

# CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Translation courtesy of Sociedad Colombiana de Urología (SCU)

## AUTORES

William Lowrance, MD, MPH, MBA; Rodney Breau, MSc, MD, FRCSC; Roger Chou, MD; Brian F. Chapin, MD; Tony Crispino; Robert Dreicer, MD, MS, MACP, FASCO; David F. Jarrard, MD; Adam S. Kibel, MD; Todd M. Morgan, MD; Alicia K. Morgans, MD, MPH; William K. Oh, MD; Matthew Resnick, MD, MPH, MMHC; Anthony Zietman, MD; Michael S. Cookson, MD, MMHC

## RESUMEN EJECUTIVO

### Propósito

El manejo del cáncer de próstata avanzado está evolucionando rápidamente. Los clínicos tienen el desafío de mantenerse actualizados e informados con respecto a una multiplicidad de opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata avanzado. Para ayudar a la toma de decisiones clínicas se desarrollaron unas guías basadas en la evidencia que sirvan de fundamento racional para el tratamiento basado en la evidencia. Estas guías se refieren al cáncer de próstata avanzado, incluidos los estadios de la enfermedad que van desde la recurrencia bioquímica basada en el antígeno prostático específico (PSA) una vez agotadas las opciones de tratamiento local, hasta la enfermedad metastásica diseminada.

### Metodología

Un consultor metodológico independiente realizó la revisión sistemática utilizada como fuente de información para estas guías. La determinación del alcance de las guías y la evaluación de la revisión sistemática definitiva como fuente de las guías se realizaron conjuntamente con el panel de Cáncer de Próstata Avanzado. Un bibliotecólogo de investigación realizó las búsquedas en Ovid MEDLINE (1998 hasta Semana 5 de enero de 2019), el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane (hasta diciembre de 2018, y la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas de Cochrane (2005 hasta febrero 6 de 2019). Se realizó una búsqueda actualizada hasta enero 20 de 2020 antes de la publicación. El grupo de metodología complementó las búsquedas de las bases de datos electrónicas con los estudios incluidos antes de la revisión de la AUA y revisando las listas de los artículos pertinentes.

### Enunciados de las guías

#### Evaluación temprana y consejería

1. En los casos de sospecha de cáncer de próstata avanzado sin confirmación histológica previa, los clínicos deberían obtener el diagnóstico a partir de tejido del tumor primario o el sitio de las metástasis cuando sea clínicamente factible. (Principio clínico)
2. Los clínicos deberían hablar con los pacientes de cáncer de próstata avanzado acerca de las opciones de tratamiento, desde la perspectiva de la esperanza de vida, las comorbilidades, las preferencias y las características del tumor. La atención del paciente debe incorporar un enfoque multidisciplinario siempre que esté disponible. (Principio clínico)
3. Los clínicos deberían optimizar el control del dolor o el soporte para otros síntomas del paciente con cáncer de próstata avanzado y alentarlos a conectarse con recursos profesionales o comunitarios, incluidos grupos de defensa de los pacientes. (Principio clínico)

Recurrencia bioquímica sin enfermedad metastásica después de agotadas las opciones de tratamiento local

### **Pronóstico**

4. Los clínicos deberían informar a los pacientes con recurrencia bioquímica después de agotar la terapia local acerca del riesgo de desarrollar metástasis, y hacer seguimiento de esos pacientes con mediciones seriadas del PSA y valoración clínica. Los clínicos pueden considerar la valoración radiográfica con base en el PSA global y la cinética del antígeno. (Principio clínico)
5. En los casos de recurrencia bioquímica después de agotar la terapia local en donde hay un mayor riesgo de desarrollar metástasis (p. ej., tiempo de duplicación del PSA <12 meses), los clínicos deberían evaluar periódicamente el estadio mediante imágenes de corte transversal (TAC, Resonancia) y gammagrafía ósea con tecnecio. (Principio clínico)
6. Los clínicos podrán utilizar los estudios nuevos de PET-TAC (p. ej., fluciclovina, colina, antígeno prostático específico de membrana) en pacientes con recurrencia bioquímica después de fallar la terapia local, como alternativa a las imágenes convencionales o en la situación de una imagen convencional negativa. (Opinión de expertos)

### **Tratamiento**

7. En los casos en que el antígeno se eleva después de fallar la terapia local y no se han demostrado metástasis mediante las imágenes convencionales, los clínicos deberían ofrecer observación o inclusión en un ensayo clínico. (Principio clínico)
8. La terapia hormonal de bloqueo androgénico no deberá iniciarse de rutina en esta población (Opinión de expertos). Sin embargo, si se inicia la terapia hormonal en ausencia de enfermedad metastásica, se puede ofrecer terapia hormonal intermitente a cambio de terapia hormonal continua. (Recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado B)

## **Cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas**

### **Pronóstico**

9. Los clínicos deberían evaluar la extensión de la enfermedad metastásica (ósea, linfática, visceral) por medio de imágenes convencionales en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas (mHSPC por sus siglas en inglés). (Principio clínico)
10. En los pacientes con diagnóstico reciente de mHSPC, los clínicos deberían evaluar la extensión de la enfermedad metastásica (bajo vs. alto volumen). El alto volumen se define como igual o mayor a cuatro metástasis óseas con por lo menos una metástasis por fuera de la columna/pelvis y/o la presencia de metástasis viscerales. (Recomendación moderada: nivel de evidencia: Grado B)
11. Los clínicos deberían determinar si un paciente con mHSPC de reciente diagnóstico está experimentando síntomas de enfermedad metastásica al momento de la presentación a fin de orientar la conversación sobre el pronóstico y el manejo ulterior de la enfermedad. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)
12. Los clínicos deberían obtener el antígeno basal y hacer mediciones seriadas del antígeno a intervalos de tres a seis meses después de iniciada la terapia hormonal en pacientes con mHSPC, y considerar imágenes convencionales periódicas. (Principio clínico)
13. En casos de mHSPC, independientemente de la edad e historia familiar del paciente, los clínicos deberían ofrecer consejería genética y pruebas de línea germinal. (Opinión de expertos)

### **Tratamiento**

14. Los clínicos deberían ofrecer terapia hormonal bien sea con agonistas o antagonistas de LHRH, o castración quirúrgica en pacientes con mHSPC. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado B)

15. Para pacientes con mHSPC, los clínicos deberían ofrecer terapia hormonal continua en combinación ya sea con terapia dirigida a la vía del andrógeno (acetato de abiraterona más prednisona, apalutamida, enzalutamida) o quimioterapia (docetaxel). (Recomendación fuerte; nivel de evidencia; Grado A)
16. En pacientes seleccionados con mHSPC y enfermedad metastásica de bajo volumen, los clínicos pueden ofrecer radioterapia primaria de la próstata en combinación con terapia hormonal. (Recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado C)
17. Los clínicos no deberían ofrecer antiandrogénicos de primera generación (bicalutamida, flutamida, nilutamida) en combinación con agonistas de LHRH en los casos de mHSPC, salvo para bloquear exacerbaciones de testosterona. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado A)
18. Los clínicos no deberían ofrecer terapia oral dirigida a la vía del andrógeno (p. ej., acetato de abiraterona más prednisona, apalutamida, bicalutamida, darolutomida, enzalutamida, flutamida, nilutamida) sin terapia hormonal para los pacientes con mHSPC. (Opinión de expertos)

### **Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración**

#### **Pronóstico**

19. En pacientes con cáncer no metastásico resistente a la castración (nmCRPC, por su sigla en inglés), los clínicos deberían obtener mediciones seriadas del antígeno a intervalos de tres a seis meses y calcular un tiempo de duplicación del PSA (PSADT, por su sigla en inglés) iniciando el momento del desarrollo de la resistencia a la castración. (Principio clínico)
20. Los clínicos deberían valorar a los pacientes con nmCRPC para el desarrollo de enfermedad metastásica mediante imágenes convencionales a intervalos de 6 a 12 meses. (Opinión de expertos)

#### **Tratamiento**

21. Los clínicos deberían ofrecer apalutamida, darolutamida o enzalutamida con terapia hormonal continua a los pacientes con nmCRPC que tengan alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica (PSADT  $\leq$ 10 meses). (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado A)
22. Los clínicos podrán recomendar observación con terapia hormonal continua a los pacientes con nmCRPC, en particular aquellos con menor riesgo (PSADT >10 meses) de desarrollar enfermedad metastásica. (Principio clínico)
23. Los clínicos no deberían ofrecer quimioterapia sistémica ni inmunoterapia a pacientes nmCRPC por fuera del contexto de un ensayo clínico. (Principio clínico)

### **Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración**

#### **Prognosis**

24. En pacientes con mCRPC, los clínicos deberían obtener valores de laboratorio basales (p. ej., PSA, testosterona, LDH, Hgb, nivel de fosfatasa alcalina) y revisar la localización de la enfermedad metastásica (ósea, linfática, visceral), los síntomas relacionados con la enfermedad y el estado funcional en la vida cotidiana a fin de contar con información para hablar del pronóstico y tomar las decisiones de tratamiento. (Principio clínico)
25. En pacientes con mCRPC, los clínicos deberían valorar la extensión de la enfermedad metastásica mediante imágenes convencionales por lo menos cada año o según los intervalos determinados por la falta de respuesta a la terapia. (Opinión de expertos)
26. Para los pacientes con mCRPC, los clínicos deberían ofrecer pruebas genéticas de línea germinal y somática del tumor a fin de identificar las mutaciones de deficiencia de reparación del ADN y el estado de inestabilidad microsatélite y así contar con información para el pronóstico y la consejería respecto del riesgo familiar y las posibles terapias dirigidas. (Opinión de expertos)

## Tratamiento

27. En los casos de diagnóstico reciente de mCRPC, los clínicos deberían ofrecer terapia hormonal continua con acetato de abiraterona más prednisona, docetaxel, o enzalutamida. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado A [acetato de abiraterona más prednisona y enzalutamida]/B [docetaxel])
28. Para pacientes con mCRPC asintomáticos o con síntomas mínimos, los clínicos podrán ofrecer sipuleucel-T. (Recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado B)
29. Los clínicos deberían ofrecer radio-223 a pacientes con síntomas debido a metástasis óseas por mCRPC y sin enfermedad visceral conocida o linfadenopatía >3cm. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado B)
30. Para la secuencia de medicamentos, los clínicos deberían considerar el tratamiento previo y pensar en recomendar una terapia con otro mecanismo de acción. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado B)
31. En pacientes con mCRPC que han recibido quimioterapia previa con docetaxel con o sin acetato de abiraterona más prednisona o enzalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC por su sigla en inglés), los clínicos podrán ofrecer cabazitaxel. (Recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado B)
32. En pacientes con mCRPC que han recibido quimioterapia previa con docetaxel y acetato de abiraterona más prednisona o enzalutamida, los clínicos deberían recomendar cabazitaxel en lugar de otra alternativa de terapia dirigida a la vía de los andrógenos. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado B)
33. Los clínicos deberían ofrecer un inhibidor de la PARP a los pacientes con mCRPC y sospecha o existencia de línea germinal deletérea o con mutación del gen somático homólogo de reparación después de tratamiento previo con enzalutamida o acetato de abiraterona y/o quimioterapia basada en taxano. Se podrá ofrecer quimioterapia basada en platino como alternativa para los pacientes que no pueden utilizar u obtener un inhibidor de PARP. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)
34. Para los pacientes con mCRPC con deficiencia de reparación de bases mal emparejadas (*mismatch*) o inestabilidad microsatélite, los clínicos deberían ofrecer pembrolizumab. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado C)

## Salud ósea

35. Los clínicos deberían hablar de los riesgos de osteoporosis asociados con la terapia hormonal, y deberían evaluar el riesgo de fracturas por fragilidad en los pacientes con cáncer de próstata avanzado. (Principio clínico)
36. Los clínicos deberían recomendar tratamiento preventivo para las fracturas y los eventos esqueléticos, incluyendo suplementación con calcio, vitamina D, dejar de fumar y ejercicios de apoyo de peso para los pacientes con cáncer de próstata avanzado que están recibiendo terapia hormonal. (Principio clínico)
37. Para los pacientes con cáncer de próstata avanzado y alto riesgo de fractura debido a pérdida ósea, los clínicos deberían recomendar tratamientos preventivos con bisfosfonatos o denosumab, y remitir a los médicos familiarizados con el manejo de la osteoporosis cuando esté indicado. (Principio clínico)
38. Los clínicos deberían prescribir un agente de protección ósea (denosumab o ácido zoledrónico) para los pacientes con mCRPC y metástasis óseas a fin de prevenir eventos esqueléticos. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado B)

## INTRODUCCIÓN

### Metodología

Un consultor metodológico independiente realizó la revisión sistemática utilizada para proporcionar la base de información de estas guías. La determinación del alcance de las guías y la evaluación de la revisión sistemática para informar los enunciados de las guías se realizaron conjuntamente con el Panel de Cáncer de Próstata Avanzado.

## Formación del panel

El Panel fue creado en 2018 por la American Urological Association Education and Research, Inc. (AUAER). Estas guías se desarrollaron en colaboración con la Sociedad Americana para la Radiación Oncológica (ASTRO) y la Sociedad de Oncología Urológica (SUO) con representación adicional en el panel de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). El Comité de las Guías de Práctica (PGC) de la AUA seleccionó al Presidente y el Vicepresidente quienes, a su vez nombraron, conjuntamente con ASTRO, SUO y ASCO, a los miembros adicionales del panel con base en su conocimiento experto. Además, hubo representación de pacientes en el panel. La AUA proporcionó los fondos para el Panel; los miembros del panel no recibieron remuneración alguna por su trabajo.

## Búsqueda y selección de los artículos

Un bibliotecólogo de investigación realizó las búsquedas en Ovid MEDLINE (1998 hasta la quinta semana de enero de 2019), el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane (hasta diciembre de 2018) y e la base de datos de Revisiones Sistemáticas de Cochrane (2005 hasta febrero 6 de 2019). Se realizó una búsqueda actualizada antes de la publicación, hasta el 20 de enero de 2020. El grupo de metodología complementó las búsquedas de las bases de datos con los estudios incluidos en la revisión previa de la AUA y revisando las listas de referencias de los artículos pertinentes.

El grupo de metodología desarrolló criterios para la inclusión y exclusión de los estudios con base en las Preguntas Clave y las poblaciones, intervenciones, comparadores, desenlaces y escenarios (PICOTS) de interés. La población fue de pacientes con cáncer de próstata avanzado tal como se describe en la Tabla 3. Entre los tratamientos se incluyeron antiandrogénicos de primera y segunda línea, inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia, cirugía, radiofármacos y estrategias de vigilancia. Las comparaciones se hicieron contra placebo, ninguna terapia u otra intervención activa; y terapia intermitente versus continua. Entre los desenlaces se incluyeron la sobrevida global (SG), mortalidad por cáncer de próstata, sobrevida libre de progresión (SLP), sobrevida libre de progresión del antígeno prostático específico (SLP-PSA) sobrevida libre de recaída, sobrevida libre de metástasis, tiempo hasta metástasis, tiempo hasta la progresión, eventos esqueléticos y eventos adversos.

Para la evaluación de los tratamientos, la inclusión se limitó a los ensayos aleatorizados, con la excepción de los estudios sobre las secuencias de las terapias, entre los cuales se incluyeron estudios de cohorte. Para la evaluación de los factores de pronóstico, el grupo de metodología incluyó estudios primarios y revisiones sistemáticas que reportaran razones de riesgos instantáneos (*hazard ratios*) o áreas bajo la curva de características funcionales (AUROC), una medida de discriminación. Se excluyeron también estudios no aleatorizados de intervenciones y reportes de casos, revisiones narrativas, estudios de casos y controles y artículos en idiomas diferentes al inglés. También se excluyeron estudios *in vitro* y estudios en animales. Los artículos habían sido publicados en revistas con revisión por pares en 1998 o después, aunque el grupo de metodología incluyó estudios publicados antes de 1998 que se identificaron a partir de las listas de referencias

Utilizando criterios previamente especificados, dos investigadores revisaron los títulos y los resúmenes de todas las citas de manera independiente. El grupo de metodología utilizó un método de dos fases para tamizar los artículos de texto completo identificados durante la revisión de los títulos y los resúmenes. En la primera fase, los metodólogos revisaron los artículos de texto completo para identificar las revisiones sistemáticas para inclusión. Los metodólogos seleccionaron las revisiones sistemáticas que abordaban las Preguntas Clave, que eran de mejor calidad y que se habían publicado en los últimos cinco años. En la segunda fase se revisaron los artículos de texto completo para identificar estudios primarios para las preguntas clave que no se hubieran respondido lo suficiente en las revisiones sistemáticas publicadas previamente y los estudios nuevos publicados con posterioridad a las revisiones sistemáticas.

Las búsquedas dieron como resultado 10.517 artículos, de los cuales se seleccionaron 918 para revisión de los textos completos; 230 publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión y se incluyeron en esta revisión. De la revisión previa de la AUA se tomaron 46 estudios.

### **Abstracción de los datos**

Para los estudios primarios que cumplieron los criterios de exclusión, un solo investigador abstraigo la información sobre el diseño del estudio, el año, el escenario, el país, el tamaño de muestra, los criterios de elegibilidad, la dosis y duración de la intervención, las características de la población (edad, raza, estadio del tumor, estado funcional, nivel del antígeno, tratamientos previos, tipo y extensión de la enfermedad metastásica), los resultados y la fuente de financiación. Para las revisiones sistemáticas, los investigadores extrajeron las características de los estudios incluidos (número, diseño y tamaño de muestra de los estudios incluidos, escenario de los estudios), características de la población (criterios de inclusión y exclusión), métodos y calificaciones del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, métodos de síntesis y resultados. Para la SG y la SLP, los estimativos de la razón de riesgo (HR) se basaron en el número de muertes, o número de muertes y casos de progresión, de manera que los estimativos  $<1$  indican mejor supervivencia. Un segundo investigador revisó la extracción de los datos para determinar su exactitud, y las discrepancias se resolvieron mediante deliberación y consenso.

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

Dos investigadores evaluaron independientemente el riesgo de sesgo utilizando criterios previamente definidos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Para los ensayos aleatorizados y los estudios de cohorte, los metodólogos adaptaron los criterios para evaluar el riesgo de sesgo del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos<sup>1</sup>. Entre los criterios para los ensayos aleatorizados se incluyeron el uso de métodos apropiados de aleatorización y asignación oculta, la comparabilidad basal de los grupos, el enmascaramiento, la pérdida, y el uso del análisis de la intención de tratar. Para los estudios de cohorte sobre factores pronósticos, los criterios incluidos fueron los métodos para ensamblar las cohortes, la pérdida, el enmascaramiento de la evaluación de los desenlaces y el ajuste para posible confusión.

El grupo de metodología evaluó las revisiones sistemáticas aplicando los criterios de AMSTAR 2 (Evaluación de la Calidad Metodológica de las Revisiones Sistemáticas)<sup>1</sup>. Entre los criterios estuvieron el uso de métodos previamente especificados, métodos apropiados de búsqueda, evaluación del riesgo de sesgo y métodos apropiados de síntesis. Los estudios se calificaron como de “bajo riesgo de sesgo”, “riesgo intermedio de sesgo” o “riesgo alto de sesgo”, conforme a la presencia y la gravedad de los defectos metodológicos.

Los estudios calificados como de “bajo riesgo de sesgo” por lo general se consideran válidos. Los ensayos aleatorizados con “bajo riesgo de sesgo” incluyen descripciones claras de la población, el escenario, las intervenciones y los grupos de la comparación; un método válido para asignar pacientes al tratamiento; tasas bajas de abandono (definidas como  $>20\%$ , sin contar los pacientes fallecidos o que cumplieron otros criterios de valoración) y un reporte claro de los pacientes que abandonaron; enmascaramiento de los pacientes, prestadores de la atención y evaluadores de los desenlaces; y un análisis apropiado de los desenlaces.

Los estudios calificados como de “riesgo intermedio de sesgo” son susceptibles de algún sesgo aunque no suficiente para invalidar los resultados. Estos estudios no cumplen todos los criterios para recibir una calificación de bajo riesgo de sesgo pero ninguna deficiencia encierra la probabilidad de causar un sesgo mayor. Son estudios en los que puede faltar información, dificultando la evaluación de las limitaciones y los posibles problemas. La categoría de “riesgo intermedio de sesgo” es amplia, y los estudios con esta calificación varían en cuanto a sus fortalezas y debilidades. Por tanto, es probable que los resultados de algunos estudios con riesgo intermedio de sesgo sean válidos, mientras que otros pueden ser apenas posiblemente válidos.

Los estudios calificados como de “riesgo alto de sesgo” tienen defectos significativos que pueden invalidar los resultados. Tienen un defecto serio o “fatal” de diseño, análisis o reporte; grandes cantidades de información faltante; discrepancias de reporte; o problemas serios con la administración de la intervención. Los resultados

de los estudios con alto riesgo de sesgo podrían tener la probabilidad de reflejar los defectos de diseño y realización como si fueran diferencias entre las intervenciones comparadas. El grupo de metodología no excluyó los estudios calificados con alto riesgo de sesgo desde un principio, pero fueron estudios considerados menos fiables que los de riesgo bajo o intermedio, y el grupo de metodología realizó análisis de sensibilidad dejando por fuera los estudios con alto riesgo de sesgo a fin de determinar cuál sería el impacto de su inclusión sobre los hallazgos.

### **Síntesis de los datos**

El grupo de metodología construyó tablas de evidencia con las características de los estudios, los resultados y las calificaciones del riesgo de sesgo para todos los estudios incluidos, y tablas de resumen para resaltar los hallazgos principales. El grupo de metodología reportó los estimativos agrupados y otros resultados de las revisiones sistemáticas y analizó si los hallazgos de los estudios nuevos concordaban con las revisiones.

El grupo de metodología asignó el grado de solidez de la evidencia para las intervenciones mediante el enfoque descrito en la Guía de Métodos para Revisiones de Efectividad Comparada y Efectividad del Centro de Práctica basada en la Evidencia de la Agencia para la Investigación y la Calidad en Salud (AHRQ EPC)<sup>1</sup>. Para la evaluación de la solidez de la evidencia, los metodólogos se enfocaron en los desenlaces de SG y SLP y las comparaciones de los tratamientos clave. Las evaluaciones de la solidez de la evidencia se basaron en los siguientes dominios:

- Limitaciones del estudio con base en el riesgo global de sesgo de todos los estudios (bajo, intermedio o alto) y la gravedad de las limitaciones metodológicas
- Consistencia de los resultados entre los distintos estudios (consistente, inconsistente o imposibilidad de determinar cuándo solamente había un estudio disponible)
- Demostración en la evidencia de una relación entre la intervención y los desenlaces de salud (directa o indirecta)
- Precisión del estimativo del efecto, con base en el número y el tamaño de los estudios y los intervalos de confianza para los estimativos (precisos o imprecisos)
- Sesgo de reporte, con base en si los estudios definían y reportaban desenlaces primarios y si nosotros identificamos estudios publicados pertinentes (sospechados o no detectados)

### **Determinación de la solidez de la evidencia**

Con base en las evaluaciones de los dominios antes descritos, el grupo de metodología asignó para cada intervención el grado de solidez de la evidencia como alto, moderado, bajo o muy bajo. Los estudios controlados aleatorizados (ECA) de las intervenciones comienzan en grado “alto” de solidez de la evidencia y su grado va disminuyendo con base en la presencia y la gravedad de los defectos en cada dominio. Un grado “alto” indica un nivel alto de confianza en que la evidencia refleja el efecto verdadero y que es poco probable que la investigación ulterior modifique la confianza en el efecto estimado. Un grado “moderado” indica confianza moderada en que la evidencia refleje el efecto verdadero y en que la investigación ulterior modifique la confianza en el efecto estimado. Un grado “bajo” indica poca confianza en que la evidencia refleje el efecto verdadero y que es probable que la investigación ulterior modifique la confianza en el efecto estimado y pudiera aumentar la confianza en el estimado. Un grado “muy bajo” indica que la evidencia, o bien no está disponible, o es demasiado limitada para permitir alguna conclusión debido a limitaciones extremas del estudio, inconsistencia, imprecisión o sesgo de reporte.

