
ICO-ICS

PRAXI

per al tractament mèdic i radioteràpic del càncer de pròstata

Actualització gener de 2023

Actualització: gener de 2023

Revisió interna: juny de 2021

Revisió externa: octubre de 2021

Revisió per part de la Comissió Farmacoterapèutica: juliol-setembre de 2021

Publicació: desembre de 2022

Edicions anteriors:

1a edició: desembre de 2015

2a edició: maig de 2022

ISBN:

978-84-123506-8-5 ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de pròstata

Creative Commons:



Previsió sobre l'actualització de la Guia

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta Guia, segons els criteris emprats en el moment de l'elaboració, cada 3 anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi rellevant en la pràctica clínica diària.

Professionals a qui va dirigida la Guia

Professionals de l'ICO i de l'ICS, oncòlegs mèdics, oncòlegs radioteràpics, facultatius de pal·liatius, professionals d'infermeria, farmacèutics, tant dels centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i radioteràpic del càncer de pròstata

Justificació i objectius

Actualment s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques. Per aquesta raó, cal assegurar la millor utilització dels recursos disponibles en base a la millor evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència conjuntament amb un esforç continuat de l'avaluació dels resultats.

En aquest cas, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre els diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per tal d'oferir una atenció basada en l'evidència clínica i ajudar a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació dels resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen una eina fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les denominarem ICO-ICSPraxis.

Els principals objectius d'aquesta ICO-ICSPraxi són els següents:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar els resultats de l'ICO-ICSPraxi per al tractament del càncer de pròstata.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els centres d'aquesta xarxa.
- Implementar els resultats de la terapèutica en els pacients amb càncer de pròstata tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta Guia.

Descripció de l'entitat clínica objecte de la GPC

El càncer de pròstata és el segon tumor més freqüent, després del càncer de pulmó i la tercera causa de mort per càncer en els homes a nivell mundial. A la Unió Europea, la taxa d'incidència és de 63,4 casos per 100.000 homes/any, mentre que la taxa de mortalitat és de 11,1 casos per 100.000 homes/any. Al llarg de la vida, un de cada sis homes desenvoluparà càncer de pròstata. La incidència del càncer de pròstata es relaciona amb factors hereditaris, amb la raça i amb l'edat. En el cas de familiars de primer grau afectats de càncer de pròstata, el risc de desenvolupar la malaltia augmenta significativament. Tanmateix, la incidència de càncer de pròstata presenta àmplies variables geogràfiques amb una baixa incidència en la població oriental, mentre que en la població caucàsica i, especialment, en l'afroamericana és molt superior. Quant a l'edat, el diagnòstic és molt poc freqüent en persones de menys de 50 anys, mentre que la majoria dels casos es diagnostiquen entre els 60 i 80 anys.¹

A Catalunya, segons dades de l'any 2017, es van diagnosticar 5.070 casos nous anuals de càncer de pròstata i la taxa d'incidència de càncer de pròstata és de 21,3 casos per cada 100.000 homes/any. Des de l'any 1994, la incidència d'aquest tumor ha augmentat un 3,3%, mentre que la mortalitat disminueix un 3,1% anual.²

La supervivència neta estandarditzada als cinc anys en pacients diagnosticats amb càncer de pròstata en el període 2008-2013 a Espanya va ser del 90%, similar a la dels països europeus. El manteniment d'una supervivència elevada en el càncer de pròstata és el resultat de la inclusió de nombrosos casos de pronòstic favorable, degut a l'àmplia utilització del test diagnòstic de l'antigen prostàtic específic (PSA).³ Molts d'aquests tumors seran indolents i no arribaran a manifestar-se, per la qual cosa és important evitar el sobretractament d'aquests pacients. Malgrat la millora de les tècniques quirúrgiques i dels tractaments amb les diferents modalitats de radioteràpia (RT), és fonamental adequar l'estratègia terapèutica a cada pacient per tal d'evitar tractaments innecessaris i els esdeveniments adversos (EA) que poden comportar.

Aquest document té com a objectiu definir les estratègies de tractament en les diferents fases de la malaltia, des dels estadis inicials fins a la malaltia avançada, i establir unes recomanacions que serveixin com a consens per als diferents professionals implicats en el tractament del càncer de pròstata a la nostra institució.

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de càncer de pròstata.

Equip de desenvolupament de la Guia

Autors

Manuel Altabas González. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Ana María Álvarez Gracia. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO Badalona.

Maite Antonio Rebollo. Coordinadora de la Unitat d'Oncohematogeriatria. ICO.

Anna Maria Boladeras Inglada. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet.

Marta Bonet Beltrán. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Joan Carles Galcerán. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Mara Cruellas Lapeña. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Claudia Andrea Cruz Sequeiros. Metgessa especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-L'Hospitalet.

Ferran Ferrer González. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet.

Albert Font Pous. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona.

Marta Gilabert Sotoca. Farmacèutica especialista d'àrea Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Jennifer Esteban González. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO- L'Hospitalet.

Cristina Gutiérrez Miguélez. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO- L'Hospitalet.

Josep Jové Teixidó. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Badalona.

Concepción Lázaro García. Laboratori de Diagnòstic Molecular. ICO.

Clara Lezcano Rubio. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona.

Inmaculada López Álvarez. Infermera. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.

Maria López Brunso. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.

Lucía Heras López. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet - CSI Moisés Broggi.
Xavier Maldonado Pijoan. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Eleonor Paola Murata Yonamine. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.
Josep Maria Piulats Rodríguez. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.
Javier Jesús Robles Barba. Especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona.
Àlvar Roselló Serrano. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona.
Núria Sala González. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Girona.
Alexandre Teulé Vega. Oncòleg mèdic. Programa de Càncer Hereditari. ICO-L'Hospitalet.
Carolina Valdivia Vadell. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Coordinació

Consuelo Jordán de Luna. Coordinadora projecte ICO-ICSPraxi. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO.
Cristina Ibáñez Collado. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO.
Albert Font Pous. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona.
Anna María Boladeras Inglada. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet.
Xavier Maldonado Pijoan. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Support editorial

Marta Fontanet Bassas

Col·laboradors:

Grup de Diagnòstic per la imatge:

Membres: Josep García Bennet, radiòleg. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Mabel Gil García, radiòloga. Servei de Radiologia. IDI Lleida. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Juan José Martín Marcuartu, especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. Antoni Mestre Fusco, especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Javier Robles, especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Sarai Roche Vallés, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Marc Simó Perdigó, especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. Kai Vilanova Busquets, radiòleg. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona.

Grup d'atenció farmacèutica de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica.

Membres:

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Sílvia Armengol, Núria Bosacoma. **Hospital de Figueras:** Virginia Gol, Ferran Bosacoma. **Corporació Blanes-Calella:** Julia García, P Pena, Eva Martínez. **IAS:** Dolors Malla, Rosa Sacrest. **ICO-Girona:** Jordi Rubió, David Gallardo, Maria López, Nuri Quer. **Hospital Olot:** Irina Aguilar, Pilar Alemany. **Hospital Campdevàrol:** Gemma Basagaña, Leonor Munell. **Hospital Municipal de Badalona:** Nieves Muro, Begoña Pascua. **Hospital Esperit Sant:** E. Fernández, Miriam Maroto. **Hospital de Mataró:** Teresa Gurrera, M. Plensa, Pilar Lianes. **ICO-Badalona:** Marta Munné, Juan Manuel Sancho, Elisabeth Mompradé. **Hospital Garraf i Hospital Vilafranca:** M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Glòria Alba. **Hospital de Igualada:** Sílvia Mendiola, Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa, Berta Gracia. **ICO DiR:** Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa, Elena Cabezudo. **Hospital Martorell:** Mónica Estelrich, Eva Sanchez, Marta Martí. **Hospital Joan XXIII:** Maria Vuelta, Laura Canadell, Josep Sarrà. **Hospital Tortosa:** Esther Julian. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Pla Director d'Oncologia:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Míriam Vidal, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Josep Llop, Monica Palacios. **ICO Corporatiu:** Vicent Valentí, Ana Clopés, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Consuelo Jordán, Olalla Montero, Francesc Soler, Montse Rey.

Revisors externs

Miguel Ángel Climent Duran. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Valencià d'Oncologia.
Begoña Mellado González. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Clínic de Barcelona.
Gemma Sancho Pardo. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Responsables de l'àrea d'evidència científica:

Ana Clopés Estela. Cap de Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.
Ricard Mesía Nin. Cap de Servei d'Oncologia mèdica. Institut Català d'Oncologia.
Josep Tabernero. Cap del Servei d'Oncologia mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció:

Ramón Salazar Soler. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.
Vicent Valentí Moreno. Direcció Assistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interessos

Els autors han realitzat una declaració de conflicte d'interessos.
No hi ha hagut cap mena de finançament extern i les entitats que financen l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta Guia.

Revisió de la literatura: fonts consultades

National Guideline Clearinghouse	Enllaç a National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Enllaç a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enllaç a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enllaç a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enllaç a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enllaç a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enllaç a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enllaç a Cancer Care Ontario
ESMO	Enllaç a l'ESMO
ASCO	Enllaç a l'ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	Enllaç a l'Agency for Health Research and Quality

Bases de dades

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales: una que descriu el nivell d'evidència científica i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons l'ESMO⁴

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència, com a mínim, d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metaanàlisis d'assajos clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assajos clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metaanàlisis d'aquest tipus d'assajos o d'assajos amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos-control.
V	Estudis sense grup control, informes de casos i opinions d'experts.

Graus de recomanació segons l'ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt quant a l'eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat quant a l'eficàcia, però amb un benefici clínic limitat. Generalment recomanat.
C	Evidència insuficient quant a l'eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos i costos). Opcional.
D	Nivell d'evidència moderat per manca d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

Llista d'abreviatures

3DCRT	Radioteràpia conformada tridimensional
ABI	Abiraterona
ABVD	Activitats bàsiques de la vida diària
ADN	Àcid desoxiribonucleic
AIDL	Activitats instrumentals de la vida diària
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>
BT	Braquiteràpia
BT-HDR	Braquiteràpia d'alta taxa de dosi
BT-LDR	Braquiteràpia de baixa taxa de dosi
C20	Cabazitaxel 20 mg/m ²
C25	Cabazitaxek 25 mg/m ²
CEA	Antigen carcinoembrionari
CgA	Cromogranina A
CIR	Cirurgia
CMOH	Càncer de mama i ovari hereditaris
CPHSm	Càncer de pròstata metastàtic hormonosensible
CPRC	Càncer de pròstata resistent a la castració
CPRC M0	Càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic
CPRCm	Càncer de pròstata resistent a la castració metastàtic
D75	Docetaxel 75 mg/m ²
Dif.	Diferència
DOCE	Docetaxel
EA	Esdeveniment advers
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Agència Europea de Medicaments
ENZA	Enzalutamida
EQD2	Dosi equivalent en fraccions de 2Gy
ERE	Esdeveniment relacionat amb l'esquelet
EVA	Escala visual analògica
FACT-G	Qüestionari d'avaluació funcional de la teràpia del càncer general
FACT-P	Qüestionari d'avaluació funcional de la teràpia de càncer de pròstata
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
fr.	Fracció
GDS	<i>MiniGeriatric Depression Scale</i>
GGO	Gammagrafia òssia
GI	Gastrointestinal
GM-CSF	Factor estimulator de colònies de granulòcits macròfags
GnRH	Hormona alliberadora de gonadotropina
GU	Genitourinària
GWAS	Estudi d'associació de genoma complet
Gy	Gray
HIFU	Ultrasò focalitzat d'alta intensitat
HOXB13	Homeobox
HR	<i>Hazard ratio</i>

HT	Hormonoteràpia
IC	Interval de confiança
IGRT	Radioteràpia guiada per la imatge
IMRT	Radioteràpia amb modulació de la intensitat
iPARP	Inhibidors de PARP
IPSS	Puntuació internacional dels símptomes prostàtics
IQR	Rang interquartílic
IR	Insuficiència renal
ITT	Intenció de tractar
IV	Via intravenosa
LDH	Lactat-deshidrogenesa
LHRH	Hormona alliberadora de l'hormona luteïnitzant
M1	Metàstasi
MMR	Reparació de malaparellament
MNA	<i>Mini Nutritional Assessment</i>
MSI	Microsatèl·lits
N+	Metàstasi ganglionar clínica en el moment del diagnòstic
NA	No assolit
NEPC	Carcinoma neuroendocrí de pròstata
NHT	Teràpia hormonal neoadjuvant
NS	No significatiu
NSE	Enolasa neuronal específica
OP	Objectiu primari
OR	Via oral
ORT	Oncologia radioteràpica
OS	Objectiu secundari
PA2024	Fosfatasa àcida prostàtica
PCWG2	<i>Prostate Cancer Working Group</i>
PET	Tomografia d'emissió de positrons
PET-PSMA	Tomografia per emissió de positrons de l'antigen prostàtic específic de membrana
PORT	Radioteràpia postoperatòria
PR	Prostatectomia radical
PSA	Antigen prostàtic específic
PSADT	Temps de duplicació de l'antigen prostàtic específic
PSMA	Antigen prostàtic específic de membrana
QT	Quimioteràpia
RA	Receptor androgènic
Radi-223	Diclorur de radi 223
RANK-L	Lligand del RANK
RC	Resposta completa
Ref.	Referència
RMN	Ressonància magnètica nuclear
RP	Resposta parcial
RT	Radioteràpia
RTE	Radioteràpia externa
RTU	Resecció transuretral

SABR	Radioteràpia corporal estereotàctica ablativa
SBRT	Radioteràpia estereotàctica extracranial
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare</i>
SG	Supervivència global
SLF	Supervivència lliure de fracàs
SLM	Supervivència lliure de malaltia
SLM1	Supervivència lliure de metàstasi
SLP	Supervivència lliure de progressió
SLPR	Supervivència lliure de progressió radiològica
SLR	Supervivència lliure de recidiva
SLRBQ	Supervivència lliure de recidiva bioquímica
SNP	Polimorfismes d'un sol nucleòtid
SOC	Tractament estàndard
SPMSQ	<i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i>
SPPB	<i>Short Physical Performance Battery</i>
TBC	Taxa benefici clínic
TC	Tomografia computada
TDA	Teràpia de deprivació androgènica
TMD	Tractament dirigit a les metàstasis
TRC	Taxa de resposta clínic
TRO	Taxa de resposta objectiva
TRP	Taxa de resposta parcial
URO	Urologia
VES-13	<i>Vulnerable Elderly Survey</i>
VGB	Eines de valoració geriàtrica bàsica
VGI	Valoració geriàtrica integral
VMAT	Arcoteràpia volumètrica d'intensitat modulada
WPRT	Radioteràpia pèlvica

Índex

A. Tractament conservador del càncer de pròstata localitzat amb risc baix, intermedi i alt (T1-T3AN0).....	14
A.1. Radioteràpia externa radical	14
A.1.1. Pacients amb baix risc de recidiva bioquímica	15
A.1.2. Pacients amb risc intermedi de recidiva bioquímica	15
A.1.3. Pacients amb alt risc de recidiva bioquímica	23
A.2. Braquiteràpia	24
A.2.1. Braquiteràpia de baixa taxa de dosi	24
A.2.2. Braquiteràpia d'alta taxa de dosi	25
B. Tractament del càncer de pròstata localment avançat (T3B-T4N0).....	30
C. Tractament amb radioteràpia adjuvant.....	35
D. Tractament del càncer de pròstata amb afectació ganglionar (TXN1M0)	40
D.1. Pacients N+ detectats mitjançant anatomia patològica després de la cirurgia	40
D.2. Pacients N+ diagnosticats mitjançant proves diagnòstiques per la imatge	41
E. Tractament de la recidiva bioquímica	45
E.1. Postprostactectomia	45
E.2. Postradioteràpia (externa o braquiteràpia).....	51
E.2.1. Factors pronòstics en la recidiva	51
E.2.2. Tipus de rescat	52
F. Tractament del pacient oligometastàtic	58
F.1. Baixa càrrega metastàtica en pacients hormonosenibles de debut	58
F.2. Malaltia metastàtica hormonosenible oligorecurrent.....	60
G. Tractament sistèmic de la malaltia metastàtica hormonosenible.....	66
G.1. Tractament hormonal i quimioteràpia.....	66
G.2. Tractament hormonal i abiraterona	67
G.3. Tractament hormonal i apalutamida	69
G.4. Tractament hormonal i enzalutamida	70
H. Tractament del càncer de pròstata resistent a la castració.....	72
H.1. Tractament del càncer de pròstata resistent a la castració sense evidència de metàstasis.....	72
H.2. Tractament de primera línia del CPRC avançat.....	76
H.2.1. Tractaments hormonals de segona línia: tractaments hormonals clàssics	77
H.2.2. Tractaments hormonals de segona generació	77
H.2.3. Tractament de primera línia en pacients amb CPHSm prèviament tractats	85
H.2.4. Factors pronòstics en el CPRC avançat: criteris de selecció del tractament	86
H.3. Tractament de segona línia en pacients amb CPRC avançat	89
H.3.1. Quimioteràpia de segona línia: cabazitaxel i altres citostàtics	89
H.3.2. Tractaments hormonals de nova generació.....	93
H.4. Tractament del càncer de pròstata amb diferenciació neuroendocrina	97
H.5. Estudi de biomarcadors, implicació de variants i noves teràpies en el tractament del CPRC avançat	103
H.5.1. Estudi de biomarcadors i implicació de variants	103
H.5.2. Implicació germinal de variants identificades en anàlisis tumorals	103

H.5.3. Noves teràpies.....	104
I. Teràpies dirigides a l'os	107
I.1. Àcid zoledrònic i denosumab	107
I.2. Radi-223.....	109
J. Càncer de pròstata hereditari	113
J.1. Definició i gens implicats	113
J.2 – Funció de la Unitat de consell genètic.....	113
J.2.1. Indicacions per a la derivació a la Unitat de consell genètic	113
J.2.2. Criteris de derivació a la Unitat de consell genètic i proposta de gens que cal estudiar	113
J.2.3. Panell de gens en el càncer de pròstata	114
K. Pal·liació i control de símptomes.....	115
K.1. Tractament simptomàtic del càncer de pròstata avançat.....	115
K.2. Radioteràpia pal·liativa	116
L. Valoració oncogeriàtrica.....	117
LL. Cures d'infermeria	118
LL.1. Funció assistencial.....	118
LL.2. Funcions de gestió	119
LL.3. Formació, docència i recerca.....	119
Annex 1: puntuació CAPRA-S.....	120
Annex 2: esquemes de fàrmacs	120
Annex 3: proposta de circuit de valoració geriàtrica	123
Annex 4: eines de cribratge oncogeriàtric.....	124
Annex 5: escales més utilitzades en la valoració geriàtrica	126
Annex 6: seguiment	127
Proposta d'indicadors per a l'avaluació i el seguiment dels resultats	130
Bibliografia.....	131

A. Tractament conservador del càncer de pròstata localitzat amb risc baix, intermedi i alt (T1-T3AN0)

El nou sistema de grups pronòstics està basat en les observacions originals del sistema de puntuació de Gleason, i és el resultat de l'evolució gradual en el coneixement de la biologia i dels diferents patrons morfològics del càncer de pròstata. A nivell anatomopatològic, el càncer de pròstata es classifica en 5 grups de graus simplificats:

- Grup de grau 1 = Gleason ≤ 6
- Grup de grau 2 = Gleason $3+4 = 7$
- Grup de grau 3 = Gleason $4+3 = 7$
- Grup de grau 4 = Gleason 8
- Grup de grau 5 = Gleason 9-10

El nou sistema de gradació divideix la puntuació de Gleason 7 i la distribueix entre els graus 2 i 3, depenent de si el patró de Gleason 4 és predominant (3+4) o no ho és (4+3). S'ha demostrat que el patró combinat 4+3 presenta un pronòstic més desfavorable respecte el patró combinat 3+4.⁵

A.1. Radioteràpia externa radical

Durant les últimes dècades, les noves tecnologies han permès augmentar les dosis prostàtiques, l'escalada de la dosi, amb més seguretat, i millorar el control bioquímic en estudis aleatoritzats.⁶⁻¹⁶

La radioteràpia amb modulació de la intensitat (IMRT) i l'arcoteràpia volumètrica d'intensitat modulada (VMAT) són tècniques avançades de radioteràpia externa (RTE) que han estat implementades durant els últims 10 anys i que permeten obtenir distribucions de dosis adaptades a volums complexos amb convexitats i concavitats. L'administració de tractament amb gradients importants de dosis en distàncies relativament curtes permet disminuir les dosis en teixits sans, com ara el recte, l'intestí o la bufeta.

L'administració de forma segura també es duu a terme gràcies als avenços en la verificació dels tractaments en el moment de l'administració, que es coneix com radioteràpia guiada per la imatge (IGRT). La inserció de marcadors fiducials permet augmentar encara més l'exactitud del tractament i disminuir els marges de seguretat.

El benefici que s'obté de la verificació d'imatge amb l'IGRT es troba descrit per algunes sèries. Zelefsky *et al.* comparen una sèrie pròpia retrospectiva de 190 pacients tractats entre els anys 2000 i 2007 amb l'IMRT sense marques fiducials, en comparació amb 186 pacients tractats entre els anys 2008 i 2009 amb marques fiducials amb dosis de 86,4 Gy.¹⁷ Amb una mediana de seguiment de 2,8 anys, s'observa una reducció global de toxicitat genitourinària de grau ≥ 2 amb IGRT vs. sense IGRT ($p = 0,05$). La toxicitat tardana genitourinària de grau ≥ 2 va ser del 10,4% amb IGRT vs. el 20% sense IGRT ($p = 0,02$).

D'altra banda, Sveistrup *et al.* van fer una revisió retrospectiva amb un total de 115 pacients tractats amb RT conformada tridimensional (3DCRT) amb dosis de 76 Gy sense IGRT vs. 388 pacients tractats amb IMRT amb dosis de 78 Gy amb marcadors fiducials. Es va observar que la toxicitat genitourinària de grau ≥ 2 va ser del 41,8% amb 3DCRT vs. el 29,7% amb IMRT amb marcadors fiducials ($p = 0,011$), amb una probabilitat actuarial a 2 anys de desenvolupar toxicitat genitourinària de grau ≥ 2 del 57,3% amb 3DCRT vs. del 5,8% amb IMRT amb marcadors fiducials ($p < 0,001$).¹⁸

Tots aquests avenços han permès augmentar les dosis prostàtiques (escalada de la dosi). Es recomana l'RTE utilitzant la tecnologia disponible en el centre: IGRT i IMRT o bé VMAT.

A.1.1. Pacients amb baix risc de recidiva bioquímica

D'acord amb la classificació d'Amico, els pacients amb baix risc de recidiva bioquímica són aquells que presenten càncer de pròstata $\leq T2bN0M0$ amb el PSA <10 ng/mL i amb una puntuació Gleason <7 .

El tractament amb intenció radical d'aquests pacients inclou la braquiteràpia de baixa taxa de dosi (BT-LDR) (vegeu l'apartat A.2), la cirurgia o l'RTE. En aquest grup de pacients també es pot considerar la vigilància com una possible opció.

No existeixen estudis aleatoritzats que comparin les diferents opcions terapèutiques, per la qual cosa els estudis observacionals són la única font que permet comparar resultats.

Tant les sèries d'RT moderna com la cirurgia ofereixen una supervivència lliure de progressió (SLP) bioquímica similar, tot i que el seguiment amb cirurgia és més llarg. Una anàlisi retrospectiva de 2.991 pacients tractats amb prostatectomia, RTE i braquiteràpia conclou que les taxes d'SLP bioquímica als 5 i 7 anys són similars en les tres branques quan s'utilitza una dosi de radiació de 72 Gy.¹⁹ Les diferències es registren en perfils de toxicitat amb predomini de la disfunció sexual i incontinència urinària en pacients sotmesos a cirurgia i amb problemes intestinals en pacients tractats amb RT.

En pacients tractats amb RT, la supervivència lliure de recidiva (SLR) bioquímica oscil·la entre el 80-90% en la majoria de les sèries.

Tot i que l'escalada de la dosi dels estudis publicats beneficia més als pacients de risc intermedi i d'alt risc, sembla que també podria beneficiar aquest grup de pacients quant al control bioquímic de la malaltia, tot i que no té impacte en la supervivència global (SG).^{6,7,9-14,16}

Així doncs, l'objectiu quan s'opta per aquesta opció terapèutica és intentar administrar dosis de 76-78 Gy a la pròstata a 2 Gy/fracció (fr.) o dosis biològiques equivalents o superiors en règims d'hipofraccionament, amb marges de seguretat i dosis tolerables en els òrgans de risc.

A.1.2. Pacients amb risc intermedi de recidiva bioquímica

D'acord amb la classificació d'Amico, els pacients amb baix risc de recidiva bioquímica són aquells que presenten càncer de pròstata $T2bN0M0$ o bé PSA entre 10-20 ng/mL o bé una puntuació de Gleason 7.

El tractament d'aquest grup de pacients inclou l'RTE amb o sense hormonoteràpia (HT) i l'RTE combinada amb braquiteràpia d'alta dosi (BT-HDR, *low dose-rate*) o braquiteràpia de baixa dosi (BT-LDR, *high dose-rate*) (vegeu l'apartat A.2).

Tal com s'ha comentat, l'escalada de la dosi ha permès un increment de l'SLP bioquímica d'aquest grup, de manera que es recomana fer l'RTE exclusiva amb 50-60 Gy a la pròstata i les vesícules seminals per assolir posteriorment dosis de 78 Gy a la pròstata amb tractament normofraccionat estàndard (2 Gy/fr./dia) o bé dosis equivalents (amb un $\alpha/\beta = 1,5$) amb un tractament hipofraccionat.^{6,7,9-14,16}

En estudis aleatoritzats no sembla observar-se un augment de la toxicitat, i fins i tot en algun pacient s'ha observat un millor control bioquímic, tot i que de moment no s'ha traduït en un augment en l'SG.²⁰⁻²⁵

Tenint en compte aquests resultats, així com els avantatges quant a la disminució total del temps de tractament, s'ha estudiat el paper de l'hipofraccionament en els darrers anys com una opció terapèutica, considerant-se dintre d'aquesta opció el tractament amb hipofraccionament moderat o extrem.

S'entén per hipofraccionament moderat, aquelles dosis per fracció que són superiors a les considerades estàndard (1,8-2 Gy/fr.), sense arribar a dosis de 6 Gy/fr.

A continuació, es descriuen alguns dels estudis publicats que comparen el tractament hipofraccionat moderat amb el tractament estàndard, amb els resultats més rellevants, tant en el control de la malaltia com en el grau de toxicitat (vegeu la Taula 1):

- L'estudi aleatoritzat de Lukka *et al.* amb pacients afectats de càncer de pròstata localitzat T1-T2, va comparar 470 pacients tractats amb 66 Gy a 2 Gy/fr. vs. 466 pacients tractats amb 52,5 Gy a 2,65 Gy/fr. No es van identificar diferències als 2 anys en l'SG, ni en biòpsies positives post-RT, amb una toxicitat tardana similar en ambdues branques.²⁴
- Yeoh *et al.* van aleatoritzar pacients afectats de càncer de pròstata localitzat T1-T2, comparant 109 pacients tractats amb 64 Gy a 2 Gy/fr. vs. 108 pacients tractats amb 55 Gy a 2,75 Gy/fr. No es van identificar diferències en la supervivència lliure de malaltia (SLM) a 5 anys.²¹
- Pollack *et al.* van aleatoritzar pacients amb càncer de pròstata de risc intermedi o alt risc. Una branca va rebre 76 Gy en 38 fr. i l'altra branca va rebre 70,2 Gy en 26 fr. (2,7 Gy/fr.). No es van identificar diferències en la supervivència lliure de fracàs (SLF) bioquímic a 5 anys ($p = 0,745$) ni en la toxicitat tardana.^{20,26}
- Arcangeli *et al.* van aleatoritzar pacients amb càncer de pròstata amb PSA >20 ng/mL o Gleason >7 o $\geq T3$ o al menys 2 dels següents criteris: Gleason 7, PSA 11-20 ng/mL o T2c. Una branca va rebre 62 Gy en 20 fr. (4 fr./setmana durant 5 setmanes), en comparació amb l'altra branca que va rebre 80 Gy en 40 fr. durant 8 setmanes. Es va observar un millor control bioquímic als 3 anys en els pacients d'alt risc (PSA >20 ng/mL o Gleason ≥ 8 o $T \geq 2c$) ($p = 0,014$), sense diferències en la toxicitat tardana.²²⁻²³
- L'estudi CHHIP de Dearnaley *et al.* va aleatoritzar pacients amb càncer de pròstata T1b-3N0M0, PSA <30 ng/mL i Gleason <8 (si bé un 4% dels pacients van presentar Gleason = 8). Una branca va rebre 74 Gy en 37 fr. en 4 setmanes, un altre 60 Gy en 20 fr. durant 4 setmanes i un altre 57 Gy en 18 fr. durant 3,5 setmanes. No es van identificar diferències ni en el control bioquímic a 5 anys ni en la toxicitat a 2 i 5 anys.²⁷⁻²⁹
- L'estudi HYPPO d'Incrocci *et al.* va aleatoritzar pacients amb càncer de pròstata T1b-T4 i PSA ≤ 60 ng/mL. Una branca va rebre 64,6 Gy (19 fr. de 3,4 Gy i 3 fr./setmana) i una altra branca va rebre 78 Gy (39 fr. de 2,0 Gy i 5 fr./setmana). No es van identificar diferències en l'SLP a 5 anys amb una major incidència acumulada de toxicitat genitourinària de grau ≥ 2 amb hipofraccionament.³⁰
- L'estudi de Hoffman *et al.* va aleatoritzar un total de 206 pacients (28% de baix risc, 71% de risc intermedi, 1% d'alt risc), una branca va rebre 72 Gy (30 fr. de 2,4 Gy durant 6 setmanes), en comparació amb una altra branca que va rebre 75,6 Gy (42 fr. de 1,8 Gy/fr. durant 8,4 setmanes). Amb una mediana de seguiment de 8,4 anys no es va detectar un increment de toxicitat rectal, urinària ni sexual en la branca d'hipofraccionament.³¹

Amb les dades disponibles podem confirmar que l'RT hipofraccionada moderada és una modalitat de tractament segura amb una eficàcia i una toxicitat equiparables a una RT normofraccionada. Donades les avantatges radiobiològiques teòriques podria associar-se a un major control tumoral, tot i que cal un seguiment més prolongat per confirmar aquesta eficàcia a nivell clínic.

D'altra banda, durant els darrers anys s'ha estudiat el paper de l'hipofraccionament extrem en el tractament dels pacients. Es considera hipofraccionament extrem quan s'administren dosis superiors a 6 Gy/fr. Permet realitzar tractaments en molt pocs dies, disminuint així el temps total de tractament. Per aquest motiu, cal que l'administració es dugui a terme amb la màxima precisió, amb tècniques que permetin un ràpid gradient de dosis, ja sigui amb BT-HDR o amb RTE amb radioteràpia corporal estereotàctica ablativa (SABR) o amb radioteràpia estereotàctica extracranial (SBRT).

A continuació, es descriuen diferents estudis amb SBRT que reporten un control de la malaltia i un grau de toxicitat acceptables (vegeu la Taula 1):

- Madsen *et al.* van reportar un estudi de Fase I/II amb 40 pacients de baix risc tractats amb 33,5 Gy en 5 fr. amb una mediana de seguiment de 41 mesos. L'SLR bioquímica a 48 mesos va ser del 70%. La toxicitat genitourinària de grau 1-2 va ser del 45% i la toxicitat gastrointestinal del 37%, no es va observar toxicitat de grau 3.³²
- Tang *et al.* van presentar un estudi de Fase I/II amb 30 pacients de baix risc tractats amb 35 Gy en 5 fr., amb una mediana de seguiment de 12 mesos sense observar-se toxicitat de grau 3.³³
- King *et al.* van presentar un estudi amb 67 pacients de baix risc tractats amb 36,25 Gy en 5 fr. amb una mediana de seguiment de 2,7 anys, la toxicitat de grau 3 present a la bufeta va ser del 3% i en la toxicitat rectal del 0,2%. L'SLP bioquímica va ser del 94%.³⁴
- Katz *et al.* van publicar resultats a 6 anys d'un estudi amb 254 pacients tractats amb 36,25 Gy en 5 fr. de 7,25 Gy amb un 2% de toxicitat urinària de grau 3. L'SLP bioquímica a 5 anys va ser del 97% de baix risc, del 90,7% de risc intermedi i del 74,1% d'alt risc.³⁵ Posteriorment, es van publicar resultats a 10 anys d'un estudi amb 230 pacients de baix risc amb una SLP bioquímica del 93% i amb un control local del 98,4%.³⁶

Així doncs, existeixen diferents estudis amb SBRT com a tractament exclusiu amb diferents fraccionaments. La majoria dels estudis reporten sèries entre 40 i 70 pacients amb medianes de seguiment d'entre 20 a 50 mesos i amb toxicitat urinària de grau 3 d'aproximadament un 2-4% i amb toxicitat rectal de grau 3 al voltant del 2%.³⁷⁻⁴⁷ En les sèries amb més seguiment que reporten resultats de control bioquímic, actualment són equiparables a fraccionaments convencionals. Tanmateix, sembla que la toxicitat aguda és equiparable a la del tractament clàssic, tot i que la toxicitat tardana és més difícil d'interpretar per la manca de seguiment. La toxicitat rectal tardana sembla que pugui ser equiparable, però la urinària de grau ≥ 2 potser pugui ser més elevada.

Diferents estudis publicats entre els anys 2017 i 2019, que recluten més de 2.000 pacients, mostren taxes d'SG equiparables entre l'SBRT i el normofraccionament, bon control bioquímic i toxicitats baixes amb seguiments inferiors a 40 mesos, així com una qualitat de vida mantinguda.⁴⁸⁻⁵¹

L'estudi escandinau HYPO-RT-PC de Fase III, amb una mediana de seguiment de 5 anys (60 mesos), va comparar 78 Gy en 39 fr. de 2 Gy (5 dies/setmana durant 8 setmanes) amb 42,7 Gy en 7 fr. de 6,1 Gy (3 dies/setmana durant 2,5 setmanes). El 89% dels pacients presentava risc intermedi i l'11% risc alt. Els pacients no van rebre hormonoteràpia. No es van observar diferències en el control bioquímic ni toxicitat tardana.⁵²

L'estudi PACE-B de Fase III multicèntric va reclutar pacients amb càncer de pròstata de risc baix i intermedi favorable (Gleason 3+4) sense HT. Es va comparar el tractament de 78 Gy en 39 fr. durant 7,8 setmanes, el tractament de 62 Gy en 20 fr. durant 4 setmanes i el tractament amb SBRT (36,25 Gy en 5 fr.

durant 1-2 setmanes), tot analitzant la incidència de toxicitat aguda a les 12 setmanes, i no es va observar cap diferència entre les branques. Els autors conclouen que els esquemes de tractament reduïts amb l'SBRT no incrementen la toxicitat genitourinària ni gastrointestinal.⁵³

Un estudi multicèntric publicat per Levin-Epstein *et al.* va reclutar 1.908 homes amb càncer de pròstata agrupats per grups de risc (el 50,0% de baix risc, el 30,9% de risc intermedi favorable i el 19,1% de risc intermedi desfavorable) i tractats amb SBRT de pròstata entre l'any 2003 i el 2018. Es van avaluar 4 esquemes de tractament: 35 Gy/5 fr. (n = 265; 13,4%), 36,25 Gy/5 fr. (n = 711; 37,3%), 40 Gy/5 fr. (n = 684; 35,8%) i 38 Gy/4 fr. (n = 257; 13,5%). La recidiva bioquímica es va produir en un 6,25%, 6,75%, 3,95%, i un 8,95% dels homes tractats amb els esquemes de tractament 35/5, 36,25/5, 40/5 i 38/4, respectivament (p = 0,12). L'SLP bioquímica va ser superior amb el tractament de 40/5, en comparació amb el tractament de 35/5 HR = 0,49, p = 0,026; amb el tractament 36,25/5 HR = 0,42, p = 0,0005; i amb el tractament 38/4 HR = 0,55, p = 0,037).⁵⁴

Afegir HT en tumors de risc intermedi podria beneficiar algun subgrup. En alguns estudis aleatoritzats de Fase III es va observar un benefici de la teràpia de deprivació androgènica (TDA) neoadjuvant i concomitant amb RT.⁵⁵⁻⁵⁸ No obstant, no sembla que els tractaments prolongats en aquest grup de pacients aportin més benefici que els tractaments curts, per la qual cosa es recomana un tractament durant un mes amb un antiandrogen combinat amb anàlegs de l'hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH) durant 4-6 mesos.⁵⁹

Taula 1. Estudis de tractament conservador amb RTE en càncer de pròstata localitzat

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
60	Hanks GE <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2003	Fase III, aleatoritzat	4 mesos en total d'HT, seguit d'RTE en monoteràpia en comparació amb RTE + HT (24 mesos). (N = 1.554)	Augment de l'SLM (OP) en RT + HT.
24	Lukka H <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2005	Fase III, multicèntric aleatoritzat, obert	RT 66 Gy/33 fr. durant 45 dies (n = 470). RTE 52,5 Gy/21 fr. durant 28 dies (n = 466).	SLR bioquímica o clínica als 5 anys (OP): 52,95% vs. 59,95% (HR = 1,18; IC95%: 0,99-1,41) a favor de la branca RTE llarga. No existeixen diferències en l'SG a 5 anys: 85,2% vs. 87,6% (HR = 0,85; IC95%: 0,63-1,15). No existeixen diferències en les biòpsies post-RT als 2 anys: 53,2% vs. 50,9%). Toxicitat aguda superior en la branca RTE curta (11,4% vs. 7%). Toxicitat tardana similar: 3,2% vs. 3,2%.
58	Denham JW <i>et al.</i> Lancet Oncol. 2005	Fase III, aleatoritzat	RTE en comparació amb RTE + HT (2 mesos) i durant RT 1 mes, en comparació amb RTE + HT (5 mesos) i durant RT 1 mes. (N= 818)	La branca d'RTE+ HT (6 mesos) obté millor SLR bioquímica (OP) (p = 0,002) i SLM (p = 0,0001).
61	Sathya JR <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2005	Fase III, aleatoritzat	RT en comparació amb RTE + BT-LDR. (N= 104)	Augment de l'SLRBQ (OP) en RTE + BT-LDR.
62	Bolla M <i>et al.</i> Lancet Oncol. 2010	Fase III, aleatoritzat	RTE en comparació amb RTE + HT (3 anys). (N = 415)	Augment de l'SG (OP) i SLM en RTE + HT.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
63	Hoskin PJ <i>et al.</i> Radiother Oncol. 2007	Fase III, aleatoritzat	RTE en comparació amb RTE + BT-HDR. (N = 220)	Augment de l'SLR bioquímica (OP) en RT+ BT-HDR.
14	Viani GA <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009	Metaanàlisi	Metaanàlisi d'estudis aleatoritzats amb escalada de la dosi. (N = 2.812)	SLR bioquímica (OP): benefici en 3 grups de risc.
64	Kupelian P <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004	Retrospectiu	Pacients tractats amb PR, RTE i braquiteràpia.	SLR bioquímica (OP): similar a 5 i 7 anys quan s'utilitza la dosi de 72 Gy.
55	D'Amico AV <i>et al.</i> JAMA 2008	Fase III, aleatoritzat	RTE en comparació amb RT + HT (6 mesos). (N = 206)	Augment de l'SG (OP) en pacients amb pronòstic desfavorable.
56	Nguyen PL <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010	Fase III, aleatoritzat	RTE en comparació amb RTE + HT (6 mesos). (N = 206)	SG (OP) = increment en RTE + HT.
57	Jones C <i>et al.</i> N Engl J Med. 2011	Fase III aleatoritzat	RTE en comparació amb HT (2 mesos exclusiva) → 2 mesos + RT). (N = 1.979)	SG (OP): millor en la branca HT.
21	Yeoh EE <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011	Fase III, unicèntric, aleatoritzat, obert	RTE 64 Gy (2,00 Gy/fr. durant 6,5 setmanes) (n = 109). RTE 55 Gy (2,75 Gy/fr. durant 4 setmanes) (n = 108).	SG a 90 mesos: 71% vs. 69% (NS). No existeixen diferències en l'SLM als 5 anys -> interval lliure de recidiva bioquímica segons: - Criteris Phoenix: 53% vs. 34% (HR = 0,65; IC95%: 0,42-0,99; p <0,05). - Criteris ASTRO: 44% vs. 44% (NS).

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
				Diferències en toxicitat GI al mes i GU pitjor als 2-3 anys amb hipofraccionament. No existeixen diferències en la toxicitat tardana als 5 anys.
20,65	Pollack A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 J Clin Oncol. 2013	Aleatoritzat, obert	RTE 76 Gy/38 fr. (n =152). RTE 70,2 Gy/26 fr. (n = 151).	No existeixen diferències en la taxa de fracàs bioquímic i/o clínic als 5 anys: 21,4% vs. 23,3% (p = 0,745). No existeixen diferències en la toxicitat tardana.
22-23	Arcangeli G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011	Fase III, unicèntric, aleatoritzat, obert	RTE 62 Gy/20 fr. durant 5 setmanes (n = 85). RTE 80 Gy/40 fr. durant 8 setmanes (n = 83).	Taxa lliure de fracàs bioquímic als 3 anys: hipofraccionat 87% vs. convencional 79% (p = 0,035). En pacients d'alt risc (PSA >20 ng/mL, Gleason ≥8 o T ≥2c): hipofraccionat 88% vs. convencional 76% (p = 0,014). No existeixen diferències en la toxicitat GI ni GU tardanes.
59	Pisansky T et al. J Clin Oncol. 2015	Fase III aleatoritzat	RTE + HT 8 setmanes en comparació amb RTE + HT durant 28 setmanes. (N = 1.579)	SG (OP). No existeixen diferències.
66	Dearnaley D et al. Lancet Oncol. 2012 Lancet Oncol. 2016	Fase III, aleatoritzat, obert	RTE 74 Gy/37 fr. durant 7,4 setmanes (n = 1.065). RTE 60 Gy/20 fr. durant 4 setmanes (n = 1.074). RTE 57 Gy /19 fr. durant 3,8 setmanes (n = 1.077).	No existeixen diferències en la taxa de fracàs bioquímic i/o clínic als 5 anys: 88,3% (74 Gy) vs. 90,6% (60 Gy) vs. 85,9% (57 Gy). La branca 60 Gy va ser no inferior a 74 Gy (HR = 0,84; IC90%: 0,68–1,03; p = 0,0018), però no es va demostrar la no

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
				inferioritat de 57 Gy vs. 74 Gy (HR = 1,20; IC90%: 0,99–1,46; p = 0,48). No existeixen diferències en la toxicitat a 2 i 5 anys.
67	Zapatero A et al. Lancet Oncol. 2015	Fase III, aleatoritzat, obert, controlat	RTE 76 Gy (76-82)+ HT curta (2 mesos abans i 2 mesos durant RTE) en comparació amb RTE 76 Gy (76-82) + HT llarga (2 mesos abans + 2 mesos durant tractament + fins a 24 mesos).	Mediana seguiment 63 mesos: SLP bioquímica a 5 anys superior amb l'HT llarga (p = 0,01), SG (p = 0,009) i supervivència lliure de metàstasis (p = 0,01).
30	Incrocci L et al. Lancet Oncol. 2016	Estudi HYPRO de Fase III, aleatoritzat, obert	RTE 64,6 Gy /19 fr. (3 fr./setmana) (n = 407). RTE 78 Gy /39 fr. (5 fr. /setmana) (n = 397).	No existeixen diferències en l'SLP a 5 anys: 80,5% (hipofraccionat) vs. 77,1% (control) (HR = 0,86; IC95%: 0,63–1,16; p = 0,36). Més incidència acumulada de toxicitat GU de grau ≥2 en el grup hipofraccionat.
31	Hoffman KE et al. Am J Clin Oncol. 2018	Fase III, aleatoritzat, obert	RTE 72 Gy/30 fr. durant 6 setmanes (n = 91). RTE 75,6 Gy/42 fr. durant 8,4 setmanes (n = 82) (28% risc baix, 71% risc intermedi, 1% alt risc)	No existeix cap increment de toxicitat GU, GI o sexual

BT-LDR = braquiteràpia de baixa taxa de dosi; BT-HDR = braquiteràpia d'alta taxa de dosi; fr. = fracció;

GI = gastrointestinal; GU = genitourinària; HT = hormonoteràpia; NS = no significatiu; OP = objectiu primari;

PR = prostatectomia radical; RTE = radioteràpia externa; SLM = supervivència lliure de malaltia;

SLP = supervivència lliure de progressió; SLR = supervivència lliure de recidiva; SG = supervivència global.

A.1.3. Pacients amb alt risc de recidiva bioquímica

D'acord amb la classificació d'Amico, els pacients amb alt risc de recidiva bioquímica són aquells amb càncer de pròstata $\geq$ T2c o PSA $\geq$ 20 ng/mL o bé Gleason 8-10.

El tractament d'aquest grup de pacients inclou RTE amb HT durant 2-3 anys o bé RTE combinada amb BT-HDR més HT.

