



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones de tratamiento en el cáncer de próstata hormonosensible metastásico: selección de pacientes

Á. Borque-Fernando^a, A. Zapatero^b, R. Manneh^c, T. Alonso-Gordoa^d, F. Couñago^e, M. Domínguez-Esteban^f, M. López-Valcárcel^g, A. Rodríguez-Antolín^h, N. Sala-Gonzálezⁱ, N. Sanmamed^j y P. Maroto^{k,*}, en representación del Grupo Guard de Investigación Multidisciplinar en Tumores genitourinarios

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Zaragoza, España

^b Oncología radioterápica, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^c Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar, Valledupar, Colombia

^d Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Departamento de Oncología Radioterápica de GenesisCare, Hospital Universitario San Francisco de Asís y Hospital Universitario Vithas La Milagrosa, Madrid, España

^f Servicio de Urología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^g Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^h Servicio de Urología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

ⁱ Servicio de Oncología Médica, Institut Català de Oncologia, Hospital Josep Trueta, Girona, España

^j Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^k Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 5 de marzo de 2024; aceptado el 7 de marzo de 2024

Disponibile en Internet el 6 de abril de 2024

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de próstata hormonosensible metastásico;
Carga tumoral;
Doblete;
Triplete;
Radioterapia

Resumen El tratamiento estándar del carcinoma de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) es en la actualidad una combinación de terapia de privación androgénica (TPA) más una terapia dirigida al receptor androgénico (abiraterona, apalutamida, enzalutamida o darolutamida) con o sin quimioterapia (docetaxel). La selección de pacientes adecuados para cada enfoque terapéutico se ha convertido en un factor determinante para garantizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios. Este artículo combina la evidencia clínica reciente con la experiencia acumulada de expertos en oncología médica, oncología radioterápica y urología, para proporcionar una visión integral y recomendaciones terapéuticas para el manejo del CPHSm.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEU. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmaroto@hsp.santpau.es (P. Maroto).

KEYWORDS

Metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma; Tumor burden; Doublet; Triplet; Radiotherapy

Recommendations on the Treatment of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Patient Selection

Abstract The standard treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) is now a combination of androgen deprivation therapy plus an androgen receptor-targeted therapy (abiraterone, apalutamide, enzalutamide or darolutamide), with or without chemotherapy (docetaxel). The selection of suitable patients for each therapeutic approach has become a determining factor to ensure efficacy and minimize side effects. This article combines recent clinical evidence with the accumulated experience of experts in medical oncology, radiation oncology and urology, to provide a comprehensive view and therapeutic recommendations for mHSPC.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEU. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

El tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) consiste en un tratamiento de privación androgénica (TPA) más un fármaco dirigido a la vía del receptor androgénico (abiraterona, apalutamida, enzalutamida o darolutamida), pudiendo añadir docetaxel y/o radioterapia locorregional en pacientes seleccionados.

Los ensayos aleatorizados demuestran mejoras en la supervivencia global (SG) con el tratamiento doble (TPA más inhibidor de la vía del receptor androgénico [IRA]) y con el triple, sumando docetaxel, en el primer caso comparado con TPA y en el segundo contra un tratamiento de docetaxel + TPA¹⁻⁷, pero no hay estudios comparativos de terapia triple frente a doble, por lo que la selección entre ambas ha de realizarse según características del paciente, y clínico-moleculares de la neoplasia.

Este artículo combina evidencia clínica y directrices terapéuticas con la opinión de expertos en oncología médica, radioterápica y urología, para proporcionar recomendaciones terapéuticas en CPHSm.

Papel del tratamiento local en el paciente con CPHSm

Diferentes análisis de subgrupos en grandes ensayos aleatorizados y análisis retrospectivos sugieren que el tratamiento local del tumor primario en el contexto de enfermedad metastásica tendría un impacto en la supervivencia⁸⁻¹³, principalmente en aquellos pacientes catalogados como oligometastásicos.

Papel del tratamiento local del tumor primario en CPHSm

En el contexto de una enfermedad metastásica, el tratamiento local del tumor primario tiene una justificación biológica, por la disminución de la carga tumoral total y por inducción de una respuesta inmunogénica que libera sustancias que desencadenan efectos antitumorales sistémicos (efecto abscopal)¹⁴. Además, existe una justificación clínica, basada en series retrospectivas en las que se sugiere un efecto citorreductor con radioterapia que induciría el

retraso de la terapia sistémica a través de la destrucción de subclones de células resistentes y reduciría, con un mejor control local, el desarrollo de sintomatología urinaria^{12,15} (tabla 1).

Radioterapia

El estudio HORRAD fue el primer ensayo clínico diseñado entre 2004 y 2014 que aleatorizó a 432 pacientes con CPHSm a TPA ± radioterapia¹⁶. No observó diferencias en la SG, pero en el subgrupo de pacientes con bajo volumen (n = 160, < 5 metástasis), la radioterapia mostró una tendencia de mejora en la SG no estadísticamente significativa (*hazard ratio* [HR]: 0,68; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,42-1,10)¹⁶.