La AUA utiliza un sistema de solidez de la evidencia de tres niveles para dar soporte a los enunciados de las guías basadas en la evidencia. En pocas palabras, una alta certeza según GRADE se traduce en solidez de categoría A de la AUA, la moderada se traduce en categoría B, y tanto el grado bajo como muy bajo se traduce en categoría C (Tabla 1).

La AUA categoriza la solidez del cuerpo de la evidencia como Grado A (ECA bien realizados y altamente generalizables o estudios observacionales excepcionalmente robustos con hallazgos consistentes), Grado B (ECA con algunas debilidades de procedimiento o generación, o estudios observacionales moderadamente robustos con hallazgos consistentes), o Grado C (ECA con deficiencias serias de procedimiento o generación o tamaños de muestra extremadamente pequeños, o estudios observacionales inconsistentes, con tamaños de muestra reducidos, o con otros problemas que podrían confundir la interpretación de los datos). Por definición, la evidencia de Grado A es evidencia sobre la cual el Panel tiene un alto nivel de certeza; la evidencia de Grado B es evidencia sobre la cual el Panel tiene un nivel moderado de certeza, y la evidencia de Grado C es evidencia sobre la cual el panel tiene un bajo nivel de certeza<sup>1</sup>.

Tabla 1: Definiciones de la solidez de la evidencia

Categoría de la AUA para la solidez de la evidencia	Calificación de certeza según GRADE	Definición
A	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mucha confianza en que el efecto verdadero es cercano al efecto estimado</li> </ul>
B	Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confianza moderada en el efecto estimado</li> <li>Es probable que el efecto verdadero sea cercano al efecto estimado, pero hay la posibilidad de que sea sustancialmente diferente</li> </ul>
C	Baja	<ul style="list-style-type: none"> <li>La confianza en el efecto estimado es limitada</li> <li>El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado</li> <li>Muy poca confianza en el efecto estimado</li> <li>Es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente del efecto estimado</li> </ul>

### Nomenclatura de la AUA: conexión entre el tipo de enunciado y la solidez de la evidencia

El sistema de nomenclatura de la AUA conecta explícitamente el tipo de enunciado con la solidez del cuerpo de la evidencia, el nivel de certeza, la magnitud del beneficio o de los riesgos/cargas, y el concepto del Panel respecto del equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas (Tabla 2). **Las recomendaciones fuertes** son enunciados directivos que ordenan si una medida se debe tomar (los beneficios son superiores a los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas son superiores a los beneficios) porque el beneficio neto o el perjuicio neto es sustancial. **Las recomendaciones moderadas** son enunciados directivos que ordenan si una medida se debe tomar (los beneficios son superiores a los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas son superiores a los beneficios) porque el beneficio neto o el perjuicio neto es moderado. **Las recomendaciones condicionales** son enunciados no directivos que se utilizan cuando la evidencia indica que no hay beneficio ni perjuicio aparente, cuando hay un fino equilibrio entre los beneficios y los perjuicios, o cuando el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas no es claro. Los tres tipos de enunciados pueden tener el respaldo de cualquier grado de solidez de la evidencia. Cuando una Recomendación Fuerte o una Recomendación Moderada tiene el soporte de un Grado A de solidez de la evidencia, indica que el enunciado se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y que es poco probable que la investigación futura modifique la confianza. Cuando una Recomendación Fuerte o una Recomendación Moderada tiene el soporte de un cuerpo de evidencia con Grado B de solidez, indica que el enunciado se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que una mejor evidencia podría cambiar la confianza. Las



Recomendaciones Condicionales también pueden tener el soporte de evidencia de cualquier solidez. Cuando la solidez del cuerpo de la evidencia es Grado A, el enunciado indica que al parecer hay un equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas, que la mejor medida depende de las circunstancias del paciente y es poco probable que la investigación futura modifique la confianza. Cuando se usa un Grado B para la solidez de la evidencia, al parecer hay un equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas, la mejor medida también depende de las circunstancias individuales del paciente y una mejor evidencia podría cambiar la confianza. Cuando se usa un Grado C para la solidez de la evidencia, hay incertidumbre respecto del equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas; por tanto, otras estrategias podrían ser igualmente razonables y es probable que una mejor evidencia modifique la confianza.

En los casos en que se encontraron vacíos en la evidencia, el Panel ofrece orientación en forma de Principios Clínicos u Opiniones de Expertos, para los cuales se llegó a un consenso mediante una técnica Delphi modificada cuando surgieron diferencias de opinión<sup>5</sup>. Un **Principio Clínico** es un enunciado relativo a un componente de la atención clínica respecto del cual hay amplio acuerdo entre los urólogos u otros clínicos y para el cual puede o no haber evidencia en la literatura médica. La **Opinión de expertos** se refiere a un enunciado logrado mediante consenso del Panel, basado en la formación, la experiencia, el conocimiento y el criterio de los integrantes, para el cual puede o puede no haber evidencia.

Tabla 2: Nomenclatura de la AUA que conecta el tipo de enunciado con el nivel de certeza, magnitud del beneficio o riesgo/carga, y solidez del cuerpo de la evidencia

Grado de la evidencia	Grado de solidez A (certeza alta)	Grado de solidez B (certeza moderada)	Grado de solidez C (certeza baja)
Recomendación fuerte (Beneficio o perjuicio neto sustancial)	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -Beneficio neto (o perjuicio neto) sustancial -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y es poco probable que la investigación futura modifique la confianza	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -Beneficio neto (o perjuicio neto) sustancial -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias pero una mejor evidencia podría modificar la confianza	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -El beneficio neto (o perjuicio neto) parece sustancial -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias pero es probable que una mejor evidencia modifique la confianza (utilizada para respaldar una Recomendación Fuerte)

<p>Recomendación moderada</p> <p>(Beneficio o perjuicio neto moderado)</p>	<p>-Beneficios &gt; Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>-El beneficio neto (o perjuicio neto) es moderado</p> <p>-Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y es poco probable que la investigación futura modifique la confianza</p>	<p>-Beneficios &gt; Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>-El beneficio neto (o perjuicio neto) es moderado</p> <p>-Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias pero una mejor evidencia podría modificar la confianza</p>	<p>-Beneficios &gt; Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>-El beneficio neto (o perjuicio neto) parece moderado</p> <p>-Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias pero es probable que una mejor evidencia modifique la confianza</p>
<p>Recomendación condicional</p> <p>(Beneficio o perjuicio neto comparable con otras alternativas)</p>	<p>-Beneficios=Riesgos/Cargas</p> <p>-La mejor medida depende de las circunstancias individuales del paciente</p> <p>-Es poco probable que la investigación futura modifique la confianza</p>	<p>-Beneficios= Riesgos/Cargas</p> <p>-La mejor medida parece depender de las circunstancias individuales del paciente</p> <p>-Una mejor evidencia podría modificar la confianza</p>	<p>-El equilibrio entre Beneficios y Riesgos/Cargas es poco claro</p> <p>-Beneficio neto (o perjuicio neto) comparable con otras alternativas</p> <p>-Otras estrategias podrían ser igualmente razonables</p> <p>-Una mejor evidencia podría modificar la confianza</p>
<p>Principio clínico</p>	<p>enunciado sobre un componente de la atención clínica respecto del cual hay amplio acuerdo entre los urólogos u otros clínicos, para el cual puede o puede no haber evidencia en la literatura médica</p>		
<p>Opinión de expertos</p>	<p>enunciado al que se llega por consenso del Panel, basado en la formación clínica, la experiencia, el conocimiento y el criterio de los integrantes, para el cual puede o puede no haber evidencia en la literatura médica</p>		

### Revisión por pares y aprobación del documento

Una parte integral del proceso de desarrollo de las guías de la AUA es la revisión por pares externos. La AUA adelantó un proceso meticuloso de revisión por pares para asegurar que el documento fuera evaluado por expertos en el diagnóstico y manejo del Cáncer de Próstata Avanzado. Además de los revisores del Comité de Prácticas Clínicas (PGC), el Consejo de Ciencia y Calidad (SQC) y la Junta Directiva (BOD) de la AUA, el documento fue revisado por representantes de ASTRO, SUO, y ASCO y también por expertos externos en contenido. Adicionalmente se publicó una convocatoria para revisores en la página web de la AUA entre diciembre 2 y 16 de 2019 para permitir a otras partes interesadas solicitar una copia del documento para revisión. También se enviaron las guías a la Fundación de Atención Urológica (Urology Care Foundation) y a representantes de grupos de defensa en cáncer de próstata a fin de abrir todavía más el documento al punto de vista del paciente. El borrador de las guías se distribuyó a más de 96 pares revisores. Todos los comentarios de la revisión por pares se enmascararon y se enviaron luego al Panel para su revisión. Se recibieron en total

comentarios de 44 revisores, incluidos 34 revisores externos. Al final del proceso de revisión por pares se habían recibido 522 comentarios. Después de la deliberación sobre los comentarios, el Panel modificó el borrador de conformidad. Una vez finalizadas, las guías se sometieron a la aprobación del PGC, el SQC y la Junta Directiva de la AUA, y también a los entes de gobierno de ASTRO y SUO para su aprobación definitiva.

## **Antecedentes**

### **Epidemiología**

El cáncer de próstata es la malignidad de órgano sólido más comúnmente diagnosticada en hombres en los Estados Unidos y sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en esta población. Para 2019 se calcularon en Estados Unidos cerca de 175.000 nuevos casos diagnosticados y más de 31.000 muertes por cáncer de próstata<sup>i</sup>. Es importante señalar que la incidencia de cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas (mHSPC) ha venido aumentando en años recientes y la mejoría de la sobrevida gracias a las terapias combinadas ha llevado recientemente a todo un panorama de renacimiento para los clínicos que atienden a pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado. Las muertes por cáncer de próstata suelen ser producto de la progresión al cáncer metastásico resistente a la castración (mCRPC). Históricamente, la mediana de sobrevida para los hombres con mCRPC era inferior a los dos años, pero debido a varios factores, incluido el impacto de las terapias nuevas, la mediana de sobrevida está aumentando, llegando hasta los 5 años en algunos casos. Por otra parte, los avances terapéuticos en el ámbito del tratamiento para mHSPC y mCRPC hacen que las decisiones de tratamiento y de secuencias terapéuticas sean cada vez más complejas. Es contra este telón de fondo que el Panel proporciona orientación basada en la evidencia para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, asomándose al futuro con optimismo cauteloso.

### **Justificación para unas nuevas guías**

Los clínicos encargados de tratar a hombres con cáncer de próstata avanzado deben enfrentar el desafío de la rápida evolución del panorama del cáncer de próstata, en vista de la aprobación de nuevas clases de agentes para uso en diversos estados de la enfermedad. La creciente complejidad del manejo del cáncer de próstata avanzado subraya la necesidad de unas guías de práctica clínica actualizadas, desarrolladas para brindar una base racional para el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada apoyada en los datos publicados disponibles actualmente. A fin de ayudar a la toma de decisiones clínicas, las recomendaciones de las guías se ofrecen de acuerdo con el estado de la enfermedad en todo el espectro del cáncer de próstata avanzado.

### **Estados de la enfermedad**

Estas guías abarcan el cáncer de próstata avanzado definido conforme a los cinco estados de la enfermedad descritos a continuación. Es preciso anotar que estas guías no abarcan el tema de la terapia local (véanse las Guías de la AUA sobre Cáncer de Próstata Clínicamente Localizado)<sup>ii</sup>. Se supone que la población de pacientes a la que se refieren estas guías ya ha recibido terapia local o pélvica, incluida terapia adyuvante y de rescate (es decir, en quienes se han agotado las opciones de tratamiento local). Además, se consideró que los tumores neuroendocrinos y las variantes de células pequeñas estaban fuera del alcance de estas guías.

Recurrencia bioquímica (“estado de elevación del PSA”) sin enfermedad metastásica después de agotar las opciones de tratamiento local

Después de la terapia local, incluida la cirugía o la radiación, el primer signo de recurrencia suele ser la elevación del antígeno en ausencia de metástasis visibles. Esto es suponiendo también que se han agotado todas las formas de terapia local (p. ej., radioterapia de rescate después de prostatectomía, o prostatectomía de rescate/terapia ablativa local de rescate después de radioterapia de haz externo [EBRT]). Los pacientes

comprenden que su tratamiento local no ha erradicado el cáncer debido a que el PSA sigue aumentando. El manejo de este estado de la enfermedad es controvertido puesto que hace falta evidencia sobre los enfoques óptimos de tratamiento.

### **Cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas**

El mHSPC se ha venido diagnosticando cada vez más desde 2013, quizás debido a una multiplicidad de factores, entre ellos mayor sensibilidad de las imágenes y cambios en las guías de tamizaje del PSA, entre otras razones. Además de ser cada vez más común, el mHSPC y el tratamiento de este estado de la enfermedad han cambiado enormemente desde que se reportaran a comienzos de 2014 los primeros estudios (CHAARTED y STAMPEDE) que examinaron el uso inicial de docetaxel<sup>9,10</sup>. La enfermedad metastásica sensible a las hormonas puede ocurrir debido a recurrencia después de terapia local inicial para cáncer de próstata localizado o como enfermedad metastásica de novo, diferencia que puede ser útil a la hora de decidir la terapia sistémica. Además, el volumen y el sitio de la enfermedad metastásica son factores importantes que pueden incidir en el pronóstico y la opción de tratamiento.

### **Cáncer de próstata resistente a la castración**

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés), bien sea metastásico (mCRPC) o no metastásico (nmCRPC), ocurre generalmente en respuesta a la presión terapéutica, específicamente el uso de la terapia hormonal de bloqueo androgénico (Terapia hormonal). El mecanismo exacto de transición de la enfermedad sensible a las hormonas a enfermedad resistente a la castración sigue sin comprenderse claramente, y algo de la enfermedad debe ser inherentemente resistente desde su presentación. Sin embargo, es claro que a pesar de los niveles de castración de los andrógenos, el receptor androgénico (RA) permanece activo y continúa siendo el motor de la progresión del cáncer en la mayoría de los cánceres<sup>11,12</sup>. Por esta razón se han desarrollado muchos agentes para disminuir todavía más la producción de andrógenos o bloquear la señalización del RA además de la terapia hormonal habitual con agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). La hipótesis es que hay vías biológicas adicionales que funcionan independientemente de la señalización de los andrógenos y llevan al CRPC. Con un conocimiento más completo de la biología tumoral se espera seguir desarrollando opciones innovadoras de tratamiento para mejorar la sobrevida de los hombres con CRPC.

### **Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración**

Los casos en que se eleva el antígeno sin que haya enfermedad metastásica visible en las imágenes convencionales a pesar de la castración médica o quirúrgica representan un estado singular de la enfermedad. Con el advenimiento de mejores tecnologías imagenológicas como las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)-tomografía computarizada (TAC) de nueva generación ha sido posible descubrir metástasis de volumen pequeño que anteriormente no se podían detectar mediante imágenes clínicas convencionales como la gammagrafía ósea, TAC, y las imágenes de resonancia magnética (RM). Sin embargo, hay un subgrupo de pacientes cuya enfermedad se define todavía sólo con base en la elevación del PSA. Hasta hace poco no había agentes aprobados específicamente por la FDA para el tratamiento de hombres con nmCRPC. No obstante, tres antagonistas del RA lograron prolongar la sobrevida libre de metástasis (SLM), definida como el desarrollo de metástasis o muerte por cualquier causa, en comparación con placebo en hombres con nmCRPC<sup>3-4</sup>. El uso de SLM en lugar de SG como criterio de valoración para efectos regulatorios es nuevo para tumores sólidos y se basó en parte en el metaanálisis de Criterios de Valoración Intermedios en Cáncer de Próstata (ICECaP) en el cual se incluyeron 19 estudios que demostraron que la SLM es un subrogado para la SG en hombres con cáncer de próstata localizado<sup>5</sup>. Adicionalmente, en comunicados de prensa recientes se ha afirmado que dos de los tres antagonistas del RA también mejoran la SG en esta población<sup>6,7</sup>. Los datos del tercer estudio continúan madurando.

## Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

El tratamiento de los hombres con mCRPC ha cambiado drásticamente durante los últimos 10 años. Antes de 2004, cuando el bloqueo androgénico primario no lograba controlar la enfermedad, los tratamientos se administraban solamente para efectos paliativos. Los estudios trascendentales de Tannock y cols. y Petrylak y cols. demostraron que el docetaxel mejoraba la sobrevida y la calidad de vida para los pacientes con mCRPC<sup>3,4</sup>. Desde la aprobación del docetaxel, múltiples agentes adicionales que han demostrado un beneficio de sobrevida han recibido la aprobación de la FDA sobre la base de ECA<sup>5-6</sup>. Estos agentes se han sometido a prueba en varios “estados de la enfermedad” del mCRPC, tanto antes como después de la quimioterapia con docetaxel, para determinar cuándo podrían beneficiarse los pacientes de cada uno de esos tratamientos.

### Terminología y definiciones

Hay varios términos clave y definiciones que se deberían considerar al interpretar estas guías. Ante todo, la **recurrencia bioquímica** es una elevación del antígeno en los pacientes con cáncer de próstata después de ser tratados con cirugía o radiación (PSA de 0,2ng/mL y un valor confirmatorio de 0,2ng/mL o mayor después de prostatectomía radical y nadir de + 2,0ng/mL después de la radiación). Esto podría ocurrir en pacientes sin síntomas. El cáncer de próstata sensible a las hormonas (**HSPC**) se refiere al cáncer de próstata que no se ha tratado todavía con terapia hormonal, o todavía responde a la terapia hormonal según la ausencia de progresión clínica, progresión radiográfica o una elevación del PSA  $\geq 2,0$  ng/mL por encima del nadir. Esto también podría denominarse cáncer de próstata sensible a la castración y cáncer de próstata no expuesto a las hormonas (naïve). El **CRPC** se define con base en la progresión de la enfermedad a pesar de la terapia hormonal y niveles de castración de la testosterona ( $< 50$  ng/dL). Las pruebas de laboratorio contemporáneas indican que los niveles de testosterona disminuyen a  $< 20$  ng/dL después de la orquiectomía<sup>26</sup>. La progresión se puede manifestar bien como una elevación continua de los niveles séricos del antígeno (valores identificados a intervalos mínimos de 1 semana con un valor mínimo de 2,0ng/mL, con estimativos del tiempo de duplicación del PSA [PSADT] con mediciones de por lo menos 3 valores realizadas con  $\geq 4$  semanas de diferencia), la progresión de enfermedad radiográfica preexistente o nueva, o bien la progresión clínica con síntomas. La **enfermedad metastásica de alto volumen** se utiliza en la situación de mHSPC y se define conforme a la definición del CHAARTED referente a la presencia de metástasis viscerales o de cuatro o más metástasis óseas con por lo menos una por fuera de la columna vertebral y la pelvis<sup>9</sup>. La **enfermedad metastásica de bajo volumen** describe la enfermedad metastásica que no cumple con el criterio de alto volumen. Estas definiciones pueden ser útiles a la hora de elegir el tratamiento para mHSPC, en particular para la irradiación del tumor primario, y se asocian con un pronóstico mejor (bajo volumen) o peor (alto volumen) en el estado de la enfermedad mHSPC<sup>9,27</sup>. La **enfermedad metastásica de alto riesgo** se define de acuerdo con la definición del LATITUDE para mHSPC de peor pronóstico en presencia de dos de las siguientes tres características de alto riesgo: Gleason  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  lesiones óseas, o metástasis viscerales medibles<sup>28</sup>. La **enfermedad metastásica de novo** describe la enfermedad metastásica que está presente en el momento del diagnóstico inicial del cáncer de próstata en lugar de reaparecer después del tratamiento previo de un cáncer localizado. Se asocia con peor pronóstico que la enfermedad recidivante<sup>29</sup>. El **tiempo de duplicación del PSA** (PSADT) es el número de meses requeridos para que el valor del antígeno aumente dos veces<sup>30</sup>. Hay una serie de herramientas basadas en internet para calcular el PSADT, entre ellas la del Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering, disponible en [https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa\\_doubling\\_time](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time). Esta herramienta también ofrece un texto de apoyo en el que se detalla el cálculo preciso del PSADT. La imagen convencional se define como TAC, RM, y gammagrafía ósea con difosfonato de metileno marcado con tecnecio<sup>99m</sup>. Estos términos se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Terminología clave

Término	Definición
---------	------------

<b>Estados de la enfermedad</b>	
Recurrencia bioquímica sin enfermedad metastásica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevación del PSA en pacientes con cáncer de próstata después del tratamiento con cirugía o radiación (PSA de 0,2ng/ml y un valor confirmatorio de 0,2ng/ml o mayor después de prostatectomía radical y nadir de + 2,0ng/ml después de radiación); esto puede ocurrir en pacientes sin síntomas</li> </ul>
Cáncer de próstata sensible a las hormonas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer de próstata que, o bien no se ha tratado con terapia hormonal todavía, o todavía responde a la terapia hormonal</li> </ul>
Cáncer de próstata resistente a la castración	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progresión de la enfermedad a pesar de terapia hormonal y un nivel de castración de la testosterona (&lt;50 ng/dl); la progresión puede manifestarse como una elevación continua de los niveles séricos del antígeno (valores identificados a intervalos mínimos de 1 semana con un valor mínimo de 2,0ng/ ml, con estimativos del PSADT con por lo menos 3 valores medidos a intervalos de ≥4 semanas), progresión de enfermedad preexistente o radiográfica nueva, o progresión clínica con síntomas</li> </ul>
Enfermedad metastásica de alto volumen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de metástasis viscerales o cuatro metástasis óseas o más con al menos una por fuera de la columna y la pelvis</li> </ul>
Enfermedad metastásica de alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de peor pronóstico en presencia de dos de las siguientes características de alto riesgo: Gleason ≥8, ≥3 lesiones óseas o metástasis viscerales medibles</li> </ul>
Enfermedad metastásica de novo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad metastásica que está presente en el momento del diagnóstico inicial del cáncer de próstata en lugar de recidiva después de tratamiento previo de un cáncer localizado</li> </ul>
<b>Manejo de la enfermedad</b>	
Tiempo de duplicación del PSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Número de meses requeridos para que el valor del PSA aumente al doble</li> </ul>
Imágenes convencionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tomografía computada, resonancia magnética y gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc- disfosfonato de metileno</li> </ul>

### Consideraciones radiológicas

La comunidad de cáncer de próstata ha sido testigo de unos desarrollos considerables en la detección de la enfermedad con las imágenes de nueva generación. El PET-TAC se ha perfilado como un estudio sensible y

específico para detectar las metástasis del cáncer de próstata, en particular en hombres con recurrencia bioquímica después de la terapia primaria<sup>3,4</sup>. Son muchos los radiofármacos que han demostrado ser prometedores para la evaluación de la extensión del cáncer de próstata, incluidos los siguientes: <sup>18</sup>F-fluciclovina, <sup>18</sup>F-fluoruro de sodio, <sup>11</sup>C-colina, y varias isoformas del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) radiomarcadas. Si bien comienzan a aparecer documentos en la literatura que detallan el uso de las imágenes de nueva generación para orientar las decisiones de manejo del cáncer de próstata recurrente<sup>5,6</sup>, todavía hay incertidumbre acerca del impacto que puedan tener sobre los desenlaces oncológicos estas terapias dirigidas por imágenes.