L'escalada de la dosi ha permès també un increment de l'SLP bioquímica en aquest grup, per la qual cosa la primera opció terapèutica és la que permet assolir aquest objectiu amb la màxima preservació dels òrgans de risc. Així doncs, exceptuant que hi hagi contraindicacions per duu a terme un tractament amb braquiteràpia o que aquesta no estigui disponible, la primera opció és el tractament combinat RTE + sobreimpresió amb BT-HDR.⁶⁸⁻⁶⁹

L'any 2018, Kishan *et al.* van publicar un estudi retrospectiu en 12 centres amb 1.809 pacients amb tumors de pròstata amb una puntuació de Gleason 9-10, en què es va comparar la prostatectomia radical (639 pacients) amb l'RTE en monoteràpia (734 pacients) i l'RT + sobreimpresió amb la BT-HDR (436 pacients). Els autors van destacar que la mortalitat per càncer específica a 5 anys en els pacients tractats amb RTE + sobreimpresió amb BT-HDR va ser menor que en aquells pacients tractats amb prostatectomia o RTE exclusiva (3% vs. 12% vs. 13%, respectivament).⁶⁸

D'altra banda, Wedde *et al.* van analitzar l'SG a 10 anys en pacients d'alt risc tractats amb RTE en monoteràpia (70 Gy), en comparació amb RTE (50 Gy) + sobreimpresió amb BT-HDR (2 fr. de 10 Gy, calculant la EQD2 = 102 Gy). Amb una mediana de seguiment de 10 anys, el tractament combinat va disminuir 3,6 vegades el risc de mortalitat específica per càncer ($p < 0,01$) i 1,6 vegades el risc de mortalitat global ($p = 0,02$).⁶⁹

Cal valorar específicament, com a possibles contraindicacions relatives al tractament amb BT-HDR, els pacients amb antecedents de resecció transuretral (RTU) prèvia, sobretot en pacients que presenten dèficit glandular molt important, la interferència d'arc púbic que pugui dificultar l'implant, la grandària prostàtica que no pugui garantir un implant amb una dosificació òptima de tota la glàndula (malgrat que amb l'HT es disminueix aproximadament un 30% del volum), i l'afectació distal de les vesícules o dificultats anestèsiques per impossibilitat d'adoptar una posició de litotomia forçada.⁷⁰

Els resultats d'estudis aleatoritzats que van comparar l'RT en monoteràpia vs. l'RT en combinació amb la BT-HDR mostren una millora en l'SLP bioquímica sense un augment de la toxicitat.⁶⁰⁻⁶¹ Els resultats de diferents sèries prospectives també mostren bons resultats quant a l'SLP i la toxicitat.⁶²⁻⁶⁶

Tot i que el paper de l'RT pèlvica és discutible, es considera realitzar irradiació en cas que hi hagi risc d'afectació ganglionar $>15\%$, segons les taules de Partin.⁷⁶⁻⁷⁸ La fórmula de Roach és un paràmetre que cal tenir en compte, ja que pot ser d'utilitat a l'hora de plantejar irradiació pèlvica.⁷⁹

El benefici de l'HT adjuvant ha estat atribuït a l'eliminació de micrometàstasis i a un efecte additiu en la inducció de l'apoptosi.

L'RT en combinació amb l'HT adjuvant prolongada ≥ 2 anys (fonamentalment amb anàlegs de la LHRH) s'associa a un benefici significatiu en el control del PSA, en el control locoregional, de les metastàsis a distància, de l'SLM i, sobretot, de l'SG.^{60,62,76-77,80}

Tenint en compte el risc cardiovascular (antecedents d'esdeveniments previs) dels pacients amb el diagnòstic de càncer de pròstata susceptibles de tractament hormonal caldria plantejar-se la indicació d'antagonistes de la LHRH.⁸¹⁻⁸³

L'estudi de Nabid *et al.*, que va avaluar l'addició de la TDA a l'RTE durant 18 mesos ($n = 320$), en comparació amb 36 mesos ($n = 630$) en pacients amb càncer de pròstata T3-T4, PSA >20 ng/mL i Gleason >7, no va identificar diferències quant a l'SG entre ambdues branques de l'estudi, tot i que els resultats de la recidiva bioquímica van ser favorables a la branca de la durada de 36 mesos. Tampoc va demostrar diferències quant a la qualitat de vida en general, però sí es van identificar diferències significatives en el domini sexual, sufocacions i sexe satisfactori.⁸⁴

A.2. Braquiteràpia

La braquiteràpia com a tractament exclusiu es fa servir essencialment en el càncer de pròstata de baix risc, atès que els primers estudis van revelar que en monoteràpia era menys efectiva que l'RTE en la malaltia d'alt risc.⁸⁰ No obstant, existeix cada vegada més evidència que els avenços tècnics en la braquiteràpia i la seva combinació amb l'RTE fan que pugui estar indicada en la malaltia d'alt risc.⁸⁵⁻⁸⁶

La braquiteràpia prostàtica consisteix a col·locar fonts radioactives en el teixit prostàtic. Hi ha dues maneres d'administrar-la: mitjançant la braquiteràpia de baixa taxa de dosi (BT-LDR, *low dose-rate*) i la braquiteràpia d'alta taxa de dosi (BT-HDR, *high dose-rate*).

A.2.1. Braquiteràpia de baixa taxa de dosi

La BT-LDR consisteix a un implant permanent de llavors (habitualment de iode radioactiu I-125) a la pròstata. El baix rang de la radiació que emeten aquestes fonts permet irradiar a uns nivells de dosi adequats el càncer en la pròstata, sense administrar dosis de radiació altes a la bufeta o al recte. La tècnica moderna intenta millorar la col·locació de les llavors i la distribució de la dosi.

L'avantatge de la BT-LDR respecte l'RTE és que la radiació és alliberada a una taxa de dosi molt més baixa, el tractament es completa en un dia i el pacient torna ràpidament a les seves activitats diàries. Si es seleccionen bé els casos, les taxes de control bioquímic són comparables a la cirurgia (>90%) en tumors de baix risc.⁸⁷

Múltiples estudis publicats mostren els bons resultats obtinguts amb la monoteràpia amb llavors. Els tres estudis amb un nombre superior de pacients són: l'estudi de Sharkey *et al.* amb 1.707 pacients (723 dels quals pertanyien a la categoria de baix risc), l'estudi de Critz i Levinson amb 1.469 pacients, i l'estudi de Zelefsky *et al.* amb 1.466 pacients (901 dels quals eren de baix risc) (vegeu la Taula 2).⁸⁸⁻⁹⁰

El risc d'incontinència és mínim en pacients que no han estat sotmesos a una RTU i la funció erètil a curt termini està preservada en un elevat nombre de pacients.⁹¹⁻⁹⁴ Els pacients poden desenvolupar una disfunció erètil amb el pas dels anys, de la mateixa manera que succeeix amb les taxes observades amb la prostatectomia. Els inconvenients de la braquiteràpia inclouen la necessitat d'anestèsia general o raquianestèsia i el risc de retenció aguda d'orina en pacients amb pròstates de >60 g o simptomatologia obstructiva (IPSS >15). Els símptomes d'irritació urinària són més freqüents durant els dos primers mesos, però poden perllongar-se fins al cap d'un any. L'IMRT presenta menys toxicitat genitourinària aguda i tardana, en comparació amb la braquiteràpia (estimació actuarial a 3 anys de la toxicitat gastrointestinal de grau ≥ 2 del 2,4% amb l'IMRT, en comparació amb el 7,7% amb la BT-LDR, i de la toxicitat genitourinària de grau ≥ 2 del 3,5% amb l'IMRT en comparació amb el 19,2% amb la BT-LDR).⁹⁵⁻⁹⁶

La braquiteràpia permanent en monoteràpia està indicada en pacients amb càncers de baix risc (cT1c-T2a, Gleason 2-6 i PSA <10 ng/mL) o de risc intermedi favorable.⁹⁷⁻⁹⁸ En pacients de risc intermedi

desfavorable, la braquiteràpia es pot combinar amb l'RTE (45-60 Gy), amb o sense TDA adjuvant, però la taxa de complicacions augmenta.⁹⁹⁻¹⁰¹ Els pacients amb càncer de pròstata d'alt risc no són bons candidats per rebre braquiteràpia permanent.

Els pacients amb grandàries de pròstata molt grans o molt petites, amb símptomes d'obstrucció urinària amb una puntuació internacional dels símptomes prostàtics (IPPS, per les seves sigles en anglès *International Prostate Symptom Score*) alta de >16, o que hagin estat sotmesos a una RTU prèvia, no són bons candidats per rebre braquiteràpia. En aquests pacients l'implant acostuma a ser més difícil i existeix un risc més elevat de patir EA. La TDA neoadjuvant es pot fer servir per disminuir el volum prostàtic en pròstates de més de 60 cc. Les dosis recomanades són de 145 Gy per al iode-125 i de 125 Gy per al pal·ladi-103.¹⁰²⁻¹⁰³ Cal practicar una dosimetria un mes després de la implantació de les llavors per tal de documentar la qualitat de l'implant.¹⁰⁴

A.2.2. Braquiteràpia d'alta taxa de dosi

La BT-HDR de pròstata consisteix a inserir temporalment fonts radioactives a la pròstata. La combinació d'RTE (45-60 Gy) i d'HDR, en comparació amb un tractament de RT externa exclusiva, permet una escalada de la dosi sense augmentar ni la toxicitat aguda ni la tardana en pacients amb càncer de pròstata d'alt risc i de risc intermedi, disminuint el risc de recurrència. Una anàlisi dels resultats d'una cohort de 12.745 pacients amb càncer de pròstata d'alt risc va mostrar que el tractament amb braquiteràpia (7,1% pacients; HR = 0,66; IC del 95%: 0,49-0,86) o braquiteràpia en combinació amb RTE (19,4% pacients; HR = 0,77; IC del 95%: 0,66-0,90) disminuïa la mortalitat específica, en comparació amb l'RTE en monoteràpia (73,5% pacients). Les dosis i el nombre de fraccions més utilitzades habitualment com a sobreimpressió varien de 9 a 11,5 Gy en 1-2 fr.; de 5,5 a 7,5 Gy en 3 fr. o de 4 a 6 Gy en 4 fr. A la pràctica clínica habitual s'aconsella combinar l'RTE i la BT-HDR per tal d'assolir més bons resultats, en comparació amb l'RTE en monoteràpia.^{61,63,105-109}

En un estudi aleatoritzat publicat d'Hoskin et al., que va reclutar un total de 220 pacients amb tumors T1-3 PSA <50 ng/mL, tractats amb teràpia hormonal neoadjuvant (NHT) i durant l'RT, es van avaluar els resultats obtinguts d'una branca, els pacients de la qual van ser tractats amb RTE amb una dosi de 55 Gy en 20 fr., en comparació amb la branca d'una dosi de 37,75 Gy en 13 fr. seguit de sobreimpressió de 17 Gy amb BT-HDR en 2 fr. Amb una mediana de seguiment de 73 mesos, els autors no van observar diferències en l'SG ($p = 0,2$), però sí en l'SLR bioquímica a 4 anys (71% vs. 80%, $p = 0,04$), que va ser favorable al tractament combinat. El risc de recidiva es va incrementar un 28% en la branca de l'RTE en monoteràpia ($p = 0,04$), sense increment de toxicitat greu en la branca de tractament combinat. Amb una mediana de seguiment de 85 mesos, l'SLP bioquímica a 5, 7 i 10 anys va ser del 75%, 66% i 46% en l'RTE més BT-HDR vs. 61%, 48% i 39% amb l'RTE en monoteràpia, respectivament ($p = 0,04$). No es van observar diferències ni en la toxicitat ni en la qualitat de vida (FACT-P, FACT-G).⁷¹

Altres estudis no aleatoritzats publicats en els darrers anys han reportat resultats encoratjadors per al tractament de l'RTE en combinació amb la BT-HDR, ja sigui amb 1 o més fraccions com a sobreimpressió.^{72-75,110-118}

En una revisió sistemàtica publicada per Zaorsky et al. es va observar una SLR bioquímica a 5 anys en pacients de baix risc del 85-100%, de risc intermedi del 80-98% i d'alt risc de 59-86%, amb una toxicitat de grau 3-4 inferior al 6%.¹¹⁹

L'estudi d'Amini *et al.* va analitzar un total de 20.279 pacients tractats amb RTE amb 75,6-81 Gy (71,3% pacients), amb RTE (40-50,4 Gy) i sobreimpressió amb BT-HDR (28,7%). En aquest estudi els autors van reportar un increment significatiu en l'SG amb el tractament combinat (HR = 0,75; $p < 0,001$).¹²⁰ Així doncs, la combinació d'RTE més una sobreimpressió amb BT-HDR resulta una opció atractiva, ja que permet escalar la dosi amb un control òptim de la malaltia i toxicitat equiparable als tractaments amb RTE en monoteràpia.

L'addició de TDA a la combinació de RTE i BT-HDR en pacients d'alt risc és freqüent. Els resultats obtinguts amb aquesta trimodalitat són excel·lents amb una SLP i supervivència específica als 9 anys del 87% i el 91%, respectivament.¹²¹⁻¹²³ No obstant, no queda clar si la TDA és clau en la millorar dels resultats. D'Amico *et al.* van estudiar una cohort de 1.342 pacients amb PSA >20 ng/mL i T3-T4 clínic i/o Gleason 8-10.¹²⁴ L'RTE o la TDA en combinació amb la BT-HDR no va mostrar avantatges, en comparació amb la braquiteràpia en monoteràpia, però la trimodalitat (RTE + TDA + BT-HDR) va reduir la mortalitat específica per càncer de pròstata, en comparació amb la braquiteràpia en monoteràpia (HR = 0,32; IC del 95%: 0,14-0,73). D'altres anàlisis no han demostrat cap avantatge quan es combina la TDA amb l'RTE i la braquiteràpia.¹²⁵⁻¹²⁶

Taula 2. Estudis amb braquiteràpia en càncer de pròstata localitzat

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
90	Zelevsky MJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007	Retrospectiu	BT-LDR en pacients de baix risc. (N = 2.693)	SLR bioquímica (OP): 98% a 5 anys i 82% a 8 anys
88	Sharkey J et al. Brachytherapy. 2005	Retrospectiu	BT-LDR en comparació amb PR en pacients de baix risc. (N = 1.707)	SLR bioquímica (OP) a 12 anys: 89% La BT-LDR exclusiva obté un control bioquímic similar a la PR.
89	Critz FA et al. J Urol. 2004	Retrospectiu	BT-LDR en pacients de baix risc. (N = 1.469)	SLR bioquímica (OP) a 10 anys: 93% La BT-LDR exclusiva obté un control bioquímic similar a la PR.
98	Martínez E et al. Brachytherapy. 2015	Retrospectiu, unicèntric	BT-LDR en pacients de baix risc. (N = 700)	SLR bioquímica (OP) a 5 i 10 anys: 94% i 84% Resultats de control bioquímic similars als publicats a la literatura.
97	Grimm P et al. BJU Int. 2012	Metaanàlisi	PR, BT, crioteràpia i HIFU en pacients de baix, intermedi i alt risc. (N = 52.087)	SLR bioquímica en pacients de baix risc és superior amb BT que amb PR o RTE.
92	Ferrer M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008	Estudi longitudinal prospectiu, multicèntric	Enquesta telefònica sobre la qualitat de vida en pacients amb PR (n = 134), braquiteràpia (n = 275) o RTE (n = 205) (N = 614)	Qualitat de vida (OP) en diferents dominis, miccional, intestinal, sexual i hormonal. A 2 anys, la BT provoca menys disfunció erètil que la PR (dif.: -20,4; p <0,001) o l'RTE (dif.: -5,24; p <0,05)
99	Lee N et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000	Retrospectiu	Implant permanent en monoteràpia o combinat. (N = 99)	Obstrucció urinària (OP): 12% vs. 22% (p <0,051). Quan la pròstata és gran o s'hi injecten moltes agulles, la incidència d'obstrucció urinària augmenta significativament.
101	Cosset JM et al. Cancer Radiother. 2013	Retrospectiu	Implant permanent en monoteràpia o combinat. (N = 809)	SLR bioquímica a 5 -10 anys (OP): 90%. 3-5% de retenció urinària.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
109	Shen X <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012	Retrospectiu	Pacients d'alt risc tractats amb RTE, BT o RTE + BT. (N = 12.745)	Mortalitat específica per càncer de pròstata (OP): la BT millor que l'RTE (HR = 0,66; IC95%: 0,49-0,86) i la BT millor que l'RTE (HR = 0,77; IC95%: 0,66-0,90).
121	Galalae RM <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002	Retrospectiu	BT-HDR escalada de la dosi + RTE pèlvica en pacients d'alt risc: 50 Gy pelvis + 2 fr. 9 Gy.	SG (OP) a 8 anys: 71,5% SLM a 8 anys: 82,6% Primer estudi que demostra que es pot augmentar la dosi a la pròstata sense augmentar-ne la toxicitat.

BT = braquiteràpia; BT-HDR = braquiteràpia d'alta taxa de dosi; BT-LDR = braquiteràpia de baixa taxa de dosi;
dif.: diferència; fr. = fraccions; HIFU = ultrasò focalitzat d'alta intensitat; HR = *hazard ratio*; OP = objectiu primari;
PR = prostatectomia radical; RTE: radioteràpia externa; SLM = supervivència lliure de malaltia;
SLR = supervivència lliure de recidiva; SG = supervivència global.

Recomanacions per al tractament conservador en el càncer de pròstata localitzat:

- **Pacients de baix risc:** es recomana la BT-LDR amb una dosi de 145 Gy o l'RTE amb una dosi mínima de 74 Gy (amb fraccionament convencional o hipofraccionat a dosis biològiques equivalents amb estimació a la pròstata d'un $\alpha/\beta=1,5$) (nivell d'evidència IIIA).
- **Pacients de risc intermedi:** es recomana administrar RT a una dosi de 76-78 Gy a la pròstata (amb fraccionament convencional o hipofraccionat a dosis biològiques equivalents amb estimació a la pròstata d'un $\alpha/\beta=1,5$), juntament amb una TDA de curta durada (4-6 mesos) en pacients de risc intermedi desfavorable (nivell d'evidència IB), o amb una combinació d'RTE (45-50 Gy) i de BT-LDR o BT-HDR (nivell d'evidència IIIA).
- **Pacients d'alt risc:** es recomana una combinació d'RTE (45-50 Gy) i sobreimpressió amb BT-LDR o bé BT-HDR i sobreimpressió amb HDR o bé tractament exclusiu amb RTE en monoteràpia amb una dosi mínima de 78 Gy (amb fraccionament convencional o hipofraccionat a dosis biològiques equivalents amb estimació a la pròstata d'un $\alpha/\beta = 1,5$) (nivell d'evidència IIIA). El tractament amb RT d'aquesta branca ha d'anar acompanyat de TDA durant 18-36 mesos en funció del benefici/risc (nivell d'evidència IA).
- Es recomana RTE mitjançant IGRT i IMRT o VMAT (nivell d'evidència IIIA).
- En el cas de valorar el tractament amb l'SBRT, en hipofraccionament extrem, es recomana realitzar-lo durant l'assaig clínic i/o en centres amb experiència i seguiment previ.

B. Tractament del càncer de pròstata localment avançat (T3B-T4N0)

La incidència de càncer de pròstata localment avançat ha disminuït considerablement en els darrers anys gràcies a l'increment de la utilització del PSA com a cribratge.

Es disposa de diferents opcions terapèutiques per a aquest grup de pacients: l'RTE en combinació amb l'HT de llarga durada, l'RTE en combinació amb la BT-LDR o la BT-HDR en combinació o sense combinació amb l'HT, la prostatectomia radical amb limfadenectomia pèlvica en pacients joves seleccionats sense fixació als òrgans adjacents i l'HT en monoteràpia en pacients que no són candidats al tractament radical. L'opció terapèutica més estesa actualment i amb més evidència científica és la combinació d'RTE amb l'HT de llarga durada.

En els darrers anys, s'ha establert una relació entre la dosi de radiació administrada en el càncer de pròstata i el control bioquímic de la malaltia.⁶⁴ Diferents estudis aleatoritzats de Fase III, que van incloure un percentatge variable de pacients amb càncer de pròstata localment avançat (20-38%), han demostrat un increment en el control bioquímic i clínic de la malaltia amb l'escalada de la dosi fins a 78-80 Gy.^{6-7,9} Aquest increment de dosi comporta un increment en la toxicitat tant a nivell urinari com rectal.¹²⁷

L'IMRT i la VMAT són tècniques avançades que permeten disminuir el risc de toxicitat gastrointestinal si es comparen amb la 3DCRT gràcies a una millor distribució de la dosi en els òrgans de risc.¹²⁸⁻¹³⁰ Així mateix, tant els avenços obtinguts en la verificació dels tractaments gràcies a les tècniques d'IGRT com la inserció de marcadors fiducials han permès una millora en la precisió a l'hora d'administrar el tractament, així com una reducció dels marges de seguretat, aconseguint una reducció en la toxicitat objectivada. Aquestes tècniques més avançades han permès escalar la dosi d'RT a nivell de la pròstata de forma més segura, per aquest motiu es recomana realitzar l'RT utilitzant l'IGRT amb IMRT/VMAT.

Un altre punt clau en el tractament amb radiacions és identificar quins pacients es poden beneficiar d'una irradiació pèlvica (àrees ganglionars) profilàctica. L'RT pèlvica és opcional, però cal considerar realitzar-la en aquells pacients amb un risc més elevat d'afectació ganglionar (>15-20% segons els nomogrames disponibles) i sense contraindicacions mèdiques.^{77-78,131-132}

Tenint en compte els pobres resultats obtinguts amb l'RT en monoteràpia en aquest grup de pacients i la dependència hormonal que presenta el càncer de pròstata, sempre que no existeixi cap contraindicació, caldrà combinar el tractament amb RT amb la HT. Nombrosos estudis aleatoritzats de Fase III han demostrat el benefici d'aquesta combinació.^{62,69-80,133-138}

La combinació de l'RT amb la NHT, concomitant i/o adjuvant de llarga durada ≥ 2 anys (fonamentalment amb anàlegs de la LHRH) s'associa a un benefici significatiu en el control del PSA, en el control locorregional, en les metàstasis a distància, en la SLM, i sobretot, en la SG i la supervivència del càncer específica.^{62,80,139}

Per tal d'obtenir conclusions fiables en el càncer de pròstata són necessaris estudis clínics de seguiment a llarg termini, per la qual cosa els tractaments podrien esdevenir obsolets.

Els estudis aleatoritzats de Fase III que van demostrar el benefici de la combinació d'RT + HT es van duu a terme amb irradiació a dosis baixes (65-70 Gy), en comparació amb el tractament estàndard actual (≥ 78 Gy). Només es disposa d'estudis retrospectius, com ara l'estudi de Zelefsky *et al.*, en el què la dosi de l'RT administrada oscil·la entre 64,8 Gy i 86,4 Gy (en els pacients tractats sempre amb IMRT i IGRT amb una dosi ≥ 81 Gy) i, en el cas de pacients d'alt risc, s'administra la TDA completa durant 6 mesos, iniciada 3 mesos abans de l'inici de l'RT (indicació del tractament hormonal a criteri del metge responsable). Amb

una mediana de seguiment de 8 anys, amb l'escalada de la dosi es va observar una millora de l'SLR bioquímica als 10 anys en tots els grups de risc i una millora en l'SLR bioquímica en els pacients de risc intermedi i alt risc que van rebre HT.¹⁴⁰

La dosi d'RT recomanada en aquest grup de pacients va ser ≥ 78 Gy amb tractament normofraccionat estàndard (2 Gy/fr./dia) o bé dosis equivalents (amb $\alpha/\beta = 1,5$) amb un tractament hipofraccionat moderat (2,5-3,5 Gy/fr./dia). Diferents estudis que van comparar el tractament hipofraccionat moderat amb el tractament estàndard van demostrar una equivalència quant a les toxicitats observades i al control de la malaltia.^{22-23,26,28-30}

L'RTE (dosi de 45-60 Gy) en combinació amb la BT-HDR en forma de sobreimpressió és una altra eina que permet escalar la dosi en pacients amb càncer de pròstata d'alt risc o amb una malaltia localment avançada, minimitzant la toxicitat aguda i crònica.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Les dosis més habituals de BT-HDR inclouen 9,5-11,5 Gy x 2 fr., 5,5-7,5 Gy x 3 fr. o bé 4,0-6,0 Gy x 4 fr. Diferents estudis no aleatoritzats mostren una reducció en el risc de recurrència i en la mortalitat del càncer específica quan es combina la BT-HDR amb l'RTE en pacient d'alt risc.¹⁰⁹ Alguns estudis mostren uns resultats excel·lents quant a l'SLP i la supervivència del càncer específica amb la combinació de les teràpies RT + BT-HDR + HT.¹²²⁻¹²³ Altres estudis, en canvi, no han demostrat una millora dels resultats quan l'HT es combina amb l'RT i amb la BT-HDR (vegeu la Taula 3).¹²⁵⁻¹²⁶

Taula 3 . Estudis d'RT en càncer de pròstata localment avançat

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
80	Bolla M et al. N Engl J Med. 2009	Fase III	RT + 6 mesos de HT en comparació amb RT + 3 anys de HT (N = 1.113)	Mortalitat global (OP): HT 6 mesos 19,0% vs. HT 3 anys 15,2% (HR = 1,42; 1,09-1,85; p = 0,0429). Mortalitat per càncer de pròstata: HT 6 mesos 4,7% vs. HT 3 anys 3,2% (HR = 1,71; IC95%: 1,14-2,57; p = 0,002). SLP clínica: HT 6 mesos 68,7% vs. HT 3 anys 80,5% (HR = 1,77; IC95%: 1,40-2,24). Incidència de metàstasis a distància o mort per càncer de pròstata: HT 6 mesos 13,9% vs. HT 3 anys 5,5% (HR = 2,04; IC95%: 1,43-2,89; p >0,0001).
62	Bolla M et al. Lancet Oncol. 2010	Fase III, aleatoritzat, obert	RT + 3 anys HT (concomitant i adjuvant), en comparació amb RT exclusiva. (N= 415)	SLM a 10 anys: RT 22,7% vs. RT + HT 47,7% (HR = 0,42; IC95%: 0,33-0,55; p <0,0001). SG: RT 39,8% vs. RT + HT 58,1% (HR = 0,60; IC95%: 0,45-0,80; p = 0,0004). Mortalitat per càncer de pròstata: RT 30,4% vs. RT + HT 10,3% (HR = 0,38; IC95%: 0,24-0,60; p <0,0001). SLP a distància: RT 30,2% vs. RT + HT 51% (HR = 0,50; IC95%: 0,38-0,65; p <0,0001). SLP clínica: RT 22,7% vs. RT + HT 47,7% (HR = 0,42; IC95%: 0,33-0,55; p <0,0001).
7	Kuban DA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008	Fase III	RT 78 Gy en comparació amb. RT 70 Gy (N= 301)	SLR bioquímica (OP): RT 70 Gy 78% vs. RT 78 Gy 59% (p = 0,004) SLP clínica: RT 70 Gy 85% vs. RT 78 Gy 93% (p = 0,014). Supervivència lliure de metàstasis: RT 70 Gy 95% vs. RT 78 Gy 99% (p = 0,059)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
				SG: RT 70 Gy 78% vs. RT 78 Gy 78% (p = 0,315).
109	Shen X et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012	Metaanàlisi	Pacients d'alt risc tractats amb RTE, BT o RTE + BT. (N = 12.745)	Mortalitat específica per càncer de pròstata: RTE 21,1% vs. BT 11,3% vs. RTE + BT 13,4% (HR= 0,77; IC95%: 0,66-0,99; p <0,01).
141	Roach M, et al. Lancet Oncol. 2018	Fase III	A: NHT 2 mesos i durant WPRT, seguida d'una sobreimpressió de 70,2 Gy. B: NHT 2 mesos abans i durant la PORT fins a 70,2 Gy. C: WPTR seguida d'una sobreimpressió + seguida de 4 mesos HT. D: PORT seguida de 4 mesos d'HT. (N = 1.322)	SLP a 10 anys (OP): Branca A 28,4% vs. Branca B 23,5% vs. Branca C 19,4% vs. Branca D 30,2%. Regressió de Cox vs. Branca A: Branca B: HR = 1,21 (IC95%: 1,02–1,43; p = 0,027). Branca C: HR = 1,21 (IC95%: 1,03–1,43; p = 0,025). Branca D: HR = 0,93 (IC95%: 0,78–1,10; p = 0,39).
138	Fossa SD et al. Eur Urol. 2016	Fase III	HT vs. HT + RT en pacients d'alt risc. (N = 875)	Mortalitat específica: HT 34% vs. HT + RT 17% (p <0,001).

BT = braquiteràpia; HR = *hazard ratio*; HT = hormonoteràpia; OP = objectiu primari; PORT = radioteràpia post-operatòria; RT = radioteràpia; RTE: radioteràpia externa; SLM = supervivència lliure de malaltia; SLP = supervivència lliure de progressió; SLR = supervivència lliure de recidiva; SG = supervivència global; WPRT = radioteràpia pèlvica; NHT = teràpia hormonal neoadjuvant.

Recomanacions per al tractament del càncer de pròstata localment avançat:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

- En pacients amb càncer de pròstata localment avançat (T3b-T4), el tractament de primera línia és l'RTE en combinació amb l'HT de llarga durada durant 2-3 anys. La dosi mínima recomanada d'RT és de 78 Gy a la pròstata amb fraccionament estàndard o hipofraccionament moderat amb una dosi biològica equivalent (amb estimació a la pròstata d'un $\alpha/\beta=1,5$) (nivell d'evidència IA).
- En pacients amb T3b, l'RTE (50-60 Gy) en combinació amb la BT-HDR amb o sense HT de llarga durada durant 2-3 anys és un tractament alternatiu (nivell d'evidència IIIB).
- Es recomana l'RTE utilitzant la tecnologia disponible IGRT + IMRT/VMAT (nivell d'evidència IA).
- L'HT exclusiva és una opció en tots aquells pacients que no siguin candidats a rebre cap dels tractaments radicals (nivell d'evidència IVD).

C. Tractament amb radioteràpia adjuvant

La indicació de l'RT postoperatòria immediata adjuvant està condicionada pels factors de pronòstic desfavorable següents:¹⁴²⁻¹⁴⁵

- Invasió extracapsular (pT3a)
- Invasió de vesícules seminals (pT3b)
- Marges afectats (R1)
- PSA detectable

Els pacients que més es beneficien de l'RT adjuvant són els que presenten marges afectats després de la prostatectomia.¹⁴³⁻¹⁴⁵ L'obtenció de nivells de PSA detectables postprostatectomia obre el debat a considerar tractar aquests pacients amb un tractament adjuvant amb RT o bé tractar-los amb RT de rescat precoç.¹⁴⁶

Aquests criteris estan basats en quatre assajos clínics aleatoritzats, duts a terme pels grups EORTC, SWOG, ARO i finès, que han analitzat el paper de l'RT immediata postoperatòria (adjuvant) i han demostrat avantatges en l'SLR bioquímica en els pacients amb factors d'alt risc (vegeu la Taula 4).

L'assaig de Fase III EORTC 22911 va aleatoritzar un total de 1.005 pacients per tal de ser tractats amb RT adjuvant amb una dosi de 60 Gy o bé tenir-los en observació. Transcorreguts 10 anys, l'SLP bioquímica va ser del 60,6% en la branca de l'RT i 41,1% en la branca d'observació. En els pacients amb pT2-pT3 amb R1 es va evidenciar un benefici significatiu de l'RT, en comparació amb la branca d'observació (HR per progressió clínica de 0,69; IC del 95%: 0,53-0,91; $p = 0,0085$), que no es va observar en els pacients amb pT3 amb R0 (HR = 1,06; IC del 95%: 0,76-1,55; $p = 0,45$). En pacients >70 anys no només no es va observar cap benefici amb el tractament amb l'RT adjuvant (HR = 0,75; IC del 95%: 0,52-1,08; $p = 0,1196$), sinó també un increment de la mortalitat.¹⁴⁹ En una anàlisi posterior no es van detectar diferències en funció del grau de Gleason, del PSA postoperatori o de la invasió de vesícules seminals i només es va assolir una diferència estadísticament significativa en els pacients amb marges quirúrgics positius (HR = 0,38; IC del 95%: 0,26-0,54; $p < 0,0001$). No es van assolir diferències estadísticament significatives en l'SG a 5 anys (93,1% vs. 92,3%; IC del 98%: 89,1-95,5; $p = 0,6796$). Quant a la toxicitat, no es van registrar EA de grau 4. La incidència de toxicitats de grau 3 acumulada als 10 anys va ser més elevada en la branca de l'RT adjuvant que en la branca d'observació (5,3% vs. 2,5%; $p = 0,052$). La toxicitat genitourinària de grau 2 o 3 va ser més elevada en la branca d'irradiació (21,3% vs. 13,5%; $p = 0,003$), però la toxicitat gastrointestinal va ser similar (2,5% vs. 1,9%; $p = 0,47$). La toxicitat tardana de qualsevol classe o grau van ser més freqüents en la branca de l'RT adjuvant que en la branca d'observació (70,8% vs. 59,7%; $p = 0,001$).¹⁴³

L'assaig ARO 96-02 va aleatoritzar un total de 388 pacients amb pT3-4 pN0 (R0 o R1) per tal de ser tractats amb RT adjuvant amb una dosi de 60 Gy (planificació amb 3D) o bé tenir-los en observació. Aquest és l'únic estudi on només es van incloure pacients amb nivells de PSA indetectables després de la prostatectomia. L'SLP va ser significativament millor en la branca de l'RT, amb una taxa als 10 anys del 35% i del 56%, respectivament (HR = 0,51; IC del 95%: 0,37-0,70; $p < 0,0001$). El benefici va ser clarament superior en els pacients amb marges positius amb una SLP als 10 anys del 57% en la branca de l'RT i del 27% en la branca d'observació ($p < 0,0001$). Només es va registrar un EA de grau 3 (toxicitat vesical) i cap EA de grau 4. Pel que fa als EA de grau 2, en la branca d'RT se'n van registrar tres (2%) de genitourinaris i dos (1,4%) de gastrointestinals, i en la branca d'observació no se'n va registrar cap. En total, el 21,9% de pacients de la branca d'RT i el 3,7% de la branca d'observació van desenvolupar EA vesicals o

gastrointestinals ($p < 0,0001$).¹⁵⁰ Finalment, cal destacar que el 80% dels pacients assignats a la branca d'observació van desenvolupar una recidiva bioquímica abans dels 10 anys.¹⁴⁴

L'estudi SWOG 8794 va aleatoritzar 425 pacients per tal de ser tractats amb RT adjuvant o bé tenir-los en observació. Amb una mediana de seguiment de 10,6 anys, la supervivència lliure de metàstasis va ser del 35,5% en pacients tractats amb RT i del 43,1% en la branca d'observació (HR = 0,75; IC del 95%: 0,55-1,02; $p = 0,06$). No es van observar diferències en l'SG, 14,7 anys en la branca d'RT i 13,8 anys en la branca d'observació (HR = 0,80; IC del 95%: 0,58-1,09; $p = 0,16$). No es van observar diferències pel que fa als nivells de PSA postprostatectomia, a la invasió de les vesícules seminals o al grau de Gleason. La toxicitat es va observar principalment en la branca d'RT adjuvant (23,8% vs. 11,9%; RR = 2,0; IC del 95%: 1,3-3,1; $p = 0,002$). Es van observar complicacions rectals (proctitis o hemorràgia) en 7 (3,3%) dels 214 pacients en la branca d'RT adjuvant, però no se'n van detectar cap en la branca d'observació ($p = 0,2$). També va ser més freqüent l'estenosi uretral en la branca d'RT adjuvant (17,8%) que en la branca d'observació (9,5%) (RR = 1,98; IC del 95%: 1,1-3,1; $p = 0,02$), així com la incontinença urinària, que en la branca d'RT va ser del 6,5% i en la branca d'observació va ser del 2,8% (RR = 2,3; IC del 95%: 0,9-5,9; $p = 1,1$).^{142,151-152}

L'estudi finès, publicat l'any 2019, és el quart estudi que va avaluar el benefici de l'RT adjuvant després de prostatectomia radical, amb resultats de seguiment a 9 anys. Aquest estudi, juntament amb la publicació de l'Organització Europea per a la Recerca i el Tractament del Càncer (EORTC, per les seves sigles en anglès), aporta resultats específics per als pacients amb pT2 i marges quirúrgics afectats. Com a característica específica, exclou els pacients amb invasió de vesícules seminals. S'ha criticat que el 50% dels pacients presentessin nivells detectables de PSA (0,2-0,5 ng/dL). Es van aleatoritzar 250 pacients per ser tractats amb RT adjuvant (3DCRT 66,6 Gy sobre el llit prostàtic en 37 fr.) o bé tenir-los en observació. L'SG als 10 anys va ser del 92% en la branca d'RT adjuvant i del 87% en la branca d'observació (HR = 0,69; IC del 95%: 0,29-1,60; $p = 0,4$). La supervivència lliure de metàstasis als 10 anys va ser del 98% en la branca d'RT adjuvant, en comparació amb el 96% en la branca d'observació (HR = 0,49; IC del 95%: 0,09-2,68; $p = 0,4$). Finalment, l'SLR bioquímica als 10 anys va ser del 82% en la branca d'RT adjuvant, en comparació amb el 61% en la branca d'observació (HR = 0,26; IC del 95%: 0,14-0,48; $p < 0,001$). Tot i que no va assolir la significació estadística, les tendències de les corbes de supervivència lliure de metàstasis i de resistència a la castració van afavorir la branca de l'RT adjuvant. La branca d'RT adjuvant també es va associar a un augment de la toxicitat greu: disfunció erèctil de grau 3 (37% en la branca de l'RT i del 28% en la branca d'observació), incontinença urinària de grau 3 (12% i 5%, respectivament) i síndrome compartimental de grau 4 en la branca d'RT adjuvant provocada per una complicació d'una cistectomia 7 anys després.¹⁴⁵

Cal destacar que a l'estudi finès el 86% dels pacients van rebre RT de rescat amb una mediana de PSA de 0,7 ng/mL, el 75% dels quals van romandre lliures de malaltia.¹⁴⁵ En canvi, en els estudis SWOG i EORTC, només un 30% dels pacients en observació van rebre RT de rescat, amb nivells de PSA entre 1,0 i 1,7 ng/mL.¹⁴²⁻¹⁴³

L'any 2020 es van publicar 3 estudis aleatoritzats (RADICALS, GETUG-17/0702 i RAVES) que comparaven l'administració de l'RT adjuvant, el seguiment de l'RT de rescat en cas de recidiva bioquímica, així com la metaanàlisi simultània (ARTISTIC) que es duia a terme.¹⁵³⁻¹⁵⁶ Aquests estudis permeten el seguiment acurat dels pacients tractats amb prostatectomia, que no van mostrar una superioritat de l'RT adjuvant en front a un tractament de rescat. Cal destacar, des del punt de vista de l'RT adjuvant immediata, que l'estudi RADICALS-RT va incloure pacients amb baix risc de recidiva (pT2, Gleason 3+4, PSA de 4 ng/mL) que no es considerava, a priori, candidats a un tractament adjuvant, motiu pel qual va diluir el potencial

benefici de l'RT adjuvant, perdent poder estadístic dels subgrups d'alt risc. Els resultats d'aquests estudis es van veure artefactats per l'addició de l'HT en alguns pacients de l'estudi RADICALS-RT i en la majoria de pacients de l'estudi GETUG-AFU 17.¹⁵⁷

La puntuació CAPRA-S permet fer un pronòstic més precís de la supervivència dels pacients, depenent dels nivells de PSA, de la puntuació Gleason, dels marges quirúrgics, de la malaltia extracapsular, de la invasió ganglionar i de la invasió de vesícules seminals. Es consideren de baix risc: puntuacions de 0-2, de risc intermedi: puntuacions de 3-5 i de risc alt: puntuacions de ≥ 6 (vegeu l'annex 1).¹⁵⁸

Les guies del NCCN (versió 2021-2) recomanen l'RT adjuvant en tots els pacients amb característiques de pronòstic desfavorable (malaltia pT3, marges positius) o de PSA detectable, sense evidència de metàstasis. Els pacients que semblen beneficiar-se'n més són aquells que presenten marges positius, uns nivells de PSA baixos abans de l'RT i un temps de duplicació de l'antigen prostàtic específic (PSADT, per les seves sigles en anglès) prolongat. La dosi recomanada és de 64 a 72 Gy en fraccionament estàndard.¹⁵⁹

Segons el consens publicat per l'AUA-ASTRO l'any 2019, que no va incloure les publicacions actualitzades, però sí els resultats preliminars, determinava com a principals elements:¹⁶⁰⁻¹⁶¹

- La necessitat d'informar al pacient dels factors de risc (R1, pT3a, pT3b) i dels possibles tractaments (principi clínic).
- L'RT en pacients amb factors de risc redueix el risc de recidiva bioquímica, de recidiva local i de progressió clínica (principi clínic).
- L'RT s'ha d'administrar a pacients amb factors de risc i PSA persistent, detectable i sotmesos a una postprostatectomia (nivell d'evidència A).
- La necessitat de controlar el PSA i informar al pacient que la recidiva bioquímica és risc de metàstasis i mort (principi clínic).
- La definició de recidiva bioquímica s'estableix en PSA $\geq 0,2$ ng/mL i una confirmació. En aquests casos, cal plantejar-se tractament de rescat (nivell d'evidència C).
- La necessitat de realitzar el procés de reestadiatge de la recidiva (nivell d'evidència C).
- L'ús de l'RT en recidiva bioquímica o local i sense metàstasis (nivell d'evidència C).
- Els resultats de l'RT de rescat són millors amb nivells baixos de PSA (principi clínic).
- Cal oferir HT en l'RT de rescat (PSA postoperatori $\geq 0,2$ ng/mL) (nivell d'evidència A).
- La necessitat d'informar als pacients dels possibles efectes col·laterals aguts i crònics de l'RT i els beneficis (principi clínic).

Les guies europees de l'Associació Europea d'Urologia (EAU, per les seves sigles en anglès) proposen les següents opcions per als pacients amb factors de risc i amb nivells de PSA $>0,1$ ng/dL:¹⁶²

- La RT adjuvant immediata al llit quirúrgic durant els primers 6 mesos a partir de la intervenció, així que s'hagi restablert la funció urinària.¹⁴²⁻¹⁴⁴
- El monitoratge clínic i biològic i l'RT de rescat abans que els nivells de PSA superin els 0,5 ng/mL.¹⁶³⁻¹⁶⁴

Caldria també considerar la possibilitat d'afegir l'HT durant 6 mesos (anàleg de la LHRH) en pacients amb nivells de PSA detectables, en base a l'estudi GETUG-AFU 16, en el què 743 pacients amb factors de risc (pT2, pT3, invasió de coll vesical) i nivells de PSA detectables van ser aleatoritzats per rebre RT (66 Gy en

normofraccionament, 3DCRT o IMRT) amb o sense goserelina subcutània. L'SLR bioquímica va ser significativament diferent, 80% en la branca de tractament combinat vs. 62% en la branca d'RT en monoteràpia (HR = 0,50; IC del 95%: 0,38-0,66), mentre que la toxicitat descrita va resultar similar en les 2 branques.¹⁶⁵

Taula 4. Estudis amb RT adjuvant

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
144	Wiegel T <i>et al.</i> Eur Urol. 2009	Fase III ARO 96-02	60 Gy en comparació amb la branca d'observació pT3 pN0 R0/R1 PSA <0,01 ng/mL. (N = 388)	SG 10 anys: 82% vs. 86% (NS). SLP bioquímica 10 anys (OP): 56% vs. 35% (HR = 0,51; IC95%: 0,37-0,70; p <0,0001).
143	Bolla M <i>et al.</i> Lancet. 2012	Fase III EORTC 22911	60 Gy en comparació amb la branca d'observació pT3 pN0 R0/R1 pT2 pN0 R1 (N = 1.005)	SG 10 anys: 81% vs. 77% (NS). SLP bioquímica 10 anys (OP): 60,6% vs. 41% (HR = 0,48; IC98%: 0,37-0,62; p <0,001).
142	Thompson IM <i>et al.</i> J Urol. 2009	Fase III SWOG 8794	60-64 Gy en comparació amb la branca d'observació. pT3 pN0 R0/R1. PSA <0,01 ng/mL. (N = 431)	SG 10 anys: 74% vs. 66% (HR = 0,72; IC95%: 0,55-0,96; p = 0,023). SLPM1 (OP): HR = 0,71; IC95%: 0,54-0,94; p = 0,016. SLP bioquímica 10 anys (OP): 53% vs. 30 % (HR = 0,48; IC98%: 0,37-0,62; p <0,001).
145	Hackman G <i>et al.</i> Eur Urol. 2019	Fase III Estudi finés	66,6 Gy en comparació amb la branca d'observació pT2 R1 / pT3a PSA <0,5 ng/mL. (N = 250)	SG 10 anys: 92% vs. 87% (HR = 0,69; IC95%: 0,29-1,60; p = 0,4). SLM1 10 anys: 98% vs. 96% (HR = 0,49; IC95%: 0,09-2,68; p = 0,4). SLP bioquímica 10 anys (OP): 82% vs. 61% (HR = 0,26; IC95%: 0,14-0,48; p <0,001).

HR = hazard ratio; NS = no significatiu; OP = objectiu primari; RT = radioteràpia; SG = supervivència global; SLM1 = supervivència lliure de metàstasi; SLP = supervivència lliure de progressió.

