otros grupos con dosis de radioterapia convencionales”*.

Sin impacto en la toxicidad

Posteriormente, la investigación demostró que la privación a largo plazo no tiene un impacto significativo en la incidencia de toxicidad rectal y urinaria relevante, aunque sí que está asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares no fatales. Aún así, la supervivencia general mejoró significativamente en pacientes tratados con privación de andrógenos a largo plazo, por lo que se puede concluir que los beneficios pueden superar el daño potencial.

La radioterapia prostática se trata de un tratamiento no invasivo,

con una baja incidencia de complicaciones, coste-efectivo, una baja morbilidad, buena calidad de vida compatible con una vida activa laboral o una rápida incorporación al trabajo, y con excelentes resultados de control local y supervivencia. El doctor **Felipe Calvo**, *coinvestigador del estudio*, señaló durante su presentación en España que DART *“marca la diferencia en el alto riesgo de cáncer de próstata, porque cambia la práctica clínica”*.

La radioterapia prostática se trata de un tratamiento no invasivo, con una baja incidencia de complicaciones, coste-efectivo, una baja morbilidad, y con excelentes resultados de control local y supervivencia

GICOR, estimulando la investigación desde 1999

El Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR) es una asociación de ámbito español con fines científicos y sin ánimo de lucro. Comienza su actividad en junio de 1999.

GICOR tiene como objetivo impulsar y estimular la investigación en oncología radioterápica aglutinando y coordinando a todos los médicos especialistas (oncólogos radioterápicos y ciencias asociadas) que así lo deseen en actividades de investigación.

Por otro lado, GICOR promueve ensayos de investigación clínica en su área, tanto desde el punto de vista cooperativo multicéntrico, así como los regionales, provinciales e individuales, facilitando la obtención de resultados científicos con la categoría de grupo cooperativo que tiene repercusión a nivel nacional e internacional.

En 2015, GICOR firma un acuerdo con la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) para asumir la función de promotor de los ensayos propuestos por los grupos de trabajo de esta sociedad médica. En el marco de este acuerdo nace la convocatoria de becas GICOR- SEOR de investigación, de las cuales se han realizado 4 ediciones.

Además, también tiene como objetivo actualizar y mejorar los conocimientos científicos y técnicos, colaborando en la organización de actividades científicas, facilitando becas y ayudas, impulsando las relaciones con hospitales, instituciones sanitarias, u otros grupos o asociaciones, y promoviendo la educación médica aplicada mediante cursos, seminarios, reuniones y publicaciones.



Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica

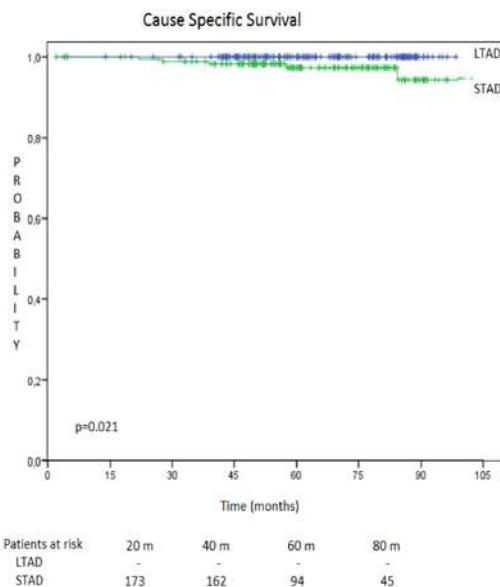
La importancia de este hallazgo quedó de manifiesto en su presentación oficial a la comunidad científica internacional, que tuvo lugar en la sesión plenaria del Congreso de la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (AS-TRO) celebrada en 2014 en San Francisco y a la que asistieron más de once mil oncólogos de todo el mundo. Era la primera vez que un ensayo español conseguía acceder al foro del certamen en sus 56 años de existencia.

Valor pronóstico y predictivo

La actividad investigadora de la doctora Zapatero, a la cabeza de un equipo de expertos investigadores, no cesa. En la actualidad, acaban de concluir un subanálisis del ensayo DART 01/05 sobre los niveles de la testosterona sérica.