En 2013-2016, el ensayo fase III STAMPEDE (rama H) aleatorizó a 2.061 pacientes con CPHSm *de novo* al estándar (TPA + docetaxel en un 18%) con o sin radioterapia externa en próstata¹⁷. La radioterapia mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con el tratamiento estándar (HR: 0,76; IC 95%: 0,68-0,84; p < 0,0001), pero no mejoró la SG (HR: 0,92; IC 95%: 0,80-1,06; p = 0,266). Sin embargo, en un análisis preespecificado utilizando criterios CHARTED para volumen tumoral (alto: ≥ metástasis óseas incluida ≥ 1 metástasis fuera de la columna vertebral o pelvis y/o metástasis viscerales; bajo: que no sea alto)¹⁸⁻²⁰, en el grupo de pacientes con bajo volumen (n = 819), la radioterapia mejoró la SG a tres años en comparación con el tratamiento estándar (81% vs. 73%; HR: 0,68; IC 95%: 0,52-0,90; p = 0,007) y la SLP (50% vs. 33%; HR: 0,59; IC 95%: 0,49-0,72; p < 0,0001), sin un aumento significativo de la toxicidad urinaria o intestinal. Los pacientes con alto volumen no se beneficiaron del tratamiento local¹⁷. Los resultados actualizados tras una mediana de seguimiento de 61,3 meses demostraron que la radioterapia prostática mantenía el beneficio en la SG en pacientes con un bajo volumen tumoral (HR: 0,64; IC 95%: 0,52-0,79; p < 0,001), sin beneficio en pacientes con alto volumen (HR: 1,11; IC 95%: 0,96-1,28; p = 0,164)²¹.

El estudio PEACE-1 es un ensayo fase III multicéntrico realizado en 2013-2018 en el que 1.173 pacientes con CPHSm *de novo* fueron aleatorizados (1:1:1) a tratamiento estándar (TPA ± docetaxel), tratamiento estándar con radioterapia, tratamiento estándar con abiraterona, o estándar con radioterapia y abiraterona². Los pacientes que recibieron radioterapia (tanto en población de bajo volumen tumoral como en la global) mostraron una disminución en

Tabla 1 Evidencia sobre tratamiento local del tumor primario en el cáncer de próstata hormonosensible metastásico

Estudio	Tratamiento y características de los pacientes	Resultados HR (IC 95%)
Radioterapia HORRAD ¹⁶	TPA + RT (n = 216) vs. TPA (n = 216) • PSA > 20 ng/mL • Metástasis óseas	• Mediana de seg = 47 m • SG = 45 vs. 43 m (0,90 [0,70-1,14]; p = 0,4) • SG bajo volumen = 0,68 (0,42-1,10)
STAMPEDE (rama H) ^{17,21}	TE (n = 1029) vs. TE + RT (n = 1.032) • 42% baja carga tumoral • 58% alta carga tumoral	• Mediana de seg = 61,3 m • SG = 0,90 (0,81-1,01) • SG baja carga = 0,64 (0,52-0,79) • SG alta carga = 1,11 (0,96-1,28)
PEACE-1 ²²	TE (n = 296) vs. TE + RT (n = 293) vs. TE + abiraterona (n = 292) vs. TE + RT + abiraterona (n = 291)	• Mediana de seg = 4,4 años • SG sin RT = 0,84 (0,65-1,08) • SG con RT = 0,81 (0,63-1,04)
STOPCAP ²³	Revisión sistemática y metaanálisis Pacientes sometidos a RT + TPA vs. TPA	• SG englobada = 0,92 (0,81-1,04); p = 0,195 • SLP englobada = 0,94 (0,84-1,05); p = 0,238
Prostatectomía radical Estudio APPROACH	Fase III, aleatorizado • Apalutamida • Apalutamida + tratamiento local de elección (RT o prostatectomía)	En desarrollo
Estudio SWOG-S1802	Fase III, aleatorizado • Terapia sistémica • Terapia sistémica + tratamiento local de elección (RT o prostatectomía)	En desarrollo

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; m: meses; PSA: antígeno prostático específico; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TE: tratamiento estándar; TPA: terapia de privación androgénica.

el tiempo de aparición de eventos genitourinarios graves, independientemente de la terapia sistémica utilizada. Los resultados de un subanálisis con 505 pacientes comparativo de radioterapia en el subgrupo de bajo volumen tumoral han sido presentados en la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2023²². Con una mediana de seguimiento de 73 meses, estos pacientes no mostraron un beneficio significativo en SG con la adición de radioterapia, pero sí una mejoría significativa en SLP radiológica, en el subgrupo de pacientes tratados con abiraterona (HR: 0,65; p = 0,02). El tratamiento con radioterapia prolongó el intervalo libre de resistencia a castración, tanto en población de bajo volumen (mediana 3,4 vs. 2,5 años; HR: 0,74; IC 95%: 0,60-0,92; p = 0,007), como en la global (2,5 vs. 1,9 años; HR: 0,79; IC 95%: 0,69-0,90; p = 0,007). El uso de una dosis de radiación más alta justificaría las diferencias observadas en los resultados entre PEACE-1 y STAMPEDE (74 vs. 67 Gy) y una terapia sistémica más eficaz.