Recomanacions per al tractament amb RT adjuvant

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

- Cal valorar l'ús de l'RT adjuvant, en comitè multidisciplinari, en pacients amb marges positius de la peça de prostatectomia, pT3 o amb invasió de les vesícules seminals (*nivell d'evidència IA*).
- La dosi recomanada és de 64-72 Gy amb irradiació sobre el llit prostàtic (*nivell d'evidència IA*).
- Cal valorar la possibilitat d'afegir HT durant 6 mesos en pacients amb nivells de PSA detectables (*nivell d'evidència IIB*).

D. Tractament del càncer de pròstata amb afectació ganglionar (TXN1M0)

El tractament dels pacients amb ganglis afectats no està establert. Possiblement, una càrrega tumoral diferent ens posa davant d'un perfil de pacient diferent. Els pacients amb baixa càrrega tumoral presenten un pronòstic més favorable després de la prostatectomia radical i de la limfadenectomia, i estan lliures de malaltia durant un període de temps més prolongat.¹⁶⁶ Diferents estudis mostren un pronòstic variable i els pacients amb un o dos ganglis afectats podrien tenir un pronòstic significativament millor (vegeu la Taula 5).^{167,168}

D.1. Pacients N+ detectats mitjançant anatomia patològica després de la cirurgia

La presència de ganglis afectats a l'anatomia patològica definitiva en pacients operats va ser un criteri d'exclusió en els estudis aleatoritzats recentment publicats amb l'objectiu d'avaluar el paper de l'RT adjuvant. No existeixen estudis aleatoritzats que valorin el paper de l'RT adjuvant en pacients amb ganglis positius després de cirurgia.

Abdollah *et al.* avaluen 1.049 pacients tractats amb només cirurgia o amb tractament adjuvant després de la cirurgia. L'RT es va associar a una disminució de la mortalitat de càncer específica i de la mortalitat global. L'RT millora la SG en aquells pacients que presenten almenys dues de les característiques següents: Gleason ≥ 8 , pT3/pT4 i ganglis positius.¹⁶⁹

L'any 2018, el mateix autor va publicar un estudi en què es van estratificar els pacients en 5 branques segons diferents característiques anatomopatològiques:

- Branca 1: pacients amb N1-2 ganglis positius i puntuació de Gleason 2-6
- Branca 2: pacients amb N1-2 ganglis positius, puntuació de Gleason 7-10, pT2/pT3a i marges quirúrgics negatius
- Branca 3: pacients amb N1-2 ganglis positius, puntuació de Gleason 7-10, pT3b/pT4 o marges quirúrgics positius
- Branca 4: pacients amb N3-4 ganglis positius
- Branca 5: pacients amb N>4 ganglis positius.

Només les branques 3 i 4 es van beneficiar de l'RT.¹⁷⁰

En un altre estudi retrospectiu, Tilki *et al.* van avaluar un total de 773 pacients amb càncer de pròstata amb limfadenectomia positiva després de cirurgia, amb o sense RT adjuvant. Amb una mediana de seguiment de 33,8 mesos, l'SLP bioquímica i l'SLM1 als 4 anys va ser del 43,3% i del 86,6%, respectivament. A l'anàlisi multivariada, el factor de tractar amb RT o de realitzar exclusivament observació no va tenir cap repercussió en la recaiguda bioquímica y la supervivència lliure de metàstasi, en comparació amb el tractament d'RT adjuvant. L'SLM1 als 4 anys va ser del 82,5% en la branca sense tractament i tractament de rescat a la progressió, en comparació amb el 91,8% en la branca de tractament d'RT adjuvant ($p = 0,02$). El rescat precoç amb RT (PSA pre-RT $\leq 0,5$ ng/mL) en comparació amb el rescat amb RT quan PSA $> 0,5$ ng/mL, es va associar significativament amb un menor risc de metàstasi.¹⁷¹

D'altra banda, alguns estudis van intentar avaluar el paper de l'RT adjuvant amb la hormonoteràpia. Da Pozzo *et al.*, en un estudi retrospectiu, van reclutar 250 pacients amb N+, el 51,6% dels quals van ser tractats amb RT+HT i el 48,4% només amb HT. A anàlisi multivariant, l'RT adjuvant i el nombre de ganglis positius van ser factors independents de l'SLP bioquímica.¹⁷²

Briganti *et al.*, en un altre estudi que va comparar un grup de pacients N+ tractats amb RT+HT amb una altra cohort històrica tractada només amb HT, van identificar diferències en l'SG i la supervivència de càncer específica als 5, 8 i 10 anys, que van afavorir al tractament combinat RT+HT.¹⁷³

Afegir la hormonoteràpia com a únic tractament després de la cirurgia és discutible.¹⁷⁴ Messing *et al.*, en un estudi van aleatoritzar 98 pacients N+ després de cirurgia per rebre HT en comptes de seguiment o bé fer observació. Els pacients amb HT després de cirurgia van presentar millor SLR i SG, si bé aquesta estratègia no s'ha analitzat posteriorment en altres estudis aleatoritzats.¹⁷⁵

Gupta *et al.*, en una revisió publicada l'any 2019, van analitzar pacients amb N+ després de cirurgia, dels quals el 55,6% (4.489) van estar en observació, el 25,6% (2.065) van ser tractats amb TDA adjuvant i el 18,8% (1.520) amb RT adjuvant + TDA. Es van observar diferències notables en les característiques basals dels pacients en les diferents branques: en la branca d'observació, els pacients eren més grans que aquells que van rebre teràpies adjuvants ($p < 0,001$), els pacients tractats amb TDA adjuvant amb o sense RT van presentar una puntuació Gleason més elevada, en comparació amb els pacients de la branca d'observació ($p < 0,001$), els pacients que van rebre tractaments adjuvants també van tenir un percentatge de marges afectats més elevat (64,4% amb RT + TDA, 54,6% amb TDA i 39,7% en la branca d'observació; $p < 0,001$) i una major càrrega ganglionar, en comparació amb els pacients de la branca d'observació ($p < 0,001$). A l'anàlisi multivariada es va observar que els pacients tractats amb RT + TDA adjuvant presentaven una millora en l'SG, en comparació amb els pacients en observació. No hi va haver diferències en SG per als pacients tractats amb HT adjuvant vs. observació.¹⁷⁶

L'any 2020, Marra *et al.* van publicar una revisió sistemàtica de 26 estudis que van reclutar 12.537 homes. Les opcions van incloure el grup d'observació, la TDA i/o l'RT. L'estudi va revelar que els pacients N+ eren un grup heterogeni, on el 70% dels pacients es va trobar lliure de malaltia sense tractament i sense presentar recidiva bioquímica en el seguiment a 10 anys, malgrat no ser tractats. No obstant, cal tenir en compte que la majoria dels pacients amb estadi pN1 van presentar altres característiques agressives a l'anatomia patològica final, com ara la invasió de vesícules seminals, Gleason 8 i marges quirúrgics positius. Tots aquests factors es van associar a un augment del risc de pitjors resultats oncològics per se. L'elecció de l'estratègia terapèutica es pot adaptar segons els factors pronòstics. L'observació inicial pot ser considerada per pacients de menor risc, incloent-hi el PSA postoperatori indetectable, < 3 ganglis positius, marges negatius i histologia no agressiva. El nivell d'evidència per al tractament de la malaltia pN1 encara és baix i deriva principalment de sèries retrospectives.¹⁷⁷

Finalment, segons l'evidència que existeix avui dia, el tractament després de la cirurgia d'aquests pacients continua sent motiu de controvèrsia i la indicació del tractament adjuvant és dispar entre els experts, tal com es posa de manifest en el consens publicat l'any 2019. Per a pacients amb malaltia pN1 amb ≤ 2 ganglis positius, amb marges negatius, sense malaltia de pT4, i PSA postoperatori indetectable, les votacions van ser: el 53% a favor de l'RT adjuvant (53%), mentre que el 29% en contra de l'RT adjuvant. Per a pacients amb malaltia pN1 de ≥ 3 ganglis limfàtics amb marges negatius, sense malaltia de pT4, i PSA postoperatori indetectable, la majoria dels membres de la branca (44%) va votar a favor de l'RT adjuvant, mentre que el 15% va votar en contra de l'RT adjuvant.¹⁷⁸

D.2. Pacients N+ diagnosticats mitjançant proves diagnòstiques per la imatge

En aquesta grup, el diagnòstic de la malaltia ganglionar quan la càrrega tumoral és baixa pot resultar complicat amb l'estadiatge convencional amb la tomografia computada (TC). La invasió ganglionar es detecta i confirma en pacients als quals se'ls practica una limfadenectomia i no sempre es correspon amb

l'increment de la mesura ganglionar mitjançant la TC. D'altres exploracions de limfografia amb ressonància magnètica (RM) o PET-colina permeten seleccionar pacients amb menys càrrega tumoral ganglionar.¹⁷⁹⁻¹⁸⁴

No existeixen estudis aleatoritzats sobre la millor opció terapèutica en aquests pacients, però el fet que en pacients operats hi hagi un subbranca amb millor pronòstic fa pensar que pot haver-hi un subgrup que es pugui beneficiar d'un tractament locoregional.

En estudis retrospectius, quan es combina RT + TDA en pacients amb ganglis positius, s'observa un control bioquímic als 5 anys al voltant del 60%-70%.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ En un estudi aleatoritzat que va avaluar l'RT en monoteràpia en comparació amb RT + TDA, la SLP bioquímica va ser del 33% i del 54%, respectivament.¹⁸⁸ Aquests resultats, juntament amb el fet que amb les noves tecnologies és possible arribar a dosis tumoricides ganglionars, han originat que alguns grups hagin explorat el tractament de pacients amb N1 sense detriment de la toxicitat.¹⁸³

En un estudi més recent, James *et al.* van avaluar el paper de l'RT en aquest perfil de pacients. A la cohort de pacients N1, la SLM als 2 anys va ser del 81% en pacients amb RT, en comparació amb el 53% en pacients sense RT.¹⁸⁹

En una revisió sistemàtica publicada l'any 2019, Ventimiglia *et al.* van comparar l'ús de qualsevol tractament local (incloent-hi tant la prostatectomia radical com l'RT) en pacients amb càncer de pròstata amb malaltia N+. Es van identificar cinc estudis retrospectius comparatius no aleatoritzats publicats entre el 1999 i el 2018, que eren elegibles per ser inclosos en aquesta revisió sistemàtica. L'objectiu era determinar l'impacte del tractament local en l'SLR, la supervivència de càncer específica i l'SG. Quatre estudis van avaluar l'ús de la combinació RT + TDA, en comparació amb la TDA en monoteràpia, mentre que un estudi va avaluar qualsevol forma de tractament local + TDA, en comparació amb la TDA en monoteràpia. En general, l'ús de l'RT i qualsevol forma de tractament local es va associar a un benefici en la supervivència de càncer específica, en comparació amb la TDA en monoteràpia, sense cap superioritat clarament demostrada ni per la prostatectomia radical +/- TDA ni per l'RT +/- TDA. Tot i que el nivell d'evidència és baix, la revisió suggereix que existeixen avantatge en l'SG i la supervivència de càncer específica en N+ en els pacients que van rebre tractament local.¹⁹⁰

L'any 2019 es va realitzar una conferència de consens amb experts internacionals. Per a la majoria de pacients amb diagnòstic recent cN1 (ganglis limfàtics pèlvics), sense metàstasi, el 98% dels membres del grup van votar a favor d'un tractament locoregional radical amb o sense teràpia sistèmica, i el 2% va votar a favor de només el tractament sistèmic. No va haver-hi abstencions. Per al tractament locoregional radical de cN1 càncer de pròstata M0, el 39% dels participants va votar a favor de l'RT, el 12% va votar a favor de la cirurgia i el 49% no mostrava cap preferència. No va haver-hi abstencions.¹⁷⁸

En una revisió publicada l'any 2020, Thiruthaneeswaran *et al.* van concloure que, malgrat no disposar d'estudis aleatoritzats, els estudis retrospectius suggerien incorporar un tractament locoregional en aquest grup de pacients amb la intenció de retardar la progressió de la malaltia i millorar la supervivència de càncer específica. Els pacients amb malaltia N1 van representar una cohort heterogènia amb un pronòstic variable, i seleccionar el tractament adequat i establir el nivell d'atenció en aquests pacients hauria de continuar sent un àrea activa d'interès d'investigació. Tanmateix, cal esperar que els nomogrames evolucionin per tal d'incorporar característiques radiòmiques i/o signatures genòmiques per tal de perfeccionar encara més la selecció del pacient. En base a l'evidència esmentada anteriorment, els autors recomanen un tractament definitiu per a la malaltia cN1M0 amb RT prostàtica i pèlvica combinades amb TDA.¹⁹¹

D'altra banda, actualment està en discussió el fet d'afegir d'altres tractaments sistèmics a la TDA habitual. En el grup de consens de l'any 2019, hi havia divisió d'opinions entre el grup d'experts quan es va plantejar la teràpia sistèmica òptima en combinació amb l'RT radical. Per a pacients amb càncer de pròstata cN1 M0 recentment diagnosticada que es consideraven aptes per al tractament sistèmic amb docetaxel i/o abiraterona, el 52% dels membres del grup va votar a favor de la TDA + abiraterona, el 39% va votar a favor de la TDA en monoteràpia, el 7% va votar a favor de la TDA + docetaxel i el 2% va votar a favor de no aplicar una teràpia sistèmica.¹⁷⁸ A l'estudi STAMPEDE, l'abiraterona va millorar l'SLR en pacients no metastàtics, si bé el percentatge de pacients N+ era només del 20%.^{189,192}

Així doncs, iniciar un tractament amb HT exclusiva és una opció en aquest grup de pacients, tot i que no queda clar que fer-ho de manera precoç o diferida afecti a la supervivència, tal com Schroder *et al.* descriuen en un estudi aleatoritzat, si bé aquesta situació clínica tampoc ha estat explorada en estudis posteriors.¹⁹³⁻¹⁹⁴

Taula 5. Estudis en càncer de pròstata amb afectació ganglionar

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
169	Abdollah F <i>et al.</i> Eur Urol. 2013	Retrospectiu	CIR. sola o tractament adjuvant a posteriori. (N = 1.049)	L'RTE es va associar a disminució de la mortalitat de càncer específica i la mortalitat global.
172	Da Pozzo LF <i>et al.</i> Eur Urol. 2009	Retrospectiu	RTE + HT en comparació amb HT. (N = 250)	El tractament amb RTE adjuvant i el nombre de ganglis positius són factors independents d'SLRBQ.
173	Briganti A <i>et al.</i> Eur Urol. 2011	Retrospectiu	HT+RT en comparació amb HT sola. (N = 364)	SG i SLM millor amb HT+RT.
175	Messing E <i>et al.</i> N Eng J Med. 1999	Aleatoritzat	CIR sola en comparació amb CIR. + HT. (N = 98)	L'HT després de CIR millora la supervivència i redueix el risc de recidiva.
183	Guerrero T <i>et al.</i> Clin Oncol. 2010	Cohort prospectiva unicèntrica	RTE pròstata seqüencial a pelvis + sobreimpressió ganglionar. (N = 79)	Toxicitat intestinal de grau 3 en 1 pacient (escala LENT-SOM).
185	Fonteyne V <i>et al.</i> Radiother Oncol. 2013	Cohort prospectiva unicèntrica	RTE pròstata + pelvis + sobreimpressió ganglionar (sobreimpressió integrada) (N = 80)	Toxicitat GI de grau 3: 6%. Toxicitat GU de grau 3: 5%.
188	Lawton CA <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2005	Aleatoritzat	RTE en comparació amb RT+HT (N = 173)	SLRBQ als 5 anys: 33% vs. 54%

CIR. = cirurgia; GI = gastrointestinal; GU = genitourinària; HT = hormonoteràpia; RTE = radioteràpia externa; SLRBQ = supervivència lliure de recidiva bioquímica; SG = supervivència global; SLM = supervivència lliure de malaltia.

Recomanacions per al càncer de pròstata i N+:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

- En pacients N+ detectats mitjançant anatomia patològica després de cirurgia: cal valorar el tractament adjuvant RT +/- TDA en pacients que especialment presentin factors de pronòstic desfavorable (Gleason ≥ 8 i/o marges positius i/o pT3b/pT4 i/o ≤ 3 ganglis afectes) (nivell d'evidència IVD).
- En pacients N+ diagnosticats mitjançant proves diagnòstiques per la imatge: tractament local del tumor primari i de la malaltia ganglionar, juntament amb HT, sobretot en aquells pacients, en els què la malaltia ganglionar pugui ser tractada globalment amb RT a dosis tumoricides amb intenció de radicalitat (nivell d'evidència IVD).

E. Tractament de la recidiva bioquímica

E.1. Postprostatectomia

El tractament amb prostatectomia radical constitueix el tractament curatiu en 2/3 parts del pacients diagnosticats de neoplàsia de pròstata. Es calcula que fins a un terç d'aquests pacients manifesten malaltia recurrent en un termini de 10 anys. El risc de recurrència és més gran entre el subgrup de pacients amb característiques patològiques adverses (marges positius, invasió de vesícules seminals, extensió extraprostàtica i puntuacions de Gleason elevades). Alguns d'aquests pacients presentaran únicament recidiva bioquímica sense evidència de malaltia metastàsica a distància.¹⁶⁰⁻¹⁶¹

En el consens d'ASTRO/AUA es va definir la recidiva bioquímica com un nivell de PSA superior a 0,2 ng/mL mantingut en dues determinacions consecutives. El tractament de rescat es va definir com a l'administració de RT sobre el llit prostàtic i teixits circumdants en el pacient amb recidiva bioquímica després de cirurgia i sense evidència de malaltia metastàsica a distància. També es va plantejar si l'administració d'RT adjuvant postprostatectomia radical era millor que el tractament amb RT de rescat quan ja s'havia detectat la recurrència, atès que el tractament adjuvant pot provocar un sobretractament en pacients que poden no arribar a presentar progressió bioquímica (amb la manifestació dels possibles efectes secundaris), així com si RT de rescat, particularment en pacients de molt alt risc, podria derivar a una malaltia metastàsica.^{160,195}

El paper de l'RT de rescat en comparació amb l'RT adjuvant ha estat avaluada en tres grans estudis multicèntrics de Fase III (RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 i RAVES) i en la metaanàlisi ARTISTIC, publicats durant el 2020.¹⁹⁶⁻¹⁹⁹

L'estudi RADICALS-RT va reclutar 1.396 pacients amb PSA postprostatectomia radical $\leq 0,2$ ng/mL i almenys un factor de risc (T3-4, Gleason 7 a 10, marges positius o PSA precirurgia >10 ng/mL).¹⁹⁶ Es van aleatoritzar en una proporció 1:1 per rebre RT adjuvant sobre el llit de prostatectomia (+/- pelvis) o bé mitjançant observació estreta en combinació amb RT de rescat sobre el llit prostatectomia radical (+/- pelvis) en cas de produir-se una progressió bioquímica (PSA $\geq 0,1$ ng/mL o 3 augments consecutius). A l'estudi RADICALS-HD, dels pacients de la branca de RT adjuvant, el 24% van rebre TDA neoadjuvant o adjuvant (6 vs. 24 mesos). La dosi d'RT sobre el llit quirúrgic va ser de 66 Gy en 33 fr. o 52,2 Gy en 20 fr. Amb una mediana de seguiment de 4,9 anys, el 32% (223) dels pacients de la branca d'RT de rescat van iniciar el tractament; un 3% dels pacients de la primera branca i un 7% dels pacients de la segona branca van rebre RT pèlvica. L'objectiu primari va ser l'SLM a distància. Es van identificar 87 esdeveniments en la branca d'RT adjuvant i 82 esdeveniments en la branca d'RT de rescat (HR = 1,10; IC del 95%: 0,81-1,49; $p = 0,56$). L'SLP bioquímica als 5 anys va ser de 85 % vs. el 88% (HR = 0,88; IC del 95%: 0,58-1,33; $p = 0,53$). La majoria dels esdeveniments tòxics (diarrea, proctitis i cistitis) van ser de grau 1-2, i estadísticament superiors en la branca de l'RT adjuvant. Les toxicitats de grau 3 o 4 reportades van aparèixer en un 1% dels pacients. Quant a l'absència d'esdeveniments i d'SLP bioquímica, no es van demostrar beneficis en l'RT adjuvant en comparació amb l'RT de rescat, però sí que es va constatar un augment del risc de toxicitat urinària i intestinal amb la teràpia adjuvant. L'estudi va incloure pacients amb baix risc de recidiva (Gleason 3+4, PSA 4 ng/mL), que no es consideraven candidats per rebre tractament adjuvant d'entrada, produint una possible alteració del benefici de l'RT adjuvant i perdent poder estadístic en els subgrups d'alt risc.

L'estudi GETUG-AFU 17 va analitzar 424 pacients amb tumors pT3a/3b, pT4a (invasió del coll vesical), pNx (sense dissecció de ganglis limfàtics pèlvics), pN0 (no invasió de ganglis limfàtics pèlvics), marges

positius i PSA postprostatectomia radical $\leq 0,1$ ng/mL.¹⁹⁷ Els pacients es van aleatoritzar en una proporció 1:1 per rebre RT adjuvant o bé RT de rescat en cas de recidiva bioquímica. En totes dues branques es va tractar el llit quirúrgic i es van incloure els ganglis limfàtics pèlvics (a criteri de l'investigador). Tots els pacients van rebre 66 Gy en 33 fr. i TDA (6 mesos de triptorelina intramuscular cada 3 mesos). L'estudi va finalitzar de manera anticipada degut a les taxes inesperadament baixes d'esdeveniments. Amb una mediana de seguiment de 75 mesos, el 54% (115) dels pacients van rebre RT de rescat després de recidiva bioquímica. La supervivència lliure d'esdeveniments locoregionals o a distància als 5 anys, l'objectiu primari de l'estudi, va ser del 92% amb RT adjuvant vs. 90% amb RT de rescat (HR = 0,81; IC del 95%: 0,48-1,36; p = 0,42). Es van detectar efectes tòxics aguts en el 87% dels pacients de la branca d'RT adjuvant, en comparació amb el 44% dels pacients de la branca d'RT de rescat. La toxicitat aguda de grau ≥ 3 va ser similar a ambdues branques. La toxicitat genitourinària tardana de grau ≥ 2 va ser del 59% vs. el 22%, respectivament, i la disfunció erètil de grau ≥ 2 del 28% vs. el 8%, respectivament. L'anàlisi va presentar pèrdua de poder estadístic donat el nombre de pacients que no van arribar a l'objectiu (baixes taxes d'esdeveniments) i no van evidenciar un benefici en la supervivència lliure d'esdeveniments locoregionals en cap branca. L'RT adjuvant s'associa a una major toxicitat genitourinària i disfunció erètil. L'ús de la TDA redueix la recidiva bioquímica en comparació amb l'RT en monoteràpia, possiblement millorant l'objectiu primari de l'estudi, però amb un potencial de sobretractament d'aquests pacients.¹⁹⁷

L'estudi RAVES és un assaig de Fase III de no inferioritat, que va aleatoritzar 333 pacients amb càncer de pròstata d'alt risc (marges positius, extensió extraprostàtica o invasió de vesícules seminals), ECOG 0-1 i PSA postprostatectomia radical $\leq 0,10$ ng/mL.¹⁹⁸ No es van incloure pacients amb ganglis positius. Els pacients es van aleatoritzar en una proporció 1:1 per rebre RT adjuvant vs. RT de rescat quan presentaven recidiva bioquímica (PSA $> 0,20$ ng/mL). Els pacients van rebre 64 Gy en 32 fr. sobre el llit quirúrgic sense TDA associada. Amb una mediana de seguiment de 6,1 anys, el 50% (84) dels pacients amb RT de rescat van rebre tractament. L'objectiu primari va ser l'SLP bioquímica: 86% en la branca d'RT adjuvant en comparació amb el 87% en la branca d'RT de rescat (HR = 1,12; IC del 95%: 0,65-1,90; p = 0,15). La toxicitat genitourinària de grau ≥ 2 va ser menor en la branca d'RT de rescat (70% vs. 54%), mentre que la toxicitat gastrointestinal de grau ≥ 2 va ser similar en ambdues branques. La principal limitació de l'estudi va ser el fet que finalitzés de manera prematura degut a l'alta taxa de control de la malaltia i les taxes d'esdeveniments inesperadament baixes, donant una potència reduïda a l'assaig. L'RT de rescat no va assolir els criteris de no inferioritat de l'assaig, però els resultats recolzen el seu ús, atès que el control bioquímic va ser similar i va reportar menor toxicitat genitourinària.

L'any 2020 es va publicar la metaanàlisi ARTISTIC que va incloure els tres estudis RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 i RAVES, anteriorment esmentats.¹⁹⁹ Es van avaluar 2.153 pacients reclutats entre l'any 2007 i l'any 2016, amb una mediana de seguiment de 60 a 78 mesos (màxim 132 mesos). En total, 1.075 pacients van rebre RT adjuvant i 1.078 van rebre RT de rescat precoç; en el moment de l'anàlisi un 39,1% (421) va iniciar el tractament. La metaanàlisi no va mostrar millora de l'SLE locoregional o a distància als 5 anys en la branca d'RT adjuvant, en comparació amb la branca d'RT de rescat precoç (89% vs. 88%; HR = 0,95; IC del 95%: 0,75-1; p = 0,18; $I^2 = 42\%$) i els resultats van ser consistents entre els assajos. Els investigadors van reconèixer la dificultat d'atorgar una potència estadística adequada a aquests assajos a llarg termini, donat el pronòstic relativament bo dels pacients que hi van participar (SLE elevades) i tenint en compte que el 60% dels pacients assignats a l'RT de rescat precoç no va iniciar l'RT en el moment de l'anàlisi. No s'han pogut extreure conclusions sobre l'efecte de la TDA associada a l'RT, ja que només es va utilitzar en dos dels estudis (RADICALS-HD i GETUG-AFU 17) i les administracions de les dosis van ser diferents, ni tampoc sobre l'RT pèlvica, ja que el percentatge de pacients que la va rebre va ser molt

reduït. Atès que el nombre de pacients que va presentar ganglis positius va ser reduït, no se'ls va poder valorar l'efecte de la RT.

Els 3 assajos han reportat augment d'EA específics a causa de l'RT adjuvant, incloent-hi toxicitat urinària (a l'estudi RADICALS), toxicitat genitourinària (a l'estudi RAVES) i toxicitat genitourinària i disfunció erèctil (a l'estudi GETUG-AFU 17).

La metaanàlisi va suggerir que l'RT adjuvant no va demostrar superioritat en comparació amb l'RT de rescat en els objectius primaris dels estudis, sense millora de l'SLE, així doncs, fins que no es disposin de resultats a llarg termini, el tractament de rescat precoç sembla ser que ofereix un estalvi, o, si més no, permet posposar l'RT i els seus possibles EA associats.

Segons les guies EUA-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG publicades l'any 2020, l'RT de rescat precoç proporciona la possibilitat de curar els pacients amb un PSA creixent després de la prostatectomia radical.²⁰⁰⁻²⁰¹ Boorjian et al. van reportar un 75% de risc reduït de progressió sistèmica, en un estudi que avaluava 856 pacients tractats amb RT de rescat, en comparació amb 1.801 pacients no tractats amb RT de rescat.²⁰² L'EAU considera l'RT de rescat especialment beneficiosa quan s'administra a pacients amb PSA <0,5 ng/mL.^{200-201,203}

Malgrat la indicació de l'RT de rescat, l'estratègia d'esperar i veure com evoluciona el PSA es pot considerar com a opció en pacients amb un temps de duplicació del PSA (PSADT) >12 mesos, així com d'altres factors favorables: el temps transcorregut fins a la recidiva bioquímica >3 anys, <pT3a, grau ISUP <2/3.²⁰⁰⁻²⁰¹

Volum, dosis total i fraccionament

El volum que cal tractar ha de ser en el llit prostàtic +/- llit de les vesícules seminals, segons l'estadi patològic després de la cirurgia.

La dosi òptima d'RT de rescat no s'ha definit, essent com a mínim de 66 Gy en 33 fr. sobre el llit prostàtic.

Atès que l'RT de rescat es va associar a la toxicitat, es va realitzar un assaig clínic amb 350 pacients, en el qual es va analitzar la toxicitat amb l'augment de la dosi total. La toxicitat aguda genitourinària de grau 2-3 amb 64 Gy va ser del 13,0% i un 0,6%, i amb 70 Gy un 16,6% i un 1,7%, respectivament. La toxicitat gastrointestinal de grau 2-3 amb 64 Gy es va produir en un 16,0% i un 0,6%, i amb 70 Gy en un 15,4% i 2,3%, respectivament. Encara no s'han notificat els efectes tardans.^{200,204-205}

Amb una escalada de dosis superior a 72 Gy, la taxa d'EA greus, especialment els símptomes genitourinaris, augmenten clarament, fins i tot amb tècniques de planificació i tractaments més innovadors.^{200,206-207}

Teràpia de privació androgènica

Els resultats de l'estudi RTOG 9601 suggereixen que tant l'SG com la supervivència de càncer específica milloren quan s'afegeixen 2 anys de bicalutamida (150 mg/dia) a l'RT de rescat. A l'anàlisi post hoc es va evidenciar una benefici si el PSA <0,7 ng/mL, així com una evidència d'increment de morts no relacionades amb el càncer.^{200,208-209}

A l'estudi GETUG-AFU 16, la combinació d'RT de rescat amb anàlegs de la LHRH durant 6 mesos va millorar significativament la recidiva bioquímica als 10 anys, l'SLP bioquímica i l'SLP. No obstant, l'RT de rescat combinada amb la goserelina o amb el placebo va mostrar taxes similars d'SG i supervivència de càncer específica.^{200,210}

En pacients de risc, actualment encara no s'ha resolt si s'ha d'oferir HT combinada o no amb RT, i, en cas afirmatiu, quina seria la combinació òptima de TDA (anàlegs de la LHRH o bicalutamida).²⁰⁰

Proves diagnòstiques per la imatge

La ressonància magnètica multiparamètrica pot detectar recurrències locals en el llit prostàtic, guiar biòpsies dirigides a llocs de sospita de recidiva i ajudar a la planificació de l'RT adjuvant o de rescat, però la seva sensibilitat en pacients amb nivells de PSA <0,5 ng/mL segueix sent controvertida.^{200-201,211}

La PET-TC colina presenta una alta sensibilitat i especificitat per detectar la recidiva radiològica en pacients amb recidiva bioquímica. La sensibilitat depèn del nivell de PSA i de la seva cinètica amb taxes de detecció del 5-24% amb PSA <1 ng/mL i del 67-100% amb PSA >5 ng/mL.^{200-201,212}

D'acord amb una revisió sistemàtica, la tomografia d'emissió de positrons de l'antigen prostàtic específic de membrana (PET-PSMA) és substancialment més sensible que la tomografia axial computeritzada (TC) abdominopèlvica, la gammagrafia òssia (GGO) i la PET-TC de colina en la detecció de la recidiva locoregional i especialment per a la detecció de metàstasis en pacients amb recidiva bioquímica. La PET-PSMA és positiva en un 15-58% dels pacients amb PSA <0,5 ng/mL, i és substancialment més sensible que la PET-TC colina, especialment per a valors de PSA <1 ng/mL.^{200-201,213}

Taula 6. Estudis de rescat en recidiva bioquímica després de la prostatectomia

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
163	Stephenson A <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2007	Retrospectiu multicèntric	RT de rescat. (N= 1.540)	PSA després d'RT de rescat (OP) SLP a 6 anys 32% (IC95%: 28-35)
214	Bernard JR <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010	Retrospectiu unicèntric (Mayo Clinic)	No HT. Mitjana PSA 0,6 ng/mL. Mediana de seguiment a 6 anys. (N= 364)	SLR bioquímica a 5 anys: 50%
215	Trock BJ <i>et al.</i> JAA. 2008	Retrospectiu unicèntric (Johns Hopkins)	Pacients en recidiva postprostatectomia radical. No RT (n =397) / RT rescat (n = 160) / RT rescat i HT (n = 78). Mediana de seguiment a 6 anys. (N= 635)	Supervivència específica: 5 i 10 anys. RT rescat 96 i 86%. No RT 88 i 62%.
216	Cotter SE <i>et al.</i> Cancer. 2011	Retrospectiu unicèntric (Duke University)	Descripció dels seus resultats amb una mediana de seguiment d'11,3 anys. (N= 519)	Reducció significativa de la mortalitat per qualsevol causa tant per PSADT <6 mesos (HR = 0,53; p = 0,02) o un PSADT ≥6 mesos (HR = 0,52; p = 0,003) amb RT rescat.
202	Boorjian SA <i>et al.</i> J Urol. 2009	Retrospectiu unicèntric (Mayo Clinic)	Pacients en recidiva postprostatectomia radical. No RT / RT rescat. Mediana de seguiment a 6 anys. (N= 2.657/856)	Reducció significativa del risc de recidiva local (gairebé del 90%), progressió sistèmica (75%) i retard en l'administració de TDA.
34	King CR <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012	Revisió sistemàtica (41 estudis)	RT de rescat (N = 5.597)	Mediana de la pèrdua del control bioquímico del 2,6% per 0,1 ng/mL de PSA en realitzar l'RT de rescat. PSA ≤0,2 ng/mL, control BQ 64%. Dosi entre 60 i 70 Gy. Amb 70 Gy s'arriba a un control bioquímico del 54% i del 34% amb 60 Gy.

PSADT = temps de duplicació del PSA; RT = radioteràpia; SLP = supervivència lliure de progressió; SLR = supervivència lliure de recidiva.

Recomanacions per al tractament de la recidiva bioquímica en el càncer de pròstata:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

- En pacients amb recidiva bioquímica postprostatectomia es recomana la valoració de l'RT de rescat d'un comitè multidisciplinari (*nivell d'evidència IA*).
- Es recomana l'RT de rescat en pacients seleccionats, amb recidiva bioquímica (PSA >0,2 ng/mL) i sense evidència de metàstasis (*nivell d'evidència IA*).
- Els resultats amb l'RT de rescat es consideren millors amb nivells baixos de PSA (*nivell d'evidència IIB*).
- La dosi recomanada d'RT és de 66-70 Gy normofraccionats (*nivell d'evidència IA*).
- No existeix consens sobre l'administració de la TDA en combinació amb l'RT de rescat.
- El benefici de la irradiació profilàctica dels ganglis linfàtics pèlvics (No/Nx) i del tractament de pacients amb ganglis positius a la cirurgia encara cal definir-la.
- Cal realitzar una PET-PSMA en cas de recidiva bioquímica amb nivell de PSA >0,2 ng/mL i valorar si els resultats poden influir en les decisions dels tractaments posteriors (*nivell d'evidència IIB*).
- En cas que la PET-PSMA no estigui disponible i el nivell de PSA sigui >1 ng/mL, cal realitzar imatges de PET-TC colina si es considera que els resultats poden influir en les decisions de tractaments posteriors (*nivell d'evidència V*).

E.2. Postradioteràpia (externa o braquiteràpia)

Després d'un tractament local amb radiacions, entre el 20% i el 50% dels pacients poden presentar una recidiva bioquímica (nadir + PSA 2 ng/mL) que cal considerar com un factor de risc per a la progressió metastàtica i la mortalitat específica, sobretot en pacients amb poques comorbiditats.^{90,217-220}

Malgrat el risc evident de micrometàstasis, diferents estudis amb teràpies locals han constatat pacients potencialment rescatables. Diferents estratègies, com ara la prostatectomia, la criocirurgia o la braquiteràpia, han mostrat un control bioquímic d'aproximadament el 50% als 10 i als 5 anys.²²¹⁻²²⁵ La recidiva local suposa risc de disseminació a distància i mortalitat específica.²²⁶⁻²²⁸

Durant els darrers anys s'ha registrat un increment en la tendència dels tractaments de rescat local respecte els tractaments de rescat sistèmics.²²⁹ No obstant, actualment no hi ha assajos aleatoritzats entre les diferents opcions terapèutiques, ni consens sobre quin és el tractament de rescat òptim.

E.2.1. Factors pronòstics en la recidiva

La puntuació de Gleason manté l'efecte pronòstic postractament, però cal considerar el PSADT, que pot ser el factor més important per al temps lliure de metàstasis i l'SG. Els pacients ideals per al rescat local són els que presenten estadis inicials T1-2, puntuació de Gleason baixa (<8) i PSA <10 ng/mL, amb una esperança de vida superior a 10 anys i poques comorbiditats. En general, si es planteja un rescat local, cal disposar d'una confirmació histològica, ja que existeix un risc de toxicitat d'un segon tractament local. És important l'experiència del patòleg en la confirmació de la recidiva local post-RT i considerar com a positives aquelles biòpsies que ho siguin i s'hagin realitzat 2 anys després de la RT.²³⁰

En pacients inclosos en un estudi d'extensió TC i GGO negatius després de la recidiva bioquímica, i amb els què es plantegi un rescat local, en cas de presentar un PSA >2 ng/mL seria necessari un estudi d'extensió amb PET-colina o PET-PSMA (amb Gali-68) per tal de documentar l'absència de malaltia disseminada.²³¹ Un PSA >2 ng/mL s'associa a una taxa de detecció de recidiva >60% mitjançant la PET-TC Colina, amb una especificitat del 74% i una sensibilitat del 82% per PSA >1,74 ng/mL.²³²⁻²³⁴

Quant a la PET-PSMA amb Gali-68, cal considerar un llindar més baix de la concentració del PSA en la detecció de la malaltia. Una concentració de PSA <0,2 ng/mL mostra recidiva en un 33% dels casos, augmentant per a PSA 0,2–0,49 ng/mL al 45%, per a PSA 0,5–0,99 ng/mL al 59%, per a PSA 1,00–1,99 ng/mL al 75%, i en el cas que el PSA ≥2,00 ng/mL fins al 95%.²³⁵ De fet, Jansen *et al.* van reportar que utilitzant PET-PSMA amb Gali-68, aproximadament el 30% dels pacients amb increment del PSA post-RT (<2 ng/mL) presentaven una captació local de PET-PSMA, mentre que més del 50% presentaven evidència de malaltia extraprostàtica.²³⁶

Els pacients candidats a tractament de rescat local són aquells que presenten:

- Esperança de vida de >10 anys.
- Estadis T1-2 previs al tractament inicial.
- PSA <10 ng/mL en la recidiva.
- PSADT >10 mesos.
- Confirmació histològica de la recidiva (després de > 2 anys post-RT)
- Estudi d'extensió negatiu per malaltia disseminada PET colina o PET-PSMA.
- Ressonància magnètica nuclear (RMN) per a valoració de la malaltia local en funció de la tècnica de rescat.

E.2.2. Tipus de rescat

E.2.2.1. Sistèmic intermitent o continu

Els pacients d'edat avançada, amb poques comorbiditats i PSADT >12 mesos són candidats a observació i a iniciar el tractament quan hi hagi progressió ràpida del PSA o, fins i tot, amb la progressió clínica simptomàtica. En pacients amb esperança de vida >10 anys, en què no es plantegi un tractament de rescat local i s'opti per l'HT per retardar la progressió de la malaltia, cal considerar el tractament intermitent. Aquest tractament sembla ser no inferior en l'SG i específica, tot i que suposa un increment del risc de progressió de la malaltia, però sí que presenta una millora de la qualitat de vida associada als períodes de retirada.²³⁷⁻²³⁸ La recidiva ganglionar locoregional es considera una situació desfavorable amb risc de disseminació a distància i planteja la indicació d'administrar HT.^{237,239} Però, considerant la llarga història natural de la malaltia, pot ser interessant el tractament locoregional per tal d'aconseguir el control de la malaltia o retardar la progressió i la necessitat de tractaments sistèmics. És per aquest motiu que estudis recents plantegen considerar la irradiació ganglionar amb IGRT-IMRT-VMAT-SBRT o la limfadenectomia extensa preferiblement en assajos clínics.²⁴⁰⁻²⁴³

E.2.2.2. Rescat local

Els pacients amb esperança de vida >10 anys i en absència de comorbiditats greus que presentin una recidiva bioquímica i local confirmada histològicament, serien candidats potencials per plantejar un rescat local. Abans, però, cal descartar la malaltia a distància, ja que el rescat local no està exempt de possibles complicacions. No es disposa d'estudis entre les diferents modalitats de rescat i les publicacions fan referència a sèries de casos o assajos de Fase II.

Braquiteràpia

La BT-HDR (iode-125) amb implants permanents i l'BT-HDR (Ir-192) amb implants temporals s'utilitzen com a possibles tècniques de rescat local en pacients potencialment curables. La major part dels estudis inicials es van fer amb una baixa taxa de dosi i amb implants permanents, amb un control bioquímic als 5 anys del 34% al 65%.^{224,244} La utilització de l'RMN prebraquiteràpia de rescat o en combinació amb l'HT han estat valorades en petits estudis.^{245,246}

Un estudi amb 108 pacients i una mediana de seguiment de 6,3 anys va revelar una SLR bioquímica a 10 anys del 52%, amb toxicitat genitourinària de grau 3 del 15,7% i gastrointestinal del 2,8% dels pacients.²⁴⁴

L'BT-HDR aporta un control bioquímic als 5 anys superior al 50%, amb toxicitat urinària tardana de grau 2 d'aproximadament el 50%, i de grau 3 inferior al 5%.^{247,248} Segons una revisió de 297 casos en 13 sèries publicades, la toxicitat urinària de grau 3-4 va ser del 12,9%, incloent-hi estenosi uretral, amb una incontinença del 6,2%. El 4,7% dels pacients va presentar toxicitat digestiva de grau 3-4. El 3,1% dels pacients va patir fístules rectourinàries i el 7,5% estenosis.²⁴⁹

Radioteràpia externa

La reirradiació amb RTE en la recidiva bioquímica és una possibilitat de rescat practicada en molt poques ocasions (1,9% de 438 pacients inclosos en el registre CaPSURE).²²⁹ Tot i que la toxicitat potencial en els teixits sans és elevada, es planteja que amb les noves tecnologies aplicades a l'RT (IGRT i IMRT o fins i tot l'SBRT) seria factible el rescat en casos molt seleccionats i amb toxicitats acceptables a curt termini.^{240,250-252} En una revisió de diferents estudis de tècniques de rescat, l'SBRT es va associar amb

taxes més baixes de toxicitat genitourinària greu d'aproximadament el 4,2% (IC del 95%: 0,8-9,1%), mentre que l'HIFU va arribar al 23% (IC del 95%: 17-29%).²⁵³

Una revisió sistemàtica sobre el rescat amb reirradiació amb SBRT en 428 pacients i una mediana de seguiment de 26,1 mesos va mostrar un control local del 83,2% i una SLR del 59,3%. La toxicitat tardana de grau ≥ 3 genitourinària es va produir en un 4,5% dels pacients i la gastrointestinal en un 3,8% dels pacients.²⁵⁴

Prostatectomia radical

La prostatectomia radical està indicada en aquells pacients inicialment curables mitjançant cirurgia, però que han estat tractats prèviament amb RT, han recaigut posteriorment i encara són potencialment curables localment. És una tècnica poc utilitzada en el nostre entorn a causa de les dificultats tècniques que presenta, l'edat sovint avançada dels pacients en recidiva, les possibles complicacions (incontinència) i la dificultat de selecció acurada dels candidats. En general, una prostatectomia de rescat té com a finalitat eliminar els marges i, per tant, no es conserven les bandeles neurovasculars ni el coll vesical, amb les conseqüents implicacions d'EA.²⁵⁵ Les dificultats tècniques i les possibles complicacions poden variar segons el tipus d'RT administrada. Es recomana practicar una limfadenectomia, tot i que, en certa mesura, es pot complicar per una irradiació ganglionar pelviana prèvia que comporti més risc de complicacions.

