



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acetato de abiraterona prequimioterapia. Propuesta de un algoritmo de tratamiento en el carcinoma de próstata resistente a castración

M. Arrabal-Martín^{a,*}, F. Anglada-Curado^b, J.M. Cózar-Olmo^c, J. Soler-Martínez^d,
J. Moreno-Jiménez^e, J. Castiñeiras-Fernández^f, M.J. Ledo-Cepero^g,
P. Beardo-Villar^h, M.J. Requena-Tapia^b, A. Zuluaga-Gómez^a y Grupo AAYEUⁱ◇

^a UGC de Urología, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, España

^b UGC de Urología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^c UGC de Urología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^d UGC de Urología, Hospital Regional Carlos Haya, Málaga, España

^e UGC de Urología, Hospital Universitario Ciudad de Jaén, España

^f UGC de Urología, Hospital Universitario Macarena, Sevilla, España

^g UGC de Urología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^h UGC de Urología, Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz, España

ⁱ Grupo de la Asociación Andaluza y Española de Urología

Recibido el 29 de septiembre de 2013; aceptado el 21 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata resistente a la castración;
Abiraterona;
Andrógenos

Resumen

Contexto: El tratamiento del cáncer de próstata sigue siendo un reto para el urólogo. El control médico en el cáncer de próstata metastásico o localmente avanzado se realiza habitualmente con análogos LHRH y antiandrógenos. Cuando se produce la progresión bioquímica y clínica de la enfermedad diferentes tratamientos han sido propuestos y otros nuevos han cambiado la perspectiva y esperanza de vida de los pacientes.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es establecer el papel actual del acetato de abiraterona en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración y facilitar la toma de decisión del urólogo mediante un algoritmo de tratamiento.

Adquisición de la evidencia: Se realiza una búsqueda de la evidencia actual del tratamiento con abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración en PubMed, analizando principalmente aquellos estudios diseñados como ensayos clínicos. Además se realiza una revisión y actualización del papel del tratamiento hormonal y de los receptores androgénicos en el cáncer de próstata.

Síntesis de la evidencia: Existen en la actualidad fundamentalmente 2 ensayos clínicos que demuestran la eficacia de abiraterona en el cáncer de próstata metastásico con respecto a

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arrabalp@ono.com (M. Arrabal-Martín).

◇ Los nombres de los componentes del Grupo de la Asociación Andaluza y Española de Urología (AAYEU) se encuentran disponibles en el [anexo 1](#).

0210-4806/\$ - see front matter © 2013 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2013.10.008>

placebo. En el estudio COU AA-302 se observa un beneficio evidente con abiraterona previo a quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración, lo que permite establecer un algoritmo de tratamiento inicial que facilita la toma de decisión por parte del urólogo.

Conclusión: Abiraterona es una opción de tratamiento prequimioterapia en pacientes seleccionados con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, aunque debe mejorarse la oferta económica y diseñar más ensayos clínicos multicéntricos para optimizar la relación coste/beneficio.

© 2013 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Castration resistant prostatic cancer;
Abiraterone;
Androgens

Pre-chemotherapy Abiraterone Acetate. A Proposal of a Treatment Algorithm in Castration Resistant Prostate Cancer

Abstract

Context: Prostate cancer treatment remains a challenge for the urologist. Medical control in locally advanced or metastatic prostate cancer is usually performed with LHRH analogues and/or antiandrogens. Different treatments have been proposed when there is biochemical and clinical progression of the disease and other new ones have changed the patients' perspective and life expectancy.

Objective: This review has aimed to establish the current role of Abiraterone Acetate in the treatment of castration-resistant prostate cancer and facilitate decision-making by the Urologist by means of a Treatment Algorithm.

Acquisition of the evidence: A search of current evidence on Abiraterone treatment in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer was performed in PubMed, mainly analyzing those studies designed as clinical trials. In addition, we reviewed and updated the role of hormone therapy and androgen receptors in prostate cancer.