Es importante para el clínico reconocer que los estudios sobre los cuales se apoyan las recomendaciones de estas guías se establecieron a partir del uso de imágenes convencionales como TAC, RM y gammagrafía ósea. A medida que la evidencia médica evolucione hasta incorporar de manera más consistente las imágenes de nueva generación, la definición de ‘no metastásica’ y ‘metastásica’ evolucionará en virtud de las diferencias significativas en la sensibilidad para detectar la enfermedad metastásica entre las modalidades imagenológicas convencionales y avanzadas. **Sin embargo, para efectos de estas guías, el clínico debe considerar la enfermedad ‘metastásica’ como aquella que se identifica en las imágenes convencionales.**

Naturaleza multidisciplinaria del tratamiento en el paradigma actual del manejo del cáncer de próstata avanzado

A medida que el panorama terapéutico evoluciona para incluir combinaciones cada vez más complejas de terapias sistémicas con o sin terapias locales, avances en las imágenes y pruebas genéticas somáticas y de línea germinal, el tratamiento de los hombres con cáncer de próstata avanzado es algo que debe abordarse cada vez más con enfoques de manejo multidisciplinario. El equipo debe estar constituido por urólogos, oncólogos médicos y oncorradiólogos a fin de avalar las decisiones de tratamiento para la enfermedad avanzada. Otras especialidades a incluir son patología genitourinaria, consejería genética, cuidado paliativo y especialistas holísticos, según el caso, además de atención primaria. Entre las mejores prácticas deben incluirse la seguridad de los clínicos al describir el uso de las pruebas genéticas somáticas y de línea germinal y en qué momento se deben usar de manera optimizada, o evitar, las imágenes avanzadas. Los radiólogos y los especialistas en medicina nuclear agregan gran valor a la interpretación exacta de las imágenes. Los miembros del grupo de cuidado paliativo también pueden desempeñar un papel clave en el tratamiento de los hombres con enfermedad metastásica sintomática. El cuidado paliativo es en sí un enfoque interdisciplinario y holístico para el manejo de una enfermedad avanzada como el cáncer de próstata de pronóstico reservado. Puede incluir el control de los síntomas, los cuales pueden ser físicos, psicológicos, espirituales y sociales. El objetivo de la paliación es prevenir y aliviar el sufrimiento y favorecer de la mejor manera posible la calidad de vida del paciente y la familia.

### **Estado funcional y predicción de la esperanza de vida**

El estado funcional y la esperanza de vida pronosticada son elementos esenciales que se deben incorporar en las decisiones individualizadas respecto del cáncer de próstata avanzado. El estado funcional sigue siendo un factor clave en la toma de decisiones sobre el tratamiento, particularmente en hombres con cáncer de próstata avanzado. En efecto, se ha encontrado una asociación fuerte entre el estado funcional y la supervivencia en pacientes con mCRPC,<sup>3-4</sup> y se ha utilizado para definir a los pacientes índice en versiones anteriores de estas guías. El estado funcional generalmente describe el nivel de funcionamiento del paciente y el impacto que la enfermedad tiene sobre las actividades de la vida cotidiana en cada caso en particular. La primera de dos escalas utilizadas comúnmente para evaluar el estado funcional es la escala del Grupo de Cooperación en Oncología (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) que va de 0 a 5, donde 0 es totalmente funcional y

5 es paciente fallecido. La segunda es la escala de Karnofsky en la cual 10 representa a un hombre moribundo y 100 representa a una persona sin limitaciones.

Es importante reconocer que los ensayos clínicos generalmente han excluido pacientes con deficiente estado funcional. Así las cosas, la mayoría de los datos relativos al manejo de los pacientes con estado funcional limitado se han extrapolado de estudios aleatorizados de pacientes elegibles con mejor estado funcional, al igual que de ensayos y registros de menor tamaño. El hecho de incorporar el estado funcional en las decisiones conjuntas les permite al clínico tratante y al paciente caracterizar el balance del riesgo y el beneficio asociado con tratamientos que pueden generar morbilidad. Si bien el estado funcional se utiliza con frecuencia para predecir la probabilidad de que un determinado paciente tolere un determinado tratamiento para el cáncer, es igualmente importante considerar la probabilidad de que un tratamiento en particular mejore los síntomas relacionados con la enfermedad y se traduzca en una mejoría significativa del estado funcional.

La valoración concienzuda del estado funcional, y la esperanza de vida, son componentes esenciales de la evaluación y el manejo de los hombres con cáncer de próstata avanzado. En efecto, la valoración del estado funcional y la esperanza de vida es fundamental para establecer las metas de cuidado, incorporar los valores y las preferencias de la persona y así armonizar mejor las opciones de tratamiento con aquello que es más importante para los pacientes y sus familias. Aunque el estado funcional ya no se incluye en la clasificación de los estados de la enfermedad en estas guías, la valoración constante del mismo se considera un componente necesario de la atención que ayudará al paciente y al clínico a guiar la cascada de manejo para el cáncer de próstata avanzado.

### **Incorporación en ensayos clínicos**

Los clínicos deberían informar a los pacientes acerca de los ensayos clínicos apropiados e instarlos a considerar su participación en ellos con base en elegibilidad y acceso. Las opciones de tratamiento se pueden caracterizar como habituales y de investigación (ensayo clínico). En general, las terapias denominadas habituales han demostrado ser eficaces y sus riesgos se han identificado en ensayos prospectivos. Hay muchos tipos de ensayos clínicos, entre los cuales están los que evalúan nuevas terapias sistémicas, quirúrgicas o de radiación; nuevos enfoques con terapias ya aprobadas; dispositivos; y ensayos centrados en calidad de vida u otros desenlaces para los pacientes. Todos los ensayos clínicos incluyen objetivos específicos con un plan estadístico predeterminado. Los comités de ética aprueban todos los ensayos clínicos y los documentos de consentimiento informado de los pacientes, y todos los pacientes deben firmar el consentimiento para poder participar en el ensayo.

En los pacientes indicados se debe considerar la alternativa de participar en un ensayo clínico, la cual debe ser parte del proceso conjunto de toma de decisiones. Los ensayos clínicos figuran por diagnóstico y etapa en la página de [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov).

### **VALORACIÓN TEMPRANA Y CONSEJERÍA**

- 1. En los casos de pacientes con sospecha de cáncer de próstata avanzado y sin confirmación histológica previa, los clínicos deberían obtener un diagnóstico a partir de tejido tomado del tumor primario o del sitio de las metástasis cuando sea clínicamente factible. (Principio clínico)**

Los pacientes con signos y síntomas clínicos sugestivos de cáncer de próstata avanzado se deben someter a una biopsia a fin de obtener información histológica al momento del diagnóstico, y posteriormente de ser necesario. Si bien lo óptimo es obtener biopsia del depósito metastásico, es probable que lo único a lo cual se tenga acceso sea la biopsia del tumor primario. Aunque el cuadro clínico muchas veces concuerda con el diagnóstico, el tratamiento subsiguiente podrá depender en gran medida de las características histológicas y moleculares de la malignidad. Por ejemplo, los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)<sup>iii</sup> y los inhibidores de PD-1/PD-L1<sup>iv</sup> requieren la identificación de mutaciones en los genes de reparación del ADN y



evidencia de defectos en los genes de reparación de apareamiento erróneo (MMR) que conducen a inestabilidad microsatélite, respectivamente. Además, la biopsia puede revelar evidencia de diferenciación neuroendocrina. En los próximos años se desarrollarán tratamientos dependientes de los biomarcadores. Después del tratamiento con terapia hormonal convencional se puede perder o demorar la oportunidad de obtener tejido. Esta recomendación viene con la anotación de que la seguridad del paciente siempre está primero y si el paciente no puede tolerar la biopsia o no hay tejido accesible, el tratamiento puede proceder en ausencia de confirmación histológica. Se podrá obtener una biopsia más adelante si la condición clínica del paciente mejora.

- 2. Los clínicos deberían hablar de las alternativas de tratamiento con los pacientes de cáncer de próstata avanzado teniendo en cuenta la esperanza de vida, las comorbilidades, las preferencias y las características del tumor. La atención del paciente debe incorporar un enfoque multidisciplinario siempre que esté disponible. (Principio clínico)**

Los pacientes con cáncer de próstata suelen tener condiciones comórbidas que pueden impactar la esperanza de vida y también la capacidad para tolerar las terapias dirigidas al cáncer de próstata. Además, se deben considerar cuidadosamente las metas personales del paciente respecto de su cuidado al hacer las recomendaciones de manejo. Para los pacientes mayores o aquellos que tienen muchas comorbilidades, una valoración geriátrica o médica formal puede ayudar al clínico a la hora de hacer las recomendaciones de manejo.

A juicio del Panel, la mejor forma de obtener aportes pertinentes para estos problemas complejos es involucrar a varios expertos en cáncer de próstata (p. ej., urología, oncología médica, medicina paliativa y oncorradiología) además del médico de atención primaria en la atención de los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

- 3. Los clínicos deberían optimizar el control del dolor y de otros síntomas en los pacientes con cáncer de próstata avanzado y fomentar el relacionamiento con recursos profesionales y de la comunidad, entre ellos los grupos de defensa de los pacientes. (Principio clínico)**

Si bien el principal objetivo de la atención de los pacientes con enfermedad metastásica es mejorar la supervivencia, el manejo de los síntomas y la calidad de vida son una preocupación importante de los pacientes y sus familias. Por tanto, los médicos encargados de la atención de los pacientes con enfermedad avanzada deben manejar los síntomas tales como el dolor, los síntomas urinarios y la función sexual, además de los efectos secundarios del tratamiento. Además, los médicos deben aprovechar los recursos de la comunidad como son los grupos de apoyo en persona o por medios virtuales, los profesionales de la atención paliativa y los profesionales de salud mental, quienes pueden proporcionar apoyo adicional y mejorar la calidad de vida.

RECURRENCIA BIOQUÍMICA SIN ENFERMEDAD METASTÁSICA DESPUÉS DE AGOTADAS LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO LOCAL

## **PRONÓSTICO**

- 4. Los clínicos deberían informar a los pacientes con recurrencia bioquímica después de agotada la terapia local acerca del riesgo de desarrollar enfermedad metastásica y seguirlos con mediciones seriadas del antígeno y valoraciones clínicas. Los clínicos pueden optar por evaluación radiográfica con base en el PSA global y la cinética del PSA. (Principio clínico)**

En la situación de sensibilidad a las hormonas, la recurrencia bioquímica casi siempre antecede a la detección clínica de las metástasis.<sup>v</sup> Sin embargo, dada la naturaleza indolente de algunos cánceres, no todos los pacientes con antígeno detectable después del tratamiento primario están destinados a sufrir recurrencia clínica o a fallecer a causa del cáncer. La incidencia de recurrencia bioquímica después de la prostatectomía

radical primaria o la radioterapia varía dependiendo de los factores de riesgo clínico y patológico como el grado, el estadio y el nivel del antígeno antes del tratamiento.<sup>vi-vii</sup>

Una revisión sistemática y metaanálisis demostró que muchos de los factores de riesgo para la recurrencia bioquímica (grado, estadio y antígeno antes del tratamiento) eran también factores de pronóstico para quienes experimentan recurrencia clínica.<sup>viii</sup> Además, el intervalo hasta la recurrencia bioquímica y el tiempo de duplicación del PSA también se asociaron con riesgo de metástasis subsiguientes, muerte relacionada con el cáncer, y muerte por cualquier causa. Los autores de la revisión sistemática propusieron dividir el riesgo de metástasis con base en los factores de riesgo más sólidos disponibles en la literatura. Los pacientes con recurrencia bioquímica después de prostatectomía radical, grado grupo 4/5 (Gleason  $\geq 8$ ) de la Sociedad Internacional de Patólogos Urológicos (ISUP) o PSADT  $\leq 1$  año se consideran de alto riesgo de desarrollar metástasis y morir. Entre los pacientes con recurrencia bioquímica después de radiación de la próstata, los que tienen una biopsia grado ISUP grupo 4/5 (Gleason  $\geq 8$ ) o aquellos con  $\leq 18$  meses hasta la falla bioquímica tiene el riesgo más alto. Los pacientes que no cumplen uno de los criterios anteriores se consideran de bajo riesgo para desarrollar metástasis clínicas.

La estratificación del riesgo propuesta se aplicó recientemente a una cohorte de pacientes europeos tratados con prostatectomía radical.<sup>ix</sup> En este análisis, la ausencia estimada de metástasis a cinco años fue del 97,5% (IC 95% 95,8 a 99,1%) para la cohorte de bajo riesgo y 86,7% (IC 95% 83,4 a 90,1%) para la cohorte de alto riesgo. Infortunadamente, la exactitud discriminativa fue solamente del 67% para predecir metástasis y 69% para predecir muerte relacionada con cáncer de próstata. Por consiguiente, es preciso investigar más para mejorar la capacidad de pronosticar la mejoría en los pacientes con recurrencia bioquímica, y hay que señalar que los estratos de riesgo propuestos todavía no se han validado en una cohorte tratada con radiación primaria.

A pesar de las limitaciones de la evaluación del riesgo, es claro que son varios los factores que predicen la recurrencia futura y que esa información se le debe proporcionar al paciente. Puesto que la cinética del PSA contribuye al riesgo de recurrencia clínica, es necesario hacer mediciones seriadas del antígeno y valoraciones en los pacientes que desarrollan recurrencia bioquímica después de la terapia local.

**5. En pacientes con recurrencia bioquímica después de agotar la terapia local y que están a mayor riesgo de desarrollar metástasis (p. ej., PSADT <12 meses), los clínicos deberían realizar valoraciones periódicas para estadiaje, consistentes en imágenes de corte transversal (TAC, RM) y gamagrafía ósea con tecnecio. (Principio clínico)**

En la actualidad, las imágenes de corte transversal con TAC o RM junto con gamagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc-metileno difosfonato siguen siendo los métodos imagenológicos habituales para la recurrencia bioquímica después del tratamiento, aunque este es un campo que está evolucionando todavía. La justificación principal para utilizar estos métodos se relaciona con el hecho de que los tratamientos sistémicos considerados tratamiento habitual en mHSPC se basan en esos métodos imagenológicos convencionales en lugar de imágenes avanzadas/moleculares (p. ej., CHARTED, STAMPEDE, LATITUDE).<sup>9,10, 28</sup> Sin embargo, es preciso señalar que estas modalidades rara vez detectan metástasis en casos de recurrencia bioquímica temprana (p. ej., PSA <5 ng/mL).<sup>x-xi</sup> Por ejemplo, Kane y sus colegas informaron que solamente el 14% de los pacientes de una cohorte de recurrencia bioquímica tuvo imágenes tomográficas positivas y el 9,4% tuvo gamagrafías óseas positivas y eran pacientes con PSA elevado o cinética rápida del antígeno.<sup>48</sup> Solamente el 4,5% de los pacientes con un PSA <10 ng/mL tuvo gamagrafía positiva. Odewole informó sobre una cohorte de pacientes sometidos a TAC y PET con <sup>18</sup>F-fluciclovina para recurrencia bioquímica y encontró que 6 de 29 pacientes (20,7%) con un PSA  $\leq 5$  ng/mL tuvieron un hallazgo positivo en la imagen de TAC.<sup>50</sup> En otro estudio, la tasa de detección en la tomografía fue del 17% para los pacientes con un PSA  $\leq 4$  ng/mL.<sup>49</sup>

**6. Los clínicos pueden utilizar los estudios de PET-TAC (p. ej., fluciclovina, cholina, PSMA) en pacientes con recurrencia bioquímica después de falla de la terapia local, como alternativa a las imágenes convencionales o en el caso de una imagen convencional negativa. (Opinión de expertos)**

Los nuevos trazadores para PET al parecer tienen mayor sensibilidad que las imágenes convencionales para la detección de recurrencia del cáncer de próstata y metástasis cuando los valores del PSA son bajos (<2.0ng/mL). <sup>18</sup>F-fluciclovina, el radiotrazador utilizado más comúnmente en los Estados Unidos genera imágenes del metabolismo de los aminoácidos. La detección de recurrencias en el lecho prostático y de metástasis ganglionares en los pacientes con recurrencia bioquímica pero valores de PSA todavía inferiores a 1,0 varía entre el 21 y el 72%.<sup>50,xii</sup> Al parecer la tasa de detección depende tanto de la cinética del PSA como del grado histológico. El diámetro corto más pequeño de los ganglios que muestran captación está entre 4 y 9 mm, superior a la tomografía. La detección de las metástasis óseas con <sup>18</sup>F-fluciclovina parece ser comparable a la gammagrafía ósea convencional, aunque los estudios son limitados.

El PSMA es una proteína transmembrana altamente sobreexpresada en más del 90% de los cánceres de próstata. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 es una molécula radiomarcada que se une al receptor del PSMA. Tiene alta especificidad y sensibilidad y supera a la tomografía y la RM en la detección de metástasis ganglionares y óseas.<sup>xiii,xiv</sup> En un estudio prospectivo reciente de hombre sometidos a prostatectomía con elevación del PSA pero por debajo de 2,0ng/mL, la detección de metástasis ocultas con PSMA-PET fue significativamente más frecuente que con fluciclovina-PET, con una razón de posibilidades (odds ratio) de más de 4.<sup>xv</sup> A diferencia de <sup>18</sup>F-fluciclovina, <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 no ha recibido todavía la aprobación de la FDA en los Estados Unidos. Hay otras variantes tales como <sup>18</sup>F-DCFPyl, las cuales se están investigando en la actualidad. Otros agentes para PET como <sup>11</sup>C-colina cuentan con la aprobación de la FDA pero tienen menor sensibilidad y especificidad para la enfermedad metastásica y ya no se usan de rutina para cáncer de próstata.<sup>51</sup> Además, la vida media corta de <sup>11</sup>C-colina exige que se fabrique internamente, lo cual no es práctico para la mayoría de las instituciones.

Si bien con los estudios imagenológicos avanzados puede mejorar la detección de las lesiones metastásicas, todavía no se demuestra plenamente el impacto sobre los pacientes y la SG. No hay claridad acerca de lo que se puede ganar con la detección temprana de la enfermedad recurrente. En casos en los que se ha planeado radiación de rescate o linfadenectomía de rescate, las plantillas para el tratamiento se pueden ajustar como resultado de nuevos hallazgos en las imágenes. Además se puede identificar la enfermedad oligometastásica, y a esos pacientes se les puede ofrecer manejo en ensayos clínicos. Aunque esos enfoques parecerían atractivos, hasta la fecha solo hay evidencia de que pueden demorar el inicio de la terapia sistémica.<sup>xvi</sup> No hay evidencia aún de que la terapia dirigida a las metástasis (MDT) confiera un beneficio de supervivencia.<sup>xvii</sup>

## TRATAMIENTO

### **7. Para los pacientes con elevación del antígeno después de falla de la terapia local pero sin enfermedad metastásica demostrada por imágenes convencionales, los clínicos deberían ofrecer observación o incorporación en un ensayo clínico. (Principio clínico)**

Si bien la radioterapia temprana de rescate con o sin terapia hormonal adyuvante sigue siendo el tratamiento de preferencia para la mayoría de los hombres con recurrencia bioquímica después de la prostatectomía, en la actualidad no hay tratamientos sistémicos de eficacia demostrada en hombres sin enfermedad metastásica que no son candidatos para terapia local adicional. La evolución de un PSA que se eleva después de la falla de la terapia local es muy variable y las recurrencias tempranas indican una enfermedad más agresiva. En un estudio de hombres con recurrencia bioquímica después de radioterapia de rescate, más de la mitad de las fallas bioquímicas ocurrieron dentro de un período de 18 meses después de la radiación, y esos hombres tuvieron un riesgo significativamente mayor de tener metástasis distantes y de fallecer, en comparación con los hombres que presentaron las recurrencias bioquímicas más tardíamente.<sup>xviii</sup>

Dos estudios observacionales grandes evaluaron la cuestión de la terapia sistémica de rescate, pero ninguno de los dos encontró una ventaja para el tratamiento temprano en términos de metástasis o supervivencia.<sup>xix,xx</sup> Uno de los estudios utilizó la base de datos del Esfuerzo de Investigación Urológica Estratégica (CaPSURE)

mientras que el otro evaluó pacientes atendidos en tres entidades integradas de salud. En ambos estudios, los pacientes tratados inmediatamente con terapia hormonal al momento de la recurrencia bioquímica tuvieron un riesgo de mortalidad semejante al de los pacientes tratados en forma diferida. Vale señalar que un análisis de subgrupo de hombres del estudio de atención integrada encontró aparentemente un beneficio de sobrevida con la terapia hormonal temprana en quienes tuvieron un tiempo de duplicación del PSA inferior a nueve meses. Se ha realizado un ECA prospectivo que busca comparar la terapia hormonal inmediata con la diferida (TOAD).<sup>xxi</sup> Si bien dicho estudio no logró sus metas de tasa de inclusión al incorporar solamente 261 de los 750 pacientes planeados, hubo una mejoría límite en SG con la terapia hormonal temprana (HR=0,55; IC 95% 0,30 to 1,00; p=0,050). Considerando el tamaño reducido de la muestra y la inclusión de algunos pacientes que no habían recibido terapia local previamente, estos datos son insuficientes para respaldar una recomendación de terapia sistémica temprana después de la recurrencia bioquímica en la mayoría de los hombres.

Todo posible beneficio de iniciar tempranamente la terapia sistémica se debe sopesar frente al impacto del tratamiento en cuanto a eventos adversos y calidad de vida. En el ensayo TOAD, los hombres del brazo de la terapia hormonal temprana tuvieron tasas más altas de síntomas relacionados con el tratamiento hormonal y menor calidad de vida relacionada con la actividad sexual.<sup>xxii</sup>

Si bien es preferible la observación o la participación en un ensayo clínico, se reconoce que a veces se opta por la terapia hormonal en los hombres en quienes el antígeno se eleva rápidamente en ausencia de metástasis radiográficas, en un intento por demorar la aparición de metástasis. No hay evidencia para determinar cuál es el mejor momento para iniciar terapia hormonal en ausencia de metástasis radiográficas.

**8. No se debería iniciar terapia hormonal de rutina en esta población (Opinión de expertos). Sin embargo, si se inicia terapia hormonal en ausencia de enfermedad metastásica, se puede ofrecer terapia hormonal intermitente en lugar de continua. (Recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado B)**

Si los hombres inician terapia hormonal antes de demostrarse que hay enfermedad metastásica muchas veces es debido a la percepción de un mayor riesgo de progresión a cáncer de próstata metastásico con base en criterios pronósticos como un grado o estadio mayor, menor intervalo hasta la recurrencia bioquímica y un tiempo más corto de duplicación del PSA.<sup>57,59</sup> Aunque no se recomienda, si se inicia terapia hormonal en ausencia de metástasis visibles en hombres que han completado la terapia local máxima, se puede ofrecer terapia hormonal intermitente en lugar de continua.