La sèrie més llarga és una multi-institucional amb 404 pacients tractats des de l'any 1985, amb una mediana de seguiment de 4,4 anys i una SLR bioquímica als 5 anys del 48%, tot i que les definicions varien segons les institucions des d'un PSA $\geq 0,2$ ng/mL fins a elevacions $>0,1$ ng/mL.²⁵⁶ A la cohort més favorable de prerescat (Gleason 7 i PSA = 4 ng/mL, 30% de la cohort), el control bioquímico als 5 anys es va incrementar fins al 64%. La segona sèrie més gran és la del centre Mayo Clinic, amb un total de 199 pacients, amb una mediana de seguiment més llarga, de 92 mesos, i un control bioquímico als 5 anys del 63%.²²⁵

Segons l'estudi de Chade et al., el grau de Gleason i el PSA van ser predictors de la recidiva postcirurgia de rescat.²⁵⁶ En aquest sentit, un altre autor va observar que el grau de Gleason prerescat s'associava de forma significativa a la recurrència, que incrementava el risc per un factor de 2,71 entre Gleason 8 i 6, i que el PSADT també suposava un increment d'aquest risc, raó per la qual no es recomana la prostatectomia de rescat en pacients amb PSADT <10 mesos.^{257,258}

En una revisió sistemàtica basada en un total de 1.329 pacients de 24 sèries, s'observa incontinència miccional en el 50-70% dels pacients, estenosi uretral en el 26-50%, lesions rectals en el 5-11% i fistules en un 2,4%.^{249,258}

En una sèrie de 440 pacients que van recaure entre l'any 1992 i l'any 2009, basada en dades del *Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare* (SEER), el 77,5% dels pacients van ser tractats amb criocirurgia i el 22,5% amb prostatectomia radical. Es va observar que la prostatectomia radical s'associava a un augment de la mortalitat global i un increment de les despeses en l'atenció sanitària.²⁵⁹

En una nova revisió dels articles publicats amb un total de 2.686 pacients, la toxicitat genitourinària greu observada va ser del 21%, amb una SLR als 2 i 5 anys del 69% i 54%, respectivament.²⁵³

Criocirurgia

La criocirurgia és possiblement el mètode de rescat més utilitzat perquè requereix menys infraestructures, en comparació amb la braquiteràpia, i presenta menys risc vital i de complicacions a

curt termini, en comparació amb la cirurgia. Les sèries més llargues mostren un control bioquímic als 5 anys del 63% i als 10 anys del 35%, però tant els criteris de recidiva com el seguiment i la descripció de la toxicitat són heterogenis. La incontinença, el dolor perineal, l'estenosi uretral i la necrosi tissular arriben al 16,4%, 15,6%, 11,7% i 8,2%, respectivament. L'evolució de la tecnologia en els darrers anys ha permès reduir la toxicitat del tractament i observar una toxicitat global entre el 4,6% i el 6,8% en les sèries dels centres amb més experiència.^{249,260-261}

Ultrassò focalitzat d'alta intensitat

Als Estats Units, l'ultrassò focalitzat d'alta intensitat es considera en fase d'estudi. La sèrie més llarga, a França, va reclutar 167 pacients amb una mediana de seguiment de 18 mesos. El control bioquímic als 3 anys va ser del 53%. No obstant, des del punt de vista funcional, els autors van observar un 20% de retencions urinàries i un 49% d'incontinències (grau 1: 18%, grau 2: 22%, grau 3: 9,5%), de les quals un 11% va requerir un esfínter artificial.²⁶²

E.2.2.2. Esdeveniments adversos de les diferents tècniques de rescat

Pel que fa als EA després de la cirurgia de rescat, la incontinença pot oscil·lar àmpliament al voltant del 49,7% (interval del 21% al 90%), l'estenosi és d'aproximadament el 26% (interval del 22% al 41%) i les lesions rectals poden arribar al 28%.^{249,258}

La incontinença postcriocirurgia de rescat s'ha reduït, de la mateixa manera que ha succeït amb l'uropatia obstructiva, del 70%, segons els estudis inicials, al 16,4% en les revisions més recents. La incidència d'estenosi uretral deguda a la criocirurgia és la més baixa, d'aproximadament el 4,2%.²⁶³

La incidència d'incontinència en la braquiteràpia és la més baixa, d'un 6%.²⁴⁹

Taula 7. Estudis de rescat en recidiva bioquímica després d'RT

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
264	Crook JM et al. N Engl J Med. 2012	Fase III de no inferioritat	Privació hormonal contínua o intermitent en recidiva bioquímica post-RT. (N = 1.386)	Mortalitat global: Intermitent 38,8% (8,8 anys) vs. contínua 36,8% (9,1 anys) (HR = 1,02; IC95%: 0,86-1,21). Progressió de la malaltia: HR = 0,80 (IC95%: 0,67-0,98; p <0,024). Qualitat de vida: millora en la branca de tractament intermitent en períodes sense tractament.
224	Grado GL et al. Urology. 1999	Cohort retrospectiva 1 institució RTE prèvia (Mayo Clinic)	BT-LDR. Mediana de seguiment 64 mesos. (N = 49)	34% SLRBQ a 5 anys. Toxicitat rectal de grau 3-4: 6,1%. Incontinència 3,1%.
265	Burri RJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010	Cohort retrospectiva 1 institució. RTE + BT-LDR (Mount Sinai)	BT-LDR. Mediana de seguiment 96 mesos. (N = 37)	SLR bioquímica a 5 anys: 65%. Toxicitat rectal de grau 3-4: 2,7%. Toxicitat urinària 3-4: 8,1%.
247	Yamada Y et al. Brachytherapy. 2014	Fase II unicèntric (MSKCC)	BT-HDR. Mediana de seguiment 36 mesos. (N = 42)	Toxicitat urinària tardana de grau 1-2: 38% i 48% (7% estenosi uretral de grau 2 i 1 pacient va presentar toxicitat urinària de grau 3, incontinència). Toxicitat digestiva de grau 1-2: 17% i 8%. SLR bioquímica a 5 anys: 68,5% SLM1 a 5 anys: 81,5%
248	Chen CP et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013	Cohort retrospectiva (UCSF)	BT-HDR. Mediana de seguiment 59,6 mesos. (N = 52)	Toxicitat urinària aguda i tardana de grau 3: 2%. Toxicitat digestiva tardana de grau 2: 4%. SLR bioquímica a 5 anys: 51%.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
249	Parekh A et al. Semin Radiat Oncol. 2013	Revisió (13 estudis)	BT de rescat. (N = 297)	Incontinència: 50-70% Estenosi uretral: 26% Lesions rectals: 5-11% Fístules: 2,4% Control bioquímic a 5 anys: 48-63%
249	Parekh A et al. Semin Radiat Oncol. 2013	Revisió (24 estudis, incloent-hi posteriors)	PR de rescat. (N = 1.329)	Control bioquímic 5 anys: 48%
256	Chade DC et al. Eur Urol. 2011	Cohort retrospectiva múltiples institucions	PR de rescat. Mediana de seguiment 4,4 anys. (N = 404)	Control bioquímic a 5 anys: 63%. Lesions rectals (5% PR i 10% cistoprostatectomia). Fístula urinària (15%) i estenosi del coll vesical (22%). Continència urinària (0 protectors) 43-56% 20% addicional que requereix un protector diari.
225	Ward P et al. J Urol. 2005	Cohort retrospectiva unicèntrica (Mayo Clinic)	PR de rescat. 138 PR retropúbica i 61 cistoprostatectomia. Mediana de seguiment de 92 mesos. (N = 199)	SLR bioquímica a 5 anys: 58,9% (ASTRO) i 54,5% (Phoenix). Incontinència: 4,4%. Fístula rectal: 1,2%. RTU per necrosi 3,2%.
260	Pisters LL et al. J Urol. 2008	Cohort prospectiva multicèntrica (COLD Registry)	Crioescat. Mediana seguiment de 21,6 mesos. (N = 270)	SLR bioquímica a 5 i 10 anys: 63% i 35%, respectivament.
261	Wenske S et al. Eur Urol. 2013	Cohort retrospectiva unicèntrica (Columbia University Medical Center)	Crioescat. Mediana seguiment de 47,8 mesos. (N = 396)	Incontinència: 50-70% Estenosi uretral: 26% Lesions rectals: 5-11% Fístules: 2,4% Control bioquímic a 5 anys: 48-63%

BT-HDR = braquiteràpia d'alta taxa de dosi; BT-LDR = braquiteràpia de baixa taxa de dosi; PR = prostatectomia; RT = radioteràpia; RTU = resecció transuretral; SG = supervivència global; SLM1 = supervivència lliure de metàstasi; SLR = supervivència lliure de recidiva; SLP = supervivència lliure de progressió; SLRBQ = supervivència lliure de recidiva bioquímica

Recomanacions per al tractament en cas de recidiva bioquímica:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

Atès que no existeix cap tractament estàndard després de la recidiva a RT radical en càncer de pròstata localitzat, cal personalitzar cada cas segons el pacient, la disponibilitat tècnica i les expectatives de toxicitat (*nivell d'evidència V*).

Les opcions disponibles són:

- Fer un seguiment actiu (*nivell d'evidència IVD*).
- Plantejar el rescat local amb braquiteràpia, RTE, cirurgia, HIFU, crioteràpia o criocirurgia: en cas que els pacients candidats presentin poques comorbiditats amb esperança de vida >10 anys, tumor en estadi inicial T1-2, PSA <10 i PSADT >10 mesos en la recidiva, biòpsia confirmatòria i estudi d'extensió sense metàstasi (*nivell d'evidència IIIC*).
- Tractament sistèmic: TDA amb anàlegs de la LHRH i valorar la possibilitat de realitzar un tractament intermitent en pacients que no són candidats a rescat local si presenten progressió bioquímica ràpida, PSADT <3-6 mesos, o progressió clínica (*nivell d'evidència IIIC*).

F. Tractament del pacient oligometastàtic

F.1. Baixa carrega metastàtica en pacients hormonosenibles de debut

Aproximadament, un 5% dels pacients amb càncer de pròstata són metastàtics en el moment del diagnòstic.²⁶⁶ Es defineix com a escenari oligometastàtic a la situació intermèdia entre la malaltia localitzada i la malaltia metastàtica sistèmica. Existeixen diverses definicions quantitatives, essent la més acceptada la que considera d'1 a 5 lesions metastàtiques detectades mitjançant proves diagnòstiques per la imatge, exclouent-hi la presència de metàstasis visceral. Els estudis de Fase III publicats avui dia, així com la majoria d'estudis prospectius, han aplicat aquesta definició a partir de l'ús de les proves diagnòstiques per la imatge convencionals (TC i GGO).²⁶⁷⁻²⁶⁹

Existeix evidència biològica que demostra una interacció multidireccional entre el tumor primari i les lesions metastàtiques (producció d'interleuquines, factors de creixement i factors endocrins, interrelació entre el tumor primari i les cèl·lules tumorals disseminades) que podria ser interrompuda com a conseqüència d'un tractament sobre el tumor primari. De la mateixa manera, les radiacions ionitzants produeixen mort cel·lular i alteracions del microambient tumoral que desencadenen una resposta immunoestimuladora amb capacitat de generar respostes fora de l'àrea irradiada que es coneix com a efecte abscopal.²⁷⁰ Aquests principis biològics són la base sobre la què s'assenta el potencial benefici d'un tractament local citoreductor en els pacients amb càncer de pròstata metastàtic.

En l'escenari dels pacients amb càncer de pròstata metastàtic *de novo*, existeix evidència tant retrospectiva com prospectiva que demostra els beneficis de la irradiació del tumor primari. L'evidència retrospectiva més rellevant prové, d'una banda, d'un estudi de base poblacional de la *National Cancer Database*, on es va avaluar l'ús de l'RTE sobre el tumor primari en combinació amb HT (tractament estàndard) en una població de 6.832 pacients metastàtics (538 tractats amb RT+HT i 5.844 amb HT en monoteràpia), demostrant un augment significatiu de l'SG a 5 anys amb RT (49 vs. 33%, $p < 0,001$).²⁷¹ Un altre estudi de base poblacional del *Surveillance Epidemiology and End Results* amb un total de 8.185 pacients metastàtics va avaluar l'ús del tractament local, en aquest cas cirurgia ($n = 245$) o braquiteràpia ($n = 129$), observant una disminució significativa de la mortalitat de càncer específica amb el tractament local. No obstant, els autors van expressar com a limitació d'aquest estudi l'absència de dades sobre el tractament sistèmic administrat.²⁷²

Dos assajos aleatoritzats controlats i una metaanàlisi van determinar que la càrrega de metàstasis òssies és predictiva i que els pacients amb una càrrega metastàtica baixa es beneficien de l'RT per al tractament del càncer de pròstata. Aquest benefici s'observa tant en l'SLP bioquímica i metastàtica, en una millora la supervivència càncer específica com en l'SG. L'evidència inicial prové de l'estudi HORRAD de Fase II, en el què es van reclutar 432 pacients amb càncer de pròstata metastàtic *de novo*, amb metàstasis òssies i PSA > 20 ng/mL. En aquest assaig no es van observar diferències en l'SG entre els pacients, ja que van ser tractats amb RT sobre el tumor primari (70 Gy en 35 fr.), però en l'anàlisi del subgrup amb < 5 metàstasis òssies es va observar una tendència cap a una millora de l'SG (HR = 0,68; IC del 95%: 0,42-1,10). La mediana de temps fins a la progressió bioquímica va ser significativament millor amb RT (15 vs. 12 mesos, HR = 0,78; IC del 95%: 0,63-0,9; $p = 0,02$).²⁷³

L'estudi STAMPEDE de Fase III és un altre estudi rellevant amb un total de 2.061 pacients, on el 18% dels pacients van ser tractats amb QT (docetaxel), a més del tractament estàndard amb HT.²⁶⁷ En general, l'RT (36 Gy en 6 fr. durant 6 setmanes o 55 Gy en 20 fr. durant 4 setmanes) va demostrar una millora de l'SLR (32% vs. 23%, HR = 0,76; IC del 95%: 0,68-0,84, $p < 0,0001$), però tampoc va demostrar un augment de

l'SG. No obstant, l'anàlisi d'una branca planejada prèviament de baixa càrrega metastàtica (branca H) va demostrar una millora significativa en l'SG a 3 anys amb RT (81% vs. 73%, HR = 0,68; IC del 95%: 0,52-0,90; $p = 0,007$) i en l'SLR (50% vs. 33%; HR = 0,59; IC del 95%: 0,49-0,72; $p < 0,0001$). En aquest estudi es va utilitzar el mateix criteri d'alta càrrega metastàtica que a l'estudi CHAARTED, és a dir ≥ 4 metàstasis òssies amb ≥ 1 fora del raquis o de la pelvis i/o metàstasis visceral o ambdós casos; la resta de pacients es va considerar amb baixa càrrega metastàtica.²⁶⁸ En aquest estudi es va observar només un 5% de toxicitat de grau 3-4.

Finalment, a la metaanàlisi del grup STOPCAP dels estudis HORRAD i STAMPEDE es va observar un benefici de l'SG en els pacients que presentaven fins a 4 metàstasis òssies (increment absolut de l'SG del 7% a 3 anys).²⁷⁴

Posteriorment, s'ha publicat una nova anàlisi secundària de l'estudi STAMPEDE (branca H) que ha analitzat la definició de baixa càrrega tumoral (una de les crítiques de la publicació original, ja que va ser aplicada la definició de volum tumoral metastàtic de l'estudi CHAARTED). Després d'analitzar la presència de metàstasis en la GGO i la TC del 94% dels pacients de l'estudi, es va observar que el nombre de metàstasis òssies era inversament proporcional al benefici en supervivència que s'obtenia amb l'RT del primari, amb un benefici màxim de fins a 3 metàstasis òssies (no tan evident entre 4 i 7 metàstasis). Aquesta anàlisi també respon la pregunta sobre el paper de l'RT en els pacients amb metàstasis ganglionars no regionals exclusives (sense metàstasis òssies ni visceral), demostrant que l'RT del primari produeix un augment absolut del 7-8% de l'SG a 3 anys i del 22% en l'SLR, que és significatiu en termes d'SLR (HR = 0,63; IC del 95%: 0,42-0,94).²⁷⁵

És important assenyalar que la valoració de les metàstasis òssies per tal de determinar la càrrega metastàtica està limitada per la variació interobservador i no és quantitativa, pe la qual cosa s'han proposat biomarcadors d'imatges quantitatives estandarditzats (*automated bone-scan index*) per mesurar el volum de la malaltia metastàtica òssia.²⁷⁶ D'altra banda, cal determinar com pot influir l'emergent aplicació de la PET i, concretament, l'ús de la PET-PSMA en la definició de la malaltia oligometastàtica i quin és el rol de l'RT del tumor primari en aquest escenari. Tanmateix, els estudis publicats fins ara tampoc determinen quin és el rol de combinar l'RT del tumor primari amb els actuals antiandrògens de segona generació i/o amb el tractament dirigit a les metàstasis.

Recomanació per al tractament amb RT en pacients oligometastàtics i hormonosensibles de debut:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

Es recomana el tractament amb RTE del tumor primari en combinació amb la TDA estàndard en pacients oligometastàtics *de novo* que presentin fins a 4 metàstasis òssies per tal d'augmentar l'SG (nivell evidència IA).

Es recomana el tractament amb RTE del tumor primari en combinació amb la TDA estàndard en pacients que presentin fins a 4-5 metàstasis òssies o metàstasis ganglionars no regionals exclusives, sense afectació visceral per tal d'augmentar l'SLR (nivell evidència IA).

F.2. Malaltia metastàtica hormonosensible oligorecurrent

Un 20% dels homes amb càncer de pròstata d'alt risc desenvoluparan una recurrència bioquímica després de l'RT amb una finalitat curativa, en combinació amb la TDA a llarg termini, i més d'un 70% després de la cirurgia en monoteràpia. D'aquests, un subgrup desenvoluparà malaltia metastàtica, que representa la forma letal i és la segona causa de mort per càncer en els homes.²⁷⁷

Actualment, hi ha un creixent interès en l'ús de l'RT dirigida a la metàstasi amb l'SBRT, en especial amb l'arribada de nous radiotracadors de PET, principalment la PET-PSMA. Això ha permès visualitzar la malaltia metastàtica en el 30-95% dels pacients amb recidiva bioquímica que no presentaven evidència de la malaltia en la GGO convencional o la TC. D'aquesta manera s'ha generat un nou estat de la malaltia, que resulta metabòlicament positiu per a la malaltia metastàtica, però tècnicament es classificaria com a una recidiva bioquímica. Es desconeix quina és la millor manera de tractar aquest tipus de pacients.

De la mateixa manera que succeeix amb el benefici del tractament del tumor primari amb RT en càncer de pròstata hormonosensible metastàtic (CPHSm) *de novo*, hi ha hagut un interès en utilitzar l'RT per tal de consolidar les zones metastàtiques macroscòpiques.²⁷⁸

L'objectiu de l'RT com a tractament dirigit a la metàstasi és múltiple i diferent per a cada pacient. Normalment, l'objectiu és retardar la necessitat de teràpies sistèmiques més tòxiques i costoses, millorar l'SLP, proporcionar un control continuat de la malaltia i, potencialment, millorar l'SG. No obstant això, no tots els pacients es beneficien de la mateixa manera amb l'RT dirigida a la metàstasi i un subconjunt aconsegueix progressar ràpidament.

Quan un pacient desenvolupa CPHSm en base a imatges convencionals, s'inicia la combinació de l'HT amb TDA, especialment si es tracta d'un pacient simptomàtic.²⁷⁹ A més de l'HT, s'ha de considerar l'RT per tractar el tumor primari en el CPHSm de baix volum i millorar l'SG. L'RT pot millorar el dolor ossi en més del 60% dels casos, ajudar a prevenir o revertir els símptomes de compressió epidural de la medul·la espinal i pal·liar l'obstrucció urinària.²⁸⁰⁻²⁸³

Hellman i Weichselbaum van proposar que el càncer era un conjunt de factors que englobaven des d'un tumor localment confinat fins a una malaltia metastàtica generalitzada. A partir d'aquesta teoria, va sorgir la hipòtesi d'un estat oligometastàtic.²⁸⁴⁻²⁸⁵

Tot i que és fàcil entendre el concepte de “poques” àrees metastàtiques, és molt més difícil arribar a un consens clínic sobre allò que realment representa aquest estat de la malaltia. L'objectiu és intervenir terapèuticament d'una manera que no seria adequada ni una malaltia localitzada ni en una malaltia metastàtica. Així doncs, es planteja la hipòtesi que els pacients amb malaltia oligometastàtica puguin beneficiar-se de la consolidació local de les zones primàries i metastàtiques.²⁸⁶⁻²⁸⁷

Existeixen diverses situacions de la malaltia dintre de l'estat oligometastàtic: la malaltia metastàtica sincrònica *de novo*, la malaltia metacrònica oligorecurrent després de la teràpia i la malaltia oligoprogressiva, on només progressen algunes àrees de la malaltia metastàtica, mentre que les altres lesions metastàtiques es controlen amb teràpia sistèmica. El paper de l'RT s'ha estudiat en aquests tres escenaris amb un nivell d'evidència variable.

L'SBRT ofereix diversos avantatges en el tractament de la malaltia oligometastàtica. El primer avantatge és el nombre de fraccions (d'1-5 fraccions) de tractament amb la SBRT. El segon és l'efecte cel·lular diferencial amb l'hipofraccionament. Això es descriu a través del coeficient α/β , un component del model lineal-quadràtic. Aquest model descriu la supervivència clonogènica de les cèl·lules tumorals (o teixits normals) com a resposta a l'RT. L'SBRT maximitza l'índex terapèutic amb un control local del tumor superior al 90% amb una toxicitat de grau ≥ 3 del 0-3%.²⁸⁸ Les dosis d'RT oscil·len entre 16 i 50 Gy en 1-10 fraccions, que normalment s'associen a dosis biològiques efectives superiors a aproximadament 100 Gy. No es disposen de dades prospectives en estudis aleatoritzats sobre l'ús de la cirurgia com a forma predominant sobre l'RT dirigida a la metàstasi.

Teràpia dirigida a la metàstasi en el càncer de pròstata oligometastàtic

A l'estudi SABR-COMET de Fase II els pacients amb càncer de pròstata que presentaven entre 1 y 5 metàstasis es van aleatoritzar en una proporció 1:2 i es van tractar amb teràpia pal·liativa estàndard i placebo o SBRT. Amb una mediana de seguiment de 25 mesos, l'addició d'RT va millorar l'SG (28 vs. 41 mesos; HR = 0,57; IC del 95%: 0,30-1,10; p = 0,090). Els EA de grau ≥ 2 van ser del 9% i del 29%, respectivament (p = 0,026) amb un increment absolut del 20% (IC del 95%: 5-34). Es va notificar un nombre reduït de morts (4,5%, n = 3/66), possiblement relacionades amb l'RT. Alguns experts van considerar que podrien estar relacionades amb elevades dosis de SBRT utilitzades.²⁸⁹

Siva *et al.* van publicar els resultats d'un assaig de Fase II de branca única de SABR en pacients amb càncer de pròstata oligorecurrent amb ≤ 3 metàstasis (67% dels pacients amb una única àrea de metàstasi). Aquesta cohort de 33 pacients incloïa tractament de 50 lesions, en pacients amb CPHSm i amb CPRCm. Només un pacient (3%) va experimentar un grau ≥ 3 de toxicitat i l'SLP a 2 anys va ser del 39%.²⁹⁰

Bowden *et al.* van presentar una anàlisi provisional de l'estudi TRANSFORM de Fase II amb SBRT en pacients amb càncer de pròstata oligorecurrent amb ≤ 5 metàstasis, sense tractament amb TDA. La majoria dels pacients (185/199) presentaven CPHSm. L'objectiu primari va ser la supervivència sense escalada del tractament als 2 anys, que va ser del 51,7% (IC del 95%: 44,1-59,3%).²⁹¹

Aquests assajos, combinats amb dades retrospectives similars, demostren que hi ha un subgrup de pacients, principalment amb CPHSm, que amb RT dirigida a metàstasis poden romandre lliures de malaltia o retardar la necessitat de la següent línia de tractament durant diversos anys.

Els assajos STOMP i ORIOLE aleatoritzats de Fase II amb RT tenen com a objectiu retardar el tractament amb HT.²⁹²⁻²⁹³ Tal com s'ha esmentat anteriorment, la columna vertebral del tractament en pacients amb CPHSm és la teràpia sistèmica (tot i que discutible quan només és visible mitjançant la PET, fet que defineix la malaltia oligometastàtica).²⁹⁴⁻²⁹⁵ Tanmateix, no està clar quan és el moment òptim per iniciar l'HT en homes oligorecurrents asimptomàtics. A més, l'HT té nombrosos EA que afecten la qualitat de vida i, per tant, si l'ús immediat d'HT no s'associa a beneficis en l'SG, pot ser millor retardar l'ús de la TDA.²⁷⁸

STOMP va ser el primer assaig prospectiu, aleatoritzat, de Fase II, on es van aleatoritzar en una proporció 1:1 a 62 pacients amb càncer de pròstata oligorecurrent, en base a imatges de PET Colina amb ≤ 3 metàstasis a l'observació +/- teràpia dirigida a la metàstasi (principalment amb SBRT, o bé amb metastectomia) amb l'objectiu primari de definir la supervivència lliure de TDA. Les indicacions per iniciar l'HT es van especificar prèviament per eliminar el biaix, que va incloure: progressió simptomàtica, progressió de lesions tractades o progressió de més de 3 lesions. Amb una mediana de seguiment de 3 anys, l'ús de teràpia dirigida a les metàstasis va millorar la mediana de temps lliure de TDA de 13 a 21 mesos. També va millorar l'SLP bioquímica de 6 a 10 mesos i no es va associar a un empitjorament de la qualitat de vida dels pacients.²⁹²

L'estudi ORIOLE va comparar l'observació vs. SABR (1:2) en 54 homes amb càncer de pròstata oligorecurrent. L'objectiu primari va ser l'SLP als 6 mesos, incloent-hi la progressió del PSA, la progressió simptomàtica, l'inici de l'HT o la mort. El grup tractat amb SABR va experimentar significativament menys esdeveniments de progressió en 6 mesos (19% vs. 61%) i va millorar l'SLP (HR = 0,30; IC del 95%: 0,11-0,81; p = 0,002). Un grup de pacients va ser avaluat amb PET-PSMA i aquells que van aconseguir una consolidació total de les lesions captants van reduir la probabilitat de noves lesions durant 6 mesos (16% vs. 63%). No es van observar EA de grau ≥ 3 amb la SABR.²⁹³

El paper de l'RT en la malaltia asimptomàtica d'alt volum està menys ben definit i es limita a un nombre reduït d'estudis retrospectius.²⁹⁶⁻²⁹⁷ A l'assaig SABR-COMET 10 de Fase III es van aleatoritzar pacients amb ≥ 5 metàstasis per rebre teràpia sistèmica, amb o sense teràpia dirigida a la metàstasi amb SABR.²⁹⁸

Teràpia dirigida a la metàstasi en combinació amb teràpia sistèmica

En pacients oligorecurrents, incorporar HT per millorar el control local pot proporcionar pocs beneficis amb l'ús de l'SBRT, ja que hi ha més d'un 90% de control local.^{240,242,290,292,299-301} Per tant, el benefici que se n'obtingria estaria relacionat amb el control sistèmic. Diversos estudis retrospectius han suggerit millores en l'SLP amb el tractament amb HT (7,7 vs. 40,8 mesos).³⁰¹ Ost et al. van demostrar que l'HT s'associava a una millora en l'SLP a distància (18 a 25 mesos).³⁰² No obstant, encara no està clar si una durada de 4 a 6 mesos d'HT simplement retarda l'inevitable o bé augmenta el control a llarg termini. S'estan desenvolupant diversos assajos aleatoritzats que intenten determinar el paper òptim de l'HT amb la teràpia dirigida a les metàstasis.

Factors predictius de resposta a la teràpia dirigida a la metàstasi

Els biomarcadors predictors de resposta més prometedors són els que es van identificar a l'assaig ORIOLE, els més importants són el tractament de totes les lesions visibles en la PET-PSMA i la clonalitat basal basada en la seqüenciació del receptor de les cèl·lules T.²⁹³ Tot i això, aquestes dades requereixen d'una validació independent. S'han identificat factors pronòstics de resposta a la teràpia dirigida a la metàstasi, que inclouen un volum de tumor més petit, CPHSm (vs. CPRCm) i el nombre d'àrees metastàtiques.³⁰¹ No

s'han pogut establir els punts de tall ideals del PSA basal, el PSADT, la càrrega de la malaltia ni la ubicació de les metàstasis (nodal vs. òssia vs. visceral) per a una selecció òptima dels candidats amb teràpia dirigida a la metàstasi.

Malgrat els resultats prometedors de l'SBRT, no existeix cap evidència de nivell I que provingui d'assajos aleatoritzats de Fase III per consolidar el seu paper en el maneig del càncer de pròstata oligometastàtic. El següent treball del grup de l'assaig STAMPEDE té com a objectiu abordar el CPHSm de baix volum detectat a la imatge convencional, que aleatoritzarà els homes que reben teràpia sistèmica estàndard, tractament del tumor primari +/- SBRT a les àrees metastàtiques (≤ 5). El tractament del pacient amb CPHSm oligometastàtic amb SBRT és gairebé un estàndard en alguns centres, incloent-hi l'ús de l'SBRT en malaltia oligometastàtica detectada mitjançant la PET, o la combinació d'SBRT i HT en CPHSm amb estadiatge mitjançant imatge convencional.

L'SBRT és el mètode d'elecció per administrar teràpia dirigida a la metàstasi, amb un nivell molt elevat de seguretat quan s'administren les dosis adequades i es respecten les limitacions dels teixits sans. Es desconeix l'avantatge de combinar-la amb la teràpia sistèmica per al tractament de la malaltia oligometastàtica diagnosticada mitjançant la PET. L'SBRT ha demostrat un retard d'aproximadament dos anys en l'inici de l'HT en pacients amb CPHSm oligometastàtic, fet que cal tenir en compte per tal de mantenir la qualitat de vida i la prevenció cardíaca, evitant l'ús de l'HT (*vegeu la Taula 8*).

Taula 8. Estudis de tractament de CPHS amb RT

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
303	Palma DA <i>et al.</i> Lancet. 2019	Oligorecurrent M1 ≤5	SOC pal·liació ± TDM PET	Mediana SG: 41 vs. 28 mesos. Mediana SLP: 12 vs. 6 mesos.
292	Ost P <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2018	Oligorecurrent CPHSm No HT M1 ≤3	TDM vs. Observació.	Mediana temps lliure d'HT: 21 vs. 13 mesos.
290	Siva S <i>et al.</i> Eur Urol. 2018	Oligorecurrent CPHSm i CPRCm M1 ≤3	Branca única SBRT. PET-PSMA.	SLP distància 1 i 2 anys: 58% i 39%, respectivament.
155	Kneebone A <i>et al.</i> Lancet Oncol. 2020	Oligorecurrent mHSPC No HT M1 ≤3	Branca única SBRT.	Temps lliure d'HT 2 anys: 48% Mediana SLM bioquímica: 11 mesos.
291	Bowden P <i>et al.</i> Int J Cancer. 2020	Oligorecurrent, majoritàriament CPHSm M1 ≤5	Branca única SBRT.	Temps lliure d'escalat de tractament a 2 anys: 51,7%.
293	Phillips R <i>et al.</i> JAMA Oncol. 2020	Oligorecurrent, CPHSm No HT	TDM vs. Observació.	Progressió als 6 mesos: 19% vs. 61%.

CPHSm = càncer de pròstata hormonosensible metastàtic; CPRCm = càncer de pròstata resistent a la castració metastàtic; HT = hormonoteràpia; M1 = metàstasi; SBRT = radioteràpia estereotàctica extracranial; SG = supervivència global; SLM = supervivència lliure de malaltia; SLP = supervivència lliure de progressió; SOC = tractament estàndard; TMD = tractament dirigit a les metàstasis

Recomanacions en pacients amb CPHSm oligorecurrent:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

Es recomana la teràpia dirigida a la metàstasi amb SBRT en pacients amb CPHSm amb el tumor primari controlat i malaltia metastàtica hormonosensible metacrònica oligorecurrent (1 a 3 metàstasis) diagnosticada mitjançant la PET-Colina o bé la PET-PSMA, en especial si es vol diferir l'inici de l'HT (*nivell d'evidència IIA*).

G. Tractament sistèmic de la malaltia metastàtica hormonasensible

Durant dècades, el tractament estàndard en pacients amb CPHSm ha estat l'HT en combinació amb la TDA, però, tot i que s'aconsegueixen respostes de fins al 95% dels pacients, no és curativa i la malaltia progressa en pràcticament tots els casos. Nombrosos assajos controlats i aleatoritzats han avaluat, o estan avaluant, la combinació d'altres fàrmacs amb la TDA.³⁰⁴

Docetaxel en combinació amb la TDA va demostrar un benefici en l'SG en dos estudis, l'estudi CHAARTED i l'estudi STAMPEDE (branca C), que va aconseguir la seva aprovació, amb o sense prednisona, per a pacients amb CPHSm. Igualment, els estudis STAMPEDE (branca G) i LATITUDE, que avaluaven l'abiraterona en combinació amb la TDA, van demostrar un benefici significatiu en l'SG i l'SLP radiològica en pacients amb CPHSm d'alt risc de nou diagnòstic.^{192,305-307} L'estudi ARCHES, que avaluava l'enzalutamida + TDA, va demostrar un benefici en l'SLP radiològica i l'estudi ENZAMET un benefici en l'SG.³⁰⁸⁻³⁰⁹ En base als resultats de l'estudi TITAN, s'ha aprovat el tractament de combinació d'apalutamida + TDA per a aquests pacients pel seu benefici en SLPR.³¹⁰

G.1. Tractament hormonal i quimioteràpia

L'estudi ECOG 3805 (CHAARTED) en càncer de pròstata, va reclutar un total de 790 pacients amb CPHSm que van ser aleatoritzats per rebre TDA amb placebo o bé combinat amb sis cicles de docetaxel 75 mg/m² cada 21 dies. La mitjana d'edat dels pacients va ser de 63 anys i la majoria (99%) presentaven un ECOG 0-1. Més de dos terços dels pacients presentaven tumors amb un grau Gleason 8-10 i el 65% presentava malaltia amb alta càrrega tumoral, definida pels pacients com malaltia visceral i/o ≥ 4 lesions òssies, una com a mínim fora de l'esquelet axial. Aquesta és una definició presa en base a un estudi retrospectiu realitzat amb la mateixa població de pacients, on es va observar que la malaltia òssia extra-axial conferia un pronòstic més desfavorable. Amb una mediana de seguiment de 57,7 mesos, la mediana d'SG pel grup de TDA va ser 47,2 mesos vs. 57,6 pel grup de TDA + docetaxel (HR = 0,61; IC del 95%: 0,72; IC del 95%: 0,59-0,89; p = 0,0018). Els resultats són encara més rellevants quan s'analitzen els pacients amb alta càrrega tumoral (n=513), amb una mediana d'SG de 34,4 mesos per la TDA vs. 51,2 mesos per la TDA + docetaxel (HR = 0,63; IC del 95%: 0,50-0,79; p < 0,001). L'estudi CHAARTED no va demostrar benefici en l'SG en pacients amb baix volum tumoral (HR = 1,04; IC del 95%: 0,70-1,55; p = 0,86). El tractament va ser ben tolerat, atès que la població era més jove que en els estudis de docetaxel en CPRCm i que només s'administraven sis cicles de tractament sense prednisona.³⁰⁵ En estudis anteriors els resultats van ser negatius, ja que no tenien potència estadística suficient per trobar diferències.³¹¹

A l'estudi STAMPEDE de Fase III, es va reclutar pacients amb càncer de pròstata localment avançat, en recidiva bioquímica o metastàtic des de l'inici del tractament hormonal, que van ser aleatoritzats per rebre TDA o bé TDA combinada amb diferents opcions terapèutiques. Amb una mediana de seguiment de 42 mesos, la combinació de TDA + docetaxel va augmentar l'SLP en 16 mesos (21 vs. 37 mesos; HR = 0,62; p < 0,000000001) i l'SG en 10 mesos (67 vs. 77 mesos; HR = 0,76; p = 0,003), en comparació amb el tractament hormonal. Aquestes diferències en l'SG són especialment rellevants en pacients amb malaltia metastàtica (43 vs. 65 mesos; HR = 0,73; p = 0,002).³⁰⁶ Contràriament, la combinació d'aquests tractaments amb l'àcid zoledrònic no va millorar els resultats.³¹²

G.2. Tractament hormonal i abiraterona

Tant l'estudi clínic STAMPEDE com l'estudi LATITUDE van avaluar l'abiraterona en combinació amb la TDA com a tractament de primera línia, en comparació amb l'HT en monoteràpia. L'estudi LATITUDE només va incloure pacients metastàtics, mentre que l'estudi STAMPEDE va reclutar pacients metastàtics i amb CPHS localitzat d'alt risc (N+) o d'alt risc localment avançat amb almenys dos dels següents criteris: T3/4, Gleason 8-10 o PSA ≥ 40 ng/mL).^{192,307}

L'objectiu primari de tots dos estudis clínics era avaluar el benefici en l'SG en pacients que rebien abiraterona + TDA, en comparació amb els que rebien només HT. Pel que fa a les altres variables d'interès, a l'estudi LATITUDE s'avaluava l'SLPR, mentre que a l'estudi STAMPEDE s'avaluava la supervivència sense fallada en el tractament.

L'estudi LATITUDE és un estudi de Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo i de grups paral·lels, que va avaluar l'acetat d'abiraterona amb dosis baixes de prednisona en combinació amb la TDA, en comparació amb la TDA com a grup placebo, en pacients amb càncer de pròstata metastàtic de nou diagnòstic (en els últims 3 mesos) i amb criteris d'alt risc. Els pacients havien de presentar un ECOG de 0 a 2, així com una funció hematològica, hepàtica i renal adequada. Els criteris d'alt risc es van definir per la presència de com a mínim 2 dels següents 3 factors associats a pronòstic desfavorable: Gleason ≥ 8 , amb ≥ 3 lesions metastàtiques en la GGO, presència de metàstasis viscerals (excepte malaltia de ganglis limfàtics) mesurables en la TC o la RMN, segons els criteris RECIST 1.1.

Es va observar un benefici en l'SG estadísticament significatiu a favor de l'abiraterona + TDA, amb una reducció d'un 38% del risc de mort, en comparació amb el placebo (HR = 0,621; IC del 95%: 0,509-0,756; $p < 0,0001$). La taxa d'SG als 3 anys va ser de 66% en el grup de l'abiraterona + TDA, en comparació amb el 49% en el grup placebo (HR = 0,62; IC del 95%: 0,51-0,76; $p < 0,001$). La mediana d'SG no es va assolir en el grup de l'abiraterona + TDA i va ser de 34,7 mesos en el grup placebo. Després d'una mediana de seguiment de més de dos anys en l'anàlisi intermedi planificat, el comitè independent de monitorització va recomanar desemmascarar l'estudi i l'encreuament dels pacients del grup placebo al grup abiraterona + TDA.

L'SLPR va ser significativament major en el grup experimental (33 mesos), en comparació amb el grup placebo (14,8 mesos), amb una diferència de medianes de 18,2 mesos i una reducció del risc de progressió radiogràfica o mort d'un 53%, en comparació amb el grup placebo, estadísticament significativa (HR = 0,466; IC del 95%: 0,394-0,550; $p < 0,0001$). Als 24 mesos la taxa d'SLE va ser del 61,1% en el grup experimental, en comparació amb el 34,7% en el grup placebo, i als 36 mesos va ser del 47,1%, en comparació amb el 20,9%, respectivament.

El perfil de seguretat de l'abiraterona en l'estudi LATITUDE va ser l'esperat i consistent (hipertensió arterial, retenció de líquids, hipopotassèmia, edema perifèric, cansament, arrítmies cardíques i dany hepàtic amb elevació d'enzims hepàtics), amb taxes d'hipertensió de grau 3 i d'hipopotassèmia més elevades en el grup de l'abiraterona.

L'única avaluació disponible de la combinació de l'abiraterona + TDA, en comparació amb combinació docetaxel + TDA, és la de l'estudi STAMPEDE en els grups de pacients tractats amb docetaxel i d'abiraterona. Es tracta d'un estudi, on s'han anat afegint grups de tractament al protocol al llarg del temps, sense especificar prèviament una comparació entre docetaxel i l'abiraterona. El grup de l'abiraterona es va afegir posteriorment. En una anàlisi *post hoc* de docetaxel vs. abiraterona, no es van observar diferències estadísticament significatives entre els dos grups de tractament pel que fa a l'SG

(HR = 1,16; IC del 95%: 0,82-1,65), però pel que fa a l'SLP es van observar diferències estadísticament significatives a favor de l'abiraterona (HR = 0,65; IC del 95%: 0,48-0,88).³¹³ Cal tenir en compte que, a diferència de la indicació aprovada de l'abiraterona, l'estudi STAMPEDE no va incloure selectivament pacients d'alt risc.

La metaanàlisi Wallis *et al.* va incloure 5 estudis, amb un total de 6.067 pacients amb càncer de pròstata d'alt risc o metastàtic sense HT prèvia, dels què 1.181 (19,5%) van rebre docetaxel + TDA, 1.557 (25,7%) van rebre abiraterona + TDA i 3.329 (54,9%) van rebre només TDA. No es van observar diferències estadísticament significatives en l'SG entre docetaxel i abiraterona (HR = 0,84; IC del 95%: 0,67-1,06).³¹⁴

En un altre metaanàlisi, Rydzewska *et al.* van comparar els estudis STAMPEDE i LATITUDE, i van observar una millora absoluta en l'SG als 3 anys del 14% amb abiraterona + TDA, en comparació amb el 8% obtingut amb docetaxel + TDA; els resultats en els assajos van ser consistents, i no va haver-hi evidència d'heterogeneïtat estadística.³¹⁵ Per a l'SLP, definida de manera diferent en cada un dels dos estudis, es va obtenir una millora absoluta als 3 anys del 28% a favor de l'abiraterona + TDA sense evidència d'heterogeneïtat estadística.

En qualsevol cas, els dissenys dels estudis i les característiques dels pacients, no permeten treure conclusions sòlides sobre l'eficàcia comparada de docetaxel i abiraterona, en combinació amb la TDA. Amb les dades disponibles actualment no es poden establir diferències rellevants en termes d'eficàcia entre les dues opcions terapèutiques.

Docetaxel + abiraterona.³¹⁶

L'assaig PEACE-1 va avaluar el paper de l'abiraterona i la radioteràpia en pacients amb càncer de pròstata hormonosensible metastàtic *de novo*. Els pacients podien haver rebut fins a 3 mesos de TDA abans de l'aleatorització. Els pacients es van estratificar segons l'àrea metastàtica, l'ECOG, el tipus de teràpia per reduir la testosterona i l'ús de docetaxel. Un total de 1.173 homes van ser aleatoritzats en una proporció 1:1:1:1. El tractament estàndard va incloure la TDA contínua o orquiectomia bilateral, amb o sense docetaxel a 75 mg/m² cada tres setmanes durant sis cicles. El tractament amb l'abiraterona va consistir a 1.000 mg/dia amb prednisona 5 mg dues vegades al dia fins a la progressió de la malaltia o la intolerància, i es va administrar juntament amb docetaxel als pacients tractats amb quimioteràpia. La radioteràpia prostàtica es va administrar en 37 dosis amb una dosi acumulada de 74 Gy després que els pacients completessin docetaxel, en cas de rebre quimioteràpia.

Es van implementar diverses esmenes durant el decurs de l'assaig donada la publicació dels resultats de l'estudi CHAARTED, que suposava un canvi del tractament estàndard; es va tornar poc ètic administrar TDA en monoteràpia, de manera que l'administració de docetaxel (sense l'abiraterona) va ser obligatòria.

Els dos objectius primaris de l'estudi van ser la supervivència lliure de progressió radiogràfica i la supervivència global.

El 57% dels pacients presentava una càrrega metastàtica elevada i el 60% dels pacients va rebre docetaxel.

Amb una mediana de seguiment de 3,5 anys (IQR 2,8–4,6) de la supervivència lliure de progressió radiogràfica i de 4,4 anys (3,5–5,4) de la supervivència global, en la població general, els pacients assignats per rebre abiraterona (n=583) van experimentar una supervivència lliure de progressió radiològica més prolongada (HR = 0,54; IC del 99,9%: 0,41,0,71; p <0,0001) i una supervivència global (HR = 0,82, IC del 95,1%: 0,69-0,98; p = 0,030), en comparació amb els pacients que no van rebre abiraterona (n = 589).

En la teràpia de deprivació d'andrògens en la població de docetaxel ($n = 355$ tant en grups amb abiraterona com sense abiraterona), els HR van ser coherents (supervivència lliure de progressió radiogràfica: $HR = 0,50$; IC del 99,9%: $0,34-0,71$; $p < 0,0001$; y supervivència global: $HR = 0,75$; IC del 95,1%: $0,59-0,95$; $p = 0,017$).

En el grup que va rebre teràpia de deprivació d'andrògens i docetaxel es van produir esdeveniments adversos a partir de grau 3 en 217 (63%) dels 347 pacients del grup del triplet (que va rebre abiraterona) i en 181 (52%) dels 350 que no en va rebre; la hipertensió va ser l'efecte secundari més freqüent [76 (22%) pacients i 45 (13%), respectivament]. L'addició d'abiraterona a la teràpia de deprivació d'andrògens i docetaxel no va augmentar les taxes de neutropènia, neutropènia febril, fatiga o neuropatia, en comparació amb la teràpia de deprivació d'andrògens i docetaxel.

Docetaxel + darolutamida.³¹⁷

L'estudi ARASENS va avaluar la combinació de docetaxel i darolutamida en pacients amb càncer de pròstata metastàtic hormonosenible *de novo*.

Aquest estudi de Fase III va aleatoritzar en un proporció 1:1 pacients amb càncer de pròstata metastàtic hormonosenible per rebre tractament estàndard amb la darolutamida i el placebo. Va reclutar 1.306 pacients (651 en el grup de la darolutamida i 655 en el grup placebo); el 86,1% dels pacients presentaven càncer de pròstata metastàtic hormonosenible *de novo*. En el primer anàlisi (25 d'octubre de 2021), la supervivència global a 4 anys va ser del 62,7% (IC del 95%: 58,7 a 66,7) en el grup de la darolutamida i del 50,4% (IC del 95%: 46,3 a 54,6) en el grup placebo. El benefici en l'SG va ser favorable en tots els subgrups de pacients. La darolutamida també es va associar a un augment significatiu del temps a la resistència a la castració, progressió del dolor, esdeveniments esquelètics simptomàtics, temps transcorregut fins a la següent teràpia antineoplàsica, temps de l'ús d'opioides, en els subgrups especificats prèviament, assolint així els objectius secundaris de l'estudi.