Evidence synthesis: There are currently basically two clinical trials that demonstrate the effectiveness of Abiraterone in metastatic prostate cancer compared to placebo. The study COU-AA 302 shows a clear benefit with Abiraterone prior to chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer, this making it possible to establish an algorithm for initial treatment that facilitates decision-making by the urologist.

Conclusion: Abiraterone is a pre-chemotherapy treatment option in selected patients with castration resistant metastatic prostate cancer, although it is necessary to improve the cost and to design more multicenter clinical trials to optimize the cost/benefit ratio.

© 2013 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente en varones y la sexta causa de muerte por cáncer. La generalización del uso del PSA en la novena década del siglo pasado supuso un incremento, con características de epidemia, en el diagnóstico del cáncer de próstata¹. Esta situación se mantiene en la actualidad, de forma que en 2008 se diagnosticaron 89.900 nuevos casos de la enfermedad en todo el mundo y se produjeron 258.000 muertes; en España la incidencia estimada es de 21.000 nuevos casos al año (82,27 nuevos casos/100.000/año)²⁻⁴. El 72% de los casos y el 53% de las muertes se notificaron en países desarrollados. Se estima que, en 2030, los nuevos casos alcanzarán 1,7 millones y las muertes 499.000⁴.

Papel del tratamiento hormonal en el cáncer de próstata

Desde que en los años 40 del pasado siglo Huggins describiera la dependencia hormonal del cáncer de próstata⁵, el tratamiento de la enfermedad ha evolucionado de forma que se ha alterado significativamente su historia natural.

A mediados del siglo xx los estrógenos se convirtieron en el primer tratamiento médico para lograr la inhibición en la producción de andrógenos, equivalente a la castración quirúrgica, a pesar de tener importantes efectos secundarios. Aunque la deprivación androgénica, y el consecuente descenso de testosterona, conllevaba un alivio de los síntomas y una reducción de la carga tumoral, el mismo Huggins describía el efecto temporal del tratamiento mediante inhibición androgénica, de forma que la enfermedad evolucionaba al cabo del tiempo de forma independiente a la influencia hormonal⁶.

La descripción del eje hipotálamo hipófiso-gonadal y el desarrollo de los análogos de la GnRH pone en manos de los urólogos un arma terapéutica eficaz para el tratamiento del cáncer de próstata⁷. Durante décadas el bloqueo mediante el uso de análogos de LHRH, en solitario o asociados a antiandrogénos, ha sido el único tratamiento disponible para el grupo de pacientes sin indicación de tratamiento con intención curativa inicialmente. La respuesta inicial al bloqueo hormonal es cercana al 100%, aunque la enfermedad progresará en un intervalo de tiempo variable en un elevado porcentaje de los pacientes, dependiendo de varios factores como la histología y la carga tumoral, situándose de media en 2-3 años^{8,9}.

Una vez que la enfermedad progresa, a pesar de la deprivación androgénica, se considera que el cáncer de próstata se encuentra en situación de resistencia a la castración (CPRC). Este término se ha acuñado en los últimos años, y ha sustituido a otros como hormonorresistencia u hormoindependencia, ya que la enfermedad en esta situación debería continuar siendo sensible al estímulo androgénico. El CPRC metastásico constituye una situación de mal pronóstico, con una supervivencia media de 16-18 meses. Se desconoce si existen clones celulares resistentes a la castración en el cáncer de próstata hormonorresistente, aunque la prolongación de la deprivación androgénica puede producir cambios en la enfermedad que conllevan la aparición de la resistencia a la supresión de andrógenos¹⁰. El CPRC está aún influido por andrógenos, motivo por el que la investigación dirigida a tratar la enfermedad en esta situación ha ahondado en el conocimiento de las modificaciones producidas en el receptor androgénico (RA) y la síntesis intratumoral de antiandrógenos, con el fin de identificar dianas terapéuticas que permitan desarrollar fármacos activos en esta situación de la enfermedad.