La revisión sistemática y metaanálisis *Systemic Treatment Options for Prostate Cancer* (STOPCAP) (con 2.126 pacientes procedentes de HORRAD, STAMPEDE y PEACE-1) describió que la radioterapia prostática era más favorable ante una menor carga metastásica (< 5 vs. ≥ 5 metástasis; HR: 1,47; IC 95%: 1,11-1,94; p = 0,007). Hubo una mejoría del 7% en la SG a tres años en pacientes con < 5 metástasis²³.

Recomendación de expertos: debería recomendarse la radioterapia prostática a pacientes con CPHSm y bajo

volumen tumoral. El tratamiento en otros subgrupos debería individualizarse y justificarse basándose en el beneficio observado en la reducción de eventos locales.

Prostatectomía radical

No hay datos de ensayos fase III que aclaren el papel de la prostatectomía en el CPHSm *de novo*. Teóricamente, la morbilidad asociada a la cirugía podría tener un efecto negativo sobre el sistema inmunológico y el control del cáncer. Las series publicadas hasta ahora, con número limitado de pacientes, concluyen que la prostatectomía proporciona beneficios en el control local, y SLP, siendo una técnica reproducible si se seleccionan adecuadamente los pacientes²⁴.

Actualmente, hay dos estudios fase III en marcha: APPROACH (NCT05649943) y SWOG-S1802 (NCT03678025). El primero es un ensayo multicéntrico que reclutará a 566 pacientes con CPHS oligometastásico²⁵. Después de seis meses de tratamiento con apalutamida, los pacientes serán aleatorizados (1:1) para continuar el tratamiento con apalutamida sola o más un tratamiento local (dependiendo del investigador, radioterapia frente a prostatectomía). El estudio SWOG-S1802 es un ensayo fase III aleatorizado que estudia la eficacia de la terapia sistémica estándar con o sin tratamiento definitivo (prostatectomía citorreductora o radioterapia) en pacientes con cáncer de próstata metastásico.

Tabla 2 Evidencia sobre tratamiento local de las oligometástasis en el cáncer de próstata hormonosensible metastásico

Estudio	Tratamiento y características de los pacientes	Resultados HR [IC 95%]
STOMP ^{27,28}	Observación (n = 31) vs. TDM (SBRT o metastasectomía) (n = 31) <ul style="list-style-type: none"> • CPHSm recurrente • ≤ 3 metástasis extracraneales • Testosterona sérica > 50 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de TPA a 5 años = 8% vs. 34% (0,57 [0,38-0,84]; p = 0,06) • Supervivencia libre de resistencia a castración a 5 años = 53% vs. 76% (0,62 [IC 80% 0,35-1,09])
ORIOLE ²⁹	SABR (n = 36) vs. observación (n = 18) <ul style="list-style-type: none"> • CPHSm recurrente • 1-3 metástasis detectadas por técnicas de imagen convencionales • Sin TPA previo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de seg = 18,8 m • SLP = NA vs. 5,8 m (0,30 [0,11-0,81]; p = 0,002)
SABR-COMET ^{31,32}	TE (n = 33) vs. TE + SABR (n = 66) <ul style="list-style-type: none"> • 1-5 metástasis • ECOG 0-1 • Expectativa de vida de al menos 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de seg = 51 m • SG a 5 años = 17,7% vs. 42,3% (p = 0,006)
EXTENT ³³	TE (n = 44) vs. TE + SBRT (n = 43) <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 metástasis • ≥ 2 m en tratamiento hormonal 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de seg = 22 m • SLP = 15,8 m vs. NA (0,25 [0,12-0,55]; p < 0,001) • SLP eugonadal (testosterona ≥ 150 ng/dL) = 6,1 m vs. NA (0,32 [0,11-0,91]; p = 0,03)

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; m: meses; NA: no alcanzado; PSA: antígeno prostático específico; SABR: radioterapia estereotáctica corporal; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TDM: terapia dirigida a las metástasis; TE: tratamiento estándar; TPA: terapia de privación androgénica.

Papel del tratamiento local de la enfermedad oligometastásica en CPHSm

Clinicamente, se ha demostrado que la terapia dirigida a metástasis (TDM), comúnmente mediante radioterapia estereotáctica corporal (SBRT o SABR)²⁶ mejora la SLP. La evidencia principal proviene de dos ensayos fase II (STOMP y ORIOLE) que aleatorizaron pacientes con enfermedad oligometastásica (1-3 lesiones) a TDM (SBRT en el 81% de los pacientes en el STOMP y el 100% en el ORIOLE) o a observación²⁷⁻²⁹. En ambos ensayos se observó que la TDM permitía retrasar el tiempo al inicio de la TPA (tabla 2). Los datos combinados mostraron que la TDM mejoraba la SLP (5,9 meses para el grupo de observación y 11,9 para el grupo con TDM; HR: 0,44; IC 95%: 0,29-0,66; p < 0,001)³⁰. No hubo diferencias significativas en la SLP radiográfica, tiempo hasta resistencia a castración o SG.