Si se inicia terapia hormonal, los ECA han demostrado la seguridad de un enfoque intermitente. Un ensayo abierto realizado por Crook y cols. (n=1,386) comparó la terapia hormonal intermitente versus continua en pacientes con elevación del antígeno a >3 ng/mL más de 1 año después de radioterapia primaria o de rescate para cáncer de próstata localizado.<sup>xxiii</sup> Una limitación importante de ese estudio que vale la pena señalar es la falta de criterios de estratificación o factores de riesgo iniciales. La terapia intermitente consistió en un ciclo de tratamiento de 8 meses. Al final de dicho ciclo se suspendió el tratamiento si no había evidencia clínica de progresión de la enfermedad, el nivel del PSA era <4 ng/mL y no había aumentado más de 1 ng/mL. Además, el umbral del antígeno para reiniciar el siguiente ciclo de terapia hormonal era un nivel de 10ng/mL. A una mediana de seguimiento de 6,9 años, no hubo diferencia de sobrevida entre la terapia hormonal intermitente y la continua (mediana de 8,8 años versus 9,1 años [HR= 1,02; IC 95% 0,86 a 1,21]), cumpliendo con el umbral de no inferioridad preestablecido. Tampoco hubo diferencia de sobrevida específica para el cáncer de próstata (HR=1.18; IC 95% 0,90 a 1,55). La terapia intermitente se asoció con mejores puntajes para los calores (p<0,001), deseo de actividad sexual (p<0,001), y síntomas urinarios (p=0,006), en comparación con la terapia continua.

El ensayo abierto EC507 (n=109) comparó la terapia hormonal intermitente con la terapia continua en pacientes con aumento del PSA a  $\geq 1$  ng/mL después de una disminución inicial a <0.5 ng/mL dentro de un lapso de 3 meses desde la prostatectomía radical.<sup>xxiv</sup> Todos los pacientes recibieron inducción con acetato de

leuprorelina, y los pacientes que lograron un nivel de PSA de  $<0,5$  ng/mL durante la inducción se aleatorizaron a recibir terapia hormonal intermitente versus continua. En el brazo de terapia intermitente, ésta se reanudaba si los niveles de PSA aumentaban a  $\geq 3$  ng/mL. El desenlace primario del ensayo era recuperación de la testosterona, la cual se logró en el 79,3% de los pacientes en el primer ciclo de terapia hormonal intermitente y en el 64,9% durante el segundo ciclo de terapia hormonal intermitente. No hubo diferencia entre la terapia intermitente y la continua en lo referente al tiempo hasta la resistencia a la castración (media de 976 versus 986 días,  $p=0,85$ ); no se informó acerca de SG ni sobrevida libre de progresión.

## CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO SENSIBLE A LAS HORMONAS

### PRONÓSTICO

#### **9. Los clínicos deben evaluar la extensión de la enfermedad metastásica (metástasis óseas, linfáticas y viscerales) mediante imágenes convencionales en pacientes con mHSPC de reciente diagnóstico. (Principio clínico)**

La presencia y extensión de la enfermedad metastásica es fundamental a la hora de determinar cuál es la terapia, si la hay, que puede beneficiar al paciente. No se ha demostrado que los pacientes sin enfermedad metastásica se beneficien de una terapia sistémica agresiva. Además, los clínicos deberían categorizar a los pacientes como enfermedad metastásica de novo o progresión del estadio después de un tratamiento fallido previo. Los estudios sobre la terapia sistémica han demostrado que el grado de la enfermedad metastásica influye en la respuesta. Por ejemplo, el STAMPEDE demostró que solamente en el subgrupo de hombres con enfermedad de bajo volumen hubo mejoría en términos de sobrevida cuando se usó radioterapia en combinación con terapia hormonal.<sup>xxv</sup> Por tanto, es necesario evaluar la presencia de enfermedad metastásica, su carga y su localización precisa antes del tratamiento.

Los pacientes diagnosticados con cáncer agresivo definido con base en los factores de riesgo de D'Amico (cT3a o más, Grado Grupo 4/5, o PSA $>20$ ng/mL) deben someterse a una gammagrafía ósea de rutina y a imágenes de corte transversal (TAC or RM) al momento del diagnóstico. Como se explicó anteriormente, la extensión y la localización de la metástasis se deben documentar. Las imágenes se deben repetir en los hombres sometidos a tratamiento en el momento de la falla bioquímica. Es de señalar que la mediana del antígeno a la cual se detecta la metástasis después de la intención curativa varía sustancialmente en algunos estudios, con una mediana de 31 ng/mL y un rango de 0,2 a 798,5 ng/mL.<sup>xxvi</sup> Entre los factores asociados con progresión rápida a enfermedad metastásica se cuentan un período corto de duplicación del PSA, un puntaje Gleason patológico o de biopsia alto después de la prostatectomía radical, y un intervalo corto hasta la falla bioquímica.<sup>46</sup> Además, es de señalar que los hombres con metástasis de novo al parecer tienen un peor resultado que los que desarrollan la enfermedad metastásica después de la radiación o la cirugía. Se desconoce si esto se debe a un efecto terapéutico, a un sesgo de anticipación diagnóstica, o un sesgo de identificación.

Las imágenes de PET son muy prometedoras. Hasta la fecha, el PET PSMA no está disponible para uso de rutina en los Estados Unidos; sin embargo, es de gran interés, pues detecta enfermedad metastásica con niveles bajos de PSA y, por tanto, podría cambiar nuestra capacidad para identificar la enfermedad metastásica de bajo volumen. La  $^{18}\text{F}$ -Fluciclovina está disponible y aprobada para pacientes en quienes la terapia local no controla la enfermedad. Se determinó que los hombres con un antígeno por encima de 1,0 ng/mL tenían lesiones ávidas en el 57%.<sup>xxvii</sup> Si bien este nivel más bajo de detección ayuda para orientar la terapia, es importante anotar que en los ensayos clínicos para el tratamiento no se utilizaron imágenes de PET; por consiguiente, se desconoce si el volumen de la enfermedad en las imágenes de PET permite clasificar con precisión a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo.

#### **10. En pacientes con mHSPC de reciente diagnóstico, los clínicos deben evaluar la extensión de la enfermedad metastásica (bajo versus alto volumen). El alto volumen se define como igual o mayor a cuatro metástasis óseas con por lo menos una metástasis por fuera de la columna/pelvis y/o la presencia de metástasis viscerales. (Recomendación moderada: nivel de evidencia: Grado B)**

Independientemente de la presentación (v.g., de novo o progresión después de terapia local con intención curativa), los pacientes con enfermedad metastásica deben evaluarse con imágenes convencionales, tomando en cuenta la tomografía de tórax para evaluar la localización y la extensión de la enfermedad metastásica. Aunque no hay evidencia contundente que respalde un modelo particular de pronóstico para el cáncer de próstata metastásico, hay evidencia derivada de ensayos aleatorizados prospectivos que indica la utilidad de definir la extensión de la enfermedad para ayudar a seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la adición de agentes como docetaxel a la terapia hormonal habitual.

En el CHARTED<sup>xxviii</sup> se definió la enfermedad de bajo y alto volumen de manera prospectiva. La enfermedad de alto volumen se definió como la presencia de metástasis viscerales y/o cuatro o más metástasis óseas con por lo menos una por fuera de la columna vertebral y la pelvis. El estudio mostró beneficio clínico de la terapia quimiohormonal en términos de prolongación de la SG, pero solamente en los pacientes con enfermedad de alto volumen (HR= 0,63; IC 95% 0,50 a 0,79; P < .001). No se observó beneficio de SG en pacientes con enfermedad de bajo volumen (HR= 1,04; IC 95% 0,70 a 1,55; P = 0,86).

**11. Los clínicos deberían evaluar si un paciente con mHSPC de reciente diagnóstico está experimentando síntomas de enfermedad metastásica en el momento de la presentación a fin de guiar las conversaciones sobre el pronóstico y el manejo ulterior de la enfermedad. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)**

Se ha demostrado que en mHSPC los síntomas tienen valor pronóstico. Además, comprender los síntomas relacionados con el cáncer es clave para optimizar el manejo del dolor y de otros síntomas, aparte de la terapia contra el cáncer. En un análisis de los pacientes del ensayo SWOG 8894, la presencia de dolor óseo (OR ajustado= 2,61; IC 95% 1,66 to 4,12) fue uno de los factores asociados con una peor sobrevida a 10 años.<sup>xxix</sup>

**12. Los clínicos deberían obtener un PSA basal y mediciones seriadas del antígeno a intervalos de tres a seis meses después de iniciado el tratamiento hormonal en pacientes con mHSPC y considerar imágenes convencionales periódicas. (Principio clínico)**

El uso del antígeno como instrumento de evaluación en cáncer de próstata metastásico es práctica común. En la mayoría de los estudios publicados se mide el PSA como variable y se registra en distintos momentos del tiempo, al momento del diagnóstico y durante el tratamiento (basal, inducción [después de un período de terapia definido], monitoreo seriado y en el momento de la progresión). En muchos estudios, el PSA ha demostrado tener un valor pronóstico claro y se utiliza en muchos de los sistemas de clasificación del riesgo. Por ejemplo, en el ensayo SWOG 8894, una comparación de orquiectomía bilateral con o sin flutamida para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico se analizaron muchos factores clínicos en la evaluación del riesgo, incluido el hallazgo de que un PSA más alto (OR ajustado= 1,18 para log PSA; IC 95% 1,03 a 1,34) se asoció con peor sobrevida a 10 años.<sup>68</sup>

Los estudios que han utilizado la base de datos del registro SEER han determinado que los niveles más elevados del antígeno se asocian con peor sobrevida específica de cáncer (PSA <60 versus ≥60: HR= 0,624; IC 95% 0,535 a 0,727).<sup>xxx</sup> Además, para los estudios que muestran estratificación por grupo de riesgo, el PSA o sus métricas son variables constantes para determinar la asignación a los grupos.<sup>xxxi-xxxii</sup>

El declive del PSA después de iniciar la terapia hormonal (nadir) ha demostrado ser pronóstico con base en varios estudios y es útil a la hora de brindar consejería al paciente. También es probable que sea útil en la estratificación del riesgo para los ensayos clínicos. Varios estudios prospectivos han demostrado el poder del nadir del antígeno para estratificar el riesgo. En un análisis preliminar del SWOG 9346 respecto de la terapia hormonal intermitente en pacientes con cáncer de próstata metastásico, los resultados demostraron que el nadir del PSA a los 7 meses, ≤4 ng/mL versus >4 ng/mL, permitía estratificar el riesgo de los pacientes que recibían terapia hormonal, mostrando una mediana de sobrevida de 69 meses versus 16 meses, p<0.0001.<sup>xxxiii</sup> Después vino otro análisis del ensayo SWOG 9346 que demostró que el nadir del PSA después de seis a siete meses de terapia hormonal en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata metastásico era

pronóstico para sobrevida. Un análisis inicial demostró que se podían identificar tres grupos de pronóstico con base en el nadir del PSA: PSA >4, PSA 0,2-4, y PSA <0,2 con medianas de sobrevida de 13 meses, 44 meses y 75 meses, respectivamente ( $p < 0.001$ ).<sup>xxxiv</sup> Medir el PSA a intervalos de tres a seis meses permite determinar el nadir y hacer la estratificación por grupo de riesgo, y sirve para aconsejar al paciente y establecer expectativas. Con los cambios en las combinaciones de la terapia sistémica es importante validar el valor pronóstico del nadir en situaciones sistémicas más contemporáneas. Un análisis reciente del estudio CHARTED mostró que el nadir a los 7 meses era un factor fuerte de pronóstico para SG al comparar nadir de  $\leq 0.2$  ng/mL versus  $> 4$  ng/mL (60,4 meses versus 22,2 meses,  $P < .001$ ).<sup>xxxv</sup> Se están explorando análisis semejantes de ECA que evaluaron previamente el acetato de abiraterona además de terapias de segunda generación dirigidas al receptor androgénico (RA) para determinar si el valor pronóstico se mantiene con terapias más potentes dirigidas al eje androgénico.

El PSA también se ha utilizado para determinar cambios o alteraciones del tratamiento con base en el concepto de que sirve para tener una idea sobre si la respuesta es adecuada y para definir la progresión hacia la resistencia a la castración. No hay un consenso general, pero el uso del PSA para definir una respuesta adecuada se basa en la consideración de la duración del tratamiento inicial si se está pensando en la inducción de terapia hormonal intermitente, y también en el momento de la reiniciación de la terapia. El PSA también se utiliza para identificar CRPC, lo cual incluye una definición de lo que es la elevación del PSA en la situación del nivel de testosterona que representa castración. Las definiciones de CRPC varían, pero una común es la del Grupo de Trabajo en Cáncer de Próstata que se encuentra ahora en la tercera versión de un consenso sobre progresión del CRPC. Incluye medir el PSA e identificar la elevación a intervalos de por lo menos una semana con un valor mínimo de 2,0 ng/mL, con cálculos del tiempo de duplicación del PSA con por lo menos 3 valores medidos a intervalos de  $\geq 4$  semanas.<sup>xxxvi</sup> También se pueden utilizar las mediciones periódicas de testosterona para confirmar la respuesta a la terapia hormonal.

Es claro que el PSA y sus métricas se utilizan de manera constante en la evaluación y la estratificación del riesgo en hombres con HSPC; por tanto, es práctica la recomendación de obtener niveles basales y valores cada tres a seis meses para efectos de monitoreo. Sin embargo, los clínicos deben tener presente que el PSA por sí solo no es totalmente predictivo de progresión del cáncer, puesto que algunos pacientes pueden demostrar crecimiento del cáncer en ausencia de elevación del PSA. Esto es particularmente cierto en tumores ductales y neuroendocrinos mal diferenciados al igual que en mCRPC. La valoración de los síntomas es un elemento adicional importante en estos casos. Considerando que la enfermedad metastásica puede progresar en estos pacientes incluso con un PSA relativamente estable, es razonable hacer imágenes periódicamente para evaluar la estabilidad. No hay un intervalo definido para solicitar imágenes en casos de mHSPC, pero las imágenes pueden demostrar progresión en ausencia de cambios del PSA o en ausencia de síntomas y se deben considerar un método de evaluación en estos pacientes. Actualmente, las recomendaciones son solamente para imágenes convencionales, pero a medida que se introducen nuevos trazadores, podrán desempeñar una función en la evaluación de la enfermedad.

### **13. En pacientes con mHSPC, independientemente de la edad y la historia familiar, los clínicos deberían ofrecer consejería genética y pruebas de línea germinal. (Opinión de expertos)**

Se deberían considerar las pruebas genéticas para todos los pacientes con enfermedad hormonal sensible a las hormonas siempre que sea posible, independientemente de la historia personal o familiar de cáncer. En un estudio reciente en el que se evaluaron 20 genes de reparación del ADN asociados con síndromes autosómicos dominantes predisponentes al cáncer en una población de hombres con cáncer de próstata metastásico no seleccionados por historia familiar, la prevalencia de mutaciones heredadas (línea germinal) de reparación del ADN fue del 11.8%.<sup>xxxvii</sup> Los hallazgos de alteraciones de la reparación homóloga de reparación del ADN (p. ej., BRCA1/2, ATM, Chek2, Rad51D y PALB2) o mutaciones tumorales generadoras de inestabilidad microsatélite y MMR deficiente pueden tener implicaciones en la elegibilidad para ensayos clínicos o selección de la terapia (PARP, inmunoterapia, o posible uso precoz de quimioterapia citotóxica).

Como parte de las pruebas de línea germinal se debe incluir la consejería previa por parte de alguien que conozca las implicaciones de las pruebas. En la consejería previa a las pruebas se debe incluir una conversación sobre los posibles resultados; las implicaciones para los pacientes; información sobre la Ley de No Discriminación por la Información Genética (GINA); el posible impacto de los resultados de las pruebas para la vida, la discapacidad y la cobertura de la atención a largo plazo; y el posible papel de las pruebas de cascada de los integrantes de la familia en caso de identificarse una mutación patogénica o posiblemente patogénica. La consejería posterior a las pruebas con un consejero especializado es necesaria para todo paciente en quien se identifique una de estas mutaciones.

## TRATAMIENTO

### **14. Los clínicos deberían ofrecer terapia hormonal con agonistas o antagonistas de la LHRH o castración quirúrgica en pacientes con mHSPC. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado B)**

El uso de terapia hormonal primaria para el manejo de mHSPC ha sido el tratamiento de referencia desde su descubrimiento por Huggins y sus colegas en los años 1940.<sup>xxxviii</sup> Los niveles de castración de la testosterona (<50ng/dL) se pueden lograr con análogos de LHRH, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u orquiectomía. Estos tratamientos se consideran equivalentes en lo que se refiere al control del cáncer, aunque nunca se han comparado en ECA grandes. Los antagonistas de GnRH y la orquiectomía como monoterapia tienen un inicio de acción rápida y evitan la “reactivación de la testosterona” que se observa con los análogos de LHRH por sí solos, lo cual hace que sean útiles en situaciones que requieran ablación hormonal rápida como es el caso de la compresión de la médula espinal.

En el momento de la publicación inicial de estas guías, los métodos para alcanzar niveles de castración de la testosterona eran quirúrgicos o inyectables. El 18 de diciembre de 2020, la FDA aprobó el relugolix como primer antagonista oral del receptor de la GnRH para pacientes adultos con cáncer de próstata avanzado.<sup>xxxix</sup> La aprobación se basó en el estudio HERO de fase 3 que mostró una supresión favorable de la testosterona y de los efectos adversos del relugolix oral (120 mg/día) en comparación con leuprolide.<sup>xl</sup>

### **15. En pacientes con mHSPC, los clínicos deberían ofrecer terapia hormonal continua en combinación con terapia dirigida a la vía de los andrógenos (acetato de abiraterona más prednisona, apalutamida, enzalutamida) o quimioterapia (docetaxel). (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado A)**

El mHSPC sigue siendo una manifestación incurable de la enfermedad. Si bien la terapia hormonal, con o sin antiandrogénicos no esteroideos, ha sido el eje central del tratamiento para el mHSPC durante muchos decenios, la terapia hormonal por sí sola ya no se considera tratamiento suficiente para el mHSPC. Durante los últimos cinco años, muchos estudios han mostrado que la terapia adicional prolonga significativamente la SG y la SLP en los pacientes con mHSPC.

#### **Docetaxel**

El docetaxel es un inhibidor potente del ensamblaje y desensamblaje de los microtúbulos. Desde 2015, dos ensayos clínicos demostraron los beneficios de adicionar quimioterapia con docetaxel a la terapia hormonal para los pacientes con mHSPC. En el estudio CHARTED de fase III<sup>67</sup> se asignó aleatoriamente a 790 pacientes con mHSPC a recibir terapia hormonal combinada con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) hasta por 6 ciclos, o terapia hormonal sola. A una mediana de seguimiento de 53,7 meses, la mediana de SG era de 57,6 para el brazo de terapia quimiohormonal versus 47,2 meses para la terapia hormonal sola (HR=0,72; IC 95% 0,59 a 0,89; P=0,0018). La mediana de tiempo hasta la progresión clínica fue de 33,0 meses para el brazo de la combinación versus 19,8 meses en el brazo de terapia hormonal sola (HR en el brazo de la combinación = 0,62; IC 95% 0,51 a 0,75; P < 0,001).



Asimismo, en el ensayo STAMPEDE,<sup>10</sup> la terapia hormonal más docetaxel mejoró significativamente la mediana de SG en comparación con la terapia hormonal sola. El estudio asignó aleatoriamente a 2.962 hombres 2:1:1:1 a recibir el tratamiento de referencia definido como terapia hormonal durante por lo menos 2 años, el tratamiento de referencia más ácido zoledrónico, el tratamiento de referencia más docetaxel, o el tratamiento de referencia con ácido zoledrónico y docetaxel. El docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) se administró durante seis ciclos de 3 semanas con prednisolona (10 mg) diariamente. El seguimiento se realizó cada seis semanas hasta los 6 meses, cada 12 semanas hasta los dos años, cada 6 meses hasta los 5 años y después cada año. A una mediana de seguimiento de 43 meses, la mediana de la SG fue de 71 meses para el tratamiento de referencia comparada con 81 meses para el tratamiento de referencia más docetaxel (HR=0,78; IC 95% 0,66 a 0,93; p=0,006). El tratamiento de referencia más docetaxel también mejoró la mediana de supervivencia libre de falla a los 37 meses, en comparación con 20 meses para el tratamiento de referencia por sí solo.

Como muchos agentes de quimioterapia, el docetaxel tiene un perfil de toxicidad significativo que se debe tomar en consideración. En el ensayo STAMPEDE, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia en el grupo del tratamiento de referencia más docetaxel fueron neutropenia febril (15%), malestar general (incluyendo letargo, fiebre, astenia—7%), y trastorno gastrointestinal (incluyendo diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómito—8%).<sup>10</sup>

### **Acetato de abiraterona**

El acetato de abiraterona es un inhibidor irreversible no esteroideo del CYP17A1, el cual cataliza la conversión de precursores de progesterona C21 a andrógenos suprarrenales C19, DHEA y androstenediona.<sup>xli</sup> Básicamente, el acetato de abiraterona es semejante a la terapia hormonal, pero más potente, al inhibir la síntesis de los andrógenos gonadales y extragonadales.

En el ensayo LATITUDE, un estudio de fase III doble ciego, controlado con placebo,<sup>28</sup> 1.199 pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir terapia hormonal más acetato de abiraterona (1.000 mg diarios administrados una vez al día en 4 tabletas de 250 mg) más prednisona (5 mg diarios) o terapia hormonal más placebo. Los criterios de valoración primarios fueron la SG y la supervivencia libre de progresión radiográfica. Después de una mediana de seguimiento hasta los 30,4 meses, al momento de un análisis interino planeado, la mediana de SG fue significativamente mayor en el grupo de acetato de abiraterona que en el grupo de placebo (no se alcanzó versus 34,7 meses) (HR= 0,62; IC 95% 0,51 a 0,76; P<0,001). La mediana de duración de la SLP radiográfica fue de 33,0 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 14,8 meses en el grupo de placebo (HR= 0,47; IC 95% 0,39 a 0,55; P<0,001).

En el ensayo STAMPEDE<sup>xlii</sup> se aleatorizaron 1.917 pacientes en una relación 1:1 a recibir terapia hormonal sola o terapia hormonal más acetato de abiraterona (1.000 mg diarios) y prednisolona (5 mg diarios). Un total de 52% de los pacientes tenía enfermedad metastásica. El criterio de valoración primario fue la SG. La mediana de seguimiento fue de 40 meses. Hubo 184 muertes en el grupo de acetato de abiraterona en comparación con 262 en el grupo de terapia hormonal (HR= 0,63; IC 95% 0,52 a 0,76; P<0,001); la HR fue de 0,61 en los pacientes con enfermedad metastásica.

El acetato de abiraterona puede elevar los niveles de las enzimas hepáticas y se debe evitar en los pacientes en quienes preocupa la toxicidad hepática. Por consiguiente, los clínicos deben monitorizar las enzimas hepáticas además de los niveles de potasio. La hipertensión relacionada con el mineralocorticoide (20%) y la hipopotasemia (10%) fueron dos de los eventos adversos del estudio LATITUDE<sup>28</sup>. Además, el uso de un esteroide en combinación con tratamientos para la enfermedad metastásica puede implicar unas consideraciones adicionales en pacientes con condiciones mórbidas como la diabetes o una osteoporosis significativa.