Papel del receptor androgénico

El receptor androgénico (RA) se mantiene activo en el CPRC, y generalmente está sobreexpresado en el CPRC, hecho que puede estar en relación con el desarrollo de la resistencia a la deprivación androgénica¹¹. En los tejidos normales el RA depende de ligandos que estimulan la transcripción del receptor en situación de descenso de su expresión, cuando recupera un nivel adecuado, mediante un mecanismo de *feedback* negativo, se detiene la transcripción. En el tejido tumoral sometido a niveles bajos de andrógenos la transcripción del RA está sobreestimada, pero los mecanismos de inhibición no son suficientes como para la supresión del receptor¹².

Asociada a una mayor expresión del RA, el CPRC presenta una alteración en la señal del RA, que permite su estimulación por parte de otras moléculas diferentes de andrógenos. La exposición a niveles bajos de andrógenos y la interacción con los antiandrógenos promueven el desarrollo de mutaciones del RA, que permiten su activación por estrógenos, progesterona y corticosteroides^{13,14}.

Otro mecanismo involucrado en la resistencia a andrógenos es la codificación de receptores incompletos, los AR *splice variants* (ARV), de los que han sido identificados 2 en tejido humano. Uno de ellos, el AR-V7, es dependiente del RA normal para la transcripción, por lo que es sensible a fármacos que logren un bloqueo androgénico profundo, como el acetato de abiraterona. El otro AVR, denominado AVR-v567es, es independiente del RA normal, por lo que los tumores que lo expresan no responden adecuadamente a fármacos basados en el bloqueo androgénico¹².

Papel de los andrógenos

El descubrimiento de la síntesis intratumoral de andrógenos en el cáncer de próstata, como fuente extratesticular de los mismos, motiva la búsqueda de una nueva terminología de la enfermedad en esta situación, ya que el CPRC continúa siendo sensible a los andrógenos, aunque estos no provienen de la producción testicular. Los niveles de

andrógenos intratumorales en los pacientes con CPRC son similares a aquellos con cáncer de próstata hormonorresistente¹⁵. La síntesis intratumoral de andrógenos proviene de 2 vías. Por un lado, los ésteres de colesterol son fragmentados, en respuesta al bloqueo hormonal, en colesterol y ácidos grasos, que se metabolizan a ácido araquidónico que estimula, a través del CYP11A, la producción de pregnenolona a partir del colesterol. Una segunda vía consiste en el estímulo de la síntesis de andrógenos por la insulina, un tratamiento que frecuentemente precisan los pacientes en situación de bloqueo androgénico^{16,17}.

Recientemente se ha descrito la conversión de androstenediona en 5 alfa androstenediona, que a su vez es convertida en dihidrotestosterona, sin necesidad de la síntesis de testosterona en el CPRC metastásico¹⁸.

El acetato de abiraterona reduce las concentraciones de testosterona en sangre y en el tumor a niveles en rango de picogramos/ml¹⁹. Los antiandrógenos convencionales presentan actividad agonista parcial, nuevos antiandrógenos como el MDV3100 carecen de ella, actuando a niveles diferentes¹⁰, como en el caso de este fármaco, que inhibe la unión del RA a la cromatina nuclear. Este fármaco presenta una afinidad por el RA 5-8 veces superior a la bicalutamida.

La mayoría de los antiandrógenos convencionales se unen al extremo C-terminal, que falta en los ARV. Sin embargo, el extremo N-terminal está presente tanto en los RA completos como en los ARV. La unión al extremo C-terminal evita la translocación al núcleo y bloquea la zona del receptor denominada AF-2 (función de activación 2)²⁰. La investigación sobre moléculas que utilizan la unión al extremo N-terminal para inhibir el RA, como el fármaco EPI-001, demuestran una gran actividad.