Els esdeveniments adversos van ser similars en els dos grups, i les incidències dels esdeveniments adversos més freqüents, que es van produir en $\geq 10\%$ dels pacients, van ser més altes durant el període de tractament amb docetaxel superposat en ambdós grups. La freqüència dels esdeveniments adversos de grau 3 o 4 va ser del 66,1% en el grup de la darolutamida i del 63,5% en el grup placebo; la neutropènia va ser l'esdeveniment advers de grau 3 o 4 més freqüent (en un 33,7% i un 34,2%, respectivament) (vegeu la Taula 9).

G.3. Tractament hormonal i apalutamida

L'eficàcia de l'apalutamida + TDA en el CPHSm es basa en l'estudi TITAN, de Fase III, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo amb 1.052 pacients amb malaltia metastàtica, amb almenys una lesió òssia, amb o sense afectació visceral o ganglionar, i hormonosenibles.³¹⁰ Els pacients inclosos havien rebut com a tractament previ: docetaxel (màxim 6 cicles, sense haver evidenciat progressió durant el tractament o prèviament a l'aleatorització), HT (màxim 6 mesos per al tractament de CPHSm o 3 anys per al tractament de càncer de pròstata localitzat), RT o cirurgia (completada 1 any abans de l'aleatorització). L'objectiu primari va ser l'SLPR i l'SG dels pacients amb CPHSm de baix volum tractats amb apalutamida + HT, en comparació amb el placebo + HT. Les variables secundàries que es van determinar van ser: temps fins a la QT, temps fins a progressió del dolor (mesurat amb l'escala BPI-SF), temps fins a l'ús crònic d'opioides i temps fins a l'esdeveniment relacionat amb l'esquelet. Com a variables exploratòries es van determinar el temps fins a progressió de PSA, l'SLP secundària i el temps fins a la progressió local simptomàtica.

Amb una mediana de seguiment de 22,7 mesos, no es va assolir la mediana d'SLPR en el grup de l'apalutamida, mentre que en el grup placebo va ser de 22,1 mesos (HR = 0,48; IC del 95%: 0,39-0,60; $p < 0,001$). En una anàlisi intermèdia, no es va assolir la mediana d'SG en cap dels dos grups de l'estudi (HR = 0,67; IC del 95%: 0,51-0,89; $p = 0,005$). Les dades provisionals d'SG no són del tot sòlides per plantejar un benefici clar de l'apalutamida en l'SG.

En relació amb les altres variables d'eficàcia, cal destacar un major temps transcorregut fins a l'inici de la QT en el grup de l'apalutamida, tot i que les dades no són prou sòlides per avaluar el benefici final, ja que no s'ha aconseguit arribar a la mediana de temps fins a la QT en cap dels dos grups (HR = 0,39; IC del 95%: 0,27-0,56; $p < 0,0001$). El temps fins a la progressió del PSA va ser superior en el grup experimental, en comparació amb el grup placebo, amb una mediana no assolida i de 12,91 mesos, respectivament (HR = 0,26; IC del 95%: 0,21-0,32). Es van aconseguir nivells indetectables de PSA ($< 0,2$ ng/mL) en el 68,4% dels pacients del grup de l'apalutamida i en el 28,7% dels pacients del grup placebo. La mediana d'SLP secundària va ser superior en el grup de l'apalutamida que en el grup placebo, sense haver-se aconseguit en cap d'ambdues branques. Quant al temps fins a la progressió local simptomàtica no es van observar diferències significatives entre els grups de tractament (HR = 1,20; IC del 95%: 0,71-2,02).

Quant a l'anàlisi de subgrups, en general, l'efecte del tractament va ser consistent en els subgrups avaluats per la variable SG, excepte en la distribució segons la presència de metàstasis òssies úniques vs. no úniques i segons la presència de > 10 metàstasis òssies vs. < 10 metàstasis òssies. L'aparent inconsistència en pacients que van rebre, o no, docetaxel prèviament és atribuïble a l'atzar per la mida reduïda de la mostra en el subgrup de pacients que havia rebut docetaxel prèviament. El benefici de l'apalutamida en l'SLPR va ser consistent en tots els subgrups analitzats, incloent-hi els grups que van rebre docetaxel, i que van presentar malaltia tant de baix com d'alt volum.

Quant als EA observats, a l'estudi TITAN es destaca el *rash*, que va aparèixer en el 27,1% dels pacients del grup d'apalutamida + HT, en comparació amb el 8,5% dels pacients del grup placebo. No obstant, tenint en compte la comparació dels EA de grau 3-4, en el grup d'apalutamida + HT s'observa una incidència del 42,2% vs. El 40,8% en el grup de l'HT en monoteràpia, la qual cosa suggereix que l'apalutamida no aporta EA greus al tractament combinat.

G.4. Tractament hormonal i enzalutamida

L'estudi ARCHES de Fase III va aleatoritzar un total de 1.150 pacients amb CPHSm per rebre enzalutamida 160mg/dia + HT o bé placebo + HT. L'aleatorització es va estratificar tenint en compte el volum de malaltia (segons els criteris CHAARTED) i el tractament previ amb docetaxel.³¹⁸ L'objectiu primari de l'estudi va ser l'SLPR i els objectius secundaris van ser el temps transcorregut fins a la progressió de PSA, el temps fins al primer esdeveniment ossi simptomàtic, el temps fins a la resistència a la castració i el temps fins a l'inici d'un nou tractament antineoplàsic. Amb una mediana de seguiment de 14,4 mesos, l'enzalutamida + TDA van demostrar reduir significativament l'SLPR o la mort, en comparació amb el placebo + HT (no assolit vs. 19 mesos; HR = 0,39; IC del 95%: 0,30-0,50; $p < 0,001$). La combinació hormonal va demostrar un benefici en el temps fins a la progressió de PSA i fins al primer esdeveniment ossi simptomàtic. El perfil de toxicitat de l'enzalutamida va ser semblant als altres estudis realitzats amb pacients amb CRPCm. Els EA més freqüents van ser l'astènia i la fatiga.

En un segon assaig de Fase III, ENZAMET, es van aleatoritzar 1.125 homes amb CPHSm per rebre enzalutamida 160 mg/dia + HT vs. antiandrogen no esteroïdal + HT. Els pacients es van estratificar tenint

en compte el volum tumoral, si volien ser tractats amb docetaxel prèviament, el tractament antiressorció òssia, la puntuació de comorbiditat i la regió geogràfica.³⁰⁹ L'objectiu primari va ser l'SG i els objectius secundaris l'SLP bioquímica, l'SLP clínica i la seguretat. El 45% dels pacients del grup de l'enzalutamida se'ls va planificar el tractament amb docetaxel prèviament vs. el 44% dels pacients en el grup control. El 52% dels pacients presentaven alta carrega tumoral vs. el 53% en el grup d'antiandrogen no esteroïdal. L'SG va ser significativament superior en el grup combinat amb una mediana de temps de seguiment de 34 mesos (HR = 0,67; IC del 95%: 0,52-0,86; p = 0,002). L'enzalutamida + HT també van demostrar un benefici en l'SLP per PSA (HR = 0,39; IC del 95%: 0,33-0,47) i en l'SLP clínica (HR = 0,40; IC del 95%: 0,33-0,49). Les anàlisis per subgrups planificades van mostrar que l'enzalutamida va millorar el temps transcorregut fins a la progressió clínica en aquells pacients que havien estat tractats amb docetaxel (HR = 0,48; IC del 95%: 0,37-0,62), però no va aconseguir millorar l'SG (HR = 0,90; IC del 95%: 0,62-1,31). En els pacients que no van ser tractats amb docetaxel, l'enzalutamida + HT van millorar l'SLP clínica (HR = 0,34; IC del 95%: 0,26-0,44), així com l'SG (HR = 0,53; IC del 95%: 0,37-0,75). Tres (3) anys més tard, el 36% dels pacients del grup control vs. el 64% del grup de l'enzalutamida + HT seguien vius i amb el tractament assignat.

Recomanacions per al tractament sistèmic del CPHS:

Es recomana el tractament farmacològic de la TDA en combinació amb docetaxel (nivell d'evidència IA).

En aquells pacients que no toleren o no són candidats per rebre QT amb docetaxel, es recomana la TDA en combinació amb l'abiraterona, l'apalutamida i l'enzalutamida (nivell d'evidència IA). Actualment, enzalutamida es troba en situació d'ús provisional segons indicacions del Catsalut, pendent de l'Acord del Programa d'Harmonització, es revisarà per actualitzar tan bon punt es publiqui el seu acord.

Per al tractament amb RT, vegeu l'apartat F.2 d'aquesta Guia.

H. Tractament del càncer de pròstata resistent a la castració

H.1. Tractament del càncer de pròstata resistent a la castració sense evidència de metàstasis

El càncer de pròstata resistent a la castració (CPRC) correspon al subgrup de pacients que progressen a la TDA, amb evidència de tres increments consecutius de PSA (separades com a mínim d'una setmana, amb el resultat de dos increments del 50% sobre el nadir) amb un PSA >2 ng/mL i amb nivells de testosterona sèrica de castració (testosterona ≤50 ng/dL).

El CPRC no metastàtic (CPRC M0) es determina amb l'absència de metàstasis mitjançant tècniques d'imatge convencionals (TC i GGO). Aquesta malaltia és causada per l'ús de l'HT precoç i prolongada en pacients diagnosticats de càncer de pròstata no metastàtic, i representa un 7% de tots els casos de càncer de pròstata. En aquests pacients els nivells de PSA i PSADT s'han associat al temps fins a l'aparició de la primera metàstasi, l'absència de metàstasis òssies i l'SG.³¹⁹

Tres grans assajos multicèntrics aleatoritzats de Fase III, PROSPER, SPARTAN i ARAMIS, han avaluat el tractament de pacients diagnosticats de CPRC M0 amb enzalutamida, apalutamida i darolutamida, respectivament, combinat amb HT vs. placebo amb HT. Es van incloure pacients amb CPRC M0 (determinat mitjançant exploracions TC i GGO), amb testosterona ≤50 ng/L, amb risc elevat de desenvolupament de metàstasis per PSADT ≤10 mesos i ECOG 0-1. L'objectiu primari dels tres assajos va ser l'anàlisi de supervivència lliure de metàstasis.³²⁰⁻³²²

L'estudi PROSPER és un assaig de Fase III que va comparar l'administració de l'enzalutamida + TDA vs. el placebo + TDA. Es van aleatoritzar en una proporció 2:1 un total de 1.401 pacients amb CPRC M0 d'alt risc, la mitjana d'edat dels quals va ser de 74 anys. Es van excloure els pacients amb antecedents de crisis comicials o predisposició a patir-les, així com els pacients que presentaven antecedents de malaltia cardiovascular. L'enzalutamida va ser superior al placebo en l'SLM (36,6 amb enzalutamida vs. 14,7 mesos amb placebo, HR = 0,29; IC del 95%: 0,24-0,35). La mediana d'SG va ser de 67,0 mesos amb l'enzalutamida (IC del 95%: 64,0 – mediana no assolida) vs. 56,3 mesos amb el placebo (IC del 95%: 54,4-63,3). L'SLP bioquímica va ser superior amb l'enzalutamida (37,2 vs. 3,9 mesos amb el placebo; HR = 0,07; IC del 95%: 0,05-0,08), així com el temps transcorregut fins a la següent teràpia antineoplàsica (39,6 mesos vs. 17,7 mesos; HR = 0,21; IC del 95%: 0,17-0,26). El risc de mort es va reduir en un 27% (HR = 0,73; IC del 95%: 0,61-0,69; p = 0,001). Els EA més freqüents en el grup de l'enzalutamida van ser la fatiga (3% de grau 3-4%), l'hipertensió arterial (5% de grau 3-4%), les caigudes (1% de grau 3-4%), les nàusees i diarrees (<1% de grau 3-4%), els esdeveniments cardiovasculars (4% de grau 3-4%) i el deteriorament cognitiu (<1% de grau 3-4). Els EA de grau 3 o 4 van ser del 31% amb l'enzalutamida vs. el 23% amb el placebo.^{320,323}

L'estudi SPARTAN és un assaig de Fase III que va avaluar l'administració d'apalutamida + TDA en comparació amb placebo + TDA. Es van aleatoritzar en una proporció 2:1 un total de 1.207 pacients amb CPRC M0 d'alt risc, la mitjana d'edat dels quals va ser de 74 anys, amb un 26% de ≥80 anys. El 16% presentaven ganglis pèlvics de <2 cm i es van excloure pacients amb antecedents de crisis comicial o predisposició a patir-les, així com aquells que presentaven algun antecedent de malaltia cardiovascular als 6 mesos previs a la fase d'inclusió. L'apalutamida va ser superior al placebo en supervivència lliure de

metàstasis (40,5 mesos vs. 16,2 mesos; HR = 0,28; IC del 95%: 0,23-0,35). La mediana d'SG va ser notablement més llarga amb l'apalutamida (73,9 mesos vs. 59,9 mesos; HR = 0,78; IC del 95%: 0,64-0,96; $p = 0,016$). L'SLP bioquímica va ser més llarga amb l'apalutamida (HR = 0,06; IC del 95%: 0,05-0,08), així com el temps fins a la progressió simptomàtica (HR = 0,45; IC del 95%: 0,32-0,63) i el temps fins a la QT (HR = 0,44; IC del 95%: 0,29-0,66). Els EA més freqüents observats en el grup experimental van ser la fatiga (0,9% de grau 3-4), la hipertensió (14,3% de grau 3-4), les erupcions cutànies (5,2% de grau 3-4), les nàusees i diarrees (0-1% de grau 3-4), les fractures (2,7% de grau 3-4), les artràlgies (0% de grau 3-4), l'hipotiroïdisme i el deteriorament cognitiu. Els EA de grau 3 o 4 van ser del 45,1% amb l'apalutamida vs. el 34,2% amb placebo.^{321,324}

L'estudi ARAMIS és un assaig de Fase III on es va avaluar darolutamida + TDA en comparació amb placebo + TDA. Es van aleatoritzar en una proporció 2:1 un total de 1.509 pacients amb CRPC M0 d'alt risc, la mitjana d'edat dels quals va ser de 74 anys. El 17% en el grup de la darolutamida i el 29% en el grup placebo presentaven ganglis pèlvics de <2 cm. La darolutamida va ser superior al placebo en la supervivència lliure de metastàsis (40,4 mesos vs. 18,4 mesos; HR = 0,41; IC del 95%: 0,34-0,50). La mediana d'SLP bioquímica va ser de 33,2 mesos vs. 7,3 mesos en el grup placebo (HR = 0,33; IC del 95%: 0,11-0,16) i el temps fins a la progressió del dolor de 40,3 mesos vs. 25,4 mesos (HR = 0,65; IC del 95%: 0,53-0,79). Els EA més observats en el grup de la darolutamida van ser la fatiga (0,6% de grau 3-4), les artràlgies (0,3% de grau 3-4), la hipertensió (3,1% de grau 3-4), la diarrea (0% de grau 3-4) i els esdeveniments cardiovasculars (2,9% de grau 3-4). Els EA de grau 3 o 4 van ser del 24,7% amb la darolutamida vs. 19,5% amb placebo.^{322,325}

Taula 9. Estudis de tractament del CPRC sense evidència de metàstasi (CPRCM0)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
320	Hussain M et al. N Engl J Med. 2018	PROSPER Fase III, multicèntric, aleatoritzat (2:1), doble cec, controlat amb placebo, de superioritat, estratificació segons PSADT (<6 mesos, ≥6 mesos) i ús previ o concomitant de fàrmac modulador ossi.	Enzalutamida 160 mg/dia via oral + HT (es va permetre reduccions de dosis a 120 o 80 mg/dia (n = 933), en comparació amb Placebo + HT (N = 468)	SLM1 (mesos): 36,6 (33,1- NA) vs. 14,7 (14,2-15) (HR = 0,29; IC95%: 0,24-0,35; p <0,001). Temps fins a la progressió del PSA (mesos): 37,2 (33,1- NA) vs. 3,9 (3,8-4) (HR = 0,07; IC95%: 0,05-0,08; p <0,001). SG: medianes NA (HR = 0,80; IC95%: 0,58-1,09; p = 0,15).
321	Smith MR et al. N Engl J Med. 2018	SPARTAN Fase III, multicèntric, aleatoritzat (2:1), doble cec, controlat amb placebo.	Apalutamida 240 mg/d + HT (n = 806), en comparació amb Placebo + HT (N = 401)	SLM1 (mesos): 40,51 (NA-NA) vs. 16,20 (14,59-18,40) (HR = 0,28; IC95%: 0,227-0,346; p <0,0001) Temps fins a l'aparició de metàstasi (mesos): 40,51 (NA-NA) vs. 16,59 (14,59-18,46) (HR = 0,271; IC95%: 0,219-0,335; p <0,0001) SLP (mesos): 40,51 (NA-NA) vs. 14,72 (14,49, 18,37) (HR = 0,291; IC95%: 0,238-0,356; p <0,0001) Temps fins a la progressió simptomàtica: medianes NA (HR = 0,447; IC95%: 0,315-0,634; p <0,0001)
316	Fizazi KJ et al. Lancet. 2022	SPARTAN Fase III, multicèntric, aleatoritzat (2:1), doble cec, controlat amb placebo.	Abiraterona 1.000 mg/dia + TDA + RT +/- docetaxel 75 mg/m ² c/3 setmanes, en comparació amb TDA contínua (o orquiectomia bilateral) +/- docetaxel 75 mg/m ² c/3 setmanes (estàndard) (N = 1.172)	SLP radiogràfica (anys): 4,46 anys (1,72-NA) vs. 2,22 (1,09-6,03) (HR = 0,54; IC99,9%: 0,41-0,71; p <0,0001) SG 4,72 anys (2,59-NA) vs. 5,72 (2,72-NA) (HR= 0,82; IC95,1%: 0,69-0,98; p = 0,030)
322	Fizazi KJ et al. N Engl J Med. 2019	ARAMIS Fase III, multicèntric, aleatoritzat (2:1), doble cec, controlat amb placebo.	Darolutamida 600 mg c/12h + HT (N = 955), en comparació amb Placebo + HT (N = 554)	SLM1 (mesos): 40,4 (34,3-NA) vs. 18,4 (15,5-22,3) (HR = 0,413; IC95%: 0,341-0,500; p <0,000001) SG: medianes NA (HR = 0,706; IC95%: 0,501-0,994; p = 0,045210)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
317	Smith et al. N Engl J Med. 2022	ARASENS Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo.	Darolutamida 600 mg c/12h + HT (N = 651), en comparació amb Placebo + HT (N = 655)	SG (mesos): NA vs. 48,9 (HR= 0,68; IC95%: 0,57 a 0,80; P <0,001) Temps fins a la progressió a malaltia resistent a la castració (mesos): NA vs. 19,1 (HR 0,36; IC95%: 0,30-0,42; P <0,001).

HR = hazard ratio; HT = hormonoteràpia; NA = no assolides; PSADT = Temps de duplicació del PSA; SG = supervivència global; SLM1 = supervivència lliure de metàstasis; SLP = supervivència lliure de progressió.

S'han publicat dues metaanàlisis que van incloure els tres estudis aleatoritzats i que es van posicionar a favor de la intervenció. Roviello et al. van reportar un benefici de la supervivència lliure de metàstasis en l'anàlisi combinada dels tres assajos (HR = 0,32; IC del 95%: 0,25-0,41; p <0,00001), i Hird et al. van reproduir també els resultats per a la supervivència lliure de metàstasis (HR = 0,32; IC del 95%: 0,25-0,41) i van analitzar el benefici en l'SG (HR = 0,74; IC del 95%: 0,61-0,90).³²⁶⁻³²⁷

Així doncs, l'enzalutamida, l'apalutamida i la darolutamida en combinació amb l'HT van demostrar un benefici significatiu en la supervivència lliure de metàstasis, en comparació amb el placebo + HT (l'objectiu primari dels estudis), així com un benefici en la majoria dels objectius secundaris (entre els quals l'SG n'és un). La introducció d'aquests fàrmacs en la fase del CPRC M0 influirà en les línies terapèutiques posteriors, per tant es necessiten estudis per determinar la seqüència òptima dels tractaments del CPRC.

Es tracta de pacients asimptomàtics que requeriran d'un tractament perllongat, per la qual cosa els EA associats són d'especial rellevància. Els tres assajos van incloure estudis de qualitat de vida que no van demostrar deteriorament en els pacients tractats, en comparació amb els pacients que rebien placebo, la qual cosa significa que la tolerància als tractaments és bona. No obstant, cal destacar l'augment d'astènia i caigudes amb l'enzalutamida i l'apalutamida, i l'augment d'esdeveniments cardiovasculars amb la darolutamida i l'apalutamida.

També cal avaluar la introducció de noves tècniques diagnòstiques (PET-colina, PET-PSMA) en el diagnòstic dels pacients amb CPRC M0. En diferents estudis, aquestes tècniques han permès diagnosticar com a pacients metastàtics un percentatge important de pacients que havien estat classificats com a pacients amb CPRC M0 mitjançant la TC i la GGO. En un estudi recent amb PET-PSMA es va detectar la presència de metàstasis depenent del valor del PSA (38% amb PSA <0,5 ng/mL, 84% amb PSA >1 ng/mL i fins a un 86% amb PSA >2 ng/mL (valor mínim permès com a criteri d'inclusió en els estudis PROSPER, SPARTAN i ARAMIS)).³²⁸

Recomanacions per al tractament en pacients amb CPRC sense evidència de metastasis (CPRC M0):

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

En pacients diagnosticats de CPRC M0 (avaluats mitjançant les tècniques TC i GGO) i amb un alt risc de progressió metastàtica (PSADT ≤ 6 mesos), cal considerar com a opció terapèutica l'apalutamida, la darolutamida o l'enzalutamida (alternatives terapèutiques similars) en combinació amb la TDA (nivell d'evidència IA).

En els pacients que inicien el tractament, cal realitzar un control radiològic amb un interval aproximat de 16 setmanes per tal de descartar l'aparició de metastasis segons el protocol de seguiment dels assajos clínics amb l'apalutamida i la darolutamida (nivell d'evidència IA).

H.2. Tractament de primera línia del CPRC avançat

El CPRC avançat es defineix en el pacient amb nivells de testosterona ≤ 50 ng/mL (o 1,7 nmol/L) amb progressió de la malaltia per alguna d'aquestes característiques: 1) progressió bioquímica amb augment del PSA en 3 determinacions amb una setmana de marge que determina dos increments del PSA $>50\%$ respecte el nadir amb uns nivells de PSA ≥ 2 ng/mL) progressió radiològica amb aparició de ≥ 2 lesions òssies noves detectades mitjançant GGO o progressió a nivell de parts toves segons els criteris RECIST.³²⁹

Actualment es disposa de dues alternatives de tractament de primera línia en els pacients amb CPRC disseminat:

- 1) Segones maniobres hormonals, en les quals s'inclouen els tractaments clàssics i els nous agents hormonals entre els que destaquen l'abiraterona i l'enzalutamida.
- 2) Tractaments amb QT, especialment els esquemes de docetaxel i prednisona. L'eficàcia d'aquests tractaments (abiraterona en relació amb docetaxel) no s'ha comparat i actualment no es disposa de marcadors predictius que puguin definir quins pacients poden respondre a un determinat tractament ni si el tractament amb un d'aquests agents pot condicionar l'eficàcia de l'altre.³³⁰⁻³³⁶

En pacients amb CPRC es recomana mantenir el bloqueig androgènic amb els anàlegs de la LHRH. Malgrat no disposar d'estudis prospectius que demostrin el seu benefici, diferents estudis suggereixen que interrompre el bloqueig androgènic pot promoure el creixement de cèl·lules tumorals sensibles a andrògens (nivell d'evidència II).³³⁷

En els apartats següents es descriuen els estudis que han analitzat l'eficàcia dels tractaments hormonals, així com dels diferents esquemes de QT i s'analitzen els factors pronòstics que poden definir l'evolució del pacient i ajudar a determinar el tractament més adequat en diferents situacions.

H.2.1. Tractaments hormonal de segona línia: tractaments hormonal clàssics

Els tractaments hormonal clàssics de segona línia no han demostrat benefici en l'SG.

Cal destacar com a maniobra hormonal a la pràctica clínica habitual la retirada de l'antiandrogen: en pacients en tractament amb bloqueig androgènic complet, la retirada de l'antiandrogen de primera generació fins a la progressió obté descensos del PSA >50% en el 10-40% dels pacients, amb una mediana de durada de resposta de 4 mesos.³³⁸⁻³³⁹

Actualment, d'altres tractaments hormonal clàssics com ara els estrògens, el ketoconazol o els corticoides no es prescriuen de forma habitual.

H.2.2. Tractaments hormonal de segona generació

L'abiraterona

L'acetat d'abiraterona inhibeix el citocrom p-450c17 (CYP17), l'enzim responsable de la síntesi extragonadal (suprarenal i tumoral) i testicular d'andrògens.

A l'estudi COU-AA-302 de Fase III es van aleatoritzar en una proporció 1:1 un total de 1.088 pacients amb CPRC no tractats prèviament amb QT per rebre tractament amb abiraterona (1.000 mg al dia per via oral) i prednisona (5 mg cada 12 hores) o bé placebo i prednisona (5 mg cada 12 hores via oral). S'hi van incloure pacients asimptomàtics o mínimament simptomàtics (amb una puntuació de dolor oncològic determinat segon l'escala EVA ≤ 3) amb ECOG 0-1. El tractament previ amb ketoconazol o la presència de metàstasis viscerals van ser criteris d'exclusió de l'assaig. Els objectius primaris de l'estudi van ser l'SLPR i l'SG.³⁴⁰ En aquest estudi, la definició de progressió radiològica es va establir segons els criteris del Prostate Cancer Working Group (PCWG2).³²⁹ Les característiques dels pacients estaven ben equilibrades entre els dos grups de tractament, la mitjana d'edat dels pacients era de 70 anys (el 32% tenien més de 75 anys) i el 81% presentava metàstasis òssies en el moment de la inclusió a l'estudi. El 50% de pacients presentaven tumors amb un grau de Gleason ≥ 8 . Els pacients tractats amb abiraterona en combinació amb prednisona van rebre una mediana de 15 cicles de tractament (9-23 cicles) i els pacients del grup de placebo en combinació amb prednisona van rebre una mediana de 9 cicles (4-18 cicles). La combinació d'abiraterona i prednisona va demostrar un benefici en l'SLPR (16,5 mesos vs. 8,3 mesos; HR = 0,53; p <0,001) i una tendència al benefici en l'SG (no assolida vs. 27,2 mesos; HR = 0,75; p = 0,01). La diferència en l'SG no va ser estadísticament significativa en la primera anàlisi de l'estudi (límit preestablert p <0,001) i l'abiraterona va demostrar beneficis en l'SLPR i l'SG en els diferents subgrups.

Quant als objectius secundaris, la combinació de l'abiraterona i la prednisona va demostrar beneficis en la mediana de temps fins a l'inici de la QT (25,2 mesos vs. 16,8 mesos; HR = 0,58, p <0,0001), en el temps fins a l'empitjorament de l'ECOG (12,3 mesos vs. 10,9 mesos; HR = 0,82; p = 0,005) i en el temps fins a l'inici del tractament amb opioïdes per al dolor (no assolit vs. 23,7 mesos; HR = 0,69; p <0,001).

Quant a la seguretat, el 48% dels pacients del grup abiraterona i el 42% del grup placebo van presentar EA de grau 3 o 4. Els EA més freqüents van ser l'astènia, les artràlgies i els edemes. La toxicitat hepàtica (el 8% de grau 3-4 en el grup abiraterona + prednisona i el 3% en el grup placebo + prednisona) i els efectes mineralocorticoides (la hipertensió, la hipopotassèmia i els edemes) van ser superiors en els pacients tractats amb abiraterona. El 19% dels pacients tractats amb abiraterona i el 12% dels pacients tractats amb placebo van requerir una reducció de la dosi o la interrupció del tractament. Tenint en compte els resultats observats en la seguretat i l'eficàcia de l'abiraterona, el mes de febrer de 2012 es va decidir obrir l'estudi cec i permetre el tractament amb l'abiraterona als pacients inclosos en el grup placebo.³⁴¹

A l'anàlisi final de l'estudi COU-AA-302 amb una mediana de seguiment de 49,2 mesos, es manté el benefici en l'SLPR (16,5 mesos vs. 8,2 mesos; HR = 0,52; IC del 95%: 0,45-0,61; $p < 0,0001$) i s'aconsegueix un benefici en l'SG estadísticament significatiu (34,7 mesos amb l'abiraterona vs. 30,3 mesos amb placebo; HR = 0,81; IC del 95%: 0,7-0,93; $p = 0,0033$).³⁴²

Enzalutamida

L'enzalutamida és un antiandrogen de segona generació amb una afinitat elevada que inhibeix la via de senyalització del receptor d'androgènic, tot bloquejant la translocació del receptor hormonal del citoplasma al nucli i la unió d'aquest a l'ADN.

L'estudi PREVAIL és un assaig clínic de Fase III, aleatoritzat, doble cec, que avalua el tractament amb l'enzalutamida en comparació amb el placebo en pacients amb CPRC avançat, asimptomàtics o mínimament simptomàtics, i que no hagin rebut QT prèvia.³⁴³ L'11,6% dels pacients inclosos presentaven metàstasis hepàtiques i el 15,4% metàstasis pulmonars. L'ús de corticoides estava permès, però no era un requisit durant l'estudi (només el 4% dels pacients en van prendre a l'inici de l'estudi). L'estudi va reclutar 1.717 pacients, 872 dels quals van ser tractats amb enzalutamida a dosis de 160 mg/dia i 845 van ser tractats amb placebo. Els grups estaven correctament equilibrats, amb un 25% dels pacients de >75 anys i un 50-52% amb un grau Gleason >7, el 90% presentava un ECOG de 0-1 i la mediana de temps que van rebre tractament va ser superior en el grup de l'enzalutamida (16,6 mesos) que en el grup placebo (4,6 mesos).

Els objectius primaris de l'estudi van ser l'SLPR i l'SG. El tractament amb l'enzalutamida va demostrar una reducció del 81% del risc de progressió radiològica (HR = 0,19; IC del 95%: 0,15-0,23; $p < 0,001$). L'enzalutamida no va assolir la mediana de l'SLPR i en el grup placebo va ser de 3,9 mesos.

Es va analitzar l'SG en una anàlisi intermèdia predeterminada, amb una mediana de seguiment de 22 mesos. L'enzalutamida va demostrar una reducció del risc de mort del 29% (HR = 0,71; IC del 95%: 0,6-0,84; $p < 0,001$). La mediana de l'SG estimada va ser de 32,4 mesos amb l'enzalutamida, en comparació amb 30,2 mesos amb placebo. Tenint en compte els resultats d'eficàcia i de seguretat de l'anàlisi intermèdia es va interrompre l'estudi i es va permetre l'encreuament dels grups. En una actualització després de 116 esdeveniments més, la mediana de l'SG estimada en el grup de l'enzalutamida no s'havia assolit, en comparació amb els 31 mesos en el grup placebo (HR = 0,73; IC del 95%: 0,63-0,85; $p > 0,001$). El 40% de pacients del grup de l'enzalutamida i el 70% del grup placebo van rebre tractaments oncològics posteriors amb beneficis en la supervivència.

Quant als objectius secundaris, l'enzalutamida va demostrar prolongar el temps fins a l'inici de la QT (28 mesos vs. 10, 8 mesos; HR = 0,35; $p < 0,001$) i va reduir el risc del primer esdeveniment ossi. En els pacients amb malaltia mesurable es va objectivar una resposta parcial del 59% en el grup de l'enzalutamida i del 5% en el grup placebo ($p < 0,001$). La mediana de temps fins a la progressió del PSA va ser d'11,2 mesos en el grup de l'enzalutamida i de 2,8 mesos en el placebo ($p < 0,0001$). Les taxes de resposta de PSA $> 50\%$ van ser del 78% en el grup de l'enzalutamida i del 3,5% en el grup placebo. L'enzalutamida va demostrar un perfil de seguretat favorable, amb EA de grau ≥ 3 més freqüents en el grup de l'enzalutamida (43%) que en el grup placebo (37%), probablement associats a un temps de seguiment més llarg en el grup de l'enzalutamida. L'enzalutamida va provocar més incidència de fatiga, restrenyiment, artràlgies, fogots i hipertensió.

A l'anàlisi final de l'estudi PREVAIL, amb una mediana de seguiment de 31 mesos, es va confirmar el benefici en l'SG de l'enzalutamida de 35,3 mesos, mentre que en el grup placebo va ser de 31,3 mesos, amb una disminució del 23% del risc de mort en el grup de l'enzalutamida (HR = 0,77; IC del 95%: 0,67–0,88; $p = 0,0002$). Es va mantenir el benefici en l'SLPR de 20 mesos en el grup de l'enzalutamida, en comparació amb els 5,4 mesos en el grup placebo (HR = 0,32; IC del 95%: 0,28–0,36; $p < 0,0001$).³⁴⁴

Tanmateix, es van publicar les dades de l'extensió de l'estudi amb l'anàlisi de pacients que van realitzar l'encreuament del placebo a l'enzalutamida amb una mediana de seguiment de 33 mesos. El tractament amb l'enzalutamida va reduir el risc de mort en un 23%, en comparació amb el placebo (HR = 0,77; IC del 95%: 0,67–0,88; $p = 0,0002$). L'SG va ser de 35,3 mesos (IC del 95%: 32,2 – no assolida) en el grup de l'enzalutamida i de 31,3 mesos (IC del 95%: 28,8–34,2) en la cohort originalment aleatoritzada amb placebo.³⁴⁵

Els nous tractaments hormonals estan indicats en pacients amb CPRC asimptomàtics o mínimament simptomàtics amb un ECOG de 0-1 sense metàstasis visceral, en el cas de l'abiraterona. No es disposa d'estudis comparatius entre l'abiraterona i l'enzalutamida ni es disposa de factors predictius de resposta, per la qual cosa cal utilitzar comparacions indirectes entre aquests fàrmacs per poder seleccionar el tractament.

Taula 10. Estudis del tractament de primera línia en el CPRCm amb hormonoteràpia de segona generació

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
340-342	Ryan CJ <i>et al.</i> N Engl J Med. 2013 Rathkopf DE <i>et al.</i> Eur Urol. 2013 Ryan CJ <i>et al.</i> Lancet Oncol. 2015	COU-AA-302 Fase III, multicèntric, doble cec, controlat amb placebo	Abiraterona + prednisona en comparació amb placebo/prednisona. (N = 1.088)	SLPR (OP): 16,5 vs. 8,3 mesos (HR = 0,53; IC95%: 0,45-0,62; p <0,001). SG (OP): - Seguiment a 22,2 mesos): NA vs. 27,2 mesos (HR = 0,75; IC95%: 0,61-0,93; p = 0,009). - Seguiment a 27,1 mesos: 35,5 vs. 30,1 mesos (HR = 0,79; IC95%: 0,66-0,95; p = 0,0151). - Seguiment a 49,2 mesos: 34,7 vs. 30,3 mesos (HR = 0,81; IC95%: 0,70-0,93; p = 0,0033). Temps fins a l'ús d'opioides (OS): NA vs. 23,7 mesos (HR = 0,69; IC95%: 0,57-0,83; p <0,001). Temps fins a l'inici de la QT (OS): 25,2 vs. 16,8 mesos (HR = 0,58; IC95%: 0,49-0,69; p <0,001). Temps fins a l'empitjorament ECOG ≥1 (OS): 12,3 vs. 10,9 mesos (HR = 0,82; IC95%: 0,71-0,94; p = 0,005). Temps fins a la progressió PSA (OS): 11,1 vs. 5,6 mesos (HR = 0,49; IC95%: 0,42-0,57; p <0,001).
343-345	Beer TM <i>et al.</i> N Eng J Med. 2014 Beer TM <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2015 Beer TM <i>et al.</i> Eur Urol. 2017	PREVAIL Fase III, multicèntric, doble cec, aleatoritzat, controlat amb placebo	Enzalutamida en comparació amb placebo (N = 1.717)	SLPR (OP): NA vs. 3,9 mesos (HR = 0,19; IC95%: 0,15-0,23; p <0,001) - Seguiment a 22 mesos amb enzalutamida i 11 mesos amb placebo: 20 vs. 5,4 mesos (HR = 0,32; IC95%: 0,28-0,37; p <0,0001). SG (OS): 32,4 vs. 30,2 mesos (HR = 0,71; IC95%: 0,60-0,84; p <0,001) - Seguiment a 31 mesos: 35,3 vs. 31,3 mesos

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
				(HR = 0,77; IC95%: 0,67–0,88; p = 0,0002). Temps fins a l'inici de la QT (OS): 28 vs. 10,8 mesos (HR = 0,35; p <0,001). Temps fins al primer esdeveniment ossi (OS): HR = 0,72 (p <0,001). Temps fins a la RC o la RP (OS): 59% vs. 5% (p <0,001). Temps fins a la progressió PSA (OS): 11,2 vs. 2,8 mesos (HR = 0,17; p >0,001). Ràtio de disminució de $\geq 50\%$ dels nivells de PSA (OS) : 78% vs. 3% (p <0,001)

HR = hazard ratio; NA = no assolit; OP = objectiu primari; OS = objectiu secundari; QT = quimioteràpia; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; SG = supervivència global; SLPR = supervivència lliure de progressió radiològica

Immunoteràpia: sipuleucel T

El sipuleucel T és una vacuna originada per cèl·lules mononuclears autòlogues de sang perifèrica enriquida amb cèl·lules dendrítiques marcades amb PA2024 (fosfatasa àcida prostàtica) i GM-CSF (factor estimulador de colònies de granulòcits macròfags).

A l'estudi IMPACT de Fase III, multicèntric, doble cec, controlat amb placebo es van avaluar 512 pacients amb un ECOG de 0-1 diagnosticats de CPRCm asimptomàtics o mínimament simptomàtics en una proporció 2:1 per ser tractats amb sipuleucel T o bé placebo cada dues setmanes, fins a un total de tres infusions. Les metàstasis viscerals constituïen un criteri d'exclusió. L'objectiu primari va ser l'SG. El tractament amb sipuleucel va demostrar beneficis en l'SG de 25,8 mesos vs. 21,7 mesos amb placebo (HR = 0,78; IC del 95%: 0,61-0,98; p = 0,03). Els EA més freqüents amb sipuleucel van ser febre, cefalea, calfreds i miàlgies transitòries.³⁴⁶ No obstant, actualment, no es comercialitza sipuleucel T a Europa.³⁴⁷

Quimioteràpia de primera línia

L'any 2004, dos estudis van demostrar el benefici en l'SG amb esquemes de QT basats en docetaxel (vegeu la Taula 11). A l'estudi SWOG9916, 770 pacients amb CPRC van rebre docetaxel (60 mg/m² cada 21 dies) amb estramustina (280 mg/ 8 hores dies 1-5) o mitoxantrona + prednisona. En aquest estudi, el 36% dels pacients presentaven dolor significatiu, el 18% metàstasis viscerals i l'11% un deteriorament clínic significatiu (ECOG 2-3). El tractament amb docetaxel va demostrar un augment significatiu en el percentatge de respostes per PSA (50% vs. 27%, p <0,001) i en l'SG (17,5 vs. 15,6 mesos, p = 0,02).³⁵⁰

En el segon estudi, TAX327, es van aleatoritzar un total de 1.006 pacients per rebre docetaxel 75 mg/m² cada 21 dies, docetaxel 30 mg/m² setmanal o mitoxantrona 12 mg/m² cada 21 dies. Els pacients dels tres grups de tractament van rebre prednisona a una dosi de 5 mg/12 h per via oral. El 12% de pacients presentaven un ECOG de 2, el 22% metàstasis visceral i el 45% presentaven dolor significatiu. El nombre de cicles administrats va ser de 9,5 (1-11), 4 (1-6) i 5 (1-11), respectivament. En els pacients tractats amb docetaxel c/3 setmanes es va evidenciar una millora significativa en el control del dolor (35% vs. 22%, $p = 0,01$) i en la qualitat de vida (22% vs. 13%; $p = 0,009$), en comparació amb els pacients tractats amb mitoxantrona. El tractament amb docetaxel cada 21 dies va demostrar un increment de l'SG de 2,4 mesos, en comparació amb el tractament amb mitoxantrona (18,9 vs. 16,5 mesos, $p = 0,009$). El docetaxel setmanal no va demostrar una millora significativa en el control del dolor ni en la supervivència, en comparació amb el tractament amb mitoxantrona. Els tractaments amb docetaxel van presentar més toxicitat, en comparació amb la mitoxantrona, però no es van evidenciar diferències significatives entre els dos esquemes de tractament de docetaxel, exceptuant-ne la incidència de neutropènia de grau 3-4.³⁵¹ L'actualització de l'estudi TAX327, publicada l'any 2008, va confirmar el benefici del tractament amb docetaxel cada 21 dies, en comparació amb la mitoxantrona amb un increment en l'SG de 2,9 mesos (19,2 vs. 16,3 mesos; HR = 0,79; $p = 0,004$) i del 5% en l'SG a 3 anys (18,6% i 13,5%). El benefici de docetaxel es va mantenir en els diferents subgrups de pacients i quant als factors pronòstics, l'afectació visceral, la presència de símptomes, l'índex de Karnofsky <90% o els nivells elevats de PSA (>114 ng/mL) es van relacionar amb un pronòstic més desfavorable.³⁵²

D'altra banda, un estudi de Fase III va comparar l'activitat i la tolerància del tractament estàndard de docetaxel 75 mg/m² cada 21 dies amb un tractament d'administració quinzenal i amb una dosi de docetaxel de 50 mg/m². El tractament quinzenal va demostrar un increment en el temps transcorregut fins al fracàs del tractament (5,6 mesos vs. 4,9 mesos; $p = 0,014$), en l'SG (19,5 mesos vs. 17,0 mesos, $p = 0,02$) i un millor perfil de toxicitat amb una disminució significativa de la taxa de neutropènia de grau 3-4 i de febre neutropènica.³⁵³ Aquests resultats indiquen que el tractament de docetaxel d'administració quinzenal pot ser una bona opció terapèutica en pacients més fràgils, els què es desaconsella el tractament trisetmanal amb una dosi de 75 mg/m².

Diversos estudis aleatoritzats han intentat millorar els resultats obtinguts amb la combinació de docetaxel i prednisona mitjançant la combinació amb nous agents biològics: el calcitriol, els antiangiogènics (bevacizumab i aflibercept), els antagonistes del receptor de l'endotelina A (zibotentan, atrasentan), els immunomoduladors (GVAX, lenalidomida) o l'inhibidor de la quinasa BCR-ABL i de les quinases de la família SRC (dasatinib). En els estudis publicats no s'ha demostrat que la combinació de docetaxel amb aquests nous fàrmacs millori l'SG, en comparació amb el tractament amb docetaxel.³⁵⁴⁻³⁵⁷

L'estudi FIRSTANA és un estudi de Fase III, obert, amb un total de 1.168 pacients, que avalua la superioritat de cabazitaxel a dosis de 20 mg/m² (C20) o 25 mg/m² (C25), en comparació amb docetaxel 75 mg/m² (D75) en combinació amb prednisona, en termes d'SG en pacients amb CPRCm sense tractament de QT previ. La mediana d'SG (objectiu primari) va ser de 24,5 mesos amb C20, de 25,2 mesos amb C25 i de 24,3 mesos amb D75, sense diferències significatives (HR de C20 vs. D75 = 1,01; IC del 95%: 0,85-1,20; $p = 0,997$ vs. HR de C25 vs. D75 = 0,97; IC del 95%: 0,82-1,16; $p = 0,757$). Tampoc es van observar diferències

significatives en l'SLP entre els grups (4,4 mesos amb C20, 5,1 mesos amb C25 i 5,3 mesos amb D75). Les respostes van ser numèricament superiors amb C25 vs. D75, si bé va ser un objectiu secundari de l'estudi i sense potència estadística. A nivell de seguretat, els EA de grau 3-4 van ser 41,2%, 60,1% i 46,0%, respectivament, i amb un perfil de seguretat també diferents: la neutropènia febril, la diarrea i l'hematúria van ser més freqüents amb C25, mentre que la neuropatia perifèrica, l'edema perifèric, l'alopecia i alteracions unguals van ser més freqüents amb D75.³⁵⁸ Cabazitaxel està actualment autoritzat per les agències reguladores americana i europea (FDA i EMA) en combinació amb la prednisona en pacients amb CPRCm després del tractament amb docetaxel (vegeu l'apartat H.3.1).³⁵⁹⁻³⁶⁰

Per tant, aquests estudis confirmen que la combinació de docetaxel i prednisona continua sent el tractament de QT de primera línia estàndard en pacients amb CPRCm.