## Apalutamida

La apalutamida es un antiandrogénico no esteroideo. Este agente oral actúa como inhibidor del receptor androgénico que se une directamente al dominio de unión del ligando en el RA. La apalutamida inhibe la traslocación nuclear del RA, inhibe la unión al ADN e impide la transcripción mediada por el RA.<sup>xliii</sup> En el estudio TITAN de fase III y doble ciego<sup>xliiv</sup> se asignaron 525 pacientes a recibir apalutamida (240 mg diarios) con terapia hormonal en comparación con 527 pacientes que recibieron placebo más terapia hormonal. Los criterios de valoración primarios fueron la supervivencia libre de progresión radiográfica y la SG. A una mediana de seguimiento de 22,7 meses, el porcentaje de pacientes con SLP radiográfica a los 24 meses fue del 68,2% en el grupo de apalutamida comparado con 47,5% en el grupo de placebo (HR= 0,48; IC 95% 0,39 a 0,60; P<0,001). La SG a los 24 meses fue mayor con apalutamida comparada con placebo (82,4% versus 73,5%; HR= 0,67; IC 95% 0,51 a 0,89; P=0,005). La erupción cutánea de cualquier grado fue más común entre los pacientes que recibieron apalutamida en comparación con quienes recibieron placebo (27,1% versus 8,5%).

## Enzalutamida

La enzalutamida es un nuevo inhibidor de la señalización del RA. Es inhibidor competitivo de la unión de los andrógenos y también inhibe la traslocación nuclear del RA, la unión al ADN y el reclutamiento del coactivador.<sup>xliv</sup> En el ENZEMAT, un ensayo abierto, aleatorizado de fase III<sup>xlvi</sup> se aleatorizaron 1.125 hombres a recibir supresión de la testosterona más enzalutamida en forma abierta (160 mg diarios) o una terapia convencional con antiandrogénico no esteroideo (bicalutamida, nilutamida, o flutamida (Grupor de referencia)). El criterio de valoración primario fue la SG. Con una mediana de seguimiento hasta de 34 meses hubo 102 muertes en el grupo de enzalutamida en comparación con 143 muertes en el grupo de referencia (HR= 0,67; IC 95% 0,52 a 0,86; P= 0,002). Los estimativos de Kaplan-Meier para la SG a 3 años fueron del 80% en el grupo de enzalutamida y del 72% en el grupo de tratamiento de referencia.

La suspensión del tratamiento a causa de eventos adversos fue más frecuente en el grupo de enzalutamida (33 eventos versus 14 eventos, respectivamente). La fatiga fue más común en el grupo de enzalutamida, y 7 pacientes del grupo de enzalutamida tuvieron convulsiones (1%) en comparación con 0 pacientes en el grupo de tratamiento de referencia. En este ensayo, cerca del 16% de los pacientes también recibió docetaxel y no hubo impacto sobre el beneficio observado de la enzalutamida. Este estudio no exploró el papel de la intensificación temprana con la adición de docetaxel a la enzalutamida. Varios estudios que se encuentran en marcha, entre ellos el ARASENS (NCT02799602 docetaxel con/sin darolutamida) explorarán esta pregunta de manera prospectiva. Hasta tanto estén disponibles los datos, la terapia combinada no está indicada en ese escenario.

En el ensayo ARCHES doble ciego de fase III, Armstrong y cols. asignaron aleatoriamente a 1.150 hombres con mHSPC en una relación de 1:1 a recibir enzalutamida (160 mg al día) o placebo. Todos los pacientes recibieron terapia hormonal también. El criterio de valoración primario fue la SLP radiográfica. A octubre de 2018, el riesgo de SLP radiográfica o de muerte se había reducido significativamente con enzalutamida más terapia hormonal, versus placebo más terapia hormonal (mediana no alcanzada versus 19,0 meses; HR= 0,39; IC 95% 0,30 a 0,50; P<0,001). También se observaron mejoras semejantes para el riesgo de progresión bioquímica, iniciación de una nueva terapia antineoplásica, primer evento sintomático relacionado con el esqueleto (ERE), resistencia a la castración y menor riesgo de progresión del dolor.

Tanto la enzalutamida como la apalutamida se asocian con un riesgo menor de convulsiones, de tal manera que los pacientes con trastorno convulsivo deberían elegir un medicamento como acetato de abiraterona más prednisona o docetaxel.

Infortunadamente, no hay datos comparativos de eficacia entre estas cuatro alternativas. Los clínicos deberían considerar factores como la edad y las comorbilidades a la hora de elegir la quimioterapia, considerando que la toxicidad puede ser más difícil para los pacientes mayores que para los pacientes jóvenes con mejor estado físico. También el costo puede ser un factor a la hora de elegir el tratamiento puesto que

algunas opciones son costosas y no siempre hay cobertura en algunos casos. Por último, la duración del tratamiento puede influir en la decisión. Algunos pacientes podrían preferir un esquema limitado de 18 semanas con docetaxel en lugar de una terapia oral diaria durante años. Además, ningún estudio ha identificado todavía beneficio alguno de utilizar docetaxel y enzalutamida/apalutamida, aunque ensayos en curso examinarán este punto más directamente. Por ahora no se recomiendan esas combinaciones.

En cuanto a la terapia hormonal intermitente, el SWOG 9346<sup>xlvii</sup> evaluó la terapia hormonal intermitente con la terapia hormonal continua y no demostró inferioridad en mHSPC. En efecto, hubo un beneficio no significativo en cuanto a SG con la terapia hormonal continua. Considerando todos los datos recientes que sugieren que la terapia adicional (quimioterapia o terapia dirigida al receptor androgénico [ART]) sumada a la terapia hormonal mejora significativamente la SG, el Panel aconseja en general contra la terapia hormonal intermitente en pacientes con mHSPC por lo demás sanos.

**16. En pacientes seleccionados con mHSPC y metástasis de bajo volumen, los clínicos podrán ofrecer radioterapia primaria a la próstata en combinación con terapia hormonal. (Recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado C)**

Dos ensayos aleatorizados de fase II que examinaron la terapia hormonal y la radioterapia de la próstata versus la terapia hormonal sola en hombres con cáncer de próstata metastásico demostraron recientemente que no hay diferencia en cuanto a SG. Sin embargo, el análisis de subgrupo para el grupo de bajo volumen en el brazo H del estudio STAMPEDE reveló un beneficio de supervivencia en los pacientes con cáncer metastásico de bajo volumen.<sup>64</sup> Tratándose de un análisis secundario y considerando que pocos de los pacientes habían recibido terapia sistémica optimizada, el Panel ofrece una recomendación condicional para terapia hormonal más radiación como opción para los pacientes con enfermedad metastásica mínima que están dispuestos a asumir los riesgos asociados con la terapia local.

El ensayo HORRAD informó sobre 432 pacientes aleatorizados a terapia hormonal sola o a terapia hormonal con EBRT de la próstata.<sup>xlviii</sup> La mediana del antígeno fue de 142 ng/mL, y el 67% de los pacientes tenían más de 5 metástasis óseas en las imágenes convencionales. La SG no fue diferente (HR= 0,9; IC 95% 0,7 a 1,14; p=0,4), pero la mediana de tiempo hasta la progresión bioquímica mejoró en el brazo de EBRT (HR= 0,78; IC 95% 0,63 a 0,97; p=0,02). Se generó la hipótesis de que la supervivencia podría mejorar en un subgrupo de pacientes con baja carga metastásica (HR= 0,68; IC 95% 0,42 a 1,10). En el estudio STAMPEDE se aleatorizaron 2.061 hombres con HSPC metastásico a terapia hormonal sola versus terapia hormonal más radiación de la próstata a dosis moderadas y con fraccionamiento no convencional (36 Gy en 6 fracciones durante 6 semanas, o 55 Gy en 20 fracciones diarias).<sup>64</sup> La radioterapia mejoró la supervivencia libre de falla (HR=0,76; IC 95% 0,68 a 0,84; p<0,0001), pero no así la SG (HR=0,92; IC 95% 0,80 a 1,06; p=0,266), semejante a lo observado en el HORRAD. Se hizo un análisis adicional previamente especificado que utilizó la definición del CHARTED del cáncer de bajo volumen en el que se incluyó al 40% de la población. Para la enfermedad metastásica de bajo volumen se demostró beneficio de la terapia hormonal más radiación (HR= 0,68; IC 95% 0,52 a 0,90; p=0,007) con supervivencia a 3 años del 73% con terapia hormonal sola versus 81% con terapia hormonal más radioterapia. Es importante minimizar la toxicidad en los pacientes que no se han de curar de su enfermedad metastásica. No hubo diferencia significativa en la toxicidad de grado  $\geq 3$  con la adición de la radioterapia (HR= 1,01; IC 95% 0,87 a 1,16; p= 0,94).

Los médicos han sugerido que estos resultados apuntan a los beneficios de la terapia local, lo cual plantea el interrogante de si la prostatectomía radical pudiera tener los mismos resultados. Estos ensayos están en curso y, en este momento, la cirugía se debe considerar un método en investigación y se debe realizar solamente dentro del contexto de un ensayo. En el ensayo STAMPEDE,<sup>64</sup> ningún paciente recibió acetato de abiraterona de manera concurrente, y solamente el 18% recibió docetaxel tempranamente, de manera que no se puede hacer una recomendación clara sobre otras combinaciones de medicamentos conjuntamente con radiación de la próstata en la situación de metástasis.

**17. Los clínicos no deberían ofrecer antiandrogénicos de primera generación (bicalutamida, flutamida, nilutamida) en combinación con agonistas de la LHRH a pacientes con mHSPC, salvo para bloquear la reactivación de la testosterona. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado A)**

En vista de la evidencia contundente de nivel A a favor del uso de docetaxel, acetato de abiraterona más prednisona, apalutamida, o enzalutamida **en combinación con terapia hormonal** en hombres con mHSPC de reciente diagnóstico, el Panel considera que no es posible avalar el uso a largo plazo de los antiandrogénicos de primera generación como bicalutamida, flutamida, nilutamida a cambio de los agentes antes mencionados.

En la primera semana después de la administración de agonistas de LHRH suele producirse un pico de la hormona luteinizante que se traduce en un aumento de la testosterona circulante. Esto puede causar “exacerbaciones” clínicas que pueden asociarse con empeoramiento de los síntomas de la enfermedad (p. ej., dolor óseo, obstrucción de vías urinarias) en cerca de un 10% de los pacientes. Este pico se puede “bloquear” mediante un esquema corto (v.g., 4 semanas o menos) de un antiandrogénico de primera generación, aunque la evidencia de una utilidad clínica significativa es limitada.<sup>xlix</sup>

**18. Los clínicos no deberían ofrecer terapia dirigida a la vía de los andrógenos (p. ej., acetato de abiraterona más prednisona, apalutamida, bicalutamida, darolutamida, enzalutamida, flutamida, nilutamida) sin terapia hormonal para pacientes con mHSPC. (Opinión de expertos)**

No se recomienda la terapia con antiandrogénicos no esteroideos sin terapia hormonal en cáncer de próstata avanzado. La evidencia apoyada en 11 estudios con 3.060 pacientes sugiere que el uso de antiandrogénicos no esteroideos sin terapia hormonal comparado con monoterapia de castración médica o quirúrgica para el cáncer de próstata avanzado es menos efectivo en términos de SG, progresión clínica, falla de tratamiento y suspensión del tratamiento a causa de eventos adversos.<sup>l</sup>

Bicalutamida, flutamida y nilutamida son antiandrogénicos de primera generación que se han estudiado extensamente en combinación con orquiectomía bilateral o con agonistas de LHRH en mHSPC.<sup>li-liv</sup> No hay evidencia suficiente para sustentar el uso de antiandrogénicos de primera generación como monoterapia.<sup>91, liii-liv</sup>

El acetato de abiraterona es un inhibidor del CYP17, mientras que apalutamida, darolutamida y enzalutamida son antiandrogénicos de segunda generación. Ninguno de estos agentes se ha estudiado sin terapia hormonal para mHSPC, mientras que se ha demostrado evidencia contundente de sobrevida con la supresión de testosterona combinada con acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida, o apalutamida.<sup>28, 82,84,86, lv, lvi</sup> Sin embargo, estos antiandrógenos de nueva generación no se deben considerar, por ahora, sin terapia hormonal en mHSPC.

## **CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO**

### **PRONÓSTICO**

**19. En pacientes con nmCRPC, los clínicos deberían solicitar mediciones seriadas del antígeno a intervalos de tres a seis meses y calcular el tiempo de duplicación desde el momento de desarrollarse la resistencia a la castración. (Principio clínico)**

El seguimiento de los pacientes con nmCRPC debe incluir mediciones seriadas del PSA, bien sea que los pacientes estén recibiendo terapia hormonal sola o terapia hormonal con una terapia adicional dirigida al RA (apalutamida, darolutamida, enzalutamida). De esta manera, los clínicos podrán monitorizar el estado de la enfermedad, y deberán hacerlo cada tres a seis meses. El tiempo de duplicación del PSA se debe calcular en quienes muestran elevación del antígeno en la situación de terapia hormonal (resistencia a la castración), puesto que el tiempo de duplicación es útil para determinar quiénes están a mayor riesgo de desarrollar

lesiones metastásicas o de morir por cáncer de próstata.<sup>lvii</sup> El tiempo de duplicación <10 meses se utilizó para identificar la población de más alto riesgo para inclusión en los tres ensayos que llevaron a la aprobación de antagonistas del RA para hombres con nmCRPC y se recomienda considerarlo al adicionar uno de los medicamentos a la terapia hormonal en hombres con nmCRPC.<sup>13-15</sup> Sin embargo, en la aprobación de la FDA de estos agentes no se especifica un tiempo de duplicación.

**20. Los clínicos deberían valorar a los pacientes con nmCRPC para el desarrollo de enfermedad metastásica mediante imágenes convencionales a intervalos de 6 a 12 meses. (Opinión de expertos)**

Además de hacer seguimiento al antígeno, el uso rutinario de imágenes convencionales debe ser parte del monitoreo de la enfermedad en hombres con nmCRPC. El intervalo sugerido para las imágenes convencionales es de 6 a 12 meses, y el intervalo exacto se debe determinar con base en el cálculo del tiempo de duplicación, el desarrollo de síntomas y las preferencias del paciente/médico. Un tiempo de duplicación  $\leq 10$  meses se asocia con un riesgo alto de desarrollar enfermedad metastásica o morir a causa del cáncer de próstata.<sup>101</sup> Se recomienda seguimiento con imágenes de rutina para los pacientes que reciben terapia hormonal sola y en pacientes con terapia hormonal más un antagonista del RA (apalutamida, darolutamida, enzalutamida). En pacientes con mCRPC tratados con enzalutamida antes de la quimioterapia en el ensayo PREVAIL, la progresión radiográfica ocurrió en el 24,5% de los pacientes con progresión bioquímica, sugiriendo que las imágenes de rutina pueden identificar una proporción significativa de pacientes con progresión radiográfica que de otra manera no se identificarían.<sup>lviii</sup> Extrapolamos este principio a la población de nmCRPC, en particular para hombres que reciben tratamiento adicional con antagonista del RA.

Una vez que un paciente ha iniciado terapia dirigida al receptor androgénico (ART) para nmCRPC como se señala a continuación, los intervalos para las imágenes pueden ampliarse a cada año en ausencia de otros indicadores de progresión.

## TRATAMIENTO

**21. Los clínicos deberían ofrecer apalutamida, darolutamida, o enzalutamida con continuación de la terapia hormonal a los pacientes con nmCRPC y alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica (tiempo de duplicación  $\leq 10$  meses). (Recomendación fuerte; nivel de evidencia Grado A)**

Anteriormente, los clínicos usaban bicalutamida en la población de pacientes con nmCRPC como método para reducir el antígeno, a falta de ensayos que demostraran un beneficio clínico. En 2018, la apalutamida se convirtió en el primer tratamiento aprobado por la FDA para los pacientes con enfermedad no metastásica; poco después se aprobaron también la enzalutamida y la darolutamida en esta población de pacientes. Actualmente hay tres agentes aprobados por la FDA que demuestran superioridad en términos de prolongar la supervivencia libre de metástasis en casi 2 años. La bicalutamida ya no es una estrategia viable para el tratamiento de esta población de pacientes. Es preciso señalar que no hay ensayos clínicos de comparación directa que demuestren la superioridad de ninguno de estos agentes (apalutamida, darolutamida, enzalutamida) sobre los otros dos.

### Apalutamida

En el ensayo SPARTAN, un estudio de fase III doble ciego y controlado con placebo, Smith y cols. asignaron aleatoriamente a 1.207 hombres, en una relación de 2:1, a recibir apalutamida (240 mg al día) o placebo.<sup>14</sup> Todos los pacientes tenían un diagnóstico de nmCRPC con un tiempo de duplicación del PSA  $\leq 10$  meses y continuaron con terapia hormonal. En el momento del análisis primario planeado, la mediana de supervivencia libre de metástasis era de 40,5 meses en el grupo de apalutamida, en comparación con 16,2 meses en el grupo de placebo (HR=0,28; IC 95% 0,23 a 0,35;  $P < 0,001$ ), representando una reducción del 72% en el riesgo de metástasis distantes o muerte. En el grupo de apalutamida no se alcanzó la mediana de SG, versus 39,0 meses en el grupo de placebo (HR=0,70; IC 95% 0,47 a 1,04;  $p = 0,07$ ). Los criterios de valoración secundarios, incluido

el tiempo hasta la progresión sintomática (HR= 0,45; IC 95% 0,32 a 0,63; P<0,001) y el tiempo hasta la metástasis (HR=0,27; IC 95% 0,22 a 0,34, p<0,001) fueron significativamente más largos en el brazo de apalutamida en comparación con placebo. La SLP fue de 40,5 meses en el grupo de apalutamida versus 14,7 meses en el grupo placebo (HR=0,29; IC 95% 0,24 a 0,36; P<0,001). En total, el 10,6% de los pacientes que recibieron apalutamida suspendieron el tratamiento a causa de eventos adversos, en comparación con 7,0% de los pacientes que recibieron placebo. Entre los eventos adversos que ocurrieron en ≥15% de los pacientes de ambos grupos (apalutamida versus placebo) estuvieron fatiga, hipertensión, erupción cutánea, diarrea, náuseas, pérdida de peso, artralgia y caídas.

### **Darolutamida**

El ensayo ARAMIS, es un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la seguridad y la eficacia de darolutamida en hombres con nmCRPC.<sup>15</sup> Todos los pacientes tenían nmCRPC con un tiempo de duplicación del antígeno ≤10 meses y PSA ≥2ng/mL (mediana 9,0 y 9,7 ng/mL en el brazo de darolutamida versus placebo, respectivamente). En el estudio se incorporaron 1.509 pacientes aleatorizados en una relación de 2:1 a terapia hormonal con darolutamida o terapia hormonal con placebo, con un criterio de valoración primario de sobrevida libre de metástasis. La mediana de progresión libre de metástasis fue 22 meses más prolongada con darolutamida en comparación con placebo (40,4 meses con darolutamida versus 18,4 meses con placebo, HR=0,41; IC 95% 0,34 a 0,50; P<0,001). En ninguno de los dos grupos se llegó a la SG, pero hubo un menor riesgo de muerte con darolutamida comparada con placebo (HR=0,71; IC 95% 0,50 a 0,99; P=0,045). La mediana de tiempo hasta la progresión bioquímica fue de 33,2 meses versus 7,3 meses en el grupo de darolutamida versus placebo, respectivamente (HR=0,13; IC 95% 0,11 a 0,16; P<0,001). La suspensión del tratamiento a causa de eventos adversos ocurrió en 8,9% de los pacientes que recibieron darolutamida en comparación con 8,7% en el grupo de placebo.

### **Enzalutamida**

PROSPER es un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de enzalutamida en pacientes con nmCRPC.<sup>13</sup> Todos los pacientes tenían nmCRPC con tiempo de duplicación del antígeno de ≤10 meses. Los 1.401 pacientes se aleatorizaron (2:1) a recibir enzalutamida 160 mg al día o placebo. Los dos brazos continuaron con la terapia hormonal. Al momento del primer análisis interino de la SG habían fallecido 103 pacientes (11%) en el grupo de enzalutamida y 62 (13%) en el grupo de placebo. En ninguno de los dos grupos se llegó a la mediana de SG. A junio de 2017, un total de 219 pacientes (23%) en el grupo de enzalutamida tenían metástasis o habían fallecido, en comparación con 228 (49%) en el grupo de placebo. La mediana de SLM fue aproximadamente 22 meses más larga en el brazo de enzalutamida a los 36,6 meses en comparación con 14,7 meses en el grupo de placebo (HR=0,29; IC 95% 0,24 a 0,35; P<0,001). Además, la mediana de tiempo hasta la progresión bioquímica fue aproximadamente 33 meses más prolongada en los pacientes que recibieron enzalutamida en comparación con quienes recibieron placebo (37,2 meses en el grupo de enzalutamida comparado con 3,9 meses en el grupo de placebo; HR= 0,07; P<0,001). Después de terminar la revisión sistemática para estas guías se publicaron datos adicionales de SG a octubre de 2019. En el grupo de enzalutamida, la mediana de SG fue de 67,0 meses (IC 95% 64,0 a no alcanzado) y 56,3 meses (IC 95% 54,4 a 63,0) en el grupo de placebo. El tratamiento con enzalutamida más terapia hormonal se asoció con un riesgo 27% menor de muerte en comparación con placebo más terapia hormonal (HR=0,73; IC 95% 0,61 a 0,89; P=0,001).<sup>16</sup> Hubo eventos adversos como razón principal para suspender el tratamiento en 87 pacientes (9%) que recibieron enzalutamida en comparación con 28 (6%) que recibieron placebo. Las muertes debidas a eventos adversos durante el ensayo, independientemente de la atribución, ocurrieron en 32 pacientes (3%) con enzalutamida y 3 pacientes (1%) con placebo. Entre los eventos adversos que se observaron más frecuentemente con enzalutamida estuvieron convulsión, hipertensión, neutropenia, trastornos de la memoria y eventos cardiovasculares mayores.

Los datos de los ensayos STRIVE y TERRAIN<sup>lx, lxi</sup> sugieren que la bicalutamida no es una opción razonable para el tratamiento de hombres con nmCRPC. En el STRIVE, Penson y cols. aleatorizaron (1:1) a una población mixta de hombres diagnosticados con CRPC no metastásico (n=139) o metastásico (n=257) a recibir enzalutamida 160 mg al día o bicalutamida 50 mg al día. En los dos brazos se mantuvo la terapia hormonal. El efecto del tratamiento con enzalutamida sobre la SLP fue constantemente favorable en todas las poblaciones de pacientes y no se alcanzó la mediana de SLP con enzalutamida en la población no metastásica, comparada con 8,6 meses con bicalutamida (HR=0,24; IC 95% 0,14 a 0,42; p<0,001). El declive del PSA, definido como  $\geq 50\%$  y  $\geq 90\%$  con respecto al valor basal estuvo a favor de enzalutamida (enzalutamida: 91% versus bicalutamida: 42% y enzalutamida: 76% versus bicalutamida: 12%, respectivamente). El análisis de otros desenlaces secundarios, como menor riesgo de progresión radiográfica o muerte, favoreció a la enzalutamida con una reducción del riesgo del 76% (HR= 0,24; IC 95% 0,10 a 0,56). En el TERRAIN se aleatorizó a los hombres con mCRPC a tratamiento con terapia hormonal más enzalutamida 160 mg al día o bicalutamida 50 mg al día, y se les hizo seguimiento para evaluar el criterio de valoración primario de sobrevida libre de progresión. La mediana de SLP se prolongó significativamente en los hombres tratados con enzalutamida en comparación con bicalutamida (15,7 meses versus 5,8 meses para enzalutamida versus bicalutamida, respectivamente, HR 0,44, 95% CI 0,34-0,57; p<0,0001).<sup>105</sup>

El Panel no recomienda el uso de acetato de abiraterona más prednisona en casos de nmCRPC debido a que hay otras alternativas y no hay una indicación aprobada por la FDA para este espacio clínico. Sin embargo, en un estudio de un solo brazo en que se incluyeron 131 hombres con CRPC y alto riesgo de enfermedad metastásica conforme al tiempo de duplicación  $\leq 10$  meses, en el 86,9% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona hubo una reducción significativa del antígeno en  $\geq 50\%$  (p<0,0001).<sup>lxii</sup> Además, la mediana de tiempo hasta la progresión bioquímica fue de 28,7 meses (IC 95% 21,2 a 38,2). No se considera que los datos sean suficientes para confirmar el beneficio clínico en la población de nmCRPC, en particular considerando la existencia de tres alternativas de tratamiento aprobadas por la FDA.