Inhibición de CYP17

La inhibición del CYP17 constituye una diana fundamental en el tratamiento del CPRC. El ketoconazol ha sido utilizado como maniobra hormonal de segunda línea, ya que inhibe la 11-beta-hidroxilasa, el metabolismo de colesterol a pregnenolona y el CYP17. En un estudio en fase III en 260 pacientes con CPRC, en progresión tras retirada de antiandrógenos, el ketoconazol se asoció con un descenso de PSA > 50% en el 27% de los pacientes. No se observó una diferencia de supervivencia global, pero aquellos pacientes que demostraron una disminución de PSA > 50% tuvieron una supervivencia de 41 meses, frente a los 13 meses del grupo de pacientes sin descenso de PSA²¹. En otro estudio recientemente publicado²² se observa que la elaboración de un perfil de riesgo de pacientes con CPRC puede ser útil en la predicción de la respuesta al tratamiento con ketoconazol.

El acetato de abiraterona es un antiandrogénico que actúa inhibiendo la síntesis mediante la inactivación irreversible del CYP17A, llevando a un bloqueo androgénico profundo. Ha demostrado inicialmente eficacia en estudios en fase III en pacientes en progresión tras quimioterapia. El estudio COU AA-301 aleatorizó pacientes con CPRC que habían recibido tratamiento previo con doxetacel: 797 pacientes recibieron abiraterona 1.000 mg asociado a prednisona 10 mg y 398 pacientes recibieron placebo asociado a prednisona 10 mg. El grupo de tratamiento logró una supervivencia global

superior (14,8 vs 10,9 m; HR 0,65; IC 95%: 0,54-0,77) con una $p < 0,001$. Los objetivos secundarios obtuvieron igual nivel de significación: tiempo hasta progresión de PSA (10,2 vs 6,6 m), supervivencia libre de progresión (5,6 vs 3,6 m) y tasa de respuesta de PSA (29 vs 6%)¹³. El COU AA-302 es otro estudio en fase III, prospectivo, aleatorizado, que valora el tratamiento con abiraterona en pacientes con CPRCm prequimioterapia²³. En este estudio se aleatorizan 1.088 pacientes para recibir 546 de ellos abiraterona 1.000 mg asociada a prednisona 10 mg diarios frente a 542 que reciben placebo asociado a prednisona. Los objetivos primarios fueron supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Tras la evaluación de los resultados del segundo análisis interino, previsto al alcanzar un 43% de muertes, con un seguimiento medio de 22,2 meses, se decide romper el cegado de los pacientes debido a los resultados favorables al brazo de abiraterona. En cuanto a la SLPr, el tiempo medio hasta progresión es de 16,5 m en el grupo de abiraterona vs 8,3 m en el brazo placebo (HR: 0,53; IC 95%: 0,45-0,62; $p < 0,001$). Con respecto a la SG se observan más muertes en el brazo placebo (34 vs 27%). No se alcanza la supervivencia media en el brazo de abiraterona, que es de 27,2 m en el de placebo. Se observa un descenso del 25% en el riesgo de muerte en el brazo de abiraterona (HR: 0,75; $p = 0,01$), aunque no se alcanza el nivel de significación preestablecido ($p < 0,001$). En los objetivos secundarios también se observó beneficio estadísticamente significativo en el brazo de abiraterona. El tiempo hasta el empeoramiento en la puntuación ECOG en al menos un punto fue de 12,3 m en el brazo de tratamiento frente a 10,9 en placebo (HR: 0,82; IC 95%: 0,71-0,94; $p = 0,005$). El tiempo hasta el inicio de quimioterapia citotóxica fue de 25,2 m vs 16,8 m (HR: 0,58; IC 95%: 0,49-0,69; $p < 0,001$). El tiempo medio hasta el uso de opioides no se alcanzó en el grupo de abiraterona, y fue de 23,7 meses en el grupo placebo. El tiempo hasta progresión de PSA fue de 11,2 vs 5,6 m (HR: 0,49; IC 95%: 0,42-0,57; $p < 0,001$). Los parámetros de seguridad fueron similares a los comunicados con el estudio 301, considerándose un fármaco bien tolerado¹⁵. Más recientemente, en la reunión ASCO GU de 2013, se comunican los datos obtenidos tras un 55% de fallecimientos. Con un seguimiento medio de 27,1 meses, la SG se mantiene favorable al brazo de tratamiento con abiraterona (35,3 vs 30,1 m), (HR 0,79; IC 95%: 0,66-0,96; $p < 0,0151$). La SLPr fue de 16,5 m en el brazo de abiraterona frente a 8,3 m en el de prednisona solo (HR: 0,53; IC 95%: 0,45-0,62; $p < 0,001$). El tiempo hasta el uso de opiáceos no alcanza la mediana en el brazo de abiraterona, que es de 23,7 en el de placebo (HR 0,71; IC 95%: 0,59-0,85; $p = 0,002$); el tiempo hasta quimioterapia citotóxica es superior en el brazo de abiraterona (26,5 vs 16,8 m) (HR: 0,61; IC: 95%: 0,51-0,72; $p > 0,001$); tiempo hasta empeoramiento de puntuación ECOG (12,3 vs 10,9 m) (HR: 0,83; IC 95%: 0,72-0,94; $p = 0,0052$); tiempo medio hasta progresión de PSA (11,1 vs 5,6 m) (HR: 0,5; IC 95%: 0,43-0,58; $p < 0,001$)²⁴.