El estudio fase II, abierto y aleatorizado multitumor, SABR-COMET (el 18% de pacientes tenían cáncer de próstata) evaluó el efecto de la SABR en enfermedad oligometastásica (1-5 metástasis)^{31,32}. Los pacientes fueron aleatorizados (1:2) para recibir tratamiento estándar ± SABR. Con una mediana de seguimiento de 51 meses, la tasa de SG a cinco años fue del 17,7% en el grupo control y del 42,3% en el grupo con SABR (p = 0,006)³². El estudio fase II EXTENT también evidenció el beneficio de la TDM en CPHSm, que tras una mediana de seguimiento de 22 meses proporcionó una mejora significativa de la SLP³³.

Actualmente, hay múltiples ensayos clínicos que evalúan el empleo de la SBRT sobre las oligometástasis en pacientes que reciben tratamiento estándar con nuevos antiandrogénos³⁴⁻³⁷, como el estudio español fase III

START-MET (NCT05209243)³⁸, que incluirá 266 pacientes con CPHSm, con enfermedad limitada (≤ 3 lesiones según tomografía computarizada (TC) y gammagrafía ósea y ≤ 5 lesiones según tomografía por emisión de positrones [PET]/TC-colina o antígeno prostático específico de membrana [PSMA]) en el diagnóstico o en un estadio oligorrecurrente, y serán aleatorizados (1:1) a tratamiento estándar + SBRT (para todas las lesiones) frente a tratamiento estándar.

Recomendación de expertos: en espera de resultados de ensayos aleatorizados, el tratamiento con TDM (y más específicamente SBRT) en enfermedad oligometastásica parece una opción a individualizar en pacientes bien informados y en el contexto de comités multidisciplinares.

Revisión de la actividad de los dobles

Doblete TPA + docetaxel

Docetaxel mejora la supervivencia cuando se añade a TPA frente a monoterapia con TPA^{18,19,39-42}. Aunque el estudio GETUG-AFU15 fue negativo en SG^{39,40}, probablemente debido al mayor número de pacientes de bajo volumen, el estudio CHARTED^{18,19} y la rama C del STAMPEDE^{41,42} fueron positivos para SG (tabla 3). Según CHARTED, la mejoría fue más pronunciada en pacientes con alto volumen^{18,43}. Sin embargo, en STAMPEDE el volumen de la enfermedad no influyó en el beneficio sobre la SG cuando se añadía docetaxel a la TPA^{41,42}, probablemente porque el STAMPEDE incluyó más pacientes con bajo volumen que el CHARTED (44% vs. 35%). Varios metaanálisis han demostrado que el beneficio

Tabla 3 Evidencia sobre el uso de dobles en el cáncer de próstata hormonosensible metastásico