Taula 11. Estudis de tractament en primera línia del CPRCm amb quimioteràpia

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
350	Petrylak DP <i>et al.</i> N Engl J Med. 2004	SWOG9916 Fase III	Docetaxel + estramustina en comparació amb mitoxantrona + prednisona (N = 770)	SG (OP): 17,5 vs. 15,6 mesos (p = 0,02) SLP (OS): 6,3 vs. 3,2 mesos (p <0,001) TRO (OS): 17% vs. 11% (p = 0,3) Resposta PSA (OS): 50% vs. 27% (p <0,001)
351-352	Tannock IF <i>et al.</i> N Engl J Med. 2004 Berthold DR <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2008	TAX327 Fase III	Docetaxel c/3 setm. + prednisona, en comparació amb docetaxel setm. + prednisona, en comparació amb mitoxantrona + prednisona (N = 1.006)	SG (OP): 19,2 vs. 17,8 (HR= 0,79; p = 0,004) vs. 16,3 mesos (HR= 0,87; p = 0,08) Dolor (OS): 35% vs. 31% (p = 0,01) vs. 22% (p = 0,08) Resposta PSA (OS): 45% vs. 48% (p <0,001) vs. 32% (p < 0,001) Millora qualitat vida: 22% vs. 23% (p = 0,009) vs. 13% (p = 0,005)
353	Kellokumpu- Lehtinen PL <i>et al.</i> Lancet Oncol. 2013	Fase III	Docetaxel c/2 setm. + prednisolona, en comparació amb docetaxel c/3 setm. + prednisolona	Temps fins al fracàs del tractament (OP): 5,6 vs. 4,9 mesos (HR = 1,3; p = 0,01) SG (OS): 19,5 vs. 17,0 mesos

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
			(N = 361)	(HR = 1,4; p = 0,02) Resposta PSA (OS): 49% vs. 42% (p = 0,4) TRO: 23% vs. 22% (p = 0,9)
354	Scher Hl et al. J Clin Oncol 2011	ASCENT-II Fase III	Docetaxel setm. + calcitriol en comparació amb docetaxel c/3 setm. + prednisona (N = 953)	SG (OP): 17,8 vs. 20,2 mesos (HR = 1,33; p = 0,002) Episodis tromboembòlics (OS): similar entre les dues branques
355	Kelly WK et al. J Clin Oncol. 2012	CALGB90401 Fase III	Docetaxel + prednisona + bevacizumab, en comparació amb docetaxel + prednisona + placebo (N = 1.050)	SG (OP): 22,6 vs. 21,5 mesos (HR = 0,91; p = 0,18) SLP (OS): 9,9 vs. 7,5 mesos (HR = 0,8; p <0,01) Resposta PSA (OS): 69% vs. 58% (p <0,001) TRO = 49% vs. 35% (p = 0,0013) Més toxicitat amb bevacizumab
356	Tannock IF et al. Lancet Oncol. 2013	VENICE Fase III	Docetaxel + prednisona + aflibercept en comparació amb docetaxel + prednisona + placebo (N = 1.224)	SG (OP): 22,1 vs. 21,2 mesos (HR = 0,94; p = 0,38) No diferències en els OS (resposta PSA, SLP, temps fins al primer ERE)
357	Fizazi KS et al. J Clin Oncol. 2013	ENTHUSE Fase III	Docetaxel + zibotentan en comparació amb docetaxel + placebo (N = 1.052)	SG (OP): 20 vs. 19,2 mesos (HR = 1,0; p = 0,9) No diferències en els OS (resposta PSA, SLP, millora de la qualitat de vida)
358	Oudard S et al. J Clin Oncol. 2017	FIRSTANA Fase III	Cabazitaxel 20 mg/m ² (C20) o cabazitaxel 25 mg/m ² (C25), en comparació amb	SG (OP): 24,5 (C20) vs. 24,3 (D75) mesos (HR = 1,01; IC95%: 0,85-1,20;

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
			docetaxel 75 mg/m ² (D75) + prednisona (N = 1.168)	p = 0,997) 25,2 (C25) vs. 24,3 (D75) mesos (HR = 0,97; IC95%: 0,82-1,16; p = 0,757). SLP (OS): 4,4 (C20) vs. 5,1 (C25) vs. 5,3 (D75) mesos (NS) EA grau 3-4: 41,2% (C20), 60,1% (C25), 46,0% (D75).

C20 = cabazitaxel 20 mg/m²; C25 = cabazitaxel 25 mg/m²; D75 = docetaxel 75 mg/m²; EA = esdeveniment adversos; ERE = esdeveniment relacionat amb l'esquelet; HR = hazard ratio; NS = no significatiu; OP = objectiu primari; OS= objectiu secundari; setm. = setmanes; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TRO = taxa de resposta objectiva

H.2.3. Tractament de primera línia en pacients amb CPHSm prèviament tractats

Amb la incorporació del tractament amb docetaxel en pacients amb CPHSm i progressivament dels nous tractaments hormonals en estadis més inicials de la malaltia (CPRC M0) i més avançats, es planteja quines són les opcions terapèutiques més adients en la progressió a CPRCm.

Actualment, no es disposa d'estudis aleatoritzats que hagin comparat les diferents opcions terapèutiques en aquest escenari. L'estudi GETUG-AFU15 és l'estudi que aporta més informació al respecte, comparant el tractament de bloqueig androgènic + docetaxel, en comparació amb el tractament hormonal exclusiu.³⁶¹ En aquest estudi s'analitza l'activitat dels tractaments administrats en la progressió a CPRCm (docetaxel, abiraterona i enzalutamida). Els resultats més destacables són que el retractorament amb docetaxel com a tractament de primera o de segona línia aporta una activitat molt limitada, independentment del temps transcorregut fins a la progressió en el tractament previ amb docetaxel, amb un percentatge de respostes a favor del PSA del 14% i una SLP bioquímica de 4,1 mesos. Aquests resultats semblen inferiors als reportats amb l'abiraterona o l'enzalutamida. Tot i les limitacions d'aquesta anàlisi, aquests resultats indiquen que en pacients amb CPHSm tractats amb docetaxel, el retractorament amb docetaxel no sembla una indicació adequada i s'hauria de valorar l'opció de tractaments hormonals amb l'abiraterona o l'enzalutamida, segons els criteris comentats en els apartats anteriors. En pacients que es considerin aptes per al tractament amb QT es considerarà cabazitaxel com l'opció més adient. En pacients tractats amb teràpies hormonals de nova generació que presentin CPRC M0 o CPHSm, quan es produeixi progressió a CPRCm el tractament amb docetaxel s'ha de valorar com la millor opció terapèutica.

H.2.4. Factors pronòstics en el CPRC avançat: criteris de selecció del tractament

Diferents variables clíniques i analítiques han demostrat un valor pronòstic en els pacients amb CPRC avançat, com ara l'ECOG, la presència de dolor, la malaltia visceral, l'índex de Gleason, els nivells d'hemoglobina, els nivells de lactat-deshidrogenesa (LDH), els nivells d'albumina, els nivells i la cinètica del PSA, el nombre de localitzacions metastàtiques i el tipus de progressió (bioquímica, clínica i/o radiològica).

En una anàlisi dels pacients inclosos en l'estudi TAX 327, Armstrong *et al.* estableixen tres grups pronòstics depenent de la presència d'anèmia, de dolor, de malaltia visceral i de progressió òssia radiològica. En pacients de baix risc (0-1 factors), risc intermedi (2 factors) i alt risc (3-4 factors), l'SG és de 25,7; 18,7 i 12,8 mesos, respectivament. En aquest estudi també es demostra la relació entre la localització de les metàstasis i la supervivència: en pacients amb malaltia exclusivament ganglionar, l'SG és de 35 mesos, mentre que contràriament, en pacients amb malaltia òssia o visceral, l'SG és de 19,5 i 14,5 mesos, respectivament.³⁶²

En conclusió, en pacients amb CPRC simptomàtics i/o amb malaltia visceral, el tractament de referència de primera línia serà amb docetaxel. No obstant, en pacients que presentin contraindicacions per a l'administració de QT, es podrà plantejar el tractament amb enzalutamida, atesa l'activitat demostrada per aquest agent hormonal en l'estudi PREVAIL, en el què s'evidencia un benefici de l'enzalutamida, en comparació amb el placebo en pacients amb malaltia visceral, amb una mediana d'SG de 28,8 vs. 22,8 mesos, respectivament (HR = 0,82).³⁶³

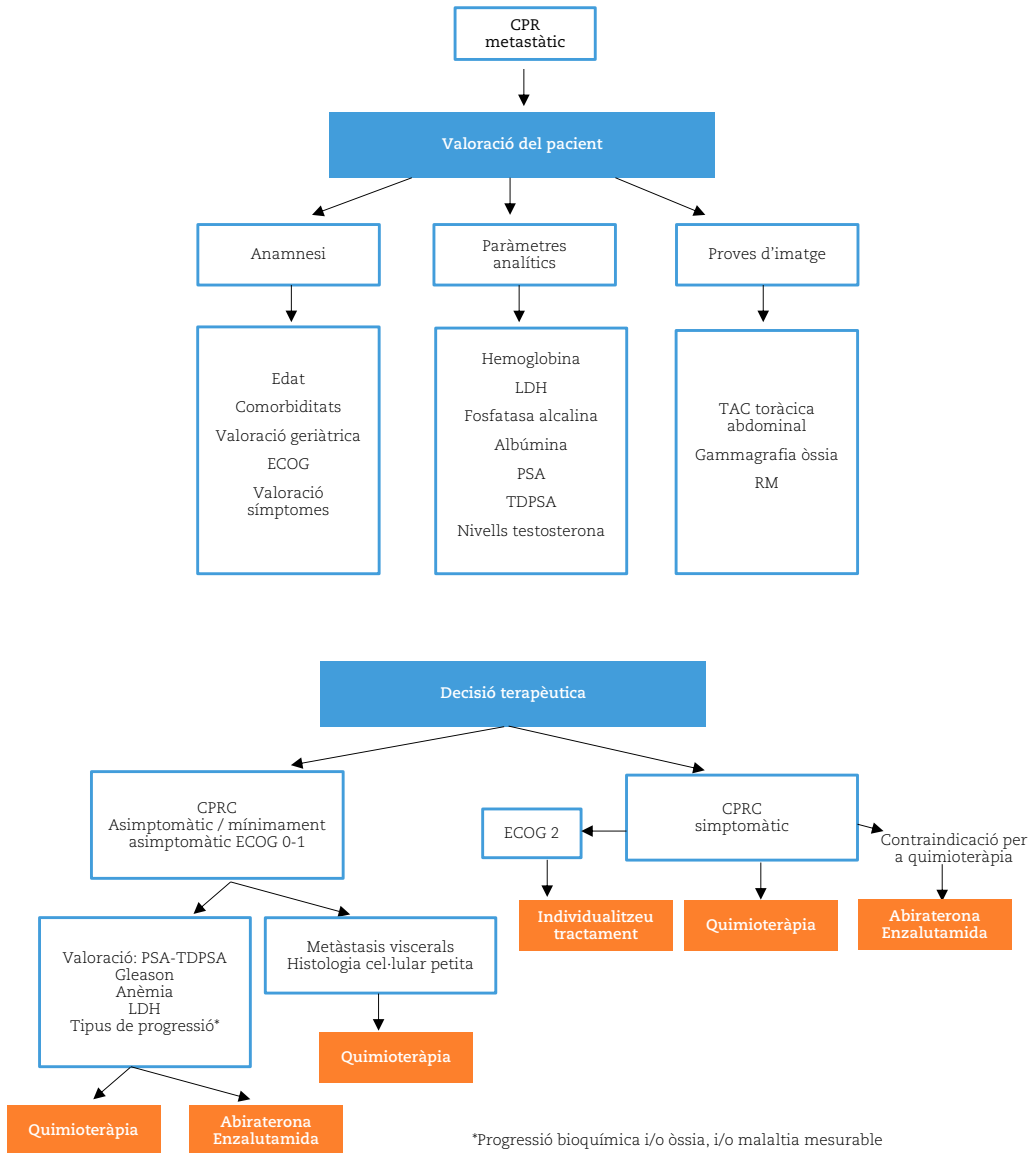
Tanmateix, en els pacients simptomàtics no candidats a rebre docetaxel, l'abiraterona o l'enzalutamida poden resultar una opció terapèutica adequada, donada l'activitat demostrada en pacients simptomàtics tractats prèviament amb docetaxel (estudis COU-AA-301 i AFFIRM).³⁶⁴⁻³⁶⁵

Així doncs, en pacients asimptomàtics, el moment d'inici i l'elecció del tractament (docetaxel o abiraterona + enzalutamida) es basarà en els següents paràmetres: nivells de PSA (>114 ng/mL i ≤114 ng/mL), TDPSA (<55 dies i >55 dies), presència d'anèmia, elevació d'LDH, localització de la malaltia i/o evidència de progressió òssia.

Recomanacions per al tractament en primera línia en pacients amb CPRCm:

- Es recomana mantenir el bloqueig androgènic amb els anàlegs de la LHRH (*nivell d'evidència IIB*).
- El tractament de QT amb docetaxel + prednisona i els tractaments amb abiraterona + prednisona i amb enzalutamida es consideren els tractaments estàndard de primera línia en els pacients amb CPRCm asimptomàtics o mínimament simptomàtics (*nivell d'evidència IA*).
- En pacients amb CPRCm simptomàtics i/o amb malaltia visceral es recomana el tractament amb docetaxel. En pacients amb metàstasis visceral que presentin contraindicacions per rebre QT, es pot indicar el tractament amb enzalutamida, atesa l'eficàcia demostrada en l'estudi PREVAIL predocetaxel. En pacients simptomàtics, en els què no s'indiqui el tractament amb docetaxel, els tractaments hormonals amb abiraterona o enzalutamida es poden indicar, tenint en compte els resultats reportats en els estudis postdocetaxel en aquests subgrups de pacients (*nivell d'evidència IV*).
- En pacients asimptomàtics, determinats factors pronòstics com l'ECOG, els nivells de PSA, el PSADT, la presència d'anèmia, els nivells d'LDH o el tipus de progressió tumoral poden ajudar a definir la indicació del tractament amb abiraterona, enzalutamida o docetaxel.

Figura 1. Algorisme per a la valoració i decisió terapèutica en el CPRCm



H.3. Tractament de segona línia en pacients amb CPRC avançat

H.3.1. Quimioteràpia de segona línia: cabazitaxel i altres citostàtics

El cabazitaxel és un taxà de segona generació que en els estudis preclínics va demostrar activitat en diversos tipus de tumors, incloent-hi el de pròstata. A l'assaig TROPIC de Fase III es van comparar cabazitaxel i mitoxantrona. Tots els pacients van rebre 10 mg de prednisona diària via oral. L'objectiu primari de l'estudi va ser l'SG, essent 15,1 mesos amb cabazitaxel i 12,7 mesos amb mitoxantrona (HR = 0,70; IC del 95%: 0,59-0,83; $p < 0,0001$). Aquest benefici es va mantenir durant dos anys (HR = 0,72; IC del 95%: 0,61-0,84; $p < 0,0001$). Entre les toxicitats associades al cabazitaxel, la més freqüent va ser la neutropènia de grau 3 o superior (82% en el grup de cabazitaxel vs. 58% en el grup de mitoxantrona), seguida de la diarrea (6% vs. <1%, respectivament). Estudis esmentats en programes d'ús ampliat del fàrmac, com ara l'estudi alemany que va reclutar 111 pacients, van demostrar una incidència més baixa de neutropènia, leucopènia i anèmia del 7%, 9% i 4,5%, respectivament. La toxicitat gastrointestinal de grau 3 i superior es va observar en <1% dels pacients. Aproximadament, el 70% dels pacients van progressar durant el tractament amb docetaxel a menys de 3 mesos de la darrera dosi. En l'anàlisi per subgrups, tots els pacients van experimentar beneficis en l'SG, i de la mateixa manera que va succeir amb els pacients amb metàstasis visceral.³⁶⁶

Estudis retrospectius intenten identificar factors predictius de resposta, per la qual cosa es pot valorar l'administració de cabazitaxel en pacients amb una curta durada de la resposta al tractament androgènic previ de primera línia [<9 mesos (Hussein) o menys de 12-16 mesos].³⁶⁷

L'estudi PROSELICA va comparar cabazitaxel a dosis reduïdes de 20 mg/m² (C20) vs. 25 mg/m² (C25) en pacients amb CPRCm en progressió després del tractament amb docetaxel. Es van reclutar un total de 1.200 pacients, dels què 598 van rebre C20 i 602 van rebre C25. Per a determinar la no inferioritat de C20, calia mantenir $\geq 50\%$ del benefici en SG observada amb C25 vs. amb la mitoxantrona en l'estudi TROPIC. En la població per intenció de tractar no es van observar diferències en la mediana de l'SG (13,4 mesos vs. 14,5 mesos, respectivament). En una anàlisi addicional d'SG per subgrups, es va observar una tendència a favor de C25 en els pacients tractats prèviament amb abiraterona, en els què presentaven una LDH sèrica elevada (500/L) i en els què presentaven lesions òssies de nova aparició. D'altra banda, es va observar una tendència a favor del grup C20 en els pacients amb un ECOG de ≥ 2 i en els què només presentaven metàstasis òssies. Quant a la toxicitat, es van observar diferències en l'aparició d'EA de grau 3-4 (39,7% amb C20 vs. 54,5% amb C25), sense mostrar un impacte en qualitat de vida.³⁶⁸

Annala *et al.* van presentar els resultats d'un estudi de Fase II, obert, que avaluava cabazitaxel, en comparació amb l'abiraterona o l'enzalutamida en pacients amb pronòstic desfavorable, definits com aquells pacients que presentaven metàstasis hepàtiques, que havien progressat a la TDA en <12 mesos des de l'inici de tractament, i/o presentaven entre 4 i 6 dels següents criteris: LDH elevada, ECOG de 2, presència de metàstasis hepàtiques, albúmina ≤ 4 g/dL, fosfatasa alcalina elevada i temps des de l'inici de la TDA fins a l'inici de tractament de ≤ 36 mesos. Es van aleatoritzar en una proporció 1:1 un total de 95 pacients per rebre cabazitaxel vs. abiraterona o enzalutamida, amb encreuament en el moment de la progressió. Els pacients podien haver rebut tractament amb docetaxel prèviament, però no se'ls permetia haver rebut tractament amb abiraterona o enzalutamida prèviament. L'objectiu primari va ser la taxa de benefici clínic, definida com a la disminució del PSA de $\geq 50\%$, resposta radiogràfica o malaltia estable de ≥ 12 setmanes. Altres variables van ser l'SLP bioquímica, l'SLP i l'SG. Es va observar un benefici clínic superior amb cabazitaxel (80% amb cabazitaxel vs. 62% amb abiraterona o enzalutamida, $p = 0,039$). No

es van detectar diferències significatives en l'SG (37,0 mesos vs. 15,5 mesos; HR = 0,58; $p = 0,073$) ni en l'SLP (5,3 mesos vs. 2,8 mesos; HR = 0,87; $p = 0,52$).³⁶⁹

L'estudi CARD és un estudi multicèntric, aleatoritzat i obert que es va dissenyar per a comparar cabazitaxel vs. abiraterona o enzalutamida en pacients que havien rebut prèviament docetaxel i que havien progressat radiològica o biològicament durant els 12 mesos des de l'inici d'una teràpia hormonal de nova generació (abiraterona o enzalutamida). L'objectiu primari de l'estudi va ser l'SLPR. Amb una mediana de seguiment de 9,2 mesos, van progressar el 73,6% del pacients del grup cabazitaxel i el 80,2% dels pacients del grup d'abiraterona o enzalutamida, essent l'SLPR de 8 mesos amb cabazitaxel i de 3,7 mesos amb abiraterona o enzalutamida (HR: 0,54, $p < 0,001$). La resposta per PSA va ser del 35,7% vs. 13,5%, respectivament. Cabazitaxel també va mostrar un increment en l'SG de 13,6 mesos vs. 11 mesos (HR = 0,64; $p = 0,008$).³⁷⁰ Tenint en compte els resultats d'aquest estudi, no es recomana, al menys a Europa, canviar d'antiandrògens de segona generació després de progressar a un de previ.

Posteriorment, s'han publicat els resultats sobre la qualitat de vida dels pacients inclosos a l'estudi CARD.³⁷¹ La resposta al dolor es va definir com una disminució de >30% des de l'inici en la puntuació d'intensitat del dolor segons el qüestionari Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF). Dels 255 pacients aleatoritzats a l'estudi CARD, un 67,5% (172) presentaven un dolor moderat o intens a l'inici. La resposta al dolor va ser avaluable per al 86% (111) dels pacients del grup de cabazitaxel i del 86,5% (109) que van rebre abiraterona o enzalutamida. El tractament amb cabazitaxel es va associar amb una millor resposta al dolor i una progressió tardana del dolor. La probabilitat de no experimentar progressió del dolor després de 12 mesos va ser del 66,2% amb cabazitaxel i del 45,3% amb abiraterona o enzalutamida (HR = 0,55; IC del 95%: 0,32-0,97; $p = 0,0348$).

Aquestes dades confirmen les dades de resposta al dolor presentades prèviament a l'estudi de Wit, en què el 45,9% dels pacients amb cabazitaxel van assolir una resposta favorable al dolor, en comparació amb el 19,3% dels pacients que van rebre un inhibidor del receptor androgènic ($p < 0,001$).³⁷⁰ El qüestionari d'Avaluació Funcional de la Teràpia de Càncer de Pròstata (FACT-P) es va utilitzar per a avaluar la qualitat de vida relacionada amb la salut. Es requeria que els pacients haguessin rebut almenys una dosi del fàrmac d'estudi i que tinguessin una puntuació basal i almenys una de posterior. Una diferència de 10 punts en la puntuació (en qualsevol direcció), en comparació amb el valor basal es va considerar clínicament significativa. La qualitat de vida relacionada amb la salut va ser avaluable per al 83,7% (108) dels pacients en el grup de cabazitaxel i per al 90,5% (114) dels pacients que van rebre un dels dos inhibidors dirigits al receptor androgènic. El tractament amb cabazitaxel i amb els antiandrògens va produir variacions similars en les puntuacions del qüestionari FACT-P (millora en el 25% i el 22,8% dels pacients; deteriorament del 22,2% vs. del 24,6%, respectivament). La mediana de temps transcorregut fins al deteriorament, segons el qüestionari FACT-P, va ser de 14,8 mesos amb cabazitaxel i de 8,9 mesos amb abiraterona o enzalutamida, amb una tendència a favor de cabazitaxel (HR = 0,72; IC del 95%: 0,44-1,20; $p = 0,2072$).³⁷¹

Com a alternatives a la QT en línies posteriors o en pacients no aptes o prèviament tractats amb texans, s'inclou la mitoxantrona, el retractament amb docetaxel i, especialment en pacients fràgils, els tractaments amb ciclofosfamida/dexametasona oral, tot i que han demostrat una eficàcia molt limitada en aquests pacients.³⁷²⁻³⁷⁷

Taula 12. Estudis de tractament en segona línia i posteriors del CPRCm amb quimioteràpia

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
366	De Bono JS <i>et al.</i> Lancet. 2010	TROPIC Fase III, aleatoritzat, multicèntric. Pacients amb CPRCm en progressió durant o després de l'administració de docetaxel.	Cabazitaxel 25 mg/m ² (C25) c/3 setm. + prednisona 10 mg/dia, en comparació amb mitoxantrona 12 mg/m ² c/3 setm. + prednisona 10 mg/dia (N = 755)	SG (OP): 15,1 vs. 12,7 mesos (HR = 0,70; IC95%: 0,59-0,83; p <0,0001) SLP (OS): 2,8 vs. 1,4 mesos (HR = 0,7; IC95%: 0,64-0,86; p <0,0001) Temps fins a la progressió del tumor (OS): 8,8 vs. 5,4 mesos (HR = 0,61; IC95% = 0,49-0,76; p <0,0001)
368	Eisenberger M <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2017	PROSELICA Fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert, no inferioritat (C20 havia d'aconseguir almenys el 50% del benefici en l'SG observat amb C25 a l'estudi TROPIC). Pacients amb CPRCm en progressió durant o després de l'administració de docetaxel	Cabazitaxel 25 mg/m ² (C25) c/3 setm. + prednisona 10 mg/dia, en comparació amb cabazitaxel 20 mg/m ² (C20) c/3 setm. + prednisona 10 mg/dia (N = 1.200)	SG (OP) en població ITT: 14,5 vs. 13,4 mesos (HR = 1,024; NS) El 25,7% de la població aleatoritzada havia rebut tractament previ amb inhibidors del RA (ABI o ENZA)
369	Annala M <i>et al.</i> Ann Oncol. 2021	Estudi de Fase II aleatoritzat, multicèntric, obert. Pacients amb CPRCm i factors de pronòstic desfavorable (podien haver rebut DOCE previ, però no ABI o ENZA prèvia).	Cabazitaxel 25 mg/m ² (C25) c/3 setm. + prednisona 10 mg/dia, en comparació amb ABI 1.000 mg/dia + prednisona 5 mg/12 h o ENZA 160 mg/dia (a criteri de l'investigador) (N = 95)	TBC (OP): 82% (C25) vs. 86% (ABI/ENZA) (p = 0,16) Tendència a favor de C25 en l'SG (OS), malgrat l'encreuament planificat de pacients a la progressió

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
370	De Wit R et al. N Engl J Med. 2019	CARD Fase IV, aleatoritzat, multicèntric, obert. Pacients amb CPRCm en progressió durant els 12 mesos des de l'inici d'ABI/ENZA i després d'haver rebut almenys 3 cicles de docetaxel (independentment de l'ordre).	Cabazitaxel 25 mg/m ² (C25) c/3 setm. + prednisona 10 mg/dia en comparació amb ABI 1.000 mg/dia + prednisona 5 mg/12 h o ENZA 160 mg/dia (el contrari del que havien rebut prèviament) (N = 255)	SLPR (OP): 8 mesos (C25) vs. 3,7 mesos (ABI/ENZA) (HR = 0,54; IC95%: 0,40–0,73; p <0,001) SG (OS): 13,6 mesos (C25) vs. 11 mesos (ABI/ENZA) (HR = 0,64; IC95%: 0,46–0,89; p = 0,008) Resposta favorable al dolor: 45% (C25) vs. 19,3% (ABI/ENZA) (p <0,001)
371	Fizazi K et al. Lancet Oncol. 2020	CARD Anàlisi de qualitat de vida (FACT-P) i dolor de l'estudi CARD	La qualitat de vida va ser avaluable per al 83,7% dels pacients de C25 i 90,5% del grup ABI/ENZA (N = 222)	Probabilitat de no experimentar progressió del dolor després de 12 mesos: 66,2% (C25) vs. 45,3% (ABI/ENZA) (HR = 0,55; IC95%: 0,32–0,97; p = 0,0348). Variacions similars en les puntuacions FACT-P (25% amb C25 i 22,8% amb ABI/ENZA) i en el seu deteriorament (22,2% per C25 i 24,6% per ABI/ENZA). Mediana de temps fins al deteriorament puntuació FACT-P: 14,8 mesos (C25) vs. 8,9 mesos (ABI/ENZA) (HR = 0,72; IC95%: 0,44–1,20; p = 0,2072)

ABI = abiraterona; C25 = cabazitaxel 25 mg/m²; DOCE = docetaxel; ENZA = enzalutamida; CPRCm = càncer de pròstata resistent a la castració metastàtic; FACT-P = qüestionari d'avaluació funcional de la teràpia de càncer de pròstata; HR = hazard ratio; ITT = intenció de tractar; NS = no significatiu; OP = objectiu primari; OS = objectiu secundari; RA = receptor androgènic; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; SLPR = supervivència lliure de progressió radiològica; TBC = taxa benefici clínic.

H.3.2. Tractaments hormonal de nova generació

Actualment hi ha dos tractaments hormonal que han demostrat beneficis en l'SG després del tractament amb docetaxel.

Abiraterona

Els EA més freqüents van ser edemes, hipertensió i hipopotassèmia. Durant l'estudi es van valorar dades de qualitat de vida, així com d'altres objectius secundaris com ara l'SLPR, la taxa de resposta per PSA i el temps fins a la progressió de PSA, que van obtenir tots resultats favorables en el grup de tractament.

S'hi van incloure pacients amb una mitjana d'edat de 69 anys, simptomàtics, la gran majoria presentava metàstasis òssies i ganglionars, i només el 8-11% presentava metàstasis visceral. El 70% dels pacients havien rebut només una línia de tractament, mentre que el 30% restant n'havia rebut dues. El 90% dels pacients presentava un ECOG de 0-1. A l'anàlisi de subgrups tots els pacients van resultar beneficiats. Els pacients amb ECOG de 2 i el subgrup de metàstasis visceral presentaven un benefici més marginal, malgrat que no se'ls pogué descartar l'eficàcia, ja que representaven el 10% o menys del total.

Quant al tractament previ amb ketoconazol, a l'estudi COU-AA-301 es van excloure els pacients tractats prèviament amb ketoconazol, però es van incloure a l'estudi de Fase II previ i es va observar l'eficàcia del tractament amb l'abiraterona, però amb una taxa més baixa de resposta per PSA. És per aquest motiu que actualment no es pot descartar l'activitat de l'abiraterona en aquest context (*nivell d'evidència IIA*).³⁷⁸

Es disposa de diferents anàlisis retrospectives amb la intenció de trobar factors predictius de resposta a l'abiraterona. Ryan *et al.* van fer una anàlisi retrospectiva dels pacients tractats a l'estudi COU-AA-301, on els nivells d'andrògens semblaven ser un factor pronòstic.³⁷⁹ Chi *et al.* van analitzar el benefici de l'abiraterona segons el tractament previ amb docetaxel i van concloure que tots els subgrups de pacients es beneficiaven de rebre tractament amb l'abiraterona, independentment de la durada o el motiu pel qual no van continuar el tractament amb docetaxel. En aquest estudi, més del 70% dels pacients analitzats van iniciar el tractament amb l'abiraterona tres mesos després d'haver acabat el tractament amb docetaxel.³⁷⁸ Mulders *et al.* van analitzar l'eficàcia de l'abiraterona en pacients d'edat avançada i van concloure que el perfil de seguretat no era desfavorable en aquest grup i que també se'n beneficiava.³⁸⁰ Una anàlisi del grup francès amb 409 pacients tractats prèviament amb docetaxel va revelar que el nombre de línies prèvies de QT i la puntuació Gleason elevada eren factors adversos de resposta a l'abiraterona, mentre que el temps de tractament hormonal previ no era un factor predictor de resposta.³⁸¹ S'han observat resultats oposats en sèries més petites com ara l'analitzada per l'Institut Català d'Oncologia amb 48 pacients, on el temps de tractament hormonal previ, l'ECOG i el nadir de PSA semblaven factors predictius.³⁸²

Actualment, no es disposa de factors predictius de resposta a l'abiraterona confirmats. És per això que en el moment de decidir el tractament de segona línia es consideraran les característiques dels pacients que van ser inclosos en els assajos clínics i els resultats dels estudis retropectius.³⁸³⁻³⁸⁶

Enzalutamida

L'estudi AFFIRM de Fase III va valorar l'eficàcia de l'enzalutamida en comparació amb el placebo en pacients amb CPRCm que havien rebut prèviament docetaxel. Es van aleatoritzar per rebre enzalutamida (n = 800) i placebo (n = 399). La mitjana d'edat va ser de 69 anys (interval, 41-92). El 91% dels pacients presentava un ECOG de 0-1, el 28,4% presentava dolor moderat/intents, la majoria metàstasis òssies (91%) i el 23% afectació visceral (pulmonar i/o hepàtica). Aquests pacients havien rebut una o dues línies prèvies de QT, una de les quals amb docetaxel. La prednisona concomitant no era d'ús obligat, però estava permesa. L'objectiu primari de l'estudi va ser l'SG, que va ser significativament superior en el grup de tractament, amb una mediana de 18,4 mesos vs. 13,6 mesos (HR = 0,63; IC del 95%: 0,53-0,75; p <0,001). En l'anàlisi de subgrups, tots els pacients es van beneficiar del tractament amb l'enzalutamida. Els objectius secundaris com ara l'SLP per PSA, l'SLPR i el temps fins al primer esdeveniment ossi van ser favorables al tractament amb l'enzalutamida de manera estadísticament significativa. Els EA més comuns van ser la fatiga, la diarrea i els fogots. A més, un 0,6% dels pacients va presentar crisis comicials. Actualment, està en marxa un estudi per valorar possibles factors de riscos de crisis comicials. ^{365,387-389}

Taula 13: Estudis del tractament de segona línia en pacients amb CPRCm amb hormonoteràpia de segona generació

Ref.	Autor Revista i any	Disseny Nom estudi	Tractaments N pacients	Resultats
364	De Bono JS <i>et al.</i> N Engl J Med. 2011	COU-A-301 Fase III aleatoritzat multicèntric. CPRCm en progressió durant o després del tractament amb docetaxel	ABI 1.000 mg/dia + prednisona 10 mg/dia en comparació amb placebo + prednisona 10 mg/dia (N = 1.195)	Amb una mediana de seguiment de 12,8 mesos, l'SG (OP): 14,8 vs. 10,9 mesos (HR = 0,646; IC95%: 0,543-0,768; p <0,0001) Temps fins a la progressió de PSA (OS): 10,2 vs. 6,6 mesos (HR = 0,580; IC95%: 0,462-0,728; p <0,0001) SLPR (OS): 5,6 vs. 3,6 mesos (HR = 0,673; IC95%: 0,585-0,776; p <0,0001) Taxa resposta PSA: 29,1% vs. 5,5% (p <0,0001)
390	Fizazi K <i>et al.</i> Lancet Oncol. 2012	Actualització dels resultats de l'estudi COU-A-301 a 20,2 mesos, desemmascament de l'estudi cec i encreuament del control en el grup ABI	ABI 1.000 mg/dia + prednisona 10 mg/dia en comparació amb placebo + prednisona 10 mg/dia (N = 1.195)	Amb una mediana de seguiment de 20,2 mesos, l'SG (OP): 15,8 vs. 11,2 mesos (HR = 0,74; IC95%: 0,64-0,86; p <0,0001)
387	Scher HI <i>et al.</i> N Engl J Med. 2013	Fase III, doble cec, aleatoritzat	ENZA 160 mg/dia en comparació amb placebo (N = 1.199)	SG (OP): 18,4 vs. 13,6 mesos (HR = 0,63; IC95%: 0,53-0,75; p <0,001) Reducció PSA ≥50% (OS): 54% vs. 2% (p < 0,00) Temps fins a la progressió PSA (OS): 8,3 vs. 3 mesos (HR = 0,25) Temps fins al primer ERE (OS): 16,7 vs. 13,3 (HR = 0,69)

CPRCm = càncer de pròstata resistent a la castració metastàtic; ERE = esdeveniment relacionat amb l'esquelet;
 HR = hazard ratio; OP = objectiu primari; OS = objectiu secundari; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; SLPR = supervivència lliure de progressió radiològica.

Recomanacions per al tractament en segona línia per a pacients amb CPRCm:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

- Es recomana el cabazitaxel, l'abiraterona o l'enzalutamida en pacients que hagin presentat progressió durant un tractament amb docetaxel (*nivell d'evidència IIA*).
- Són candidats a rebre cabazitaxel en tercera línia tots aquells pacients que han rebut una primera línia de QT i HT i que han progressat abans dels 12 mesos de l'inici amb un tractament hormonal de nova generació, ja sigui per criteris biològics o radiològics (*nivell d'evidència IIIA*).
- Es recomana l'administració de cabazitaxel, enfront del tractament hormonal de nova generació en aquells pacients que presentin tres o més de les característiques de pronòstic desfavorable següents (*nivell d'evidència IVB*):
 - Resposta curta a la supressió androgènica en monoteràpia en l'escenari de malaltia hormonosensible (<12 mesos).
 - Presència de metàstasis hepàtiques.
 - Factors de pronòstic advers: ECOG de 2, hemoglobina baixa, FA elevades i LDH elevades.

H.4. Tractament del càncer de pròstata amb diferenciació neuroendocrina

Els pacients amb CPRCm poden evolucionar a un fenotip independent del receptor androgènic associat a un perfil clínic caracteritzat per una malaltia de curs agressiu amb freqüent afectació visceral, metàstasis òssies lítiques, nivells baixos de PSA i resistència al tractament hormonal. L'estudi histològic d'aquests tumors pot posar en evidència la presència d'adenocarcinomes pobrement diferenciats, tumors mixtos amb components d'adenocarcinoma i carcinoma microcític o bé carcinomes microcítics purs.

Aquests tumors acostumen a presentar una baixa expressió del receptor androgènic i en ocasions expressen marcadors de diferenciació neuroendocrina (cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neural específica). També anomenats carcinoma neuroendocrí de pròstata (NEPC) o carcinoma anaplàstic de pròstata.

El carcinoma de pròstata microcític pur és molt poc freqüent com a diagnòstic inicial del càncer de pròstata (<2%), però es considera que més del 25% de pacients presenten tumors amb un perfil de NEPC a la fase final de la malaltia.³⁹¹ A la pràctica clínica habitual, aquesta variant de carcinoma anaplàstic o NEPC es diagnostica cada vegada amb més freqüència degut a la història natural del CPRCm amb un augment de l'SG, a les noves teràpies disponibles, a la tendència creixent a biopsiar els tumors en fases avançades i, finalment, al desenvolupament del NEPC com a mecanisme de resistència al tractament hormonal.³⁹²⁻³⁹³

L'any 2018, el West Coast Prostate Cancer Dream Team va publicar els resultats de l'anàlisi de les biòpsies de lesions metastàtiques realitzades en 202 pacients amb CPRCm. El 73% d'aquests pacients presentaven progressió al tractament previ amb abiraterona o enzalutamida. En aquest estudi, van observar que un 17% dels tumors presentaven característiques de carcinoma microcític neuroendocrins induïts pel tractament. Aquests tumors presentaven un perfil molecular específic i s'associaven a un pitjor pronòstic, en comparació amb d'altres tumors, tot i que no es van observar diferències rellevants en les característiques clíniques entre ambdós grups de pacients.³⁹⁴

Diversos estudis han valorat l'eficàcia dels tractaments amb platí i amb etopòsid en pacients amb carcinoma de pròstata microcític, basant-se en l'activitat demostrada per aquest esquema de tractament en els pacients amb carcinoma de pulmó microcític. Existeixen pocs estudis prospectius sobre el tractament d'aquest tipus de tumors, sovint s'utilitzen esquemes de tractament amb QT basats en cisplatí. En un estudi de Fase II, la combinació de cisplatí, d'etopòsid i de doxorubicina va obtenir una taxa de resposta del 61% i una SG de 10,5 mesos, però amb una toxicitat significativa.³⁹⁵ A l'estudi de Loriot et al., la combinació de carboplatí i d'etopòsid com a tractament de segona línia va demostrar activitat amb un bon perfil de toxicitat, però no es va trobar relació entre la resposta i la presència de marcadors de diferenciació neuroendocrina.³⁹⁶

Altres estudis amb CPRCm publicats prèviament, en general en pacients no seleccionats per la presència de criteris neuroendocrins, han demostrat l'activitat de les combinacions de platins amb taxans, especialment de l'esquema de tractament amb carboplatí i docetaxel.³⁹⁷ Contràriament, les combinacions de platí amb l'etopòsid han demostrat activitat en el carcinoma de pròstata microcític, però escassa activitat en pacients amb CPRCm. A l'estudi francès GETUG P01, l'esquema de tractament amb carboplatí i l'etopòsid va mostrar una escassa activitat i una elevada toxicitat en pacients amb CPRCm amb criteris de diferenciació neuroendocrina, definits per la presència de metàstasis viscerals o per l'elevació de marcadors neuroendocrins (cromogranina A o enolasa neuronal específica).³⁹⁸

A partir d'aquestes evidències, el grup del MD Anderson ha proposat 7 criteris clínics i patològics per a definir pacients amb CPRCm amb característiques de tumors anaplàstics o amb variants agressives:³⁹⁹

1. Histologia compatible amb carcinoma de pròstata microcític.
2. Presència exclusiva de metàstasis visceral.
3. Lesions òssies de característiques predominantment lítiques.
4. Adenopaties voluminoses (>5 cm) o tumor primari voluminós d'alt grau (Gleason ≥ 8).
5. Nivells baixos de PSA (≤ 10 ng/ml) amb disseminació òssia massiva (≥ 20 lesions).
6. Presència de marcadors neuroendocrins en el teixit tumoral (tincions positives per immunohistoquímica) o en el sèrum (nivells elevats de cromogranina A), juntament amb presència d'hipercalcèmia tumoral o augment en els nivells de CEA (antigen carcinoembrionari) o d'LDH.
7. Progressió al tractament hormonal en un període ≤ 6 mesos.

A l'estudi d'Aparicio *et al.*, els pacients amb CPRCm que presentaven almenys un dels criteris esmentats, van ser tractats amb un esquema de tractament amb carboplatí (AUC5) i docetaxel (75 mg/m²) i a la progressió amb cisplatí i etopòsid. En total, van ser tractats 114 pacients, dels quals el 57% presentaven més d'un criteri de carcinoma anaplàstic. La mediana d'SG de tota la sèrie va ser de 16 mesos (IC del 95%: 13,6-19,0) i el 50% de pacients es van beneficiar de les dues línies de tractament.⁴⁰⁰ Posteriorment, aquest mateix grup van definir que els tumors amb variants agressives o anaplàstics es caracteritzaven per la presència d'alteracions en els gens supressors tumorals PTEN, TP53 i retinoblastoma.⁴⁰¹

Actualment, es disposen de pocs estudis aleatoritzats que analitzin el paper de la combinació de taxans i platins en el CPRCm. A l'estudi aleatoritzat RECARDO de Fase II en pacients tractats prèviament amb docetaxel amb un interval lliure de progressió >3 mesos, la combinació de docetaxel i carboplatí no va demostrar una millora en l'SLP ni en l'SG, en comparació amb docetaxel en monoteràpia, tot i que l'estudi es va tancar de forma prematura amb només 75 pacients dels 150 pacients previstos.⁴⁰²

Més recentment, Corn *et al.* han comparat en un estudi aleatoritzat de Fase I-II, l'activitat de cabazitaxel en monoteràpia amb la combinació de carboplatí i cabazitaxel en pacients amb CPRCm. A l'estudi Fase I es van establir les dosis recomanades: carboplatí AUC 4 dies 1 i cabazitaxel 25 mg/m² cada 21 dies. Tots els pacients van rebre factors de creixement hematopoètics i prednisona a una dosi diària de 10 mg. A l'estudi de Fase II es van reclutar 160 pacients que es van estratificar segons l'administració prèvia de docetaxel, ECOG (0 vs. 1-2), la resposta prèvia a docetaxel i la presència d'alguna característica de variant agressiva de càncer de pròstata. Amb una mediana de seguiment de 31,0 mesos, la combinació de cabazitaxel i carboplatí va millorar l'SLP (7,3 mesos vs. 4,5 mesos; HR = 0,69; IC del 95%: 0,50-0,95; p = 0,018). No es van observar diferències significatives en l'SG entre els 2 esquemes de tractament (18,5 vs. 17,3 mesos; HR = 0,89; p = 0,5). A l'anàlisi *post hoc* per subgrups es va observar una millora de l'SLP en els pacients amb característiques anaplàstiques o variants agressives (HR = 0,58; p = 0,013). Tanmateix, en els pacients amb progressió que no van rebre posteriorment un tractament amb platins, la mediana d'SG va ser de 18,9 mesos en el grup de combinació vs. 12,6 mesos en el grup de cabazitaxel en monoteràpia. Les respostes per PSA (61% vs. 41%) i les respostes segons els criteris RECIST (57% vs. 22%) van ser significativament superiors amb l'esquema de carboplatí + cabazitaxel. La toxicitat hematològica i l'astènia van ser superiors en els pacients tractats amb carbopaltí + cabazitaxel, però no es van produir morts per toxicitat.⁴⁰³

A la Taula 14 es descriuen els resultats més rellevants dels estudis amb platins i taxans en el tractament de pacients amb càncer de pròstata amb diferenciació neuroendocrina.