Definición de cáncer de próstata resistente a la castración. Tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración

La definición de CPRC implica varios supuestos: niveles de testosterona bajo niveles de castración (< 50 ng/dl); 3

elevaciones consecutivas de PSA, separadas al menos por una semana, con 2 elevaciones superiores al 50% sobre el nadir y un PSA > 2 ng/ml; haber mantenido retirada de antiandrogénos durante al menos 4 semanas; progresión de PSA a pesar de 2 maniobras hormonales; progresión de lesiones óseas o de tejidos blandos.

Es trascendental mantener claros los criterios para el diagnóstico de CPRC ya que, por un lado, la enfermedad en esta situación incluye un grupo no homogéneo de pacientes, con o sin metástasis radiológicamente evidentes sintomáticos o asintomáticos, con supervivencias esperadas también diferentes; por otro lado, la persistencia de la influencia del ambiente androgénico ha cambiado el concepto de la enfermedad y ha abierto nuevas vías de investigación en el desarrollo de fármacos eficaces para su tratamiento²⁵.

En un paciente en progresión, con CPRC, una vez agotadas las maniobras de manipulación hormonal, según su situación clínica existen varias opciones de tratamiento. Básicamente, aquellos pacientes en progresión rápida, claramente sintomáticos, de mal pronóstico, metastásicos, pueden ser apropiados para tratamiento quimioterápico si su situación clínica lo permite^{26,27}.

Un grupo importante de pacientes presenta solo progresión de PSA, sin evidencia radiológica de metástasis, manteniéndose asintomáticos. Este grupo de pacientes puede esperar supervivencias de hasta 4 años y, actualmente, no cuentan con un tratamiento específico más allá de las maniobras de manipulación hormonal y del uso de corticoides. No obstante, el desarrollo de nuevas técnicas radiológicas, o un seguimiento más estricto, puede hacer disminuir los pacientes en esta situación²⁸.

Por último, otro grupo de pacientes con CPRC presentan evidencia radiológica de metástasis aunque se mantienen asintomáticos o mínimamente sintomáticos. En estos pacientes, una vez agotadas las maniobras de manipulación hormonal, la abiraterona ha surgido como una nueva opción terapéutica²³.