Estudio	Tratamiento y características de los pacientes	Resultados HR (IC95%)
TPA + docetaxel		
GETUG-AFU15 ^{39,40}	TPA (orquiectomía o agonista de LHRH solo o en combinación con antiandrógenos no esteroideos) + docetaxel (n = 192) vs. TPA (n = 193) <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de CPHS con confirmación radiológica de metástasis • Karnofsky 70% • Esperanza de vida de al menos 3 meses • Se permitió tratamiento previo con TPA 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de seg = 83,9 m • SG = 62,1 vs. 48,6 m (0,88 [0,68-1,14]; p = 0,3) • SG alta carga tumoral = 39,8 vs. 35,1 m (0,78 [0,56-1,09]; p = 0,14) • SG baja carga = NA vs. 83,4 m (1,02 [0,67-1,55]; p = 0,9) • SG pacientes metastásicos en fase inicial = 52,6 vs. 41,5 m (0,93 [0,69-1,25]; p = 0,6)
CHAARTED ^{18,19}	TPA + docetaxel (n = 397) vs. TPA (n = 393) <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de cáncer de próstata o niveles elevados de PSA • Evidencia radiológica de metástasis • Se permitió tratamiento previo con TPA • 73% sincrónicos • 65% alto volumen 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de seg = 53,7 m • SG = 57,6 vs. 47,2 m (0,72 [0,59-0,89]; p = 0,0018) • SG alto volumen = 51,2 vs. 34,4 m (0,63 [0,50-0,79]; p = 0,001) • SG bajo volumen = 1,04 (0,70-1,55); p = 0,68
STAMPEDE (rama C) ^{41,42}	TPA + docetaxel (n = 362) vs. TPA (n = 724) <ul style="list-style-type: none"> • 61% con CPHSm • 58% sincrónicos • 56% alta carga tumoral 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de seg = 78,2 m • SG docetaxel = 59,1 m; 49% a 5 años • SG control = 43,1 m; 37% a 5 años • 0,81 (0,69-0,95); p = 0,003
TPA + IRA		
STAMPEDE (rama G) ^{4,58}	Abiraterona + prednisona + TPA (n = 960) vs. TPA (n = 957) <ul style="list-style-type: none"> • Recién diagnosticados de CPHSm, ganglios positivos • CPHSm localmente avanzado de alto riesgo (NOMO, ≥ 2 de las siguientes: T3 o T4, Gleason ≥ 8 y PSA ≥ 40 ng/mL) • Enfermedad recurrente tras terapia local con características de alto riesgo o metástasis • 49% sincrónicos • 52% alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana seg = 40 m • SG = 0,61 (0,56-0,78); p < 0,001
LATITUDE ^{3,45}	Abiraterona + prednisona + TPA (n = 597) vs. TPA + placebo (n = 602) <ul style="list-style-type: none"> • Recién diagnosticado CPHSm con ≥ 2 de los siguientes factores de alto riesgo: Gleason ≥ 8, ≥ 3 lesiones óseas, y metástasis visceral medible • 100% sincrónicos • 100% de alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana seg = 51,8 m • SG = 53,3 vs. 36,5 m (0,66 [0,56-0,78]; p < 0,0001) • SG alto riesgo/alto volumen = 0,58 (0,41-0,83) • SG bajo riesgo/bajo volumen = 0,69 (0,58-0,82)
ARCHES ^{7,46}	Enzalutamida + TPA (n = 574) vs. TPA + placebo (n = 576) <ul style="list-style-type: none"> • Se permitió tratamiento previo con docetaxel o TPA • 63% alto volumen • 67% sincrónicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana seg = 44,6 m • SG = NA vs. NA (0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001) • SG alto riesgo/volumen = 0,66 (0,52-0,83) • SG bajo riesgo/volumen = 0,66 (0,43-1,02)
TITAN ^{50,47}	Apalutamida + TPA (n = 525) vs. TPA + placebo (n = 527) <ul style="list-style-type: none"> • Se permitió tratamiento previo con docetaxel o TPA • 81% sincrónicos • 63% alto volumen 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana seg = 44 m • SG = NA vs. 52,2 m (0,65 [0,53-0,79]; p < 0,0001) • SG alto riesgo/volumen = 0,68 (0,50-0,92) • SG bajo riesgo/volumen = 0,67 (0,34-1,32)
ENZAMET ^{48,51}	Enzalutamida + supresión de testosterona (n = 563) vs. supresión de testosterona + terapia antiandrógena no esteroidea (n = 562) <ul style="list-style-type: none"> • Supresión de testosterona iniciada hasta 12 meses antes de la aleatorización • Se permitió la administración de docetaxel • 61% sincrónicos • 52% alto volumen 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana seg = 68 m • SG a 5 años = 67% vs. 57% (0,7 [0,58-0,84]; p < 0,0001)

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IRA: inhibidores de la vía de los receptores androgénicos; LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; m: meses; NA: no alcanzado; PSA: antígeno prostático específico; SG: supervivencia global; TPA: terapia de privación androgénica.

Tabla 4 Evidencia sobre el uso de tripletes en el cáncer de próstata hormonosensible metastásico

Estudio	Tratamiento y características de los pacientes	Resultados HR (IC 95%)
ARASENS ^{1,49}	Darolutamida + docetaxel + TPA (n = 651) vs. TPA + docetaxel (n = 655) <ul style="list-style-type: none"> • 100% sincrónicos • 77% alto volumen 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana seg = 43,7 m • SG = NR vs. 48.9 (HR 0,68; IC 95% 0,57-0,8; p < 0,001) • SG alto volumen = 0,69 (0,57-0,82) • SG bajo volumen = 0,68 (0,41-1,13) • SG sincrónicos = 0,71 (0,59-0,85) • SG metacrónicos = 0,61 (0,35-1,05)
PEACE-1 ²	Abiraterona + prednisona + docetaxel + TPA (n = 355) vs. TPA + docetaxel (n = 355) <ul style="list-style-type: none"> • 100% sincrónicos • 64% alto volumen 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana seg = 45,6 m • SG = NA vs. 52,6 m (0,75 [0,59-0,95]; p = 0,017) • SG alto volumen = 0,72 (0,55-0,95) • SG bajo volumen = 0,83 (0,5-1,39)

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; m: meses; NA: no alcanzado; SG: supervivencia global; TPA: terapia de privación androgénica.

del docetaxel es mayor en la enfermedad sincrónica y de alto volumen^{18,19,44}.

Doblete TPA + IRA

La rama G del estudio STAMPEDE comparó la combinación de abiraterona con prednisolona y TPA frente a TPA sola, mostrando una mejora en la SG a cinco años hasta del 60% vs. 41% en TPA⁴. De forma similar, en el ensayo LATITUDE, que incluyó solo pacientes con metástasis sincrónicas y de alto riesgo (definido como dos de tres de una puntuación de Gleason ≥ 8 , ≥ 3 lesiones óseas y la presencia de metástasis viscerales), la mediana de SG fue de 53,3 meses en varones con CPHSm *de novo* de alto riesgo tratados con abiraterona y prednisona, frente a 36,5 meses en el grupo con TPA⁴⁵. La apalutamida y enzalutamida también han confirmado el beneficio del doblete sobre monoterapia con TPA en términos de tiempo a resistencia a castración, SLP⁴⁶ y SG^{47,48}. La [tabla 3](#) resume los estudios con la combinación de TPA con IRA frente a TPA sola.