**22. Los clínicos podrán recomendar observación y continuación de la terapia hormonal para pacientes con nmCRPC, en particular aquellos con menor riesgo (tiempo de duplicación del PSA >10 meses) de desarrollar enfermedad metastásica. (Principio clínico)**

Es opinión del Panel que la observación con continuidad de la terapia hormonal se recomienda para los pacientes con tiempo de duplicación del PSA >10 meses. Estos pacientes tienen menor riesgo de desarrollar enfermedad metastásica que los pacientes con tiempo de duplicación  $\leq 10$  meses.<sup>lxiii</sup> Esta afirmación se basa en el principio clínico más que en la evidencia, puesto que en los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de apalutamida, darolutamida, o enzalutamida para nmCRPC no se incluyeron los pacientes con tiempo de duplicación del PSA >10 meses; el clínico tratante debe ser quien determine el índice preciso de beneficio/riesgo para un determinado paciente.

**23. Los clínicos no deberían ofrecer quimioterapia o inmunoterapia sistémica a los pacientes con nmCRPC por fuera del contexto de un ensayo clínico. (Principio clínico)**

El Panel recomienda no utilizar quimioterapia, inmunoterapia u otros agentes no aprobados por la FDA para uso en el escenario de nmCRPC. Falta evidencia que sugiera beneficio y estos agentes, como cualquier medicamento, se asocian con toxicidad. La combinación de un beneficio desconocido con daños conocidos y posiblemente serios refuerza la decisión de desaconsejar el uso de estos agentes en hombres con nmCRPC.

## **CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN**

### **PRONÓSTICO**

**24. En los pacientes con mCRPC, los clínicos deberían obtener valores basales de laboratorio (p. ej., PSA, testosterona, LDH, Hgb, fosfatasa alcalina) y revisar la localización de la enfermedad metastásica (huesos, ganglios linfáticos, vísceras), los síntomas relacionados con la enfermedad y el estado funcional a fin de ilustrar las conversaciones sobre el pronóstico y las decisiones sobre el tratamiento. (Principio clínico)**

Se han establecido las características de laboratorio e imagenológicas asociadas con el pronóstico en los casos de mCRPC. Por tanto, se recomienda hacer una valoración basal mediante paraclínicos e imágenes que sirva para hablar sobre el pronóstico y las decisiones a tomar. Los factores paraclínicos de riesgo asociados con un mayor riesgo de mortalidad son una LDH elevada, testosterona <20-50ng/dL, PSA alto y tiempo de duplicación del PSA más corto.<sup>7,36, lxiv-lxv</sup> También se han establecido los hallazgos imagenológicos que se asocian con mayor riesgo de mortalidad. Una mayor carga de enfermedad metastásica representada en el número de sitios de metástasis se asocia con un mayor riesgo de mortalidad global.<sup>lxvi</sup> Adicionalmente, hay relaciones conocidas entre la localización de las metástasis y el riesgo de mortalidad.<sup>lxvii</sup> Concretamente, es sabido que las metástasis viscerales entrañan el mayor riesgo de mortalidad (HR=1,76; IC 95% 1,34 a 2,32 versus ganglios linfáticos) seguidas de las metástasis óseas (HR=1,52; IC 95% 1,20 a 1,93 versus ganglios linfáticos).<sup>lxviii</sup>

Además de los parámetros de laboratorio y de las imágenes, hay una fuerte asociación entre el estado funcional y el grado de los síntomas relacionados con la enfermedad y la mortalidad. Muchos estudios han caracterizado la relación inversa entre el estado funcional y el riesgo de mortalidad.<sup>36, 111, lxix</sup> Es sabido que, como factor independiente, el dolor relacionado con el cáncer de próstata tiene una fuerte asociación con el riesgo de mortalidad.<sup>37</sup> Los hombres con mCRPC representan un grupo heterogéneo con una amplia distribución de los síntomas relacionados con la enfermedad. En vista de las relaciones conocidas entre los síntomas y el pronóstico, el médico tratante debe realizar un inventario metódico de los síntomas en el momento de la valoración para garantizar un manejo adecuado de los mismos e incorporar la carga de los síntomas en las conversaciones sobre el pronóstico y la escogencia del tratamiento.

**25. En los casos de mCRPC, los clínicos deberían evaluar el volumen de la enfermedad metastásica mediante imágenes convencionales por lo menos cada año o a intervalos determinados por la falta de respuesta a la terapia. (Opinión de expertos)**

La respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad en los casos de mCRPC se podrán evaluar mediante pruebas de antígeno, imágenes o cambio en los síntomas relacionados con la enfermedad. Se recomienda que los hombres con mCRPC se hagan imágenes convencionales al menos cada año debido a que, en los pacientes con mCRPC tratados con enzalutamida antes de la quimioterapia en el ensayo PREVAIL hubo progresión radiográfica en el 24,5% de los casos sin progresión bioquímica, lo cual sugiere que las imágenes de rutina pueden identificar a una proporción significativa de pacientes con progresión radiográfica que de otra manera no se identificarían.<sup>102</sup> El momento preciso para hacer las imágenes se debe determinar sobre la base de varios factores, entre ellos la respuesta bioquímica al tratamiento, el cambio en los síntomas relacionados con la enfermedad, y la preferencia del paciente. Además, los clínicos deben considerar las diferencias conocidas en cuanto a la respuesta bioquímica al tratamiento entre las distintas terapias para mCRPC a la hora de determinar el intervalo entre los estudios imagenológicos.

**26. Para los pacientes con mCRPC, los clínicos deberían ofrecer pruebas genéticas de línea germinal y somática del tumor para identificar las mutaciones de deficiencia de reparación del ADN y el estado de inestabilidad microsatélite a fin de arrojar luz sobre el pronóstico y asesorar respecto del riesgo familiar y también sobre las posibles terapias dirigidas. (Opinión de expertos)**

En más del 11,8% de los hombres con cáncer de próstata metastásico se han identificado mutaciones de línea germinal de los genes que participan en la reparación del daño del ADN, siendo BRCA2, CHEK2, ATM, y BRCA1 las más comúnmente identificadas.<sup>77</sup> Se ha determinado que las mutaciones de línea germinal conllevan un mal pronóstico en los hombres con cáncer de próstata metastásico. Concretamente, se determinó que la supervivencia relacionada específicamente con el cáncer en hombres con la mutación BRCA2 era la mitad de



la de los hombres sin un defecto en los genes de reparación del ADN (17,4 versus 33,2 meses,  $p=0,027$ ).<sup>lxx</sup> También se ha determinado que las mutaciones de los genes de supresión tumoral se asocian con desenlaces adversos entre los hombres con cáncer de próstata. Específicamente, se encontró que la presencia de una o más mutaciones de los genes supresores de tumores se asociaba con un mayor riesgo de muerte entre los hombres con enfermedad metastásica.

Los clínicos deberían ofrecer pruebas somáticas y de línea germinal para informar las conversaciones sobre el pronóstico; sin embargo, las pruebas de línea germinal también se pueden usar para aconsejar a los pacientes acerca del riesgo familiar de malignidades asociadas. Por último, el panorama de la evidencia sobre las interacciones entre las mutaciones y la individualización del tratamiento continúa evolucionando y el uso de las pruebas genéticas podría en últimas permitirle al clínico tratante ofrecer un enfoque personalizado de tratamiento para el cáncer de próstata.

## TRATAMIENTO

**27. En los pacientes con mCRPC de reciente diagnóstico, los clínicos deberían ofrecer la continuación de la terapia hormonal con acetato de abiraterona más prednisona, docetaxel o enzalutamida. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado Grade A [acetato de abiraterona más prednisona y enzalutamida]/B [docetaxel])**

El acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida, y quimioterapia con docetaxel tienen indicación de la FDA para uso en hombres con mCRPC. Para cada uno de los agentes hay un ensayo clínico aleatorizado que demuestra beneficio de sobrevida para los hombres con mCRPC.

### Acetato de abiraterona

En el COU-AA-302, un estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo, Ryan y cols.<sup>lxxi</sup> aleatorizaron 1.088 hombres con mCRPC que no habían recibido quimioterapia previa a recibir acetato de abiraterona 1.000mg diarios más prednisona 5mg dos veces al día, o placebo más prednisona 5 mg dos veces al día. Los desenlaces primarios del estudio fueron SLP radiográfica y SG. Los participantes aleatorizados a recibir acetato de abiraterona más prednisona tuvieron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP radiográfica (HR=0,53  $p<0,001$ ), tal como se reportó anteriormente durante los análisis interinos.<sup>lxxii</sup> El análisis final de la SG mostró un aumento estadísticamente significativo en los pacientes tratados con acetato de abiraterona más prednisona (HR=0,81; IC 95% 0,70 a 0,93;  $P=0,0033$ ).<sup>116</sup> Los eventos adversos grado 3-4 más comunes fueron alteraciones cardíacas (8% en el grupo de acetato de abiraterona versus 4% en el grupo placebo), elevación de la alanina aminotransferasa (6% versus <1%), e hipertensión (5% versus 3%).

En el ensayo COU-AA-301, de Bono y cols. asignaron aleatoriamente a 1.195 pacientes que habían recibido docetaxel previamente, en una relación 2:1, a recibir 5 mg de prednisona dos veces al día con 1.000 mg de acetato de abiraterona o con placebo.<sup>22</sup> El criterio de valoración primario fue la SG. Después de una mediana de seguimiento de 12,8 meses, la SG fue de 14,8 meses en el grupo de acetato de abiraterona en comparación con 10,9 meses en el grupo placebo (HR= 0,65; IC 95% 0,54 a 0,77;  $P<0,001$ ). Todos los criterios de valoración secundarios, incluido el tiempo hasta la progresión bioquímica, la SLP y la tasa de respuesta bioquímica estuvieron a favor del grupo de acetato de abiraterona.

### Enzalutamida

En el PREVAIL, un estudio de fase III doble ciego, Beer y cols. aleatorizaron a 1.717 pacientes no previamente expuestos a quimioterapia a recibir enzalutamida (a una dosis de 160 mg) o placebo una vez al día.<sup>lxxiii</sup> Los criterios primarios fueron la SLP radiográfica y la SG. Los resultados mostraron que la enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo de progresión radiográfica (HR=0,19; IC 95% 0,15 a 0,23;  $P<0,001$ ) y de muerte

(29% de reducción del riesgo de muerte; HR=0,71; IC 95% 0,60 a 0,84; P<0,001). Con la enzalutamida también se observó un beneficio respecto de todos los criterios de valoración secundarios, incluido el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia (HR=0,35; IC 95% 0,30 a 0,40; P<0,001) en un grupo de hombres con mCRPC y una mediana de seguimiento para sobrevida de aproximadamente 22 meses. Los eventos adversos que se presentaron en 20% o más de los pacientes que recibieron enzalutamida, a una tasa al menos 2 puntos porcentuales mayores que en el grupo de placebo, fueron fatiga, dolor de espalda, estreñimiento y artralgia.

En el AFFIRM, un estudio de fase III doble ciego, Scher y cols. estratificaron a 1.199 hombres con CRPC después de quimioterapia, en una relación de 2:1, a recibir enzalutamida (160 mg al día) o placebo.<sup>21</sup> El criterio de valoración primario fue la SG. En el momento del análisis interino planeado, la mediana de SG fue de 18,4 meses en el grupo de enzalutamida versus 13,6 meses en grupo de placebo (HR para mortalidad en el grupo de enzalutamida = 0,63; IC 95% 0,53 a 0,75; P<0,001). La enzalutamida fue superior al placebo con respecto a todos los criterios secundarios, entre ellos el descenso del antígeno en 50% o más, la tasa de respuesta del tejido blando, la tasa de respuesta en calidad de vida, el tiempo hasta la progresión bioquímica, la SLP radiográfica y el tiempo hasta el primer Evento Relacionado al Esqueleto.

### Docetaxel

En el ensayo TAX-327, Tannock y cols.<sup>19</sup> aleatorizaron 1.006 hombres con mCRPC y buen estado funcional a recibir 5 mg de prednisona dos veces al día, además de docetaxel 75mg/M<sup>2</sup> cada tres semanas, docetaxel 30mg/M<sup>2</sup> cada semana, o mitoxantrona 12mg/M<sup>2</sup> semanalmente. Los pacientes que recibieron docetaxel más prednisona cada tres semanas en el TAX-327 tuvieron una sobrevida significativamente mejor que quienes recibieron mitoxantrona (HR para mortalidad: 0,76; p=0,009). La mediana de sobrevida en el grupo de docetaxel más prednisona cada tres semanas fue de 18,9 meses, en comparación con 16,5 meses en el grupo de mitoxantrona. El análisis a mayor tiempo de seguimiento demostró que la ventaja de sobrevida mejoró ligeramente a 19,2 meses en comparación con 16,3 meses (P=0,004).<sup>lxxiv</sup> No se observaron diferencias significativas de sobrevida entre el grupo de docetaxel más prednisona semanal y el grupo de mitoxantrona. En un segundo estudio, el SWOG 9916 evaluó docetaxel y estramustina versus mitoxantrona y prednisona durante 12 ciclos en 674 hombres con mCRPC.<sup>20</sup> En los pacientes del brazo de docetaxel más prednisona hubo una mejor mediana de sobrevida (17,5 versus 15,6 meses, P=0,02) y mejor tiempo hasta la progresión (6,3 versus 3,2 meses, p <0,001), y una reducción del 20% en el riesgo de muerte.

La decisión sobre el tratamiento inicial en este estado de la enfermedad se debe basar en el perfil de efectos secundarios y el tratamiento previo. En el TAX-327,<sup>19</sup> el 26% de los pacientes del grupo de docetaxel más prednisona cada tres semanas tuvo uno o más eventos adversos serios, y aproximadamente el 11% de los pacientes de ese grupo suspendió el tratamiento debido a eventos adversos. Al contrario, en el COU-AA-302,<sup>116</sup> aunque los eventos adversos grado 3-4 relacionados con mineralocorticoides y las alteraciones de la función hepática fueron más comunes en el grupo de acetato de abiraterona, en general el agente fue bien tolerado. En el PREVAIL, los eventos adversos más comunes asociados con el tratamiento a base de enzalutamida fueron la fatiga y la hipertensión.

Un segundo problema es el tratamiento previo. Todos los ensayos antes mencionados se realizaron antes de los estudios que demostraron la eficacia de apalutamida, darolutamida, enzalutamida, acetato de abiraterona, y docetaxel en mHSPC y en nmCRPC. Como tal, la terapia previa influirá sobre la decisión respecto de la terapia subsiguiente y los clínicos deberían favorecer los tratamientos que tengan un mecanismo de acción diferente al utilizado previamente.

### **28. En los pacientes con mCRPC asintomáticos o con síntomas mínimos, los clínicos podrán ofrecer sipuleucel-T. (Recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado B)**

El sipuleucel-T es un agente de inmunoterapia para el manejo del mCRPC, aprobado por la FDA en este escenario con base en los resultados del ensayo IMPACT<sup>23</sup> publicado en 2010. En este ensayo clínico

aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se aleatorizaron, en una relación de 2:1, 512 hombres con mCRPC asintomáticos o con síntomas mínimos y buen estado funcional a recibir sipuleucel-T o placebo. Comparado con placebo, sipuleucel-T se asoció con una reducción relativa del 22% del riesgo de mortalidad (HR=0,78; IC 95% 0,61 a 0,98 P=0,03). La mediana de supervivencia en el brazo de sipuleucel-T fue de 25,8 meses en comparación con 21,7 meses en el brazo de placebo. Es importante señalar que los pacientes que reciben la terapia con sipuleucel-T rara vez (<10%) presentan respuesta clínica, serológica o radiográfica y, como tal, se les debe advertir que no deben esperar un descenso del PSA ni reducción del volumen radiológico de la enfermedad con este tratamiento. La incorporación se restringió a pacientes con puntajes de estado funcional ECOG 0 o 1 que estaba asintomáticos o tenían síntomas mínimos; se excluyeron los pacientes con metástasis viscerales. Así, el sipuleucel-T se debe considerar únicamente para pacientes con mCRPC asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Sipuleucel-T no se asocia con actividad antitumoral objetiva; no es apropiado utilizarlo en pacientes con carga tumoral grande, con enfermedad progresiva o con progresión rápida de la enfermedad. No se recomienda la inmunoterapia con sipuleucel-T en enfermedad sintomática que requiera uso de opioides, conforme a la indicación de la FDA para esta terapia.

**29. Los clínicos deberían ofrecer radio-223 a los pacientes con síntomas asociados con metástasis óseas de mCRPC y sin enfermedad visceral conocida ni linfadenopatía >3cm. (Recomendación fuerte; nivel de evidencia: Grado B)**

El radio-223 es un radiofármaco emisor de radiación  $\alpha$  capaz de inducir rupturas de doble cadena del ADN de las células cancerosas, minimizando a la vez la exposición de la médula ósea circundante. El uso de radio-223 para el tratamiento de las metástasis óseas se basa en la similitud química con el calcio y la capacidad de la radiación  $\alpha$  y de los productos de decaimiento de corta duración de matar las células cancerosas. El rango corto de la radiación  $\alpha$  reduce el daño al tejido sano circundante, creando un efecto más localizado en comparación con otros radioisótopos como el estroncio-89. Este es un tratamiento apropiado para los pacientes con dolor óseo sintomático y metástasis no viscerales.

Un ensayo de fase III<sup>25</sup> con radio-223 en hombres sintomáticos con mCRPC progresivo con o sin exposición previa a docetaxel y sin evidencia de metástasis viscerales informó una mediana de supervivencia mejor, de 14,9 meses versus 11,3 meses (HR=0,70; IC 95% 0,58 a 0,83; P<0,001) a favor de radio-223 sobre el placebo. El tiempo hasta el primer ERE mejoró de 9,8 meses con placebo a 15,6 meses con radio-223 (HR=0,66; IC 95% 0,52 a 0,83; P<0,001). Se informaron mejorías significativas en los parámetros de calidad de vida en los pacientes tratados con radio-223. De los 921 pacientes de este estudio, quienes recibieron el tratamiento recibieron 6 inyecciones intravenosas con una dosis de 50 kBq por kilogramo de peso corporal cada cuatro semanas. Las tasas de neutropenia y trombocitopenia grado 3 o 4 fueron bajas, de 2,2% y 6,3%, respectivamente.<sup>25</sup>

Puesto que el radio-223 va dirigido al hueso únicamente y no se asocia con descenso del antígeno en la mayoría de los pacientes, es esencial que el clínico valore cuidadosamente al paciente mensualmente. La progresión en los sitios distintos al hueso no es infrecuente durante este período de seis meses de tratamiento. Dado que el antígeno no tiene utilidad en esta situación, el Panel recomienda pensar en obtener imágenes tomográficas de abdomen/pelvis y radiografía de tórax, incluso en ausencia de síntomas, antes de iniciar el 4to ciclo (de los seis ciclos mensuales planeados) a fin de buscar progresión oculta de la enfermedad. Los clínicos también deberían evitar el uso concurrente de acetato de abiraterona más prednisona en combinación con radio-223 dada la asociación con un mayor riesgo de eventos relacionados con el esqueleto.

lxv

**30. Al escoger la secuencia de agentes, los clínicos deberían considerar el tratamiento previo y pensar en recomendar terapia con otro mecanismo de acción. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado B)**

La secuencia óptima de los agentes para mCRPC todavía no se ha investigado lo suficiente. Puesto que la mayoría de los agentes aprobados para mCRPC se estudiaron de manera contemporánea, los brazos de control por lo general fueron agentes inactivos como la prednisona o la mitoxantrona. Además, el único

agente aprobado con un beneficio demostrado de supervivencia fue el docetaxel, de manera que los estudios de acetato de abiraterona y enzalutamida se hicieron después o antes de la exposición de los pacientes al docetaxel (p. ej., COU-AA-301 y COU-AA-302, AFFIRM y PREVAIL, respectivamente).<sup>21,22,116-118</sup> Una conclusión de estos ensayos fue que es claro que al menos las terapias de nueva generación dirigidas al RA como el acetato de abiraterona y la enzalutamida tienen actividad antes y después de la quimioterapia con docetaxel.

El ensayo más grande que evaluó la secuencia de dos terapias de ART se realizó en Canadá. Fue un estudio de fase II que evaluó la secuencia de acetato de abiraterona más prednisona seguido de enzalutamida (grupo A) versus la secuencia opuesta (grupo B).<sup>lxvii</sup> En ese ensayo se asignó a 202 pacientes de manera aleatoria al grupo A (n=101) o al grupo B (n=101). El tiempo hasta la segunda progresión bioquímica fue más prolongado en el grupo A que en el grupo B (mediana de 19,3 meses versus 15,2 meses; HR=0,66; IC 95% 0,45 a 0,97; p=0,036). Las respuestas bioquímicas a la terapia de segunda línea se observaron en 36% de los pacientes para enzalutamida y 4% para acetato de abiraterona (p<0,0001). Este estudio sugiere que el acetato de abiraterona más prednisona seguido de enzalutamida sería la secuencia de preferencia en mCRPC si se usan ambos agentes.

El AR-V7 se ha investigado como biomarcador del posible beneficio de la secuencia de las terapias ART. En el ensayo Prophecy<sup>lxviii</sup> se incorporaron 118 hombres con mCRPC que estaban iniciando tratamiento con acetato de abiraterona o enzalutamida. La detección del AR-V7 se asoció de manera independiente con una SLP (HR 1,9 [95% CI, 1,1 a 3,3; P = 0,032] y 2,4 [95% CI, 1,1 a 5,1; P = 0,020], respectivamente) y una SG más corta (HR 4,2 [95% CI, 2,1 a 8,5] y 3,5 [95% CI, 1,6 a 8,1], respectivamente) tras ajustar para el número de células tumorales circulantes (CTC) y los factores de pronóstico clínico. Los hombres con mCRPC positivo para AR-V7 tuvieron menos respuestas bioquímicas confirmadas (0% a 11%) o respuestas de los tejidos blandos (0% a 6%).