El acetato de abiraterona, como se ha comentado anteriormente, ha sido aprobado para el tratamiento del CPRC metastásico, asintomático o mínimamente sintomático. Actualmente la utilización del fármaco está recogida en guías clínicas con un grado de recomendación A. En las guías de la EAU se recomienda la abiraterona con un grado de recomendación A, si bien se recuerda que uno de los objetivos principales, en referencia a la supervivencia global, no ha alcanzado el nivel de significación previsto²⁹; en las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* la recomendación del tratamiento con abiraterona prequimioterapia soporta una evidencia IA³⁰. La recomendación de abiraterona se refiere a aquellos pacientes que fueron incluidos en el ensayo clínico en fase III que ha logrado demostrar evidencia: pacientes con CPRC metastásico, sin metástasis viscerales, asintomáticos o levemente sintomáticos^{29,30}. Los pacientes con indicación para quimioterapia, que no pueden recibirla por su situación clínica, pueden ser candidatos a tratamiento con abiraterona, con un nivel de evidencia II A³⁰. La aprobación del fármaco en esta situación de la enfermedad supone aumentar el número de pacientes candidatos a recibir tratamiento con respecto a los que suponía la indicación inicial posquimioterapia. Se hace preciso establecer adecuadamente, para conseguir una mayor racionalización