Revisión de la evidencia de los tripletes: TPA + docetaxel + IRA

Dos estudios fase III aleatorizados (PEACE-1² y ARASENS^{1,49}) han demostrado la superioridad del triplete sobre el tratamiento doble de TPA + docetaxel (características de pacientes y resultados en la [tabla 4](#)). De ellos, ARASENS es el único diseñado desde el inicio para responder a si añadir un IRA mejora los resultados del doblete con docetaxel.

El estudio PEACE-1 tenía como objetivo inicial evaluar el papel del tratamiento local más la intensificación del tratamiento sistémico con abiraterona. Al extenderse el reclutamiento, el tratamiento estándar que inicialmente consistió solo en TPA, tras una modificación del protocolo fue TPA + docetaxel. La terapia triple mejoró la SG en comparación con docetaxel y TPA; con un beneficio mayor en pacientes con alto volumen².

En un subanálisis del estudio PEACE-1 se evaluó el efecto del triplete en pacientes con ≥ 70 años en comparación con pacientes más jóvenes⁵⁰. Los pacientes añosos tenían

un peor estado funcional ECOG 1-2, y presentaban con más frecuencia hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Los resultados sugirieron que la población más mayor obtiene un menor beneficio en términos de SLP radiográfica y de SG, posiblemente debido a una mayor toxicidad que conduce a una interrupción más frecuente del fármaco, ya que en pacientes mayores lo suficientemente aptos como para recibir TPA + docetaxel, el beneficio de añadir abiraterona al tratamiento estándar fue comparable al obtenido en los más jóvenes⁵⁰.

El único ensayo de registro publicado hasta ahora con un triplete es el ARASENS, que aleatorizó a 1.306 pacientes con CPHSm sincrónico y metacrónico (1:1) a TPA + docetaxel + darolutamida o placebo^{1,49}. El triplete se asoció de nuevo a una mejora de la SG en el global y en todos los subgrupos de pacientes en comparación con el grupo control, pero fue superior en los pacientes con enfermedad sincrónica y alto volumen. Como dato adicional, la mayoría de los pacientes en este estudio recibieron terapias que prolongan la supervivencia a la progresión, lo que nuevamente confirma que un tratamiento secuencial es inferior a una intensificación de inicio. A largo plazo no se observó un efecto deletéreo en la calidad de vida de aquellos pacientes tratados con darolutamida ni efectos secundarios inesperados.

Recomendación de expertos: los pacientes candidatos a recibir docetaxel no deberían recibir solo un doblete con docetaxel. La combinación con darolutamida es la única disponible según ficha técnica, basada en un ensayo específico para demostrar superioridad sobre docetaxel. La combinación con abiraterona es una alternativa válida en aquellos pacientes en los que no pueda administrarse una terapia triple con darolutamida e individualizar según comorbilidades y potenciales toxicidades.

Revisión de la evidencia sobre comparaciones indirectas entre dobletes y tripletes

En los ensayos ARCHES, TITAN y ENZAMET se incluyeron un pequeño número de pacientes que recibieron terapia triple secuencial con docetaxel. En los dos primeros, docetaxel

fue administrado a un 18% y 11%, respectivamente, y los análisis secundarios no encontraron un beneficio en la SG con el triplete, probablemente debido al bajo número de pacientes^{5,7,46,47}. Sin embargo, en el estudio ENZAMET (el 45% de los pacientes recibieron triplete con docetaxel) los resultados sugirieron que el triplete aumentaba la SLP a expensas de una mayor toxicidad^{48,51}.

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han realizado comparaciones indirectas entre TPA + IRA + docetaxel frente a TPA + IRA⁵²⁻⁵⁷. En este sentido, en población general, la mayoría de análisis ha demostrado que la SLP y la SG fueron superiores con el triplete que con TPA + docetaxel^{5,7,46,47,53,54,56,57}, sin embargo el triplete no es superior cuando se compara con TPA + IRA^{52,53,55,56}. En cuanto al análisis de subgrupos, la SG fue superior con el triplete frente a TPA + docetaxel solo en pacientes de alto volumen y sincrónicos^{53,56}. En pacientes de bajo volumen, el triplete no mostró un beneficio significativo en comparación con TPA + docetaxel, e incluso sería desfavorable en comparación con TPA + IRA⁵⁷. Los resultados de toxicidad fueron muy variables de unos análisis a otros, desde no observar diferencias hasta un aumento de toxicidad grado 3 con los tripletes, especialmente la hipertensión arterial con abiraterona y darolutamida^{52,57}.