**31. Para los pacientes con mCRPC que han recibido quimioterapia previa con docetaxel con o sin tratamiento previo con acetato de abiraterona más prednisona o enzalutamida para el manejo del CRPC, los clínicos pueden ofrecer cabazitaxel. (Recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado B)**

La FDA ha aprobado tres esquemas de quimioterapia citotóxica para el tratamiento de mCRPC: mitoxantrona, docetaxel, y cabazitaxel. La mitoxantrona no se asoció con beneficio de supervivencia<sup>19</sup> y en general no se recomienda para la mayoría de los pacientes con mCRPC. El docetaxel es una opción efectiva tanto en mCRPC como en mHSPC y se debe considerar como quimioterapia habitual de primera línea en la situación de mCRPC.<sup>19,20</sup> El cabazitaxel se aprobó como quimioterapia de segunda línea en 2010 con base en los resultados del ensayo TROPIC<sup>24</sup> en el cual se aleatorizaron 755 hombres con mCRPC previamente tratados con docetaxel y demostró una mediana de supervivencia de 15,1 meses (IC 95% 14,1 a 16,3) en el grupo de cabazitaxel y de 12,7 meses (11,6 a 13,7) en el grupo de mitoxantrona. La razón de riesgo de muerte de los hombres tratados con cabazitaxel en comparación con los que recibieron mitoxantrona fue 0,70 (IC 95% 0,59 a 0,83, p<0,0001). Hubo un beneficio claro en términos de SG a favor de cabazitaxel después de quimioterapia con docetaxel.

El acetato de abiraterona y la enzalutamida no estaban disponibles cuando se realizó el ensayo TROPIC, de manera que se desconoce si ese hecho pudo haber influido en los desenlaces positivos observados en el TROPIC. Tampoco está claro si el cabazitaxel administrado directamente después del docetaxel se preferiría por encima de utilizar la terapia ART enseñada, especialmente si el paciente nunca ha recibido ART de nueva generación como acetato de abiraterona o enzalutamida.

**32. En los pacientes con mCRPC que han recibido quimioterapia previa con docetaxel y acetato de abiraterona más prednisona o enzalutamida, los clínicos deberían recomendar cabazitaxel en lugar de otra terapia dirigida a la vía de los andrógenos. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)**

Se desconoce la terapia óptima de tercera línea para el mCRPC. La mayoría de los pacientes recibirán una terapia dirigida (ART) con acetato de abiraterona más prednisona o enzalutamida y quimioterapia con

docetaxel. El ensayo CARD<sup>lxxviii</sup> exploró la eficacia y la seguridad de cabazitaxel versus la terapia ART alternativa en pacientes con mCRPC que presentaron progresión después de las primeras dos terapias. El criterio de valoración primario fue la SLP basada en las imágenes. Entre los criterios de valoración secundarios estuvieron la sobrevida, la respuesta y la seguridad. Se aleatorizó un total de 255 pacientes y se informó progresión o muerte en el 73.6% en el grupo de cabazitaxel comparado con 80.2% en el grupo que recibió un segundo ART (HR= 0,54; IC 95% 0,40 a 0,73; P<0,001). La mediana de SG fue de 13,6 meses con cabazitaxel y 11,0 meses con el inhibidor dirigido a la señalización androgénica (HR para muerte = 0,64; IC 95% 0,46 a 0,89; P = 0,008). La mediana de SLP fue de 4,4 meses con cabazitaxel y 2,7 meses con un inhibidor dirigido a la señalización androgénica (HR para progresión o muerte = 0,52; IC 95% 0,40 a 0,68; P<0,001). Hubo respuesta bioquímica en 35,7% y 13,5% de los pacientes, respectivamente (P<0,001), y se observó respuesta tumoral en 36,5% y 11,5% (P = 0,004). En el 56,3% de los pacientes que recibieron cabazitaxel y en el 52,4% de quienes recibieron inhibidor de la señalización androgénica se observaron eventos adversos de grado 3 o más.

Es importante señalar que el estudio CARD incorporó un grupo enriquecido de pacientes con mCRPC avanzado, en el cual más de dos tercios de los pacientes tenía dolor relacionado con la enfermedad. Podrá haber situaciones clínicas, como en el caso de respuesta de largo plazo al agente inicial (acetato de abiraterona/enzalutamida) o de pacientes asintomáticos con progresión de la enfermedad, en los cuales será razonable un ensayo terapéutico con otro agente alternativo.

Con cabazitaxel mejoraron significativamente varios desenlaces clínicos en comparación con ART adicional (acetato de abiraterona o enzalutamida), en pacientes con mCRPC tratados previamente con docetaxel y el agente alternativo dirigido a la señalización androgénica (acetato de abiraterona o enzalutamida). La magnitud de este beneficio, mejoría de varios desenlaces secundarios y evidencia adicional que demuestra que la secuencia de terapias ART tiene eficacia limitada, sugiere que la quimioterapia con cabazitaxel sigue siendo una opción importante de tercera línea para los pacientes con mCRPC.

**33. Los clínicos deberían ofrecer un inhibidor de la PARP a los pacientes con mCRPC y mutaciones de genes de reparación de recombinación homóloga somática o de línea germinal después de tratamiento previo con enzalutamida o acetato de abiraterona, y/o una quimioterapia basada en taxanos. La quimioterapia basada en platino se puede ofrecer como alternativa para los pacientes que no pueden usar o conseguir un inhibidor de PARP. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado C)**

Los inhibidores de la PARP apalancan los defectos de la reparación del ADN para proporcionar una ventaja de sobrevida a los pacientes con mCRPC que tienen mutaciones de las enzimas de reparación del ADN esenciales para la reparación de recombinación homóloga. Los defectos de reparación del ADN se presentan hasta en el 30% de los hombres con mCRPC, y esas células pasan a depender de la reparación del ADN regulado por la PARP.<sup>lxxix</sup> Por tanto, la inhibición de la PARP en estos tumores se traduce en muerte celular.<sup>lxxx</sup>

En el ensayo PROfound, un estudio aleatorizado, abierto de fase 3, de Bono y cols. asignaron aleatoriamente, en una relación de 2:1, a 387 pacientes con progresión estando con enzalutamida o acetato de abiraterona, a recibir olaparib (300 mg dos veces al día) o enzalutamida o acetato de abiraterona, dependiendo de la preferencia del médico (control).<sup>lxxxi</sup> El 19% de los pacientes aleatorizados a terapia antiandrogénica había recibido tanto enzalutamida como acetato de abiraterona; el ensayo no informó sobre la proporción de pacientes, entre el 81% restante, que recibieron otro antiandrogénico como alternativa ni tampoco informó resultados en este subgrupo. Todos los pacientes tenían una alteración que calificaba en los genes previamente especificados, con un papel directo o indirecto en la reparación por recombinación homóloga. La cohorte A tenía por lo menos una alteración en BRCA1, BRCA2, o ATM; y la cohorte B tenía alteraciones en cualquiera de otros 12 genes previamente especificados (BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, o RAD54L). El criterio de valoración primario fue la SLP basada en imágenes en la cohorte A. La mediana de SLP fue de 7,4 meses en el grupo de olaparib versus 3,6 meses en el grupo de control (HR para progresión o muerte= 0,34; IC 95% 0,25 a 0,47; P<0,001). La mediana de sobrevida global en la cohorte A fue de 18,5 meses con olaparib en comparación con 15,1 meses en el grupo de control.

Los investigadores señalaron que la anemia y las náuseas fueron los principales efectos tóxicos observados en los pacientes que recibieron olaparib.

Además del olaparib, también el rucaparib está aprobado por la FDA para los pacientes con mCRPC asociado con mutación deletérea del BRCA (de línea germinal o somática) que han sido tratados con terapia dirigida al receptor androgénico y una quimioterapia basada en taxanos. Esta aprobación se basa en los resultados del estudio TRITON2, los cuales, al momento de la publicación de estas guías, están disponibles solamente en forma de resumen. Otros inhibidores de la PARP (p. ej., niraparib, veliparib, talozaparib) se encuentran en investigación actualmente.

La quimioterapia basada en platino también tiene un mecanismo de acción que se correlaciona con defectos de la reparación de recombinación homóloga del ADN. Los datos preliminares han demostrado que, semejante a la inhibición de la PARP, el carboplatino puede mejorar los desenlaces en hombres con defectos similares del ADN.<sup>lxxxii</sup> Sin embargo, hasta la fecha no hay datos aleatorizados que respalden su uso. En un análisis retrospectivo de una cohorte de hombres con mCRPC en una sola institución se observaron variantes patogénicas de línea germinal de BRCA2 en 8 de 141 participantes. Seis de los 8 (75%) presentaron descenso del PSA >50% en las primeras 12 semanas en comparación con 23 de 133 (17%) no portadores (diferencia absoluta 58%; IC 95% 27% a 88%; P<0.001).<sup>127</sup>

**34. En los pacientes con deficiencia de reparación de error de apareamiento o inestabilidad microsatélite afectados por mCRPC, los clínicos deberían ofrecer pembrolizumab. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado C)**

A diferencia de otras neoplasias urológicas mayores como el cáncer de célula renal y el cáncer urotelial en los cuales los agentes inmunoterapéuticos de nueva generación (inhibidores del punto de control y anti-CTLA-4) han demostrado actividad importante, es poca la evidencia sobre la utilidad de dichos agentes en mCRPC.

El sistema MMR es un mecanismo de reparación de cadena única que reconoce y revierte los errores de apareamientos de las bases y las inserciones/deleciones del ADN. Los resultados afectados del MMR en términos de inestabilidad microsatélite y un fenotipo hipermutador se han asociado con resistencia a la quimioterapia pero sensibilidad a la inmunoterapia.<sup>lxxxiii</sup>

En una serie de casos de 1.033 pacientes con cáncer de próstata avanzado, el 3.1% tenían cáncer de próstata con alta inestabilidad microsatélite (MSI-H)/deficiente en mecanismo de reparación (dMMR), y más de la mitad de quienes recibieron terapia anti PD-1 y respondieron al tratamiento presentaron un descenso del antígeno >50%.<sup>lxxxiv</sup>

Hasta hace poco, el estado MSI era un ensayo en tejido y aún hoy se realiza de manera óptima con tejido almacenado o fresco. La evidencia reciente sugiere que los métodos de secuenciación del ADN en células libres puede permitir la determinación del estado MSI con biopsia líquida.

En mayo de 2017, la FDA aprobó el pembrolizumab para pacientes con cualquier histología metastásica, MSI-H o dMMR que hayan tenido progresión después de tratamiento previo y para quienes no haya otras opciones de tratamiento satisfactorias.<sup>lxxxv</sup>

## **SALUD ÓSEA**

Son varios los factores que convergen para llevar al paciente promedio con cáncer de próstata metastásico a tener un mayor riesgo de complicaciones óseas. Primero, la mediana de edad de inicio de la enfermedad ocurre a finales de la sexta década de la vida, lo cual significa que el paciente promedio con enfermedad metastásica tendrá 70 años (o más), perteneciendo claramente a una población con riesgo de reducción de la densidad mineral ósea fisiológica, relacionada con la edad. En segundo lugar, una intervención terapéutica primaria en pacientes con enfermedad recurrente (v.g., terapia hormonal) se asocia con pérdida progresiva de la densidad mineral ósea, muchas veces hasta el punto de osteopenia medible u osteoporosis manifiesta,

incrementando el riesgo de fracturas, incluso en pacientes con enfermedad no metastásica.<sup>lxxxvi, lxxxvii</sup> Por último, en pacientes con enfermedad avanzada, los huesos son el sitio más común de las metástasis y son muchos los pacientes que en algún punto de su evolución presentan evidencia de la enfermedad en dicho sitio.

**35. Los clínicos deberían discutir el riesgo de osteoporosis asociado con la terapia hormonal y evaluar el riesgo de fracturas por fragilidad en los pacientes con cáncer de próstata avanzado. (Principio clínico)**

Los pacientes con cáncer de próstata avanzado tienen un riesgo elevado de complicaciones óseas debido a la pérdida de densidad mineral ósea relacionada con la edad y con el tratamiento.<sup>131- lxxxviii</sup> El Instrumento de Evaluación de Riesgo de Fracturas (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) es un recurso validado que ayuda a predecir la probabilidad a 10 años de fractura de cadera y la probabilidad a 10 años de una fractura mayor relacionada con osteoporosis (columna, antebrazo, cadera u hombro). Este instrumento se puede utilizar con o sin medición de la densidad mineral ósea.

Se puede considerar la medición de la densidad mineral ósea con absorciometría con rayos X de doble energía (DXA) en pacientes bajo terapia hormonal y otros tratamientos para el cáncer de próstata.<sup>lxxxix, xc</sup> Varios estudios observacionales han evaluado los cambios en la densidad mineral ósea.<sup>xc1- xcii</sup> Muchos de estos estudios revelan que la mayor disminución de la densidad mineral ósea ocurre dentro del primer año de la terapia, aunque se ha observado pérdida ósea con posterioridad al primer año de la terapia. Con base en estos estudios observacionales, sería razonable reevaluar el riesgo relacionado con la osteoporosis (FRAX® y DXA) 1 año después de iniciar el tratamiento sistémico, y a intervalos más largos de allí en adelante.

**36. Los clínicos deberían recomendar tratamiento preventivo para las fracturas y los eventos relacionados con el esqueleto, incluyendo suplementación con calcio y vitamina D, dejar de fumar y ejercicios de apoyo de peso, a los pacientes con cáncer de próstata avanzado que reciben terapia hormonal. (Principio clínico)**

La evidencia para informar las estrategias óptimas para la prevención de pérdida ósea y fracturas por fragilidad es insuficiente en los pacientes con cáncer de próstata avanzado. Sin embargo, es razonable informar a la mayoría de los pacientes acerca de los principios de la salud ósea basados en la fisiología ósea, la opinión de los expertos y las síntesis de la evidencia clínica disponible.<sup>xciii</sup>

La Fundación Nacional de Osteoporosis de los Estados Unidos ofrece recomendaciones fáciles de seguir para el mantenimiento de la salud ósea (<https://www.nof.org/preventing-fractures/prevention/>). Entre las recomendaciones están ejercicios de apoyo de peso, ejercicios de equilibrio, dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol, y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.<sup>141</sup> El requerimiento diario estimado de calcio es de 1.000 mg a 1.200 mg a partir de alimentos y suplementos. El requerimiento diario estimado de vitamina D es 1.000 IU a partir de alimentos, suplementos y exposición a la luz solar.<sup>141</sup>

**37. En los casos de cáncer de próstata avanzado con alto riesgo de fractura debido a pérdida ósea, los clínicos deberían recomendar tratamientos preventivos con bisfosfonatos o denosumab y remitir a los pacientes a profesionales familiarizados con el manejo de la osteoporosis cuando esté indicado. (Principio clínico)**

Entre las estrategias para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis están los bisfosfonatos orales (p. ej., alendronato, pamidronato), los bisfosfonatos endovenosos (p. ej., ácido zoledrónico), y los inhibidores subcutáneos del ligando RANK (p. ej., denosumab). Es importante señalar que la dosis recomendada y los esquemas de tratamiento para el ácido zoledrónico y el denosumab son diferentes para las indicaciones de prevención de fracturas osteoporóticas y la prevención de los ERE. Por ejemplo, el ácido zoledrónico generalmente se administra cada año para la prevención de fracturas relacionadas con osteoporosis, o cada mes o cada tres meses para prevención de ERE asociados con cáncer metastásico. Asimismo, el denosumab

se ha administrado a una dosis de 60 mg cada 6 meses para osteoporosis en comparación con 120 mg cada mes para prevenir ERE.

Un metaanálisis<sup>xciv</sup> incluyó 15 estudios con 2.634 hombres con cáncer de próstata que recibían terapia hormonal (con o sin metástasis óseas) aleatorizados a recibir un bisfosfonato versus placebo. Los hombres que recibieron bisfosfonatos tuvieron un riesgo significativamente menor de osteoporosis (RR= 0,39; IC 95%: 0,28 a 0,55; número necesario a tratar [NNT] para prevenir un paciente adicional con osteoporosis: 2,82). Las fracturas relacionadas con osteoporosis también se redujeron entre los pacientes tratados con bisfosfonatos (RR = 0,80; IC 95%: 0,69 a 0,94; NNT para prevenir una fractura adicional: 167). Entre los bisfosfonatos, la mayor reducción de fracturas se observó con ácido zoledrónico (NNT: 14,9).

Denosumab aumenta la densidad mineral ósea en los pacientes con cáncer de próstata y reduce también el riesgo de fractura. En un ensayo que incluyó 1.468 hombres que recibieron terapia hormonal para cáncer de próstata, <sup>xcv</sup> los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir denosumab (60 mg cada 6 meses) versus placebo. Después de 36 meses, en los pacientes que recibieron denosumab aumentó significativamente la densidad mineral ósea en todos los sitios medidos y disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales a los 36 meses después de la aleatorización (1,5% versus 3,9%; RR= 0,38; IC 95%: 0,19 a 0,78; P=0.006).

En vista de las incertidumbres relativas al manejo de la osteopenia y la osteoporosis en los pacientes con cáncer de próstata a riesgo de fracturas óseas, es preciso pensar en remitir a profesionales familiarizados con el manejo de la osteoporosis en pacientes seleccionados. Estos profesionales pueden ser endocrinólogos, ortopedistas, médicos de atención primaria y otros especialistas en salud ósea. Además, una toxicidad poco común pero seria de los bisfosfonatos o el denosumab es la osteonecrosis mandibular. Puesto que los hombres que requieren exodoncias mientras están recibiendo estos agentes tienen un mayor riesgo de osteonecrosis mandibular, los clínicos deben considerar valoración por odontología antes de iniciar dichos agentes.

### **38. Los clínicos deberían formular un agente de protección ósea (denosumab o ácido zoledrónico) para los pacientes con mCRPC y metástasis óseas a fin de prevenir eventos relacionados con el esqueleto. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado B)**

Se han estudiado agentes dirigidos a los osteoclastos en casos de mCRPC y metástasis óseas. En un estudio de fase III doble ciego, Saad y cols. <sup>xcvi</sup> aleatorizaron a pacientes con mCRPC a recibir 4 mg de ácido zoledrónico o placebo cada 3 semanas durante 15 meses; el criterio de valoración primario fue la proporción de hombres que experimentaron al menos un ERE. Los hombres que recibieron ácido zoledrónico tuvieron tasas significativamente menores de ERE (33% con ácido zoledrónico versus 44% con placebo; P= 0,021) y un tiempo más largo hasta el primer ERE (>410 días con ácido zoledrónico y 321 días con placebo; P= 0.011). La tasa de fracturas patológicas también fue menor en comparación con placebo (13,1% con ácido zoledrónico versus 22,1% para placebo). Fizazi y cols. <sup>xcvii</sup> realizaron un ensayo de no inferioridad en 1.904 hombres con mCRPC y metástasis óseas aleatorizados a recibir denosumab o ácido zoledrónico con el desenlace primario de tiempo hasta ERE. Además de demostrar que el denosumab no fue inferior al ácido zoledrónico (20,7 versus 17,1 meses, p= 0,0002), este ensayo también mostró, en un análisis secundario, que el denosumab fue superior al ácido zoledrónico en cuanto a mejorar el tiempo hasta el primer ERE (p = 0,008). Las tasas de hipocalcemia fueron más altas con denosumab que con ácido zoledrónico; por consiguiente, los clínicos deberían monitorizar los niveles de calcio antes de las infusiones, y verificar la reposición de vitamina D antes de iniciar estos agentes, manteniendo el calcio y la vitamina D.

En cuanto al esquema, el CALGB 70604<sup>xcviii</sup> fue un estudio abierto de fase III que aleatorizó a 1.822 pacientes con cáncer metastásico de mama o de próstata (n=686) o mieloma múltiple, a recibir ácido zoledrónico cada 4 semanas o cada 12 semanas durante 2 años. El ensayo demostró no inferioridad a intervalos de posología de 12 semanas para la prevención de ERE. No se demostraron diferencias para criterios de valoración secundarios tales como los puntajes de dolor o el estado funcional o la toxicidad, incluyendo osteonecrosis mandibular y disfunción renal.



En el ensayo CALGB 90202, un estudio aleatorizado de fase III doble ciego, controlado con placebo,<sup>xcix</sup> se asignaron (1:1) 645 pacientes con mHSPC a recibir ácido zoledrónico (4 mg por vía endovenosa cada cuatro semanas) o placebo. Después de la progresión a CRPC, todos los pacientes cruzaron a recibir ácido zoledrónico en forma abierta. La mediana de tiempo hasta el primer ERE fue de 32,5 meses en el grupo de ácido zoledrónico y 29,8 meses en el grupo de placebo (HR= 0,96; IC 95%: 0,76 a 1,22; P=0,74). La SG fue similar entre los grupos (HR= 0,89; IC 95%: 0,70 a 1,14; P=0,34). El estudio concluyó que el tratamiento con ácido zoledrónico en hombres con HSPC y metástasis óseas no se asoció con un riesgo menor de ERE o muerte.

## **DIRECCIONES FUTURAS**

Es preciso hacer énfasis en áreas clave de la investigación a futuro a fin de mejorar la atención clínica y abrir un camino hacia mejores desenlaces para los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

### **Integración de la atención**

Ahora hay más claridad que nunca sobre la importancia fundamental de utilizar múltiples modalidades e integrar la atención a fin de mejorar el cuidado de los pacientes con cáncer de próstata. Las clínicas multidisciplinarias y los enfoques resultantes basados en múltiples modalidades pueden optimizar la selección del tratamiento, maximizar los resultados y minimizar el sobretratamiento y los efectos secundarios.<sup>c</sup> Muchos ensayos clínicos están evaluando los conceptos de integrar la terapia sistémica con la radiación y/o la cirugía, como serían optimizar el tratamiento de los hombres con tumores primarios localmente avanzados, evaluar el beneficio de la terapia local en hombres con enfermedad metastásica, o determinar el impacto de la terapia dirigida a las metástasis en el escenario de enfermedad oligometastásica. Es probable que los resultados de estos estudios tengan un impacto sustancial sobre los enfoques habituales utilizados en pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad avanzada.

Actualmente, la resección quirúrgica del tumor primario en el escenario del cáncer de próstata metastásico se considera experimental. Hay varios estudios retrospectivos de un solo brazo que demuestran la seguridad y la factibilidad, y muchos estudios de varios registros poblacionales muestran una mejor supervivencia asociada con el control local en los pacientes con cáncer de próstata metastásico.<sup>ci-cii</sup> Sin embargo, no todos los estudios han demostrado un beneficio de supervivencia, y todos estos informes deben considerarse como generadores de hipótesis puesto que tienen sesgos conocidos que dificultan la aplicación de los datos en la práctica clínica. Ya se han terminado varios ensayos de fase I/II, de un solo brazo, y cuatro ensayos clínicos de fase II aleatorizados, pero no se han publicado.<sup>ciii,civ</sup> Mientras los datos maduran, hay un ECA de fase III—SWOG 1802—que evalúa la terapia sistémica habitual con o sin control local del primario en hombres con cáncer de próstata metastásico “de novo” sensible a las hormonas. También hay planes para un brazo de tratamiento quirúrgico en el estudio STAMPEDE (NCT03678025). El control local en el SWOG 1802 puede ser cirugía, radiación o ambas, dependiendo del criterio del médico y la preferencia del paciente. Este estudio busca determinar si el tratamiento local del primario en el escenario de cáncer de próstata metastásico confiere un beneficio, siendo la SG el criterio de valoración primario. A falta de datos prospectivos que demuestren que la cirugía se traduce en beneficio oncológico en los hombres con cáncer de próstata metastásico, su uso se debería restringir a los ensayos clínicos.