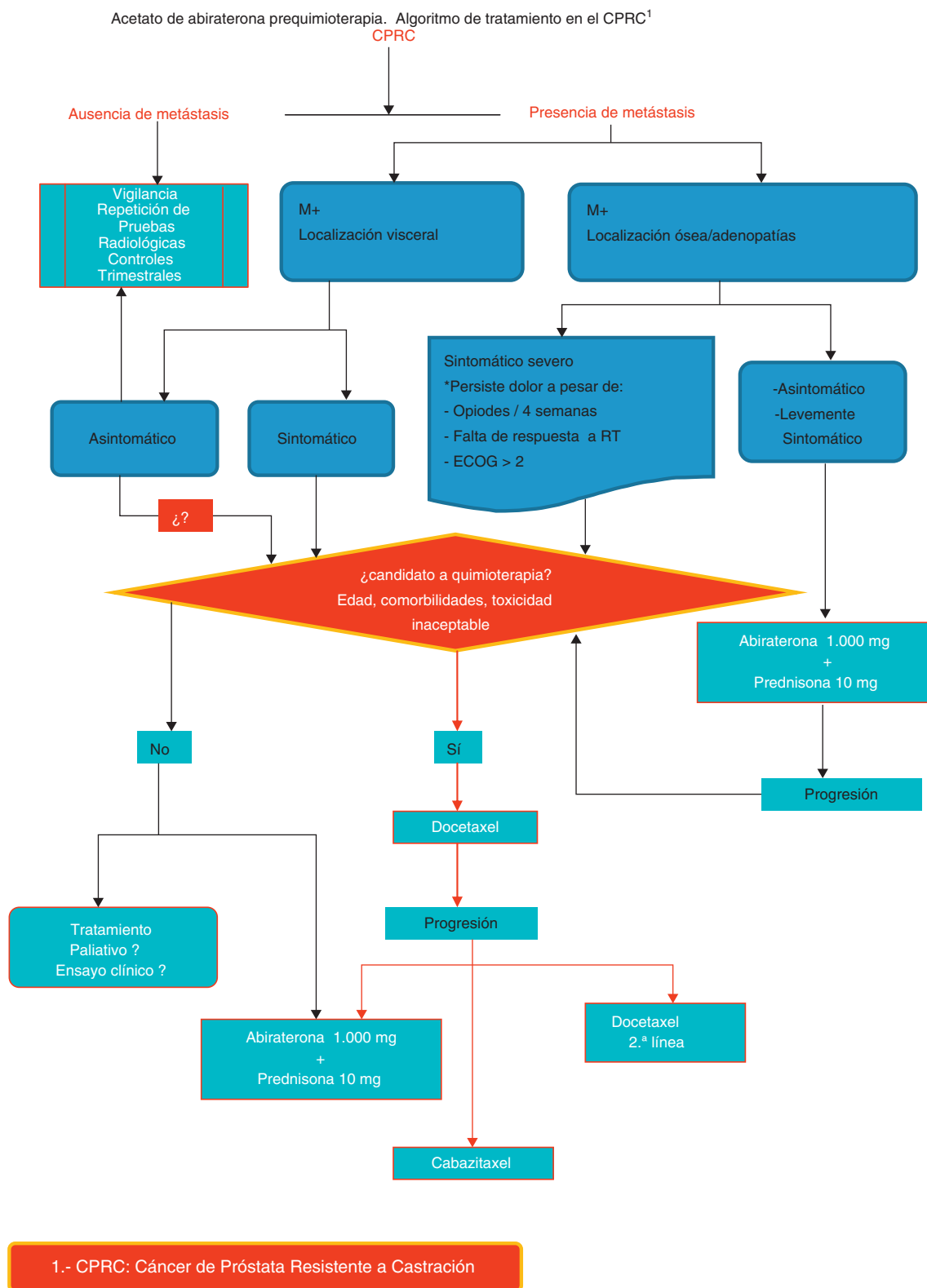


Figura 1 Acetato de abiraterona prequimioterapia. Algoritmo de tratamiento en el CPRC.

de los recursos, las indicaciones para aplicar abiraterona a pacientes con CPRC prequimioterapia.

Actualmente, en España, la empresa farmacéutica propietaria de la patente del fármaco se encuentra en

negociaciones de precio con el Ministerio de Sanidad para adecuar el coste de los tratamientos al nuevo escenario. El coste actual de un mes de tratamiento es superior a 3.000 euros, precio sin duda elevado y que debe ser negociado

por las autoridades sanitarias, tal y como ha ocurrido en otros países como Inglaterra y Gales³¹, lo cual mejorará el coste/beneficio del fármaco. Sin embargo, aunque esta negociación es necesaria, la evidencia científica disponible actualmente sienta la indicación de la abiraterona en el CPRC antes de recibir quimioterapia. En este contexto, un panel de expertos urólogos, de la Asociación Andaluza de Urología y de hospitales españoles, elaboran un protocolo para ayudar a la toma de decisiones sobre el tratamiento con AA³²; esta toma de decisiones corresponde al ámbito de la práctica clínica de los urólogos, como tratamiento hormonal que es, y viene estimulada y refrendada por la Asociación Española de Urología³³, órgano máximo de representación científica de la urología española, sin menoscabo de llegar a consensos sobre recomendaciones basadas en la evidencia disponible con otras especialidades médicas³⁴.

Protocolo y algoritmo de tratamiento en cáncer de próstata resistente a la castración

En el protocolo, disponible en formato electrónico en la página Web de la Asociación Andaluza de Urología³², se incluyen las distintas opciones de tratamiento en el CPRC. Se incluyen igualmente los datos correspondientes a la ficha técnica del acetato de abiraterona.

Basándonos en el protocolo se ha elaborado un algoritmo de tratamiento del CPRC, que pretende facilitar la toma de decisiones en este grupo de pacientes y favorecer la disminución de la variabilidad en la práctica clínica (fig. 1).

Conclusiones

El tratamiento del CPRC ha evolucionado en los últimos años, desde las primeras indicaciones de tratamiento citotóxico a partir del año 2004 hasta el desarrollo de fármacos capaces de ahondar en el bloqueo hormonal. Los pacientes con CPRC no constituyen un grupo homogéneo y, aunque una gran parte de ellos pueden recibir tratamiento avalado por un buen nivel de evidencia, persisten pacientes sin un tratamiento específico, como aquellos con solo progresión de PSA. Abiraterona es una opción de tratamiento hormonal prequimioterapia en pacientes seleccionados con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, aunque debe mejorarse la oferta económica y diseñar más ensayos clínicos multicéntricos para optimizar la relación coste/beneficio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Grupo AAyEU

Víctor Baena-González, José Luis Álvarez-Ossorio Fernández, Miguel Ángel Arrabal-Polo, Álvaro Juárez-Soto, Ramón Linares-Armada, Carlos Llorente-Abarca, Rafael Medina-López, Bernardino Miñana-López, Alfredo Rodríguez-Antolín, Miguel Unda-Urzáiz.