Recomendación de expertos: para aquellos pacientes metastásicos de alto volumen tumoral, especialmente de novo y sin contraindicaciones para docetaxel, el tratamiento recomendado podría ser un triplete. Los pacientes no candidatos a un tratamiento con docetaxel deberían recibir un doblete de TPA + IRA. No se contempla un doblete con docetaxel. La terapia única con TPA debería limitarse a pacientes con importantes comorbilidades y que podrían no beneficiarse de una intensificación a medio plazo.

Conclusiones

El panorama terapéutico del CPHSm ha evolucionado rápidamente, dejando obsoleto el tratamiento de TPA sola y el de TPA + docetaxel. Los avances se resumen en la incorporación de la radioterapia local en la enfermedad metastásica, y en la evidencia de un efecto sinérgico de los diferentes tratamientos usados de forma concomitante. La elección de un triplete sobre un doblete con IRA no puede basarse en los resultados de un ensayo directo. Algunos criterios propuestos para tomar en consideración son la tolerancia a un tratamiento con docetaxel, el volumen de la enfermedad y la temporalidad en la forma de presentación metastásica. Si bien estos criterios son imperfectos, deberíamos buscar individualizaciones terapéuticas basadas en paneles génicos y biomarcadores.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por Bayer de acuerdo con las Guías de Buenas Prácticas de Publicación (GPP-2022).

Conflicto de intereses

Á. Borque-Fernando ha participado en sesiones de formación y ha recibido honorarios por asesoría de Asofarma,

Astellas-Pharma, AstraZeneca, Bayer, GP Pharm, HealthMDx, Ipsen, Janssen, Lacer, MSD, Pharmalink y Recordati.

A. Zapatero ha recibido honorarios por ponencias, asesoría, investigación y otros apoyos no financieros de Astellas-Pharma y Janssen.

R. Manneh ha recibido honorarios por ponencias, asesorías e investigación de AstraZeneca, Amgen, Astellas-Pharma, Bayer, BMS, Eli Lilly, Ipsen, Janssen, MSD, Merck Serono, Novartis, Pfizer, Roche y Tecnofarma.

T. Alonso-Gordoa ha recibido honorarios por ponencias, asesorías, investigación y otros apoyos no financieros de IPSEN, Eli Lilly, Adacap, Pfizer, Sanofi, Eisai, Bayer, Janssen, Astellas-Pharma, Novartis y MSD.

F. Couñago ha recibido honorarios de Janssen, Astellas, IPSEN, Recordati, Boston Scientific, AstraZeneca y Bayer por la participación en comités de expertos y conferencias impartidas.

M. Domínguez ha recibido honorarios de Janssen, Astellas, IPSEN, Bristol, AAA, Boston Scientific, Intuitive, AstraZeneca y Bayer por la participación en comités de expertos y conferencias impartidas.

M. López Valcárcel ha recibido honorarios por ponencias, asesorías, investigación y otros apoyos no financieros de Astellas-Pharma, Janssen, Bayer, Recordati y MSD.

Alfredo Rodríguez Antolín ha recibido honorarios por su participación en sesiones de formación y asesoría de Astellas-Pharma, AstraZeneca, Novartis, Bayer y Janssen.

N. Sala González: ha recibido becas de investigación, honorarios y otros apoyos no financieros de IPSEN Pfizer, Bayer, BMS y MSD.

N. Sanmamed ha recibido honorarios por asesoría de Astellas-Pharma.

P. Maroto ha recibido honorarios por ponencias, asesorías, y otros apoyos como ayudas logísticas de Astellas, Janssen, Bayer, MSD y Novartis.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Fernando Sánchez Barbero PhD, en nombre de Springer Healthcare, el soporte editorial y la ayuda en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

1. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1132–42.
2. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399(10336):1695–707.
3. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:686–700.
4. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338–51.

5. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol.* 2021;39:2294–303.
6. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Cheung L, Chi KN, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24:323–34.
7. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40:1616–22.
8. Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, Gleave ME, Graefen M, Montorsi F, et al. Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: Current concepts and future perspectives. *Eur Urol.* 2016;69:775–87.
9. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65:1058–66.
10. Loppenberg B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, Meyer CP, et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: A national cancer data base analysis. *Eur Urol.* 2017;72:14–9.
11. Leyh-Bannurah SR, Gazdovich S, Budäus L, Zaffuto E, Briganti A, Abdollah F, et al. Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;72:118–24.
12. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ, et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2835–42.
13. Pompe RS, Tilki D, Preisser F, Leyh-Bannurah SR, Bandini M, Marchioni M, et al. Survival benefit of local versus no local treatment for metastatic prostate cancer-Impact of baseline PSA and metastatic substages. *Prostate.* 2018;78:753–7.
14. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2009;10:718–26.
15. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:2104–11.
16. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: Data from the HORRAD trial. *Eur Urol.* 2019;75:410–8.
17. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353–66.
18. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737–46.
19. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1080–7.
20. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of metastatic castrate naïve prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: Further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol.* 2018;73:847–55.
21. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Ali A, Amos CL, et al. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2022;19:e1003998.
22. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, Sargos P, McDermott RS, Flechon A, et al. Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2x2 design. *J Clin Oncol.* 2023;41 Suppl 17:LBA5000.
23. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;76:115–24.
24. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, Suardi N, Montorsi F, Shariat S, et al. Cytoreductive radical prostatectomy in men with prostate cancer and skeletal metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1:46–53.
25. Guadalupi V, Rametta A, Verzoni E, Claps M, Sepe P, Stellato M, et al. APPROACH trial: Multimodal approach in patients with mHSPC: A pragmatic, randomized, phase 3 trial of androgen-deprivation therapy (ADT) plus apalutamide (APA) versus ADT plus apalutamide (APA) and local treatment—Meet-URO 29 study. *J Clin Oncol.* 2023;41 16 Suppl:TPS5115.
26. Correa RJM, Loblaw A. Stereotactic body radiotherapy: Hitting harder, faster, and smarter in high-risk prostate cancer. *Front Oncol.* 2022;12:889132.
27. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: A prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:446–53.
28. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2020;38 6 Suppl:10.
29. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: The ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:650–9.
30. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, et al. Long-term outcomes and genetic predictors of response to metastasis-directed therapy versus observation in oligometastatic prostate cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE trials. *J Clin Oncol.* 2022;40: 3377–82.
31. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051–8.
32. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:2830–8.
33. Tang C, Sherry AD, Haymaker C, Bathala T, Liu S, Fellman B, et al. Addition of metastasis-directed therapy to intermittent hormone therapy for oligometastatic prostate cancer: The EXTEND phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023;9:825–34.
34. Glicksman RM, Ramotar M, Metser U, Chung PW, Liu Z, Vines D, et al. Extended results and independent validation of a phase 2 trial of metastasis-directed therapy for molecularly defined

- oligometastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114:693–704.
35. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic abative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: A prospective clinical trial. *Eur Urol.* 2018;74:455–62.
 36. Hölscher T, Baumann M, Kotzerke J, Zöphel K, Paulsen F, Müller AC, et al. Toxicity and efficacy of local ablative, image-guided radiotherapy in Gallium-68 prostate-specific membrane antigen targeted positron emission tomography-staged, castration-sensitive oligometastatic prostate cancer: The OLI-P Phase 2 Clinical Trial. *Eur Urol Oncol.* 2022;5:44–51.
 37. Conde-Moreno AJ, López F, Hervás A, Morillo V, Méndez A, Puertas MDM, et al. Phase II trial of SBRT and androgen deprivation for oligometastases in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2021;111 3 Suppl:S59.
 38. START-MET HS Prostate Cancer. SbrT & Androgen Receptor Therapy METastatic HSPC;1; (START-MET). 2023. [consultado 11 Ene 2024]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05209243>
 39. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:149–58.
 40. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70:256–62.
 41. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30:1992–2003.
 42. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. 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. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77.
 43. Gravis G, Audenet F, Irani J, Timsit MO, Barthelemy P, Beuzebob P, et al. Chemotherapy in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: Evidences and uncertainties from the literature. *Cancer Treat Rev.* 2017;55:211–7.
 44. Vale CL, Fisher DJ, Godolphin P, Rydzewska LH, Boher JM, Burdett S, et al. Defining more precisely the effects of docetaxel plus ADT for men with mHSPC: Meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *J Clin Oncol.* 2022;40 16 Suppl:5070.
 45. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352–60.
 46. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:2974–86.
 47. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:13–24.
 48. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:121–31.
 49. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol.* 2023;41:3595–607.
 50. Mourey L, Boyle HJ, Roubaud G, McDermott RS, Supiot S, Tombal BF, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone and androgen deprivation therapy ± docetaxel in older patients (≥ 70 years), with de novo metastatic-castration sensitive prostate cancer, compared to younger patients (< 70 years): The PEACE-1 trial. *J Clin Oncol.* 2023;41 6 Suppl:20.
 51. Davis ID, Martin AJ, Zielinski RR, Thomson A, Tan TH, Sandhu S, et al. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol.* 2022;40 17 Suppl:LBA5004.
 52. Roy S, Sayyid R, Saad F, Sun Y, Lajkosz K, Ong M, et al. Addition of docetaxel to androgen receptor axis-targeted therapy and androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2022;5:494–502.
 53. Mandel P, Hoeh B, Wenzel M, Preisser F, Tian Z, Tilki D, et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2023;9:96–105.
 54. Naqvi SAA, Riaz ZB, Riaz A, Islam M, Siddiqi R, Ikram W, et al. Triplet therapy in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40 6 Suppl:136.
 55. Ciccamese C, Iacovelli R, Sternberg CN, Gillessen S, Tortora G, Fizazi K. Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2022;173:276–84.
 56. Sathianathen NJ, Pan HYC, Lawrentschuk N, Siva S, Azad AA, Tran B, et al. Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol.* 2023;41:233–9.
 57. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, Asghar N, Siddiqi R, Liu H, et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2023;9:635–45.
 58. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer.* 2022;151:422–34.