### **Imágenes de PET avanzadas**

Las imágenes de PET avanzadas y la teranóstica podrían revolucionar el manejo y la determinación del estadio en el cáncer de próstata. Actualmente, la <sup>11</sup>C-colina y la <sup>18</sup>F-fluciclovina son los únicos agentes aprobados por la FDA para usarse en imágenes de PET con el fin de determinar el estadio en los pacientes con recurrencia bioquímica o elevación del antígeno después de la terapia inicial, pero su papel en el manejo del cáncer de

próstata avanzado no está totalmente claro. Estas modalidades imagenológicas identifican los sitios de recurrencia del cáncer de próstata con una especificidad y sensibilidad superiores cuando se comparan con las imágenes convencionales.<sup>cv-cvi</sup> Estos hallazgos ya comienzan a tener un impacto sobre el plan de tratamiento al modificar la toma de decisiones de los médicos, pero aún no demuestran un beneficio claro relacionado específicamente con los desenlaces de los pacientes.<sup>cvi</sup> El uso de estos agentes imagenológicos, junto con los nuevos agentes dirigidos al antígeno de membrana (PSMA) que ya se perfilan en el horizonte, permitirán la identificación de sitios de metástasis no identificables con las imágenes convencionales. Como resultado, será importante mantenerse al tanto de la migración de los estadios que ocurrirá con las imágenes de PET avanzadas.

Considerando la capacidad de identificar sitios de metástasis más tempranamente de lo que era posible anteriormente, hay un renovado interés por el concepto de terapia dirigida a las metástasis con radiación, cirugía o tecnologías ablativas. Se han diseñado y ejecutado ensayos de fase II para determinar si hay un impacto sobre la biología de la enfermedad. Estudios como el ensayo STOMP han comparado hombres con enfermedad de reciente diagnóstico detectada en PET con <sup>11</sup>C-Colina, aleatorizados a observación versus MDT. Este estudio fue negativo para su criterio de valoración primario, pero demostró prolongación del tiempo hasta la iniciación de la terapia sistémica.<sup>55</sup> Están en marcha otros ensayos para evaluar este concepto y también su utilización concomitante con terapia sistémica. Hasta la fecha son pocos los datos aleatorizados prospectivos que han evaluado el PET como estudio de estadificación para cáncer de próstata sin tratar, mHSPC o CRPC.<sup>cvi</sup> Si bien se están terminando estudios para generar datos de registro ante la FDA con base en seguridad y desempeño, los que finalmente determinarán el papel de estos agentes de PET serán estudios que demuestren mejoría en los desenlaces de los pacientes como resultado directo de intensificación más temprana de las terapias sistémicas, MDT, o predicción de las respuestas a terapias específicas. Hasta tanto se terminen esos estudios, el uso de las imágenes de PET con otro propósito adicional al de identificar la enfermedad visible en pacientes con recurrencias bioquímicas se considera experimental.

La terapéutica basada en el PSMA es otra posibilidad derivada de la capacidad de dirigir el tratamiento al PSMA expresado en la superficie de las células cancerosas. Lo que se busca es aprovechar la capacidad de los anticuerpos o moléculas pequeñas unidas a radioligandos como el lutecio <sup>177</sup>, para atacar las células cancerosas de manera sistémica.<sup>cix</sup> La investigación se está realizando actualmente en las etapas avanzadas de CRPC, pero es probable que continúe con ensayos clínicos de mHSPC, recurrencia bioquímica y posiblemente terapia neoadyuvante para enfermedad localizada de alto riesgo. La durabilidad de estos tratamientos se está evaluando en muchos estudios clínicos prospectivos. Este es otro campo en el cual la atención multidisciplinaria integrada será importante y requerirá del conocimiento experto de muchas especialidades (p. ej., oncología médica, medicina nuclear, radiología oncológica).

### **Biomarcadores y otras terapias sistémicas**

Considerando el aumento impresionante de las terapias disponibles para el cáncer de próstata avanzado durante los últimos 10 años, es urgente identificar biomarcadores predictivos que sirvan para orientar la selección del tratamiento. Se están investigando varios métodos moleculares prometedores, pero hasta la fecha no existe un ensayo que haya demostrado ser útil para mejorar los desenlaces oncológicos.

En el momento, los marcadores más prometedores son los niveles de expresión de AR-V7 y la identificación de alteraciones somáticas o de línea germinal en genes de DDR como BRCA1, BRCA2, y ATM. El posible valor de evaluar estos marcadores se origina en la posibilidad de que pueden servir como biomarcadores predictivos en lugar de pronósticos únicamente. Es decir, hay evidencia considerable de que esas pruebas podrían predecir respuestas diferentes a terapias sistémicas específicas, con la implicación de que los cambios en la selección del tratamiento con base en las pruebas podrían mejorar los desenlaces a largo plazo. Para AR-V7, el estudio seminal inicial realizado por Antonarakis y sus colegas mostró que una expresión elevada de AR-V7

en las CTC se asoció con una progresión rápida de la enfermedad en hombres con mCRPC que iniciaban enzalutamida o acetato de abiraterona.<sup>cx</sup> Otros estudios han confirmado estos hallazgos utilizando plataformas diferentes para medir la expresión de AR-V7 en la circulación y han demostrado que los pacientes con expresión elevada de AR-V7 pueden de todas maneras responder bien a la quimioterapia.<sup>cx-i-cxii</sup> En este momento están disponibles dos pruebas desarrolladas por laboratorios certificados por CLIA, las cuales se validaron de manera prospectiva en el ensayo PROPHECY con una población de mCRPC, demostrando también algunas discrepancias entre estos dos ensayos de laboratorio.<sup>cxiii</sup> Es importante señalar que la gran mayoría de los pacientes fueron negativos para AR-V7 con los dos ensayos.

La posible importancia de las pruebas tumorales somáticas y de línea germinal, a las cuales se hace referencia en los enunciados 13 y 26 de las guías, se relaciona en gran medida con la promesa de predecir la respuesta a los inhibidores de la PARP tales como olaparib, rucaparib, niraparib, veliparib, y talozaparib. Puesto que los inhibidores de la PARP van dirigidos a la maquinaria de replicación del ADN, los tumores con deficiencias en la reparación por recombinación homóloga (p. ej., debido a mutaciones de BRCA1, BRCA2) son especialmente sensibles a la inhibición de la PARP, un fenómeno denominado letalidad sintética. En el ensayo TOPARP-A, la probabilidad de respuesta en el escenario de una alteración del DDR fue más alta en pacientes con mCRPC tratados intensamente con olaparib.<sup>39</sup> La tasa de respuesta fue del 88% en pacientes con el biomarcador positivo y del 6% en pacientes con el biomarcador negativo. Desde el punto de vista del biomarcador, es importante señalar que en ADN circulante libre puede ser otro método para identificar estas alteraciones de DDR en el futuro, pudiéndose identificar mutaciones de inversión después de la progresión de la enfermedad.<sup>cxiv</sup> En el estudio TOPARP-B, el cual evaluó a 92 pacientes con aberraciones de DDR tratados con olaparib, 44 pacientes (48%) demostraron respuesta confirmada mediante criterios imagenológicos, del antígeno o de CTC.<sup>cxv</sup> Todavía están pendientes los resultados de muchos ECA prospectivos que están evaluando los inhibidores de la PARP en pacientes con mCRPC y alteraciones de DDR.

Además de los inhibidores de la PARP también ha surgido la inmunoterapia como una modalidad terapéutica clave en un gran número de tumores sólidos. Aparte del sipuleucil-T, estos tratamientos han demostrado ser menos eficaces, en general, en el cáncer de próstata avanzado en comparación con otras malignidades, en parte debido a la carga de mutación relativamente baja del tumor en la mayoría de los cánceres de próstata.<sup>cxvi</sup> Sin embargo, tal como se describe en el enunciado 34 de la guía, es probable que haya un subgrupo de pacientes con cáncer de próstata singularmente sensibles a la inmunoterapia, en particular aquellos pacientes con tumores que tienen una carga mutacional elevada (MSI-high).<sup>cxvii</sup> Hay ensayos en marcha que siguen evaluando si los inhibidores de los puntos de control del sistema inmunitario, las terapias basadas en vacunas o los virus oncolíticos pudieran tener una mayor utilidad en los hombres con cáncer de próstata avanzado.

### **Necesidades insatisfechas**

Si bien se han logrado avances impresionantes en épocas recientes, todavía hay muchas necesidades insatisfechas en el manejo del cáncer de próstata. No se ha logrado todavía una atención personalizada con marcadores predictivos para escoger el tratamiento con base en la biología del tumor y del paciente. Se han hecho intentos por identificar marcadores de pronóstico y marcadores moleculares con base en la inmunohistoquímica y el uso de rúbricas genómicas, pero todavía no han producido resultados predictivos. Un ejemplo reciente de la capacidad de pronóstico es el hallazgo de que los pacientes con defectos combinados en los genes supresores de tumores (P53, Rb, PTEN) demostraron mejores respuestas al cabazitaxel más carboplatino versus cabazitaxel solo en CRPC.<sup>cxviii</sup> Se han planeado otros ensayos prospectivos de fase III encaminados a evaluar la capacidad predictiva de este defecto combinado a fin de ayudar con la selección del tratamiento. A medida que avanzamos en nuestro campo debemos centrar nuestra atención en la composición biológica de los tumores y la forma de aprovecharla mejor para identificar las opciones de tratamiento para los pacientes.

## Abreviaturas

IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
BOD	Junta Directiva de la AUA
RA	Receptor androgénico
ART	Terapia dirigida al receptor androgénico
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
ASTRO	Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica
AUA	Asociación Americana de Urología
AUAER	American Urological Association Education and Research, Inc.
AUROC	Área bajo la curva de característica operativa del receptor
CaPSURE	Trabajo estratégico de investigación urológica en cáncer de próstata
CRPC	Cáncer de próstata resistente a la castración
TAC	Tomografía computada
CTC	Células tumorales circulantes
DDR	Reparación del daño del ADN
dMMR	Deficiencia de reparación de error de apareamiento
DXA	Absorciometría de rayos x de doble energía
EBRT	Radioterapia de haz externo
ECOG	Grupo del Este de Cooperación en Oncología
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
HR	Razón de riesgos
HSPC	Cáncer de próstata sensible a las hormonas
ICECaP	Criterios de valoración clínicos intermedios en cáncer de próstata
ISUP	Sociedad Internacional de Patólogos Urológicos
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
mCRPC	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
MDT	Terapia dirigida a las metástasis
MFS	Sobrevida libre de metástasis
mHSPC	Cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas
MMR	Reparación de error de apareamiento
RM	Imagen de resonancia magnética
MSI-H	Alto para inestabilidad microsatelital
nmCRPC	Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración
NNT	Número necesario a tratar
SG	Sobrevida global
PARP	Poly (ADP-ribosa) polimerasa
SLP	Sobrevida libre de progresión
PET	Tomografía por emisión de positrones
CGP	Comité de Guías de Práctica
PICOTS	Poblaciones, intervenciones, comparadores, desenlaces, momento, y escenarios
PSA	Antígeno prostático específico
PSDTA	Tiempo de duplicación del antígeno
PSMA	Antígeno prostático específico de membrana
QOL	Calidad de vida
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
SOC	Tratamiento de referencia
SQC	Consejo de Ciencia y Calidad
ERE	Evento relacionado con el esqueleto
SUO	Sociedad de Oncología Urológica

## Referencias

---

- <sup>i</sup> Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; **69**:7.
- <sup>ii</sup> Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E et al: Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. part II: recommended approaches and details of specific care options. *J Urol* 2018; **199**:990.
- <sup>iii</sup> Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al: DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**:1697.
- <sup>iv</sup> Marcus L, Lemery SJ, Keegan P et al: FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019; **25**:3753.
- <sup>v</sup> Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; **152**: 1837.
- <sup>vi</sup> Røder MA, Berg KD, Loft MD et al: The CPC Risk Calculator: a new app to predict prostate-specific antigen recurrence during follow-up after radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2018; **4**:360.
- <sup>vii</sup> Pompe RS, Bandini M, Preisser F et al: Contemporary approach to predict early biochemical recurrence after radical prostatectomy: update of the Walz nomogram. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;**21**:386.
- <sup>viii</sup> Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N et al: Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019;**75**:967.
- <sup>ix</sup> Tilki D, Preisser F, Graefen M et al: External validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to predict metastasis and mortality after radical prostatectomy in a European cohort. *Eur Urol* 2019;**75**:896.
- <sup>x</sup> Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA et al: Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; **61**:607.
- <sup>xi</sup> Odewole O, Tade F, Nieh P et al: Recurrent prostate cancer detection with anti-3(18)F-FACBC PET/CT: comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; **4433**: 1773.
- <sup>xii</sup> Nanni C, Zanoni L, Pultrone C et al: 18F-FACBC versus 11C-choline PET/CT in prostate cancer relapse. Results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; **4433**: 1601.
- <sup>xiii</sup> Hope T, Goodman J, Allen I et al: Meta-analysis of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy for the detection of prostate cancer validated by histology. *J Nucl Med* 2019; **6600**: 786.
- <sup>xiv</sup> Fendler W, Calais J, Eiber M et al: Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single arm trial. *JAMA Oncol* 2019 (epub Mar 28).
- <sup>xv</sup> Calais J, Ceci F, Eiber M et al: 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019; **20**:1286.
- <sup>xvi</sup> Decaestecker K, De Meerleer G, Ameye F et al: Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2014;**14**:671.
- <sup>xvii</sup> Radwan N, Phillips R, Ross A et al: A phase II randomized trial of observation versus stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer (ORIOLE). *BMC Cancer* 2017;**17**:453.
- <sup>xviii</sup> Jackson WC, Suresh K, Tumati V et al: Impact of biochemical failure after salvage radiation therapy on prostate cancer-specific mortality: competition between age and time to biochemical failure. *Eur Urol Oncol* 2018; **1**:276.
- <sup>xix</sup> Garcia-Albeniz X, Chan JM, Paciorek A et al: Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. An observational follow-up study. *Eur J Cancer* 2015; **51**:817.

- 
- xx Fu AZ, Tsai HT, Haque R et al: Mortality and androgen deprivation therapy as salvage treatment for biochemical recurrence after primary therapy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2017;**197**:1448.
- xxi Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK et al: Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**:727.
- xxii Duchesne GM, Woo HH, King M et al: Health-related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in patients with asymptomatic, non-curable prostate cancer (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**:1192.
- xxiii Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G et al: Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012; **367**: 895.
- xxiv Tunn UW, Canepa G, Kochanowsky A et al: Testosterone recovery in the off-treatment time in prostate cancer patients undergoing intermittent androgen deprivation therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;**15**:296.
- xxv Parker CC, James ND, Brawley CD et al: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; **392**:2353.
- xxvi Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ et al: The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012; **109**: 32.
- xxvii Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A et al: the impact of positron emission tomography with 18f-fluciclovine on the treatment of biochemical recurrence of prostate cancer: results from the LOCATE trial. *J Urol*. 2019;**201**:322.
- xxviii Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**:1080.
- xxix Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED et al: Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;**2**:41.
- xxx Abdel-Rahman: Prostate: a simplified tool for predicting outcomes among patients with treatment-naive advanced prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; **29**:732.
- xxxi Kadono Y, Nohara T, Ueno S et al: Validation of TNM classification for metastatic prostatic cancer treated using primary androgen deprivation therapy. *World J Urol* 2016;**34**:261.
- xxxii Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA et al: The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008;**179**:156.
- xxxiii Hussain M, Goldman B, Tangen C et al: Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *J Clin Oncol* 2009;**27**:2450.
- xxxiv Hussain M, Tangen CM, Higano C et al: Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; **24**:3984.
- xxxv Harshman LC, Chen YH, Liu G et al: Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel. *J Clin Oncol* 2018;**36**:376.
- xxxvi Scher HI, Morris MJ, Stadler WM et al: Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;**34**:1402.
- xxxvii Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al: Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**:443.

- 
- xxxviii Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research* 1941; **1**: 293.
- xxxix U.S. Food & Drug Administration: FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-relugolix-advanced-prostate-cancer>. Accessed February 8, 2021.
- xl Shore ND, Saad F, Cookson MS et al: Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Eng J Med* 2020; **382**: 2187.
- xli Mostaghel EA: Steroid hormone synthetic pathways in prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2013; **2**: 212.
- lii James ND, de Bono JS, Spears MR et al: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;**377**:338.
- liiii Clegg NJ, Wongvipatt J, Joseph JD et al: ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012; **72**: 1494.
- liiv Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al: Apalutamida for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; **381**: 13.
- liv Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; **324**: 787.
- lvii Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al: Enzalutamida with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; **381**: 121.
- lviii Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al: Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;**368**:1314.
- lxviii Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN 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.
- lxix OH WK, Landrum MB, Lamont, EB et al: does oral antiandrogen use before leuteinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? *Urology* 2010; **75**: 643.
- l Kunath F, Grobe HR, Rucker G et al: Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2015; **116**: 30.
- li Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;**339**:1036.
- lii Denis LJ, Keuppens F, Smith PH et al: Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC data center. *Eur Urol* 1998;**33**:144.
- liiii Kaisary AV: Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex. *Prostate Suppl* 1994;**5**:27.
- liv Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P et al: A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamida) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; **33**:447.
- lv Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al: ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamida or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 2974.
- lvi Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A et al: Patient-reported outcomes following acetato de abiraterona plus prednisona added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;**19**:194.

- 
- lvii Smith MR, Saad F, Coleman R et al: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; **379**:39.
- lviii Bryce AH, Alumkal JJ, Armstrong A et al: Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;**20**:221.
- lix Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al: Enzalutamid and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; epub ahead of print.
- lx Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R et al: Enzalutamida versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 2098.
- lxi Shore ND, Chowdhury S, Villers A et al: Efficacy and safety of enzalutamida versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 153.
- lxii Ryan CJ, Crawford ED, Shore ND et al: The IMAAGEN study: effect of acetato de abiraterona and prednisona on prostate specific antigen and radiographic disease progression in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 2018;**200**:344.
- lxiii Smith MR, Saad F, Oudard S et al: Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 3800.
- lxiv Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A et al: Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2017;**120**:E80.
- lxv Kim KH, Han KS, Kim KH et al: The prognostic effect of prostate-specific antigen half-life at the first follow-up visit in newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urologic Oncol* 2015;**33**:383.
- lxvi Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC et al: A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007; **13**:6396.
- lxvii Pond GR, Sonpavde G, de Wit R et al: The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;**65**:3.
- lxviii Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A et al: Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2015; **68**:325.
- lxix Smaletz O, Scher HI, Small EJ et al: Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;**20**:3972.
- lxx Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A et al: PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 490.
- lxxi Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al: Acetato de abiraterona plus prednisona versus placebo plus prednisona in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;**16**:152.
- lxxii Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;**368**:138.
- lxxiii Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al: Enzalutamida in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;**371**:424.
- lxxiv Berthold DR, Pond GR, Soban F et al: Docetaxel plus prednisona or mitoxantrone plus prednisona for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;**26**:242.
- lxxv Smith M, Parker C, Saad F et al: Addition of radium-223 to acetato de abiraterona and prednisona or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; **20**: 408.



- 
- lxxvi Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S et al: Optimal sequencing of enzalutamida and acetato de abiraterona plus prednisona in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019; **20**:1730.
- lxxvii Armstrong AJ, Halabi S, Luo J et al: Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the PROPHECY study. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 1120.
- lxxviii de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al: Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamida in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**:2506.
- lxxix Grasso CS, Wu Y-M, Robinson DR et al: The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;**487**:239.
- lxxx Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA Jr et al: An update on PARP inhibitors--moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 ;**12**:27.
- lxxxi De Bono J, Mateo J, Fizazi K et al:Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020. Epub ahead of print.
- lxxxii Pomerantz MM, Spisák S, Jia L et al: The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2017;**123**:3532.
- lxxxiii Rodrigues DN, Rescigno P, Liu D et al: Immunogenomic analyses associate immunological alterations with mismatch repair defects in prostate cancer. *J Clin Invest* 2018;**128**:5185.
- lxxxiv Abida W, Cheng ML, Armenia J et al: Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol* 2019;**5**:471.
- lxxxv Marcus L, Lemery SJ, Keegan P et al: FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Ca Res* 2019; **25**: 3753.
- lxxxvi Smith MR, Lee WC, Brandman J et al: Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk; a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7897.
- lxxxvii Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**: 154.
- lxxxviii Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD et al: Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine* 2014;**45**:370.
- lxxxix Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al: Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 1802.
- xc Gralow JR, Biermann JS, Farooki A et al: NCCN task force report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; **11**: S1.
- xci Greenspan SL, Coates P, Sereika SM et al: Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:6410.
- xcii Lee H, McGovern K, Finkelstein JS, Smith MR. Changes in densidad mineral ósea and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma. *Cancer* 2005;**104**:1633.
- xciii Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al: National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;**25**:2359.
- xciv Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA et al: Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;**15**:36.
- xcv Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM: Denosumab for the Treatment of Osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;**11**:461.
- xcvi Saad F, Gleason DM, Murray R et al: Long-term efficacy of ácido zoledrónico for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 879.

- 
- <sup>xcvii</sup> Fizazi K, Carducci M, Smith M et al: Denosumab versus ácido zoledrónico for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;**377**:813.
- <sup>xcviii</sup> Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL et al: Effect of longer-Interval vs standard dosing of ácido zoledrónico on skeletal events in patients with bone metastases. *JAMA* 2017; **317**: 48.
- <sup>xcix</sup> Smith MR, Halabi S, Ryan CJ et al: Randomized controlled trial of early ácido zoledrónico in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014;**32**:1143.
- <sup>c</sup> Tang C, Hoffman KE, Allen PK et al: Contemporary prostate cancer treatment choices in multidisciplinary clinics referenced to national trends. *Cancer* 2020;**126**:506.
- <sup>ci</sup> 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.
- <sup>cii</sup> Gratzke C, Engel J, Stief CG: Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol.* 2014;**66**:602.
- <sup>ciii</sup> Yuh BE, Kwon YS, Shinder BM et al: Results of Phase 1 study on cytoreductive radical prostatectomy in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2019;**7**:102.
- <sup>civ</sup> Metcalfe MJ, Smaldone MC, Lin DW et al: Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: A review. *Urol Oncol* 2017;**35**:125.
- <sup>cv</sup> Chen B, Wei P, Macapinlac HA et al: Comparison of 18F-Fluciclovine PET/CT and 99mTc-MDP bone scan in detection of bone metastasis in prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2019;**40**:940.
- <sup>cvi</sup> Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F et al: [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;**39**:13.
- <sup>cvii</sup> Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A et al: The impact of positron emission tomography with 18F-fluciclovine on the treatment of biochemical recurrence of prostate cancer: results from the LOCATE trial. *J Urol* 2019;**201**:322.
- <sup>cviii</sup> Hofman MS, Murphy DG, Williams SG et al: A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int.* 2018;**122**:783.
- <sup>cix</sup> Hofman MS, Violet J, Hicks RJ et al: [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;**19**:825.
- <sup>cx</sup> Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al: AR-V7 and resistance to enzalutamida and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;**371**:1028.
- <sup>cxii</sup> Antonarakis ES, Lu C, Luber B et al: Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2015;**1**:582.
- <sup>cxiii</sup> Antonarakis ES, Lu C, Luber B et al: Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mRNA detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first- and second-line abiraterone and enzalutamida. *J Clin Oncol* 2017;**35**:2149.
- <sup>cxiiii</sup> Armstrong AJ, Halabi S, Luo J et al: Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the PROPHECY study. *J Clin Oncol.* 2019;**37**:1120.
- <sup>cxv</sup> Goodall J, Mateo J, Yuan W et al: Circulating cell-free DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition. *Cancer Discov.* 2017;**7**:1006.
- <sup>cxvi</sup> Mateo J, Porta N, Bianchini D et al: Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;**21**:162.

- 
- <sup>cxvi</sup> Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al: Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;**500**:415.
- <sup>cxvii</sup> Abida W, Cheng ML, Armenia J et al: Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol* 2019;**5**:471.
- <sup>cxviii</sup> Corn PG, Heath EI, Zurita A et al: Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**:1432.