Bibliografía

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012;61:1079–92.
- Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al., 25 Urology Units, Asociación Española de Urología. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012;110 11 Pt B:E701–6.
- Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. National prostate cancer registry 2010 in Spain. *Actas Urol Esp.* 2013;37:12–9.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Bray F, Forman D, Mathers C, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127:2893–917.
- Huggins C. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209.
- Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. *Cancer Res.* 1967;27:1925–30.
- Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: Combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med.* 1982;5:267–75.
- Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: Progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009;6:76–85.
- Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1488–90.
- Tsao CK, Small AC, Galsky MD, Oh WK. Overcoming castration resistance in prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2012;22:167–74.
- Marques RB, Dits NF, Erkens-Schulze S, van Weerden WM, Jenster G. Bypass mechanisms of the androgen receptor pathway in therapy-resistant prostate cancer cells models. *PLoS One.* 2010;5:e13500.
- Bluemn EG, Nelson PS. The androgen/androgen receptor axis in prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:251–7.
- Cai C, He HH, Chen S, Coleman I, Wang H, Fang Z, et al. Androgen receptor gene expression in prostate cancer is directly suppressed by the androgen receptor through recruitment of lysine-specific demethylase. *Cancer Cell.* 2011;20:11–22.
- Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med.* 2000;6:703–6.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995–2005.
- Locke JA, Guns ES, Lehman ML, Ettinger S, Zoubeidi A, Lubik A, et al. Arachidonic acid activation of intratumoral steroid synthesis during prostate cancer progression to castration resistance. *Prostate.* 2010;70:239–51.
- Lubik AA, Gunter JH, Hendy SC, Locke JA, Adomat HH, Thompson V, et al. Insulin increases de novo steroidogenesis in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2011;71:5754–64.
- Chang KH, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao YD, Auchus RJ. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:13728–33.
- Efstathiou E, Titus M, Tsavachidou D, Txelepi V, Ween S, Hoang A. Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate -resistant prostate cancer in bone. *J Clin Oncol.* 2012;30:637–43.
- Dehm SM, Tindall DJ. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer. *J Cell Bio.* 2006;99:333–44.

21. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol.* 2004;22:1025–33.
22. Lin GW, Yao XD, Ye DW, Zhu Y, Zhang SL, Dai B, et al. The prognostic factors of effective ketoconazole treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: Who can benefit from ketoconazole therapy? *Asian J Androl.* 2012;14:732–7.
23. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al., COU-AA-302 investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138–48.
24. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis C, Shore ND, De Souza PL, et al. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013;31 suppl 6, abstr 5.
25. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent MA, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a castración. ¿Hacia dónde vamos? *Actas Urol Esp.* 2011;36:367–74.
26. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1513–20.
27. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. TAX 327 investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502–12.
28. Sartor O, Eisenberger M, Kattan MW, Tombal B, Lecouvet F. Unmet needs in the prediction and detection of metastases in prostate cancer. *The Oncologist.* 2013;18:549–57.
29. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Assoc Urol.* 2013:139–40.
30. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 4. 2013 [consultado 20 Sep 2013]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
31. Kmietowicz Z. NICE recommends abiraterone for prostate cancer after manufacturer reduces price. *BMJ.* 2012;344:e3520.
32. Asociación Andaluza de Urología. Tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a castración. http://www.asociacionandaluzadeurologia.es/images/TRATAMIENTO_CPRC._Versión_corregida_17_marzo.pdf. Mar 2013.
33. Villavicencio H, Hernández C, Gómez A, Cózar JM, Rodríguez-Antolín A, Prieto L, et al. Treatment of prostate and renal cancer with oral drugs (abiraterone and antiangiogenic agents): Positioning statement from the Spanish Association of Urology. *Actas Urol Esp.* 2013;37:321–3.
34. Cózar JM, Solsona E, Morote J, Miñana B, Maroto JP, González del Alba A, et al. Recommendations on the management of controversies in advanced castrate-resistant prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2012;36:569–77.