Taula 14. Estudis en càncer de pròstata amb diferenciació neuroendocrina

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
395	Papandreou CN <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2002	Fase II	Doxorubicina 50 mg/m ² d 1 + etopòsid 120 mg/m ² d 2-4 + cisplatí 25 mg/m ² d 2-4 (N = 36)	TRP (OP): 61% (IC95%, 43-77) en malaltia mesurable. Toxicitat G3-4: neutropènia 100%, trombocitopènia 66%, mucositis 21%, infecció 68%. Mortalitat 8% SG (OS): 10,5 mesos (IC95%: 7,5 - 14,3) SLP (OS): 5,8 mesos (IC95%: 4,1 - 6,9)
404	Oh WK <i>et al.</i> Cancer. 2003	Fase II	Docetaxel 70 mg/mg/m ² d 1 + carboplatí AUC5 d 1 + estramustina 240 mg/8 h. d 1-5. Cada 21 dies (N = 40)	Resposta PSA: 67,6% TRO = 52,4% SLP: 8,1 mesos SG: 19 mesos
405	Smith DC <i>et al.</i> Cancer. 2003	Fase II	Paclitaxel 135 mg/m ² d 1 + carboplatí AUC5 d 2 + estramustina 240 mg/8 h + etopòsid 50 mg/m ² d 1-7. Cada 21 dies (N = 20)	Resposta PSA: 57,9% TRO: 60% SLP: 5,6 mesos SG: 14,4 mesos
406	Segawa T <i>et al.</i> Int J Clin Oncol. 2005	Fase II	Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatí AUC5 + estramustina 280 mg/12 h. Cada 28 dies (N = 21)	Resposta PSA: 50% (43%) i 75% (19%) TRO: 33,3% SLP: 4 mesos SG: 11 mesos
407	Berry W <i>et al.</i> Clin Genitourin Cancer. 2006	Fase II	Paclitaxel 80 mg/m ² + carboplatí AUC2 d 2,9,16 + estramustina 280 mg/8 h d 1-3, 8-10 i 15-17 x 6 cicles. (N = 84)	Resposta PSA: 61,0% SLP: 7,9 mesos SG: 15,3 mesos

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
408	Cabrespine A et al. Urology. 2006	Fase II	Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatí AUC5 c/3 setm., en comparació amb mitoxantrona 12 mg/m ² c/3 setmanes (N = 40)	Resposta PSA: 40% (IC95%: 18,5%-61,5%) vs. 10% (IC95%: 1%-32%) (p = 0,031) TRO: 23,1% vs. 0% (p = 0,060) SLP: 8,6 vs. 2 mesos (p = 0,015) SG: 14,5 vs. 11,1 mesos Neuropatia sensitiva: 50% vs. 0% (p = 0,00026)
409	Culine S et al. J Urol. 2007	Fase II	Docetaxel 75 mg/m ² + cisplatí 75 mg/m ² cada 21 dies fins a 6 cicles (N = 41)	Resposta PSA: 48% SG: 12 mesos (1-38) Degut a l'eficàcia decebedora i la toxicitat significativa observada en aquest estudi, la combinació de docetaxel i cisplatí no es pot recomanar en la pràctica clínica habitual.
410	Kikuno N et al. Eur Urol. 2007	Fase II	Docetaxel 30 mg/m ² c/setm. + carboplatí AUC6 d 1 + estramustina 10mg/kg/dia. Cada 4 setmanes (N = 40)	Resposta PSA: 95,0% SLP: 12 mesos SG: 26,6 mesos
411	Ross RW et al. Cancer. 2008	Fase II	Docetaxel 60 mg/m ² d 1 + carboplatí AUC4 d 1 (N = 34)	Resposta PSA: 17,6% SLP: 3 mesos SG: 12,4 mesos
396	Loriot Y et al. Ann Oncol. 2009	Estudi prospectiu	Carboplatí AUC5 d 1 + etopòsid 80 mg/m ² d 1-3 (N = 40)	Disminució PSA ≥50%: 23% (IC95%: 11-39) SLP: 2,1 mesos (0,6-9,6) SG: 19 mesos (2,1-27,7)
412	Reuter CWM et al. J Clin Oncol. 2010	Fase II	Carboplatí AUC5 d 1 + docetaxel 35 mg/m ² d 1,8 + prednisona 10 mg/dia. Cada 4 setmanes (N = 43)	Resposta PSA ≥50%: 50% (IC95%: 35,5-66,7%) SLP: 6,5 mesos (IC95%: 4,1-8,9) SG: 15,4 mesos (IC95%: 11,5-19,4)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
413	Narita S et al. Int J Clin Oncol. 2011	Fase II	Docetaxel 60 mg/m ² d 1 + carboplatí AUC5 d 1 + estramustina 560 mg/dia (N = 35)	Resposta PSA: 65,7% SG: 17,8 mesos
414	Fléchon A et al. Ann Oncol. 2011	Fase II	Carboplatí AUC4 d 1 + etopòsid 100 mg/m ² d 1-3. Cada 21 dies (N = 55)	TRC (OP): 8,9% Resposta neuroendocrina: 7% amb CgA 31% amb NSE i un 4,8% amb ambdós casos. Toxicitat de grau 3-4: neutropènia 65,5%, trombocitopènia 32,7%, anèmia 27,3%, nàusees i vòmits 14,6%, astènia 12,7% SLP (OS): 2,9 mesos (IC95%: 1,7-3,5) SG (OS): 9,6 mesos (IC95%: 8,7-12,7)
415	Kenteponzidis N et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2012	Fase II	Paclitaxel 135 mg/m ² + carboplatin AUC3 d 1 c/2 setmanes. Cicles de 28 dies. (N = 38)	Temps fins a la progressió: 3,6 mesos (IC95%: 2,1-5,2) SG: 9,9 mesos (IC95%: 6,2-13,6)
400	Aparicio AM et al. Clin Cancer Res. 2013	Fase II	Primera línia: carboplatí AUC5 + docetaxel 75 mg/m ² d 1 c/3 setmanes (CD) Segona línia: etopòsid 120 mg/m ² + cisplatí 25 mg/m ² d 1-3 c/3 setm. (EP) (N = 114)	SG (OP): 16 mesos (IC95%: 13,6-19,0) dels 113 pacients tractats Resposta terapèutica a les dues línies (OS): 50% dels 74 tractats. SG: 19,3 mesos (IC95%: 10,4-23,2) Resposta a CD, però no EP: 33,8%. SG: 14,4 mesos (IC95%: 7,5-20,8) Resposta a EP però no a CD: 9,4%. SG: 8,9 mesos (IC95%: 13,6-32,2) Resposta a tractats amb CD només: SG 17,4 mesos (IC95%: 9,7-15,42)
416	Reuter C et al. J Clin Oncol. 2017	Fase II	Carboplatin AUC5 d 1 + docetaxel 35 mg/m ² d 1, 8, 15 c/4 setmanes (N = 100)	Resposta PSA ≥50%: 51,2% (IC95%: 35,5-66,7%) SLP: 6,5 mesos (IC95%: 4,1-8,9) SG: 15,8 mesos (IC95%: 12,1-18,5)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments N pacients	Resultats
402	Bouman-Wammes EW et al. Eur J Cancer. 2018	Fase II	Docetaxel 75 mg/m ² en comparació amb docetaxel 60 mg/m ² + carboplatí AUC4. (N = 75)	SLP (OP): 12,7 vs. 11,7 mesos (p = 0,98) SG (OS): 18,5 vs. 18,9 mesos (p = 0,79)
403	Corn PG et al. Lancet Oncol. 2019	Fase I-II	Cabazitaxel 25mg/m ² . en comparació amb cabazitaxel 25mg/m ² + carboplatí AUC4 c/3 setmanes	SLP (OP): 4,5 vs. 7,3 mesos (HR = 0,69; IC95%: 0,50-0,95; p = 0,018) SG (OS): 17,3 vs. 18,5 mesos (HR = 0,89; IC95%: 0,63-1,25; p = 0,50) Pacients amb criteris de variant agressiva: favorable a la combinació (HR = 0,58; IC95%: 0,37-0,89; p = 0,013) Pacients sense platí a la progressió: SG 12,6 mesos vs. 18,9 mesos (HR = 0,68; IC95%: 0,38-1,22; p = 0,15) Disminució PSA ≥50%: 40,9% vs. 61,7% (OR = 2,53; IC95%: 1,25-5,10; p = 0,016) Resposta segons criteris RECIST: 22,7% vs. 57,1% (Odds ratio = 4,53; IC95%: 1,78-11,52; p = 0,0011)

CgA = cromogranina A; HR = hazard ratio; NSE = enolasa neuronal específica; OP = objectiu primari; OS = objectiu secundari; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TRC = taxa de resposta clínica; TRO = taxa de resposta objectiva; TRP = taxa de resposta parcial.

Recomanacions per al tractament de pacients amb CPRC amb diferenciació neuroendocrina:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

- En pacients amb CPRCm que presentin algunes de les característiques que defineixen les variants agressives o anaplàstics, la combinació de carboplatí (AUC4 dia 1) i cabazitaxel (25 mg/m² dia 1) o bé carboplatí (AUC4 dia 1) amb docetaxel (75 mg/m² dia 1) cada 21 dies poden ser opcions terapèutiques adients (nivell d'evidència IIA).
- Els pacients amb diagnòstic histològic de carcinoma de pròstata microcític metastàtic l'esquema de tractament de carboplatí (AUC 5 dia 1) en combinació amb l'etopòsid (100 mg/m² dies 1 a 3) cada 21 dies pot ser una opció terapèutica viable (nivell d'evidència IIA).

H.5. Estudi de biomarcadors, implicació de variants i noves teràpies en el tractament del CPRC avançat

H.5.1. Estudi de biomarcadors i implicació de variants

H.5.1.1 – Alteracions genòmiques en pacients amb càncer de pròstata avançat.

S'ha descrit que els pacients amb CPRCm presenten alteracions genètiques en els gens relacionats amb les vies de reparació de l'ADN amb una freqüència d'un 20-30%.⁴¹⁷⁻⁴¹⁹ Les mutacions més freqüents són les produïdes en els gens BRCA1, BRCA2 i ATM, gens implicats en la via de reparació de l'ADN per recombinació homòloga. Diferents estudis preclínics i assajos clínics demostren una millora dels pacients amb CPRCm amb mutacions en aquests gens quan es tracten amb inhibidors de PARP (iPARP), no obstant la millor resposta observada és en pacients amb mutacions en els gens BRCA, tant germinals com somàtiques.⁴²⁰

S'han presentat resultats similars en pacients amb mutacions en d'altres gens de les mateixes vies, com ara PALB2, RAD50, RAD51 o BRIP1, però les evidències són escasses degut al baix nombre de pacients que presenten aquest tipus de mutacions.⁴²⁰⁻⁴²¹ Tanmateix, altres gens involucrats en les vies de reparació de l'ADN, com ara els gens MMR (reparació de malaparellament), associats a una alta inestabilitat de microsatèl·lits (MSI), s'han descrit mutats en pacients amb CPRCm. Estudis Basket en pacients amb mutacions en els gens MMR han mostrat una bona resposta al tractament amb fàrmacs inhibidors dels punts de control immunitari. Aproximadament, un 2-3% dels pacients amb càncer de pròstata avançats presenten dèficit de MMR, manifestant-se amb MSI, i podrien ser candidats al tractament immuno-oncològic (indicació agnòstica de pembrolizumab per part de la FDA en el moment de l'edició de la Guia).⁴²² En aquests tumors amb MSI elevada, el 22% són provocats per mutacions germinals en aquests gens (Síndrome de Lynch).⁴²³

Per últim, les mutacions somàtiques en el gen PTEN són freqüents en pacients amb CPRCm. Els pacients que presenten aquest tipus de mutacions han mostrat bones respostes als inhibidors d'AKT en combinació amb l'abiraterona en un estudi Fase II.⁴²⁴

Donat aquest context, el grup de treball de medicina de precisió de l'ESMO en pacients amb CPRCm recomana l'ús d'un panell de seqüenciació massiva, on almenys s'estudiïn els gens BRCA a nivell tumoral, amb la possibilitat d'afegir el gen PTEN, donat els resultats preliminars dels assajos clínics amb inhibidors d'AKT, en països on sigui possible accedir a l'ús dels iPARP.⁴²⁵ L'ús de panells amb més gens de la via de reparació de l'ADN, incloent-hi els gens MMR, dependria dels acords amb els diferents gestors sanitaris degut al seu cost-eficàcia reduït.

H.5.2. Implicació germinal de variants identificades en anàlisis tumorals

Quan es duu a terme un estudi d'una mostra tumoral per a prendre decisions terapèutiques, és important tenir en compte que molts dels gens implicats en les vies de reparació de l'ADN són gens de susceptibilitat genètica al càncer quan presenten una mutació a nivell germinal. Per tant, quan es detecta una variant patogènica en aquests gens, és important duu a terme un estudi en teixit no tumoral (per exemple, sanguini) per avaluar la possible implicació germinal de la mutació identificada. Si es confirma que la mutació és germinal, no només tindrà un impacte en el maneig clínic del pacient, sinó també en els seus

familiars; els descendents de primer grau del pacient tenen un risc del 50% de ser portadors de la variant identificada.

Per tot l'exposat, és altament recomanable discutir els resultats tumorals identificats en els gens de susceptibilitat al càncer en un comitè, on hi hagi experts en consell genètic, en càncer hereditari i en interpretació de variants, a més dels especialistes en el tractament dels pacients amb càncer de pròstata. Aquest comitè interdisciplinari hauria de plantejar l'estratègia de validació germinal del resultat tumoral obtingut, així com la validació de la correcta interpretació biològica de la variant identificada. Si la variant resulta ser germinal, caldrà derivar el pacient a una unitat de consell genètic per tal de realitzar una correcta interpretació dels resultats, avaluar el tractament del pacient i el seguiment del risc d'altres tumors, així com planificar els estudis predictius en els familiars de primer grau del pacient. És per això, que cal informar al pacient, abans de procedir amb l'estudi tumoral, de la possible identificació de mutacions germinals, fent-ho constar en un consentiment informat previ a la prova genètica.

H.5.3. Noves teràpies

Inhibidors de PARP

L'any 2020, la *Food and Drug Administration* (FDA) dels EE. UU. va aprovar l'ús de dos inhibidors iPARP per al tractament del CPRCm, l'olaparib i el rucaparib, en base als resultats publicats de l'estudi PROFOUND i TRITON2, respectivament.^{420,426}

L'estudi PROFOUND és un estudi de fase III aleatoritzat, multicèntric, que va avaluar l'eficàcia d'olaparib, en comparació amb un nou agent hormonal (l'enzalutamida o l'abiraterona) en pacients amb CPRCm. La Cohort A (245 pacients), que presentava mutacions BRCA1, BRCA2 o ATM, va obtenir una millor SLP estadísticament significativa amb olaparib (7,4 mesos vs. 3,6 mesos; HR = 0,34; IC del 95%: 0,25-0,47; $p < 0,001$), així com una millor SG (18,5 mesos vs. 15,1 mesos; HR = 0,64; IC del 95%: 0,43-0,97; $p = 0,02$), tot i que es tracta d'una anàlisi intermèdia. Els pacients amb mutacions en ATM formaven part d'aquesta cohort, però no es va poder demostrar un benefici-risc positiu en aquesta subpoblació.⁴²⁰

En base als resultats de l'estudi PROFOUND, l'EMA va aprovar l'ús d'olaparib en monoteràpia en el tractament de pacients amb CPRCm i mutacions BRCA1 o BRCA2 (germinals i/o somàtiques) després de progressió a HT prèvia.⁴²⁷ En el moment de l'edició d'aquesta Guia, aquesta indicació no disposa ni de preu ni de finançament a l'estat espanyol.⁴²⁸

En base als resultats de l'estudi TRITON2 de Fase II de branca única, l'FDA va procedir a l'aprovació accelerada de rucaparib en pacients amb CPRCm i mutacions BRCA1 o BRCA2 (somàtiques i/o germinals) tractats prèviament amb fàrmacs dirigits al receptor d'andrògens i QT basada amb taxans.⁴²⁹ Rucaparib va demostrar en 115 pacients una taxa de resposta global, avaluada per radiòlegs independents, del 43,5% (IC del 95%: 31,0%-56,7%). Tot i això, en el moment de l'edició d'aquesta Guia, encara no es disposa de l'aprovació de l'EMA.

Luteci177-PSMA

Teranòstic és un terme derivat d'una combinació de les paraules teràpia i diagnòstic. Es tracta d'un camp emergent en el tractament del CPRCm. Es basa en aplicar intervencions terapèutiques després de verificar mitjançant tècniques d'imatge la presència d'una determinada diana terapèutica. El radioteranòstic és un dels camps en desenvolupament que ofereix la possibilitat de dirigir el tractament amb radionúclids al tumor, seleccionat mitjançant diferents biomarcadors.

En el cas del càncer de pròstata, els lligands d'unió al PSMA es marquen amb radionúclids que produeixen potents productes de desintegració citotòxica, sense o amb la coemissió de fotons susceptibles de formar imatges.⁴³⁰

Tant les partícules beta (luteci-177, coure-67, iode-131) com les partícules alfa (bismut-213 i actini-225) que emeten agents dirigits al PSMA es troben en diverses etapes de desenvolupament a nivell farmacològic. Cal destacar que els lligands del PSMA s'internalitzen per endocitosi després de la unió del PSMA, la qual cosa permet un augment dels nivells intracel·lulars de radionúclids terapèutics residuals, afavorint la destrucció de cèl·lules tumorals.⁴³¹⁻⁴³⁴

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 és el fàrmac en un estat més avançat de desenvolupament. Es tracta d'un radiofàrmac intrínsecament teranòstic, és a dir que la via de desintegració de ¹⁷⁷Lu emet tant partícules beta que destrueixen les cèl·lules tumorals com fotons amb els què poden formar-se imatges, detectables per gammagrafia plana i per imatges SPECT. Per tant, el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 permet, d'una banda, la formació d'imatges a partir de l'absorció i de la distribució del radiofàrmac i, de l'altra, tractar el tumor de manera dirigida. La majoria de les dades de resposta s'han obtingut a partir d'estudis retrospectius que han demostrat eficàcia per reduir els nivells del PSA amb toxicitat manejable hematològica, renal i de les glàndules salivals.⁴³⁵⁻⁴⁴¹ Les característiques dels pacients d'aquests estudis van variar en gran mesura pel que fa al tractament previ rebut, l'estadi de la malaltia i les característiques radiogràfiques i bioquímiques.⁴⁴² Per tant, aquests resultats són encoratjadors, ja que indiquen que pot haver-hi un benefici per als pacients al llarg de la malaltia.

Existeixen dos estudis prospectius rellevants: l'estudi TheraP i l'estudi VISION. L'estudi TheraP és un estudi de Fase II, obert que avaluava el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en comparació amb el cabazitaxel en pacients amb CPRCm en segona o tercera línia de tractament. Els pacients havien d'haver rebut docetaxel i tenir bon estat general per poder rebre cabazitaxel, havien d'estar en fase de progressió, tenir una bona reserva hematològica i un ECOG de 0-2. A més, havien d'haver fet un PET-TC dual que fos positiu segons els criteris de l'estudi i que no presentessin àrees de no captació al PSMA o que presentessin àrees positives per glucosa. L'estudi va reclutar un total de 291 pacients i només 200 van ser aleatoritzats a rebre el tractament amb ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 a dosis de 8,5 GBq cada 6 setmanes (fins a un màxim de 6 cicles) vs. cabazitaxel 20 mg/m² cada 3 setmanes (fins a un màxim de 10 cicles). Els pacients es van estratificar en funció del nombre de metàstasis, si havien rebut prèviament abiraterona o enzalutamida i del centre de tractament. La reducció del PSA $\geq 50\%$ (objectiu primari) va ser del 66% amb ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 i del 37% amb cabazitaxel (diferència 29%, IC del 95%: 16-42; $p < 0,0001$). També es va observar una SLP per PSA favorable al ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (HR = 0,63; IC del 95%: 0,46-0,86; $p = 0,0028$).⁴⁴³

L'estudi VISION és un estudi de Fase III, obert, dissenyat per a avaluar l'eficàcia de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en pacients amb CPRCm amb PSMA positiu. Els pacients van ser aleatoritzats en una proporció 2:1 per rebre el millor tractament estàndard amb o sense ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Els criteris d'elegibilitat van ser: tumor que expressa PSMA avaluat mitjançant PET-PSMA, exposició prèvia a 1 o 2 tractaments amb taxà (en el cas d'haver rebut un únic règim previ, el pacient havia d'haver manifestat la seva voluntat de no rebre un segon règim basat en 105texans o havia de no ser candidat a rebre'l per criteris clínics) i a una nova teràpia hormonal. Els factors d'estratificació van incloure LDH, metàstasis hepàtiques, ECOG i l'ús d'un inhibidor androgènic de nova generació en el moment de l'aleatorització. Amb una mediana de seguiment de 20,9 mesos, l'ús de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 va mostrar un benefici en l'SLPR de 8,7 vs. 3,4 mesos (HR = 0,40; IC del 99%: 0,29-0,57; $p < 0,001$) en tots els subgrups de pacients pels factors d'estratificació i un benefici en l'SG amb una diferència de 4 mesos (15,3 mesos en el grup experimental vs. 11,3 mesos en el grup control; HR = 0,62; IC del 95%: 0,52-0,74; $p < 0,001$). Quant als objectius secundaris, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

va mostrar una major taxa de resposta mitjançant RECIST i PSA. El perfil de seguretat va mostrar una major toxicitat a nivell hematològic, sequedat de boca, nàusees i vòmits.⁴⁴⁴

I. Teràpies dirigides a l'os

I.1. Àcid zoledrònic i denosumab

Aproximadament, el 65-75% de pacients amb càncer de pròstata avançat presenten metàstasis òssies, localitzades típicament a la columna lumbar, les costelles i la pelvis. Aquesta afectació òssia dona lloc a complicacions esquelètiques clínicament importants, com ara fractures patològiques, compressió medul·lar i dolor ossi, per la qual cosa la morbiditat esquelètica és especialment problemàtica en els pacients amb càncer de pròstata. S'han desenvolupat una sèrie de tractaments dirigits a l'os per tal d'evitar les complicacions òssies derivades de les metàstasis òssies.⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁶

Àcid Zoledrònic

L'àcid zoledrònic és l'únic bifosfonat aprovat per al maneig de les metàstasis òssies secundàries a CPRC metastàtic. L'estudi pivotal és un assaig de Fase III aleatoritzat, format per tres grups de tractament: l'àcid zoledrònic 4 mg (N = 214), l'àcid zoledrònic 8 mg (N = 221) i el placebo (N = 208).⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁸ El grup de tractament de 8 mg es va reduir per motius de seguretat renal a 4 mg després d'una correcció de l'estudi, per la qual cosa és difícil treure conclusions sobre l'eficàcia en aquest grup de tractament. L'objectiu primari era establir la proporció de pacients amb un esdeveniment ossi, definit com a fractura patològica, compressió medul·lar, necessitat de radioteràpia per dolor ossi, necessitat de cirurgia òssia o canvi de QT secundari a dolor ossi. L'estudi va demostrar un benefici de l'àcid zoledrònic 4 mg, amb una disminució de la incidència dels esdeveniments relacionats amb l'esquelet (ERE), amb el 44% d'ERE en el grup placebo vs. el 33% d'ERE en el grup experimental (p = 0,021). A més, es va demostrar un augment del temps fins al primer ERE (mediana de temps fins al primer ERE de 321 dies en el grup control vs. no assolit en el grup d'àcid zoledrònic (p = 0,011). Malgrat aquests beneficis, no es va demostrar un augment de l'SG en el grup de tractament amb àcid zoledrònic.

L'estudi CALGB 70604 va reclutar pacients amb càncer de mama, pròstata i mieloma múltiple, aleatoritzats a rebre àcid zoledrònic 4 vs. 12 setmanes. Es va demostrar la no inferioritat del grup de cada 12 setmanes, en termes d'eficàcia (taxa d'ERE).⁴⁴⁹

Així doncs, l'àcid zoledrònic està indicat en pacients amb CPRC i metàstasis òssies, ja que disminueix el temps transcorregut fins al primer ERE i la seva incidència en aquest grup de pacients. Fins ara no s'ha demostrat que l'administració d'àcid zoledrònic previngui l'aparició de metàstasis òssies. La hipocalcèmia és molt poc freqüent, però pot ser greu, per aquest motiu és recomanable monitoritzar els nivells de calci i d'albumina en sèrum i prescriure tractament concomitant amb calci i vitamina D.

Denosumab

El lligand de RANK (RANK-L) és un mediador d'osteolisi induït per cèl·lules tumorals. La unió del RANK-L amb el seu receptor RANK en els precursors d'osteoclasts produeix resorció òssia i augmenta el cercle viciós de destrucció òssia.

El denosumab és un anticòs monoclonal humanitzat amb gran afinitat pel RANK-L. La unió de denosumab al RANK-L inhibeix la maduració dels osteoclasts i restableix l'equilibri en el recanvi ossi per preservar la integritat òssia. La hipocalcèmia és molt infreqüent, però pot ser greu, per aquest motiu es recomana monitoritzar els nivells de calci i d'albumina en sèrum i prescriure tractament concomitant amb calci i vitamina D.

En un assaig clínic de Fase III, aleatoritzat, es va comparar el denosumab amb l'àcid zoledrònic amb l'objectiu primari d'establir el temps fins al primer ERE. Es van aleatoritzar en una proporció 1:1 un total de 1.904 pacients amb CPRC amb metàstasis òssies, per rebre denosumab 120 mg subcutani més placebo intravenós, o àcid zoledrònic 4 mg endovenós més placebo subcutani, cada quatre setmanes. El grup del denosumab va presentar un temps fins al primer ERE de 20,7 mesos vs. 17,1 mesos en el grup de l'àcid zoledrònic (HR = 0,82; IC del 95%: 0,71-0,95; p = 0,0002). No es van observar diferències en l'SG ni en el temps transcorregut fins a la progressió.⁴⁴⁸

Els EA van ser similars entre els dos grups de tractament i els més freqüents van ser anèmia, mal d'esquena, anorèxia, nàusees, astènia, restrenyiment i dolor ossi. Es va observar hipocalcèmia en 176 (9,25%) pacients, en la majoria dels casos lleu/moderada, 70 (58%) pacients amb denosumab i 38 (69%) pacients amb l'àcid zoledrònic.

Els pacients que van rebre denosumab exclusivament van presentar una incidència d'osteonecrosi mandibular del 3,8% vs. el 2,2% dels pacients que van rebre primerament àcid zoledrònic i, posteriorment, denosumab.⁴⁵⁰

Tot i el benefici en el temps transcorregut fins a l'aparició del primer ERE, no ha demostrat augmentar l'SG.

Hi ha un estudi obert que compara l'esquema de tractament amb denosumab cada 12 setmanes vs. cada 4 setmanes.⁴⁵¹

Tot i ser d'administració subcutània, el denosumab s'administra a l'hospital de dia. Se n'ha avaluat l'ús a la Comissió Farmacoterapèutica de la nostra institució i s'ha considerat que no és una opció cost-efectiva per a tots els pacients. Els criteris dels candidats per rebre denosumab són: pacients amb CPRC amb metàstasis òssies simptomàtiques, amb insuficiència renal, considerant un aclariment de creatinina <60 mL/min.⁴⁵²

No existeixen estudis comparatius directes entre els dos fàrmacs. Segons una metaanàlisi Cochrane publicada l'any 2020, tots dos fàrmacs redueixen el nombre total d'ERE sense que es produeixi un augment o disminució en la mortalitat. No hi ha dades suficients per avaluar les possibles diferències quant a la qualitat de vida.⁴⁵³

Recomanació en pacients amb CPRC i metàstasis òssies:

- Es recomana l'àcid zoledrònic en pacients amb CPRC i metàstasis òssies simptomàtiques (nivell d'evidència IA). L'interval habitual d'administració és cada 4 setmanes, cal valorar l'opció d'espaiar l'interval a cada 12 setmanes en casos seleccionats.
- Es recomana l'ús restringit de denosumab en pacients amb CPRC i metàstasis òssies simptomàtiques i insuficiència renal, considerant un aclariment de creatinina <60 mL/min (nivell d'evidència IA).

I.2. Radi-223

El diclorur de radi 223 (Radi-223) és un radiofàrmac emissor alfa aprovat per al tractament del dolor associat a metàstasis òssies en pacients amb CPRC amb afectació òssia politòpica (≥ 6 lesions), sense afectació visceral coneguda ni afectació adenopàtica important (sense adenopaties o adenopaties < 3 cm de diàmetre menor), que progressin després de rebre al menys dues línies de tractament sistèmic o que no disposin d'una altra alternativa terapèutica. En aquests pacients el Radi-223 ha demostrat disminució del dolor ossi, millora de la qualitat de vida i un augment de la supervivència.⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁵

Tot i que s'han realitzat diversos assajos clínics per validar la seva utilitat també en pacients amb CPRC amb metàstasis asimptomàtiques, les noves recomanacions sobre les restriccions d'ús de l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) no aconsellen el seu ús en pacients asimptomàtics, amb un nombre reduït de metàstasis òssies o baixa activitat osteoblàstica.⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁷

El Radi-223 és un emissor alfa que s'uneix selectivament a l'os de manera similar al calci, específicament a àrees de metàstasis òssies, formant complexos amb l'hidroxiapatita. L'elevada energia de transferència lineal de les partícules alfa (80 keV/micròmetre) provoca ruptures de les cadenes d'ADN a les cèl·lules tumorals adjacents, causant un potent efecte citotòxic. A diferència d'altres radiofàrmacs, com ara l'estranci-89 i el samari-153, que ja no s'utilitzen a la nostra Unitat, el curt rang de penetració de les partícules alfa minimitza el dany al teixit normal circumdant i redueix potencialment la toxicitat de la medul·la òssia. A més, presenta un període de semidesintegració gairebé cinc vegades menor que el de l'Estranci-89 (11,4 dies).⁴⁵⁸

La pauta de tractament amb Radi-223 és de sis dosis administrades cada quatre setmanes durant sis mesos. Les dosis s'ajusten al pes del pacient, a raó de 55 kBq/kg de pes, i s'administren per via intravenosa lenta durant 1 minut. No cal ajustar l'activitat en pacients amb insuficiència hepàtica o renal.⁴⁵⁴

Els EA observats més freqüentment en el tractament amb Radi-223 són de tipus digestiu, molèsties provocades per la inflamació del tracte digestiu, ja que el 95% del radiofàrmac s'elimina per via intestinal. Altres EA que cal tenir en compte són l'efecte *flare-up* (un augment transitori del dolor ossi durant els dies següents a l'administració de la dosi) i aquells relacionats amb una possible mielosupressió secundària a la seva fixació a l'os, de manera que serà necessari realitzar un seguiment mitjançant l'hemograma, que es realitza aproximadament una setmana abans de l'administració de cada dosi. Abans de la primera administració, el recompte absolut de neutròfils ha de ser $\geq 1,5 \times 10^9/L$, el recompte plaquetari $\geq 100 \times 10^9/L$ i l'hemoglobina $\geq 10,0$ g/dL. Abans de les dosis restants, el recompte absolut de neutròfils ha de ser $\geq 1,0 \times 10^9/L$ i el recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$.⁴⁵⁹

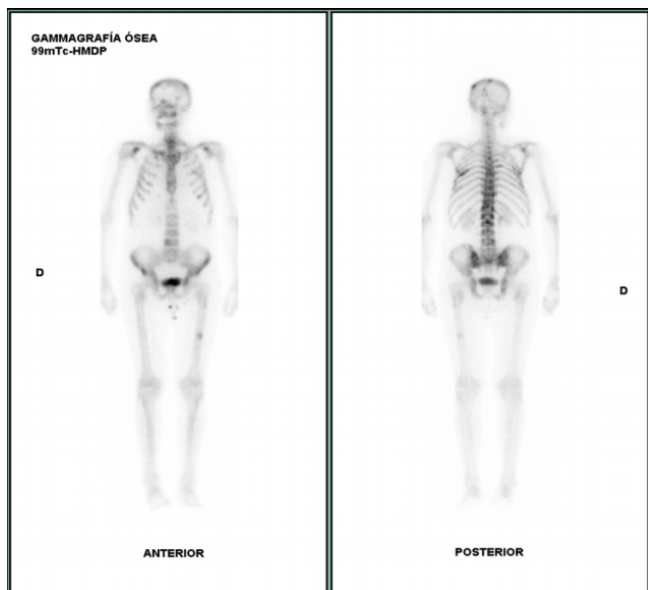
El Radi-223 s'utilitza en monoteràpia o en combinació amb anàlegs de la LHRH. Tot i que els assajos clínics van demostrar que es pot utilitzar amb seguretat en combinació amb l'abiraterona o l'enzalutamida, no es recomana l'ús combinat del Radi-223 i l'abiraterona amb la prednisona o la prednisolona, ja que no millora l'SLE ossis simptomàtics i ha demostrat un nombre superior de fractures òssies i mort.^{457,460}

El Radi-223 és efectiu i ben tolerat independentment de si els pacients han rebut o no tractament previ amb docetaxel.⁴⁵⁴ En pacients sense tractament previ amb taxans, el Radi-223 ha demostrat millorar l'SG amb baixa mielosupressió i escassos EA.⁴⁶¹ El Radi-223 també es pot utilitzar conjuntament amb QT, combinació que podria aconseguir un major efecte sobre les xifres del PSA i la fosfatasa alcalina, en comparació amb pacients tractats amb docetaxel en monoteràpia.⁴⁶² No obstant, les variacions en les xifres del PSA i la fosfatasa alcalina no han demostrat utilitat per a la monitorització de la resposta al tractament amb Radi-223, i el control evolutiu del pacient es realitza en base a criteris de millora clínica

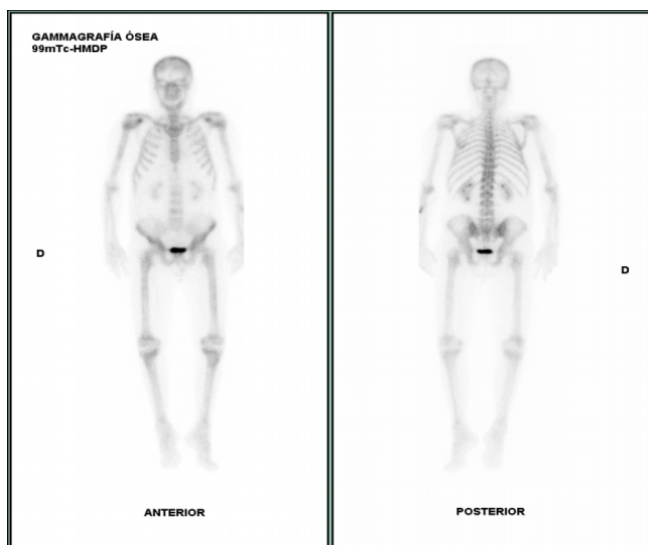
i resposta mitjançant proves diagnòstiques per la imatge (GGO, TC), realitzades generalment abans i després de completar el tractament.

A la imatge 1a es mostra la GGO d'un pacient abans de rebre tractament amb Radi-223. Es tracta d'un pacient de 64 anys amb adenocarcinoma de pròstata d'alt risc, estadi inicial T3N1, PSA inicial de 64 ng/dL, Gleason 9 i actualment en fase de CPRC amb metàstasis òssies simptomàtiques politòpiques en calota cranial, columna, graella costal i fèmur dret. Després del tractament amb docetaxel i abiraterona rep un tractament de tercera línia amb Radi-223. A la imatge 1b es mostra el resultat després de rebre 6 dosis de Radi-223, amb resposta favorable de les metàstasis òssies.

Imatge 1a. Gammagrafia òssia prèvia a l'inici del tractament.



Imatge 1b. Gammagrafia òssia posterior al tractament amb 6 dosis de Radi-223.



En general, els pacients amb CPRC amb metàstasis òssies mínimament simptomàtiques semblen beneficiar-se més del tractament amb Radi-223 que els pacients amb metàstasis òssies simptomàtiques, i manifesten una millor tolerància, aconseguint així completar els 6 cicles en un percentatge superior que els pacients amb metàstasis simptomàtiques (71% vs. 55%).⁴⁶³ La introducció del Radi-223 de forma precoç en el curs de la malaltia sembla proporcionar una resposta superior en termes de SG i temps transcorregut fins al primer esdeveniment ossi simptomàtic. Els pacients amb malaltia avançada, amb múltiples línies de tractament prèvies (≥ 3), un ECOG de ≥ 2 o baixes xifres d'hemoglobina en l'hemograma basal, han demostrat un benefici més pobre amb el Radi-223 i a vegades no aconsegueixen completar el tractament.⁴⁶⁴

Un potencial retractament amb Radi-223 en aquells pacients que van tolerar i van respondre bé a un primer cicle de sis dosis, és una opció que ha estat estudiada i validada en diversos assajos clínics, on es va evidenciar un efecte favorable sobre la progressió de la malaltia, amb una bona tolerància, una mínima toxicitat hematològica, un augment de l'SG (mediana de 24,4 mesos) i un bon control de la malaltia òssia en el seguiment després de 2 anys.⁴⁶⁵

Recomanacions per al tractament amb Radi-223 en pacients amb CPRC i metàstasis òssies:

En primer lloc, cal valorar incloure el/la pacient en un assaig clínic.

Es recomana administrar el Radi-223 per al tractament de pacients amb CPRC en homes adults:

- que presentin un ECOG de 0-1
- que presentin ≥ 6 metàstasis òssies simptomàtiques
- que presentin metàstasis ganglionars o que aquestes siguin < 3 cm
- que presentin metàstasis visceral
- que hagin rebut almenys dos tractaments sistèmics previs, incloent-hi docetaxel.

J. Càncer de pròstata hereditari

J.1. Definició i gens implicats

Diversos estudis epidemiològics han demostrat que el càncer de pròstata és un dels tipus tumorals que presenten major heretabilitat, aproximadament d'un 57%.⁴⁶⁶

En pacients amb càncer de pròstata s'han identificat variants patogèniques germinals en gens de susceptibilitat genètica al càncer, especialment en gens involucrats en la reparació de l'ADN, així com en el factor de transcripció homeobox (HOXB13). En concret un estudi de 84 gens relacionats amb la reparació de l'ADN en homes amb càncer de pròstata metastàtic va identificar un 11,8% de mutacions germinals patogèniques en 16 gens, essent BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, RAD51D i PALB2 els gens més freqüentment mutats.⁴¹⁹

Aproximadament el 20% dels casos de càncer de pròstata metastàtics són portadors d'alguna alteració en els gens involucrats en la via de reparació de l'ADN, essent BRCA2 el gen més habitualment alterat.⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁸ El fet de ser portador de variants patogèniques en el gen BRCA2 s'ha associat a una manifestació més agressiva i una pitjor SG en comparació amb els no portadors.⁴⁶⁹⁻⁴⁷⁰ Les implicacions pronòstiques de ser portador d'altres mutacions en els gens de les vies de reparació de l'ADN no estan clarament definides.⁴⁶⁷

Addicionalment, estudis d'associació de genoma complet (GWAS) han identificat més de 100 polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP, per les seves sigles en anglès) associats a un increment del risc de càncer de pròstata. Aquesta associació explicaria aproximadament el 32% del risc familiar de càncer de pròstata.⁴⁷¹

J.2. Funció de la Unitat de consell genètic

És important que abans de l'estudi genètic tumoral s'informi al pacient de la possibilitat d'identificar variants patogèniques germinals que podrien tenir importants repercussions, no només terapèutiques, sinó pel risc de desenvolupar altres tumors, i la possibilitat que existeixin altres membres de la família portadors de la mateixa variant patogènica amb un elevat risc de desenvolupar neoplàsies. Òbviament, abans de realitzar un estudi genètic germinal també s'ha d'informar d'aquestes possibilitats. La detecció d'una variant patogènica germinal ha d'anar acompanyada d'un assessorament genètic adequat, tant per al pacient com per a la família.

J.2.1. Indicacions per a la derivació a la Unitat de consell genètic

J.2.2. Criteris de derivació a la Unitat de consell genètic i proposta de gens que cal estudiar

A partir del document de consens català en els criteris clínics i de panells de gens per a l'estudi de les síndromes hereditàries de càncer redactat l'any 2019, es va determinar que els criteris per a realitzar un estudi germinal en càncer de pròstata en base a la història oncològica personal i familiar eren els següents:

Criteris clínics de sospita de càncer de pròstata hereditari:

- 1) Càncer de pròstata de grau Gleason >7:
 - Edat <70 i tumor resistent a la castració
 - Edat <55 anys
 - Història familiar de síndrome de càncer de mama i ovari hereditaris (CMOH) o bé 2 o més casos de càncer de pròstata.
- 2) Càncer de pròstata en persones de menys <55 anys i història familiar de 2 o més casos de càncer de pròstata o de CMOH.

J.2.3. Panell de gens en el càncer de pròstata

L'any 2020 es van publicar noves recomanacions per a la realització de l'estudi germinal en càncer de pròstata, tant pel que fa als criteris utilitzats com als gens analitzats (vegeu la Taula 15).⁴⁷² Donada l'elevada prevalença de mutacions germinals en gens implicats en la via de reparació per recombinació homòloga en el càncer de pròstata avançat (12-16%), les guies ESMO publicades consideren que l'estudi germinal s'hauria d'oferir en tots els casos de pròstata metastàtics, independentment de la histologia o la història familiar, ja que fins a un 30% dels pacients amb mutacions genètiques no presenten història familiar. En els casos de càncer localitzat es mantindrien les recomanacions, així com també en aquells casos on es detectin mutacions en gens accionables de la via de la recombinació homòloga en un estudi tumoral.^{419,467}

Taula 15. Gens inclosos a l'estudi germinal en el càncer de pròstata

BRCA1
BRCA1
MLH1
MSH2
MSH6
HOXB13 (variant G84E)
ATM*
CHEK2*

*Només en el cas d'existir una història familiar de càncer de mama.

K. Pal·liació i control de símptomes

K.1. Tractament simptomàtic del càncer de pròstata avançat

Existeixen estudis limitats sobre la càrrega simptomàtica en pacients amb càncer de pròstata avançat. Els estudis disponibles revelen que els símptomes que es manifesten amb major freqüència són el dolor, l'astènia i la somnolència.⁴⁷³ És important també tenir en compte la recomanació de l'Organització Mundial de la Salut que indica que les cures pal·liatives són aplicables en un estadi primerenc del curs de la malaltia, conjuntament amb d'altres teràpies que prolonguin la vida, com ara la QT o l'RT.⁴⁷⁴

És important també tenir en compte la necessitat de valoració multidimensional dels pacients, així com la seva complexitat per tal de poder oferir el seguiment i el control simptomàtic més adequat.⁴⁷⁵

El dolor és el símptoma principal en el càncer de pròstata. En aquest apartat es revisa el dolor secundari a la metàstasi òssia i d'altres teràpies analgèsiques utilitzades per al dolor ossi que no utilitzin l'RT. Per tal d'aprofundir més sobre el tractament del dolor oncològic, es recomana consultar la ICO-ICSPraxi de dolor.

L'afectació òssia provocada per una metàstasi es manifesta principalment en el càncer de mama (70%), pròstata (85%), pulmó (40%) i ronyó (49%) en els tumors sòlids, i en el mieloma múltiple (95%) en els tumors hematològics.⁴⁷⁶

Les metàstasis òssies sovint afecten l'esquelet axial i habitualment causen complicacions en l'esquelet, provocant els següents esdeveniments: fractures patològiques i compressió medul·lar amb necessitat d'RT i/o cirurgia òssia, i hipercalcèmia, que també pot presentar-se com un esdeveniment d'origen paraneoplàsic.⁴⁷⁷

Cal considerar que la localització i la gravetat de les metàstasis òssies no sempre es correlacionen amb la severitat del dolor experimentat. Alguns pacients que presenten disseminació de lesions òssies poden experimentar dolor lleu/moderat, mentre que alguns pacients amb una única lesió poden experimentar un dolor d'elevada intensitat. Aquesta característica fa que el maneig del dolor s'hagi d'individualitzar.⁴⁷⁷

Característiques clíniques del dolor ossi.⁴⁷⁸

Ocasionalment, el dolor pot precedir als canvis detectables en les proves d'imatge: el dolor es produeix de manera espontània, la majoria dels pacients experimenta un dolor insidiós, intermitent. A mesura que la malaltia avança, el dolor es esdevé constant i més intens. La intensitat no depèn del tipus de tumor, la grandària o el nombre de metàstasis.

El dolor ossi pot intensificar-se amb la presència de moviment, pot provocar febre i augmentar sobretot a la nit. Generalment, quan es realitza l'exploració, el dolor es produeix en el moment de la palpació de la lesió.

El creixement del tumor pot provocar un altre tipus de dolor, el dolor irruptiu. La seva manifestació pot ocasionar intensificació d'un dolor basal prèviament controlat. El dolor pot ser espontani, produït sense un desencadenant previ, o bé incidental, produït per diversos factors, com ara el moviment, la càrrega del pes del propi cos del pacient, etc.⁴⁷⁹

El dolor induït per les metàstasis òssies és multifactorial i hi intervenen diversos mecanismes, per aquesta raó caldria utilitzar diferents estratègies de tractament del dolor per tal d'alleugerir el dolor, així com millorar la qualitat de vida dels pacients. El repte terapèutic no hauria de ser únicament alleugerir el

dolor, sinó també la prevenció de la progressió del dolor i les complicacions que d'aquest se'n deriven. És per aquests motius que el tractament hauria de ser multimodal (farmacològic i no farmacològic).⁴⁸⁰⁻⁴⁸¹

Les recomanacions terapèutiques per al control del dolor induït per metàstasis òssies, d'acord amb la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO) i l'Organització Mundial de la Salut (OMS), inclouen la utilització d'analgèsics opioides i no opioides, el tractament amb bifosfonats (especialment considerats quan el dolor no és localitzat o l'RT no és possible) i el tractament amb corticoides (les guies clíniques basen aquesta recomanació en l'opinió d'experts).^{480,482}

Es prefereix els corticoides amb menor efecte mineralocorticoide i la dexametasona n'és el més freqüentment utilitzat. Les dosis oscil·len de 8 mg/dia fins a dosis molt elevades de 36-96 mg/dia.⁴⁸³

L'RT, el Radi-233, així com la vertebroplastia i la cifoplastia es podrien considerar en pacients amb metàstasis vertebrals sense evidència de compressió medul·lar.^{480,482}

Actualment, s'estan avaluant nous tractaments, com ara l'ablació mínimament invasiva, com ara la radiofreqüència i la crioablació). Actualment, no existeixen recomanacions clares per part dels experts, i per tant la recomanació és considerar-les com a una possible alternativa davant la ineficàcia d'altres tractaments del dolor.⁴⁸⁴

K.2. Radioteràpia pal·liativa

L'RT és un tractament efectiu per a pal·liar el dolor secundari a les metàstasis òssies del càncer de pròstata. Estudis recents han confirmat que és millor fer servir esquemes de tractaments curts. Una fracció de 8 Gy és tan efectiva com 10 fraccions de 3 Gy, més econòmica i més convenient per als pacients.⁴⁸⁵ En un estudi aleatoritzat de 898 pacients amb metàstasis òssies, la toxicitat aguda de grau 2-4 va ser menys freqüent en la branca de 8 Gy (10%) que en la branca de 30 Gy (17%), ($p = 0,002$).⁴⁸⁶ No obstant, la taxa de retractament va ser més elevada en el grup de 8 Gy (18%) que en la branca de 30 Gy (9%) ($p < 0,001$). Segons les Guies de la Societat Nord-americana de Radiologia (RSNA, per les seves sigles en anglès), la majoria dels pacients poden ser tractats amb una dosi única de 8 Gy en cas de lesions no vertebrals.⁴⁸⁷

Recomanació sobre RT pal·liativa en pacients amb càncer de pròstata:

Es recomana administrar RT amb 8 Gy en dosi única per tal de pal·liar els símptomes de les metàstasis òssies del càncer de pròstata (nivell d'evidència IA).