El valor pronóstico óptimo de los niveles de testosterona sérica después de la terapia de supresión androgénica es controvertido, pero en general las autoridades reguladoras recomiendan obtener niveles por debajo de 50 ng/dL. Sin embargo, datos de estudios recientes han sugerido que la obtención de un nivel inferior a 20 ng/dL podría mejorar el resultado clínico. Por otro lado, en la actualidad también se desconoce el impacto que tiene en la supervivencia la recuperación de unos niveles normales de testosterona después de la terapia de privación de andrógenos y radioterapia. La doctora Zapatero declara que "en este subanálisis del ensayo DART 01/05, hemos estudiado la cinética de la testosterona en pacientes con cáncer de próstata tratados con 28 meses de hormonoterapia y hemos intentado responder a

Resultados: Supervivencia Cáncer Específica



	TOTAL	STAD	LTAD
DEATHS	38	27	11
Prostate cancer	5	5	0
Non-prostate cancer	17	14	3
Lung	6	5	1
Colon	2	1	1
Hematological	4	3	1
Others	5	5	0
<i>(pancreas, mesothelioma, bladder, glioma)</i>			
Cardiac Failure	8	3	5
Others	8	5	3

Analysis updated July 2014

Fuente: Randomized Phase III Trial (DART 01/05) Of Androgen Deprivation In Combination With High-dose Conformal Radiotherapy In Intermediate And High Risk Localized Prostate Cancer. A. Zapatero, A. Guerrero, X. Maldonado, A. Álvarez, C. González San Segundo, M. Cabeza Rodríguez, V. Macías, A. Pedro-Olive, F. Casas, A. Boladeras, C. Martín de Vidales, M. Vázquez de la Torre, S. Villà and F. A. Calvo. GICOR.

estas cuestiones". Sus datos muestran que "una supresión adicional de la testosterona sérica por debajo de 20ng/dL no se asocia con mejores resultados de control y supervivencia que niveles de testosterona entre 20 y 49 ng/dL. Los resultados mostraron también que la recuperación de los valores de testosterona tras suspensión del tratamiento hormonal no impactaba el riesgo de fracaso clínico".

Las características prospectivas del diseño del estudio (subanálisis de un ensayo clínico aleatorizado fase III), con una mediana de seguimiento de 7 años y con resultados en supervivencia y toxicidad a 5 años presentados a nivel internacional y publicados en revistas de impacto y recogidos en las guías NCCN (Clinical Practice Guidelines in Oncology) desde el 2017, permiten que "los datos obtenidos tengan una fiabilidad y robustez con nivel de evidencia IA de impacto en la práctica clínica".

El estudio Valor pronóstico y predictivo del nadir de PSA y de testosterona tras deprivación androgénica y radioterapia a dosis altas en cáncer de próstata localizado, que ha recibido la ayuda de las becas de GICOR-SEOR, ha sido publicado recientemente en *Radiotherapy and Oncology*, revista oficial de la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO, por sus siglas en inglés) y será presentado en el próximo congreso de ESTRO, que se celebrará en Madrid del 27 al 31 de agosto. Los resultados finales del ensayo clínico a 10 años se presentarán en el 63 Congreso Internacional de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO), que tendrá lugar del 24 al 27 de octubre.

Impacto en la práctica clínica

El equipo investigador posee extensa experiencia en investigación y tratamiento del cáncer de próstata. Pertenece a uno de los grupos pioneros en España en el tratamiento con radioterapia en intensificación de dosis en cáncer de próstata. Son miembros activos del grupo de tumores urológicos UroncOR de la SEOR y participan activamente en diversos proyectos y ensayos clínicos nacionales e internacionales. Almudena Zapatero encabeza un equipo formado, además, por los oncólogos radioterápicos A. Guerrero, X. Maldonado, A. Álvarez, C. González San Segundo, M. Cabeza Rodríguez, J.M. Solé, A. Pedro Olive, F. Casas, A. Boladeras, C. Martín de Vidales, M. Vázquez de la Torre, S. Villà y F. A. Calvo.

Los centros participantes son Hospital Universitario de La Princesa (Madrid), Hospital Son Espases (Palma de Mallorca), Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital General de Catalunya, Hospital Plató (Barcelona), Hospital Clínic (Barcelona), Institut Català d'Oncologia (Barcelona) y el Complejo Hospitalario Universitario do Meixoeiro (Vigo).

Según los investigadores, los resultados de este estudio son relevantes tanto para la comunidad científica como para la sociedad, ya que la identificación del tratamiento óptimo va a tener un impacto único en la curación de la enfermedad y la calidad de vida del paciente.

Por Elena Ayuso