L. Valoració oncogeriàtrica

El càncer de pròstata, estretament relacionat amb l'envelliment, es diagnostica a una edat mitjana de 66 anys. L'heterogeneïtat de la població d'edat avançada en relació a les seves condicions de salut obliga que l'establiment d'una estratègia terapèutica no es basi exclusivament en l'edat cronològica del pacient, sinó que s'hagi d'individualitzar en funció del perfil de fragilitat de cada pacient.⁴⁸⁸

L'estàndard de referència per tal de classificar els pacients en funció del seu perfil de fragilitat és la valoració geriàtrica integral (VGI).⁴⁸⁹ La VGI és una eina multidimensional i multidisciplinària que avalua, mitjançant exploracions validades, tots aquells aspectes de la vida del pacient i el seu entorn que poden tenir un impacte en com el pacient tolera i respon als tractaments. La VGI té un paper predictiu de la toxicitat i el pronòstic, i s'utilitza com a eina de suport en la presa de decisions terapèutiques. La VGI, a més de classificar als pacients en funció de les seves condicions biològiques i funcionals, incorpora un pla d'intervencions geriàtriques orientades a optimitzar i/o donar suport a aquestes condicions i fer-ne un seguiment durant el tractament.⁴⁹⁰

Atès que la necessitat de recursos necessaris per tal d'implementar una VGI en la rutina assistencial (espai, temps i especialistes en geriatria) és difícilment assumible en la majoria dels centres, s'han plantejat alternatives més simples que, si bé no poden substituir el benefici de la VGI, poden permetre una implementació més universal.

En cas de disposar de suport geriàtric, és necessari utilitzar eines de cribratge de fragilitat que permetin seleccionar aquells pacients que requereixin una valoració més àmplia (vegeu l'annex 3).⁴⁹¹ Les eines de cribratge més utilitzades i validades a l'entorn del pacient oncològic són el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13) i el *Geriatric 8* (G8) (vegeu l'annex 4).⁴⁹²⁻⁴⁹³

Es disposa d'eines de valoració geriàtrica bàsica (VGB), més breus, que poden ser aplicades per professionals no especialistes en geriatria de manera senzilla i en un temps assumible de forma assistencial (vegeu l'annex 5).⁴⁸⁸

El Grup de Treball de la Societat Internacional d'Oncogeriatria proposa un procés de valoració en 3 passos.⁴⁸⁸

1. Realitzar un cribratge mitjançant el G8 i una valoració cognitiva simple, el test de Mini-COG.⁴⁹⁴ En cas de positivitat del G8, es passarà al pas 2. En cas de positivitat del Mini-COG es derivarà a una avaluació cognitiva completa.
2. Avaluació geriàtrica simplificada, que consisteix a la valoració funcional de les activitats de la vida diària, la valoració de la comorbiditat mitjançant l'escala CIRS-G i la valoració dels risc nutricional determinant la pèrdua no intencionada de pes. En cas de detectar-se alguna afectació funcional, comorbiditat de grau ≥ 2 i/o malnutrició greu ($>10\%$ de pèrdua de pes en els darrers 3 mesos), es passarà al pas 3.
3. Valoració geriàtrica integral.

A partir d'aquest procés de valoració, es classifiquen els pacients en 4 grups:

- Pacient sa: cribratge negatiu ($G8 < 14$). S'espera una bona tolerància al tractament estàndard.
- Pacient fràgil: cribratge positiu ($G8 \leq 14$) amb una avaluació geriàtrica simplificada amb dèficits considerats no reversibles. Candidats a tractament simptomàtic o a tractament adaptat en pacients que poden beneficiar-se d'una intervenció geriàtrica.
- Pacient terminal: exclusivament intervenció pal·liativa.

LL. Cures d'infermeria

En el càncer de pròstata el personal d'infermeria de pràctica avançada forma part de l'equip multidisciplinari, amb l'experiència, el coneixement específic i el desenvolupament d'habilitats avançades per a la presa de decisions. És el professional de referència tant de l'equip assistencial com del pacient i de la família. Ofereix suport assistencial i continuïtat en les cures, a més de suport en les tasques de gestió durant tot el procés.⁴⁹⁵

L'objectiu primari del personal d'infermeria de pràctica avançada amb pacients diagnosticats de càncer de pròstata és millorar l'efectivitat i l'eficiència dels serveis sanitaris implicats en l'atenció de situacions complexes durant tot el procés de la malaltia i proporcionar-los cures de qualitat.⁴⁹⁶

El lideratge, la visió holística i la capacitat del personal d'infermeria de proporcionar educació apropiada i adaptada a les necessitats individuals en cada moment i durant tot el procés oncològic és la base per poder realitzar cures de qualitat i millorar la qualitat de vida.⁴⁹⁷

LL.1. Funció assistencial

Primera Visita:

Tots els pacients candidats al tractament oncoespecífic disposen d'una primera visita amb el personal d'infermeria, per tal de:

- Presentar al pacient la institució, els circuits, l'equip integrant de la Unitat, i facilitar-li les dades de contacte del personal de suport, per tal que s'hi posi en contacte, en cas de presentar simptomatologia o per a qualsevol dubte que li pugui sorgir.
- Realitzar una valoració integral del pacient/de la família, que engloba tant aspectes físics com psicosocials, amb l'objectiu d'establir un pla de cures que doni resposta a les seves necessitats i permeti fer les derivacions oportunes als diferents professionals: psicooncòloga, treballador(a) social, nutricionista, consell genètic, personal expert en deshabitació tabàquica i cures pal·liatives, entre d'altres.
- Dur a terme el primer cribratge d'oncogeriatría si és candidat a tractament amb QT.
- Informar al pacient, tant de manera oral com escrita, sobre la malaltia, les proves diagnòstiques i terapèutiques, les toxicitats associades més freqüents i les recomanacions per al seu control i maneig en cas d'aparició.
- Valorar i gestionar la col·locació d'un catèter central (PAC o PICC) en tractaments endovenosos.
- Informar dels circuits d'RT i calendaris /periodicitat.

Visites de seguiment:

Durant les visites de seguiment es controlen els símptomes relacionats amb la malaltia i/o amb la toxicitat del tractament, la valoració de la pauta analgèsica i es reforça l'educació sanitària del pacient perquè pugui actuar adequadament i afavorir la seva autonomia.

D'altra banda, en aquestes visites s'inclouen cures específiques de lesions cutànies, catèters vesicals, nefrotomies, etc.

Tanmateix, es revisa el compliment hormonal administrat en l'atenció primària i, fins i tot, si fos necessari, es realitza l'administració de la dosi.

Les successives visites, s'individualitzen depenent de les necessitats concretes de cada pacient, en funció de la tolerància als tractaments, la fragilitat, el malestar emocional i/o social, etc.

Les visites del personal d'infermeria tenen com a objectiu elaborar un pla de cures més acurat, així com gestionar les possibles derivacions a d'altres especialistes.

Les visites poden ser presencials, telefòniques o a través de videotrucada.

Consultes telemàtiques

El pacient i/o la família pot realitzar consultes al personal d'infermeria mitjançant via telefònica en horari laboral. La consulta telefònica sol·licitada pel pacient permet resoldre dubtes relacionats amb els tractaments i la patologia, valorar/detectar possibles toxicitats i problemes, reforçar estils de vida saludables, etc.

Les consultes telefòniques poden derivar a la gestió d'un seguiment/control clínic o vistes presencials amb el personal d'infermeria i/o d'altres professionals.

LL.2. Funcions de gestió

Les funcions de gestió del personal d'infermeria durant el procés oncològic inclouen diferents activitats, entre les quals destaquen: la gestió de casos del comitè, l'agilització de proves del procés diagnòstic, la gestió de revisió de mostres, l'estadiatge i el tractament perquè es duguin a terme dintre dels terminis previstos, la coordinació dels plans de cures, l'aplicació d'accessos venosos, la connexió entre els diferents serveis hospitalaris i extrahospitalaris, la col·laboració amb el registre i l'obtenció de dades i dels indicadors de qualitat relacionats amb l'activitat assistencial, de recerca i docència.

LL.3. Formació, docència i recerca

La recerca permet un millor desenvolupament professional i promou l'aprenentatge, el treball en equip, el consens d'estratègies terapèutiques i de seguiment, en definitiva, generar coneixement basat en l'evidència per tal de millorar la pràctica clínica.

En aquest sentit, el personal d'infermeria col·labora en el desenvolupament de guies, estudis clínics, protocols, formació a d'altres membres de l'equip i/o professionals, participació en jornades i congressos, publicacions i línies de recerca pròpies.

Annex 1: puntuació CAPRA-S

La puntuació CAPRA-S associa una puntuació per a cada variable: nivells del PSA (màxim 3 punts), puntuació Gleason (màxim 3 punts), marques quirúrgics (màxim 2 punts), invasió de la vesícula seminal (màxim 2 punt), extensió extracapsular (màxim 1 punt) i invasió de nòduls limfàtics (màxim 1 punt).¹⁵⁸

Es consideren de baix risc puntuacions de 0-2, de risc intermedi puntuacions de 3-5 i de risc alt puntuacions de ≥ 6 .

Variable	Nivell	Puntuació
PSA (ng/mL)	0-6	0
	6,01-10	1
	10,01-20	2
	>20	3
Gleason	2-6	0
	3+4	1
	4+3	2
	8-10	3
Marges quirúrgics	Negatiu	0
	Positiu	2
Invasió de la vesícula seminal	No	0
	Sí	2
Extensió extracapsular	No	0
	Sí	1
Invasió nòduls limfàtics	No	0
	Sí	1

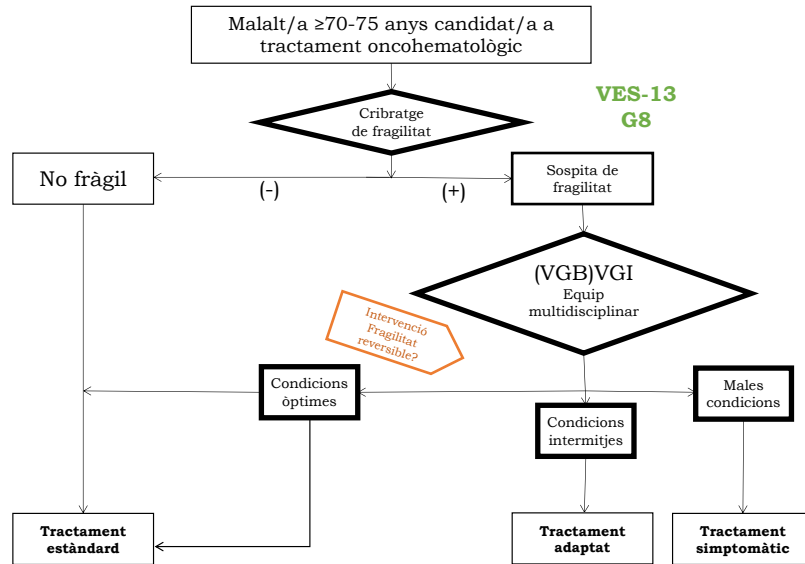
Annex 2: esquemes de fàrmacs

Règim	Fàrmacs, via i dosificació	Freqüència
Esquemes de teràpia de deprivació androgènica (TDA)		
Goserelina	Goserelina SC 10,8 mg	Trimestral
Leuprorelina	Leuprorelina SC 45 mg	Semestral
	Leuprorelina SC 22,5 mg	Trimestral
Triptorelina	Triptorelina IM 22,5 mg	Semestral
	Triptorelina IM 11,25 mg	Trimestral
Antiandrògens		
Bicalutamida	Bicalutamida OR 50 mg/dia	Contínua
Esquemes amb QT		
Docetaxel - prednisona	Docetaxel IV 75 mg/m ² dia 1 +	Cada 21 dies
Tractament estàndard	Prednisona oral 10 mg/24 h	Prednisona contínua
Docetaxel - prednisona	Docetaxel IV 30 mg/m ² dies 1, 8, 15, 22, 29	Cada 6 setmanes
Tractament setmanal	Prednisona oral 5 mg/24 h	Prednisona contínua
Cabazitaxel - prednisona	Cabazitaxel IV 25 mg/m ² dia 1 +	Cada 21 dies
	Prednisona oral 5mg/12 h	Prednisona contínua
Carboplatí - cabazitaxel	Carboplatí IV AUC4 dia 1 +	Cada 21 dies
	Cabazitaxel IV 25 mg/m ² dia 1 +	
	Prednisona oral 5 mg/12 h	Prednisona contínua
Carboplatí - docetaxel	Carboplatí IV AUC4 dia 1 +	Cada 21 dies
	Docetaxel IV 75 mg/m ² dia 1	
Carboplatí - etopòsid	Carboplatí IV AUC5 d 1 +	Cada 21 dies
	Etopòsid IV 100 mg/m ² dies 1-3	
Inhibidors del receptor androgènic		
Abiraterona-prednisona5	En CPHSm: Abiraterona oral 1.000 mg/24 h + Prednisona 5 mg/24 h + TDA en cas de no castració quirúrgica	Contínua, cicles de 28 dies

Inhibidors del receptor androgènic		
Abiraterona-prednisona ¹⁰	En CPRCm: Abiraterona OR 1.000 mg/24 h + Prednisona 5mg/12 h + TDA en cas de no castració quirúrgica	Contínua, cicles de 28 dies
Apalutamida	Apalutamida OR 240 mg/24 h + TDA en cas de no castració quirúrgica	Contínua, cicles de 28 dies
Darolutamida	Darolutamida OR 600 mg/12 h + TDA en cas de no castració quirúrgica Si FG <30 mL/min, ajustar dosi a 300 mg/12 h	Contínua, cicles de 28 dies
Enzalutamida	Enzalutamida OR 160 mg/24 h + TDA en cas de no castració quirúrgica	Contínua, cicles de 28 dies
Teràpies dirigides a l'os		
Àcid zoledrònic	Ac. Zoledrònic IV 4 mg en 15 min. Cal administrar suplementes diaris orals amb calci 500 mg i vitamina D 400 UI. Excepte en cas d'hipercalcèmia. En cas d'IR ajusteu dosi: - FG 60-50 mL/min -> 3,5 mg - FG 49-40 mL/min -> 3,3 mg - FG 39-30 mL/min -> 3 mg - FG <30 mL/min: es recomana no administrar (només en cas d'hipercalcèmia amb compromís vital pel pacient)	Cada 21 o 28 dies
Denosumab	Denosumab SC 120 mg en 5 min. Cal administrar suplementes diaris OR amb calci 500 mg i vitamina D 400 UI, excepte si hi ha hipercalcèmia. No requereix ajust de dosi en cas d'IR.	Cada 28 dies
Radi-223	Radi-223 IV 55 kBq/kg	Cada 28 dies (6 dosis)

IM = intramuscular; IR = insuficiència renal; IV = intravenós; OR = oral; SC = subcutani; QT = quimioteràpia; SC = subcutani; TDA = teràpia de privació androgènica

Annex 3: proposta de circuit de valoració geriàtrica



VGB = valoració geriàtrica bàsica; VGI = valoració geriàtrica integral.

Annex 4: eines de cribratge oncogeriàtric

Escala G8

Variables	Puntuació Total 0-17
MNA: ha disminuït la ingesta durant els darrers 3 mesos per manca de gana, problemes digestius, problemes de masticació o de salivació?	0: Disminució greu de la ingesta 1: Disminució moderada 2: No disminució de la ingesta
Pèrdua de pes en els darrers 3 mesos	0: Pèrdua de pes >3Kg 1: Desconeix 2: Pèrdua entre 1-3 Kg 3: No pèrdua de pes
Índex de Massa Corporal (IMC = pes en Kg/Alçada en m ²)	0: IMC <19 1: IMC entre 19-21 2: IMC entre 21-23 3: IMC >= 23
Situació psicològica	0: Demència/Depressió greu 1: Lleu 2: No presenta problemes psicològics
Mobilitat	0: Llits o cadires 1: S'aixeca del llit/cadira, no surt a l'exterior 2: Surt a l'exterior
Pren menys de 3 medicaments al dia	0: Sí 1: No
Com considera el pacient el seu estat de salut, en comparació amb d'altres persones de la mateixa edat?	0: Pitjor 0,5: Desconeix 1: Igual 2: Millor
Edat	0: >85 1: 80-85 2: <80

Cribratge positiu: ≤14/17 punts.

Vulnerable Elderly Survey 13 (VES-13) Versión traducida y adaptada de Saliba D et al. JAGS 2001;49: 1691-99

Edad / Edat	Puntuación / Puntuació
• 75-84 años / anys	1
• ≥ 85 años / anys	3

Autopercepción del estado de salud / Autopercepció de l'estat de salut

• Bueno, muy bueno o excelente / Bo, molt bo o excel·lent	0
• Regular o malo / Regular o dolent	1

¿Tiene “muchísima dificultad” para realizar alguna de las siguientes actividades físicas?

Te “molta dificultat” per realitzar alguna de les següents activitats físiques?

• Agacharse en cuclillas o de rodillas <i>Ajupir-se arronsant les cames o de genolls</i>	Si/No
• Levantar/llevar objetos tan pesados como 5 kg <i>Aixecar / portar objectes pesats com de 5 kg</i>	Si/No
• Levantar/extender los brazos por encima de sus hombros <i>Aixecar / estirar els braços per sobre de les seves espatlles</i>	Si/No
• Escribir/manejar/agarrar objetos pequeños <i>Escriure / fer servir / agafar objectes petits</i>	Si/No
• Pasear/caminar 500 metros <i>Passejar / caminar 500 metres</i>	Si/No
• Realizar trabajo doméstico pesado (fregar suelo o limpiar ventanas) <i>Realitzar treball de casa pesat (fregar el terra o netejar finestres)</i>	Si/No

(Si=1 punto; puntuación máxima 2 puntos) / (Si=1 punt; puntuació màxima 2 punts)

Teniendo en cuenta su salud o condición física; ¿tiene alguna dificultad en: ?

• Hacer compras de artículos personales (objetos de aseo, medicamentos, etc...) <i>Fer compres d'articles personals (objectes d'higiene, medicaments, etc...)</i>	Si/No
• Manejar dinero (vigilar cuentas, factura) <i>Fer servir els diners (vigilar els comptes, factures ...)</i>	Si/No
• Pasear por la habitación (se permite utilizar bastón o andador) <i>Passejar per l'habitació (es permet fer servir bastó o caminador)</i>	Si/no
• Realizar trabajo doméstico ligero (lavar platos, lavadora, ...) <i>Realitzar treball domèstic lleuger (rentar plats, rentadora,...)</i>	Si/no
• Bañarse o ducharse solo/a <i>Banyar-se o dutxar-se sol/a</i>	Si/no

(4 puntos para una o más respuestas positivas) / (4 punts per una o més respostes positives)

Total:

(VES ≥ 3 puntos sobre una puntuación máxima de 10 puntos indica cribado POSITIVO para fragilidad)
(VES ≥ 3 punts sobre una puntuació màxima de 10 punts indica cribratge POSITIU per fragilitat)

Annex 5: escales més utilitzades en la valoració geriàtrica

Domini	Eina
SITUACIÓ FUNCIONAL Activitats bàsiques de la vida diària (ABVD) Activitats instrumentals de la vida diària (AIDL) CONDICIÓ FÍSICA	- Índex de Barthel - Escala de Lawton-Brody - Velocitat de la marxa a 4 metres - Prova <i>Up and Go</i> <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB)
COMORBIDITAT	- Escala de CIRS-G - Índex de Charlson
POLIMEDICACIÓ	- Nombre de medicaments habituals - Revisió d'indicacions i possibles interaccions
SITUACIÓ EMOCIONAL	<i>MiniGeriatric Depression Scale</i> (Mini-GDS)
FUNCIÓ COGNITIVA	<i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i> (SPMSQ) (Qüestionari de Pfeiffer) - Test Mini-mental - Test del rellotge - Test Mini-Cog
SÍNDROMES GERIÀTRIQUES	- Caigudes de repetició - Delírium - Incontinència no d'esforç - Demència - Fractures per osteoporosi - Altres
SITUACIÓ NUTRICIONAL	- Pèrdua no intencionada de pes - MNA (<i>Mini Nutritional Assessment</i>)
SUPORT SOCIAL	- Identificació de cuidador principal - Escala de Gijón

Annex 6: seguiment

Pacient operat en tractament amb RT adjuvant

Mes	Visita/exploració física alternant amb equip quirúrgic ORT	Bioquímica/PSA/testosterona
3	x	x
6	x	x
9	x	x
12	x	x
18	x	x
24	x	x
30	x	x
36	x	x
42	x	x
48	x	x
54	x	x
60	x	x
>60	Visites anuals alternades amb ORT i URO (una visita anual i servei).	

ORT = oncologia radioteràpica; URO = urologia.

Pacient en tractament amb RT radical/braquiteràpia

Mes	Visita/exploració física alternant amb URO, en cas necessari*	Bioquímica/PSA/testosterona
3	x	x
6	x	x
9	x	x
12	x	x
18	x	x
24	x	x
30	x	x
36	x	x
42	x	x
48	x	x
54	x	x
60	x	x
>60	Visites anuals alternades amb ORT i URO (una visita anual i servei). El servei URO també realitzarà visites anuals.	

* Visites trimestrals primer any: alternades ORT, URO (dues visites anuals per servei); visites c/6 mesos del segon al desè anys: alternades ORT, URO (una visita anual i servei).

ORT = oncologia radioteràpica; URO = urologia.

Tractament del càncer de pròstata hormonosenible i resistent a la castració

CPHSm	- Visita amb analítica i PSA cada 21 dies - TC toràcic-abdominal i GGO cada 3-4 mesos	- Visita amb analítica i PSA cada 28 dies. En pacients amb bon compliment del tractament amb control de símptomes i sense evidència de progressió tumoral es podrà platejar visites cada 8 setmanes amb prescripció de 2 cicles de tractament. Avaluació del dolor (EVA) i control tensió arterial. - TC toràcic-abdominal i GGO cada 3-4 mesos - Determinació nivells de testosterona, cada 3-4 mesos	- Visita amb analítica i PSA cada 6-8 setmanes. Avaluació del dolor (EVA) i control tensió arterial - TC toràcic-abdominal i GGO cada 3-4 mesos - Determinació nivells de testosterona cada 3-4 mesos
CPRC M0		- Visita amb analítica i PSA cada 28 dies. En pacients amb bon compliment del tractament amb control de símptomes i sense evidència de progressió tumoral es podrà platejar visites cada 8 setmanes amb prescripció de 2 cicles de tractament. Avaluació del dolor (EVA) i control tensió arterial - TC toràcic-abdominal i GGO cada 4 mesos - Determinació nivells de testosterona, cada 4 mesos	- Visita amb analítica i PSA cada 6-8 setmanes. Avaluació del dolor (EVA) i control tensió arterial - TC toràcic-abdominal i GGO cada 3-4 mesos - Determinació nivells de testosterona cada 4 mesos
CPRCm	- Visita amb analítica i PSA cada 21 dies - TC toràcic-abdominal i GGO cada 3-4 mesos	- Visita amb analítica i PSA cada 28 dies. En pacients amb bon compliment del tractament amb control de símptomes i sense evidència de progressió tumoral es podrà platejar visites cada 8 setmanes amb prescripció de 2 cicles de tractament. Avaluació del dolor (EVA) i control tensió arterial - TC toràcic-abdominal i GGO cada 3-4 mesos - Determinació nivells de testosterona, cada 3-4 mesos	- Visita amb analítica i PSA cada 6-8 setmanes. Avaluació del dolor (EVA) i control tensió arterial - TC toràcic-abdominal i GGO cada 3-4 mesos - Determinació nivells de testosterona cada 3-4 mesos

CPHSm = càncer de pròstata hormonosenible metastàtic; **CPRC M0** = càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic; **CPRCm** = càncer de pròstata resistent a la castració metastàtic; **EVA** = escala visual analògica; **GGO** = gammagrafia òssia; **TC** = tomografia computeritzada.

En pacients amb augment del PSA i/o sospita de progressió clínica es podran avançar les exploracions radiològiques, si així es considera oportú.

Proposta d'indicadors per a l'avaluació i el seguiment dels resultats

Es recomana que l'avaluació i el seguiment dels indicadors esmentats es duguin a terme pels membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (personal, gestor de dades clíniques, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors de procés:

- Nombre i percentatge de pacients tractats segons les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi.
- Interval de temps transcorregut entre el dia de la biòpsia i l'inici del tractament en cas de malaltia localitzada (RT i/o HT clàssica).
- Interval de temps transcorregut entre la prostatectomia i l'inici de l'RT adjuvant.
- Percentatge de pacients amb CPRC avançat que rebran tractament antitumoral de primera línia amb HT o QT.
- Percentatge de compliment correcte del tractament → tractament portat a terme respecte l'inicialment planificat:
 - o Percentatge de pacients sense interrupcions del tractament amb RT.
 - o Percentatge de pacients amb interrupcions justificades del tractament amb RT.
- Toxicitat aguda i tardana de l'RT.
- Toxicitat del tractament amb QT.

Indicadors de resultat:

- Supervivència global als 5 i 10 anys en pacients amb càncer de pròstata localitzat i localment avançat.
- Supervivència lliure de recidiva bioquímica als 5 i 10 anys.
- Supervivència lliure de recidiva clínica als 5 i 10 anys (estratificant els pacients en funció de si la malaltia és glanglionar locoregional o a distància).
- Supervivència mediana dels pacients amb CPRC disseminat.

Bibliografia

1. GLOBOCAN PROJECT. OMS. <http://globocan.iarc.fr/>
2. Càncer de pròstata. https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/cancer/recursos_prof/estadistiques/2017_prostata.pdf
3. Las Cifras del cancer en España 2021. Accessed June 15, 2021. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
4. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. Published online 2015.
5. Wright JL, Salinas CA, Lin DW, et al. Prostate Cancer Specific Mortality and Gleason 7 Disease Differences in Prostate Cancer Outcomes Between Cases With Gleason 4 + 3 and Gleason 3 + 4 Tumors in a Population Based Cohort. *J Urol*. 2009;182(6):2702-2707. doi:10.1016/j.juro.2009.08.026
6. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1097-1105. doi:10.1016/s0360-3016(02)02829-8
7. Kuban DA, Tucker SL, Dong L. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):67-74. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.054
8. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(6):475-487. doi:10.1016/S1470-2045(07)70143-2
9. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al. Dose-Response in Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Results of the Dutch Multicenter Randomized Phase III Trial Comparing 68 Gy of Radiotherapy With 78 Gy. *J Clin Oncol*. Published online September 21, 2016. doi:10.1200/JCO.2005.05.2530
10. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):980-988. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.073
11. Al-Mamgani A, Putten WLJ van, Wielen GJ van der. Dose Escalation and Quality of Life in Patients With Localized Prostate Cancer Treated With Radiotherapy: Long-Term Results of the Dutch Randomized Dose-Escalation Trial (CKTO 96-10 Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):1004-1012. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.039
12. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(7):1106-1111. doi:10.1200/JCO.2009.25.8475
13. Beckendorf V, Guerif S, Le Pris   E. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1056-1063. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.049
14. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1405-1418. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.091
15. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):104-109. doi:10.1016/j.radonc.2013.09.026

16. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):464-473. doi:10.1016/S1470-2045(14)70040-3
17. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):125-129. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.047
18. Sveistrup J, af Rosenschöld PM, Deasy JO. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol.* 2014;9(1):44. doi:10.1186/1748-717X-9-44
19. Zietman AL, Bae K, Slater JD. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1106-1111. doi:10.1200/JCO.2009.25.8475
20. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):518-526. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.970
21. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1271-1278. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.1984
22. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(1):11-18. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1691
23. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1013-1021. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.045
24. Lukka H, Hayter C, Julian JA. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6132-6138. doi:10.1200/JCO.2005.06.153
25. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized Trial of Hypofractionated, Dose-Escalated, Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Versus Conventionally Fractionated IMRT for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(29):2943-2949. doi:10.1200/JCO.2018.77.9868
26. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized Trial of Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* Published online October 7, 2013. doi:10.1200/JCO.2013.51.1972
27. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1605-1616. doi:10.1016/S1470-2045(15)00280-6
28. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1047-1060. doi:10.1016/S1470-2045(16)30102-4
29. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):43-54. doi:10.1016/S1470-2045(11)70293-5
30. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a

randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1061-1069. doi:10.1016/S1470-2045(16)30070-5

31. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ. Patient-reported Urinary, Bowel, and Sexual Function After Hypofractionated Intensity-modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From a Randomized Trial. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(6):558-567. doi:10.1097/COC.0000000000000325
32. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(4):1099-1105. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.10.050
33. Tang CI, Loblaw DA, Cheung P. Phase I/II study of a five-fraction hypofractionated accelerated radiotherapy treatment for low-risk localised prostate cancer: early results of pHART3. *Clin Oncol R Coll Radiol.* 2008;20(10):729-737. doi:10.1016/j.clon.2008.08.006
34. King CR, Brooks JD, Gill H. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):877-882. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.054
35. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol.* 2013;8:118. doi:10.1186/1748-717X-8-118
36. Katz A. Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk Prostate Cancer: A Ten-Year Analysis. *Cureus.* 9(9). doi:10.7759/cureus.1668
37. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol.* 2011;6(1):3. doi:10.1186/1748-717X-6-3
38. Jabbari S, Weinberg VK, Kaprealian T. Stereotactic body radiotherapy as monotherapy or post-external beam radiotherapy boost for prostate cancer: technique, early toxicity, and PSA response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):228-234. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.026
39. Bolzicco G, Favretto MS, Scremin E. Image-guided stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer: preliminary clinical results. *Technol Cancer Res Treat.* 2010;9(5):473-477. doi:10.1177/153303461000900505
40. Alongi F, Cozzi L, Arcangeli S. Linac based SBRT for prostate cancer in 5 fractions with VMAT and flattening filter free beams: preliminary report of a phase II study. *Radiat Oncol.* 2013;8(1):171. doi:10.1186/1748-717X-8-171
41. Scorsetti M, Alongi F, Clerici E. Stereotactic body radiotherapy with flattening filter-free beams for prostate cancer: assessment of patient-reported quality of life. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(10):1795-1800. doi:10.1007/s00432-014-1732-1
42. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer.* 2012;118(15):3681-3690. doi:10.1002/cncr.26699
43. Oliai C, Lanciano R, Sprandio B. Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer. *J Radiat Oncol.* 2013;2(1):63-70. doi:10.1007/s13566-012-0067-2
44. Ju AW, Wang H, Oermann EK. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy as monotherapy for intermediate-risk prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2013;8:30. doi:10.1186/1748-717X-8-30
45. Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiation Oncol.* 2013;107(2):153-158. doi:10.1016/j.radonc.2013.03.022

46. Kim HJ, Phak JH, Kim WC. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low- and intermediate-risk prostate carcinoma. *Radiat Oncol J*. 2016;34(4):260-264. doi:10.3857/roj.2015.01571
47. Boyer MJ, Papagikos MA, Kiteley R. Toxicity and quality of life report of a phase II study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for low and intermediate risk prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2017;12. doi:10.1186/s13014-016-0758-8
48. Ricco A, Hanlon A, Lanciano R. Propensity Score Matched Comparison of Intensity Modulated Radiation Therapy vs Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Survival Analysis from the National Cancer Database. *Front Oncol*. 2017;7:185. doi:10.3389/fonc.2017.00185
49. Jackson WC, Silva J, Hartman HE. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(4):778-789. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.03.051
50. Cushman TR, Verma V, Khairnar R. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of prospective trials. *Oncotarget*. 2019;10(54):5660-5668. doi:10.18632/oncotarget.27177
51. Kishan AU, Dang A, Katz AJ. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e188006. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.8006
52. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10196):385-395. doi:10.1016/S0140-6736(19)31131-6
53. Brand DH, Tree AC, Ostler P. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1531-1543. doi:10.1016/S1470-2045(19)30569-8
54. Levin-Epstein RG, Jiang NY, Wang X. Dose-response with stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: A multi-institutional analysis of prostate-specific antigen kinetics and biochemical control. *Radiother Oncol*. 2020;154:207-213. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.053
55. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299(3):289-295. doi:10.1001/jama.299.3.289
56. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(4):1046-1052. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.038
57. Jones CU, Hunt D, McGowan DG. Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-118. doi:10.1056/NEJMoa1012348
58. Denham JW, Steigler A, Lamb DS. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(11):841-850. doi:10.1016/S1470-2045(05)70348-X
59. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):332-339. doi:10.1200/JCO.2014.58.0662
60. Hanks GE, Pajak TF, Porter A. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytotoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3972-3978. doi:10.1200/JCO.2003.11.023

61. Sathya JR, Davis IR, Julian JA. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1192-1199. doi:10.1200/JCO.2005.06.154
62. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1066-1073. doi:10.1016/S1470-2045(10)70223-0
63. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol.* 2007;84(2):114-120. doi:10.1016/j.radonc.2007.04.011
64. Kupelian P, Kuban D, Thames H. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(2):415-419. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.018
65. Pollack A, Walker G, Horwitz EM. Randomized Trial of Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *JCO.* 2013;31(31):3860-3868. doi:10.1200/JCO.2013.51.1972
66. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1047-1060. doi:10.1016/S1470-2045(16)30102-4
67. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):320-327. doi:10.1016/S1470-2045(15)70045-8
68. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA.* 2018;319(9):896-905. doi:10.1001/jama.2018.0587
69. Wedde TB, Småstuen MC, Brabrand S. Ten-year survival after High-Dose-Rate Brachytherapy combined with External Beam Radiation Therapy in high-risk prostate cancer: A comparison with the Norwegian SPCG-7 cohort. *Radiother Oncol.* 2019;132:211-217. doi:10.1016/j.radonc.2018.10.013
70. Washino S, Hirai M, Saito K. Impact of Androgen Deprivation Therapy on Volume Reduction and Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Prostate Cancer. *Low Urin Tract Symptoms.* 2018;10(1):57-63. doi:10.1111/luts.12142
71. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012;103(2):217-222. doi:10.1016/j.radonc.2012.01.007
72. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):363-370. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.035
73. Prada PJ, González H, Fernández J. Biochemical outcome after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy: 12 years of experience. *BJU Int.* 2012;109(12):1787-1793. doi:https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10632.x
74. Agoston P, Major T, Fröhlich G. Moderate dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy boost for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients. *Brachytherapy.* 2011;10(5):376-384. doi:10.1016/j.brachy.2011.01.003
75. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent

dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2006;182(3):135-141. doi:10.1007/s00066-006-1448-5

76. Pistis F, Guedea F, Pera J. External beam radiotherapy plus high-dose-rate brachytherapy for treatment of locally advanced prostate cancer: the initial experience of the Catalan Institute of Oncology. *Brachytherapy.* 2010;9(1):15-22. doi:10.1016/j.brachy.2009.05.001
77. Mantini G, Tagliaferri L, Mattiucci GC. Effect of whole pelvic radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and long-term androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):e721-726. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.003
78. Aizer AA, Yu JB, McKeon AM. Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1344-1349. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.082
79. De Meerleer G, Berghen C, Briganti A, et al. Elective nodal radiotherapy in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):e348-e357. doi:10.1016/S1470-2045(21)00242-4
80. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2516-2527. doi:10.1056/NEJMoa0810095
81. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer | Cochrane Library. Accessed March 31, 2021. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02123837/full?cookiesEnabled>
82. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014;65(3):565-573. doi:10.1016/j.eururo.2013.10.032
83. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: a Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial | Cochrane Library. doi:10.1002/central/CN-02097439
84. Nabid A, Carrier N, Martin AG. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol.* 2018;74(4):432-441. doi:10.1016/j.eururo.2018.06.018
85. Masson S, Persad R, Bahl A. HDR Brachytherapy in the Management of High-Risk Prostate Cancer. *Adv Urol.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/980841
86. Galalae RM, Kovács G, Schultze J. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):81-90. doi:10.1016/s0360-3016(01)01758-8
87. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2004;64(4):754-759. doi:10.1016/j.urology.2004.04.054
88. Sharkey J, Cantor A, Solc Z. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy.* 2005;4(1):34-44. doi:10.1016/j.brachy.2004.12.001
89. Critz FA, Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. *J Urol.* 2004;172(6 Pt 1):2232-2238. doi:10.1097/01.ju.0000144033.61661.31
90. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):327-333. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.056

91. Penson DF. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors: Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT, Departments of Surgery, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Harvard University, Boston, MA. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2008;26(5):565-566. doi:10.1016/j.urolonc.2008.07.029
92. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):421-432. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.024
93. Ferrer M, Guedea F, Suárez JF. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):306-313. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.038
94. Pardo Y, Guedea F, Aguiló F. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4687-4696. doi:10.1200/JCO.2009.25.3245
95. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):338-345. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.019
96. Wong WW, Vora SA, Schild SE. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer*. 2009;115(23):5596-5606. doi:10.1002/cncr.24558
97. Grimm P, Billiet I, Bostwick D. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*. 2012;109 Suppl 1:22-29. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x
98. Martinez E, Daidone A, Gutierrez C. Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: long-term outcomes in a 700 patient cohort. *Brachytherapy*. 2015;14(2):166-172. doi:10.1016/j.brachy.2014.11.015
99. Lee N, Wu CS, Brody R. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(5):1457-1460. doi:10.1016/s0360-3016(00)00784-7
100. Henkel TO, Kahmann F. Permanent brachytherapy: prostate seed implants as an out-patient treatment. *Arch Ital Urol Androl*. 2000;72(4):295-301.
101. Cosset JM, Hannoun-Lévi JM, Peiffert D. Permanent implant prostate cancer brachytherapy: 2013 state-of-the art. *Cancer Radiother*. 2013;17(2):111-117. doi:10.1016/j.canrad.2013.01.009
102. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6-19. doi:10.1016/j.brachy.2011.07.005
103. Ash D, Flynn A, Battermann J. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;57(3):315-321. doi:10.1016/s0167-8140(00)00306-6
104. Nag S, Bice W, DeWyngaert K. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(1):221-230. doi:10.1016/s0360-3016(99)00351-x

105. Al-Salihi O, Mitra A, Payne H. Challenge of dose escalation in locally advanced unfavourable prostate cancer using HDR brachytherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006;9(4):370-373. doi:10.1038/sj.pcan.4500893
106. Fang FM, Wang YM, Wang CJ. Comparison of the Outcome and Morbidity for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Treated by High-dose-rate Brachytherapy Plus External Beam Radiotherapy (EBRT) Versus EBRT Alone. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(7):474-479. doi:10.1093/jjco/hyn056
107. Soumarová R, Homola L, Perková H. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy versus the combination of external radiotherapy with high-dose rate brachytherapy in localized carcinoma of the prostate: comparison of acute toxicity. *Tumori.* 2007;93(1):37-44.
108. Pieters BR, van de Kamer JB, van Herten YRJ. Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2008;88(1):46-52. doi:10.1016/j.radonc.2008.02.023
109. Shen X, Keith SW, Mishra MV. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):1154-1159. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.09.055
110. Pellizzon ACA, Fogaroli RC, Silva MLG. High-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate or high risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term urinary toxicity and biochemical control. *Int J Clin Exp Med.* 2011;4(1):43-52.
111. Yamada Y, Bhatia S, Zaider M. Favorable clinical outcomes of three-dimensional computer-optimized high-dose-rate prostate brachytherapy in the management of localized prostate cancer. *Brachytherapy.* 2006;5(3):157-164. doi:10.1016/j.brachy.2006.03.004
112. Cury FL, Duclos M, Aprikian A. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiation therapy in the treatment of intermediate-risk prostate cancer - long term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(4):1417-1423. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.025
113. Aström L, Pedersen D, Mercke C. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2005;74(2):157-161. doi:10.1016/j.radonc.2004.10.014
114. Chen WC, Tokita KM, Ravera J. Four-year outcomes of hypofractionated high-dose-rate prostate brachytherapy and external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2013;12(5):422-427. doi:10.1016/j.brachy.2012.09.003
115. Marina O, Gustafson GS, Kestin LL. Comparison of dose-escalated, image-guided radiotherapy vs. dose-escalated, high-dose-rate brachytherapy boost in a modern cohort of intermediate-risk prostate cancer patients. *Brachytherapy.* 2014;13(1):59-67. doi:10.1016/j.brachy.2013.05.004
116. Morton GC, Loblaw DA, Chung H. Health-related quality of life after single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1299-1305. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.046
117. Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014;114(3):360-367. doi:10.1111/bju.12514
118. Boladeras A, Santorsa L, Gutierrez C. External beam radiotherapy plus single-fraction high dose rate brachytherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2014;112(2):227-232. doi:10.1016/j.radonc.2014.07.013
119. Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(3):414-425. doi:10.1016/j.ctrv.2013.10.006

120. Amini A, Jones B, Jackson MW. Survival Outcomes of Dose-Escalated External Beam Radiotherapy versus Combined Brachytherapy for Intermediate and High Risk Prostate Cancer Using the National Cancer Data Base. *J Urol.* 2016;195(5):1453-1458. doi:10.1016/j.juro.2015.11.005
121. Galalae RM, Martinez A, Mate T. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1048-1055. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.08.003
122. Bittner N, Merrick GS, Butler WM. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11(4):250-255. doi:10.1016/j.brachy.2012.02.002
123. Martínez-Monge R, Moreno M, Ciérvide R. External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cancer: preliminary data on clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):e469-476. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.002
124. D'Amico A, Moran B, Braccioforte M. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3923-3928. doi:10.1200/JCO.2008.20.3992
125. Demanes DJ, Brandt D, Schour L. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. *Am J Clin Oncol.* 2009;32(4):342-347. doi:10.1097/COC.0b013e31818cd277
126. Dattoli M, Wallner K, True L. Long-Term Outcomes for Patients with Prostate Cancer Having Intermediate and High-Risk Disease, Treated with Combination External Beam Irradiation and Brachytherapy. *J Oncol.* 2010;2010. doi:10.1155/2010/471375
127. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity Analysis of Dose Escalation From 75.6 Gy to 81.0 Gy in Prostate Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011;34(1):11-15. doi:10.1097/COC.0b013e3181cae8c6
128. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-1129. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.044
129. Jani AB, Su A, Correa D. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(1):82-86. doi:10.1038/sj.pcan.4500910
130. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA. Comparative effectiveness of external beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(1):162-168. doi:10.1016/j.eururo.2012.06.055
131. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1504-1515. doi:10.1016/S1470-2045(18)30528-X
132. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):646-655. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.003
133. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1285-1290. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.08.047
134. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(19):2143-2150. doi:10.1200/JCO.2014.57.7510

135. Roach M, Bae K, Speight J. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):585-591. doi:10.1200/JCO.2007.13.9881
136. Warde P, Mason M, Ding K. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2011;378(9809):2104-2111. doi:10.1016/S0140-6736(11)61095-7
137. Widmark A, Klepp O, Solberg A. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373(9660):301-308. doi:10.1016/S0140-6736(08)61815-2
138. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*. 2016;70(4):684-691. doi:10.1016/j.eururo.2016.03.021
139. Horwitz E, Bae K, Hanks G. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer | Cochrane Library. *J Clin Oncol*. 2008;(15):2497-2504. doi:10.1200/JCO.2007.14.9021
140. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol*. 2011;60(6):1133-1139. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.029
141. Roach M, Moughan J, Lawton CAF. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1504-1515. doi:10.1016/S1470-2045(18)30528-X
142. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-962. doi:10.1016/j.juro.2008.11.032
143. Bolla M, van Poppel H, Tombal B. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-2027. doi:10.1016/S0140-6736(12)61253-7
144. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol*. 2014;66(2):243-250. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.011
145. Hackman G, Taari K, Tammela TL. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol*. 2019;76(5):586-595. doi:10.1016/j.eururo.2019.07.001
146. Spratt DE. The Finnish Randomized Trial of Adjuvant Radiotherapy Versus Observation After Prostatectomy: Almost a Trial of Adjuvant Versus Late Salvage Radiotherapy. *Eur Urol*. 2019;76(5):596-598. doi:10.1016/j.eururo.2019.07.036
147. Bolla M, Poppel H Van, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*. 2005;366:572-578.
148. Bolla M, Van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*. 2012;380(9858):2018-2027. doi:10.1016/S0140-6736(12)61253-7
149. Bolla M, van Poppel H, Collette L. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366(9485):572-578. doi:10.1016/S0140-6736(05)67101-2

150. Wiegel T, Bottke D, Steiner U. Phase III Postoperative Adjuvant Radiotherapy After Radical Prostatectomy Compared With Radical Prostatectomy Alone in pT3 Prostate Cancer With Postoperative Undetectable Prostate-Specific Antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *JCO*. 2009;27(18):2924-2930. doi:10.1200/JCO.2008.18.9563
151. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J. Adjuvant Radiotherapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2006;296(19):2329. doi:10.1001/jama.296.19.2329
152. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM. Health-Related Quality of Life Results in Pathologic Stage C Prostate Cancer From a Southwest Oncology Group Trial Comparing Radical Prostatectomy Alone With Radical Prostatectomy Plus Radiation Therapy. *JCO*. 2008;26(1):112-120. doi:10.1200/JCO.2006.10.4505
153. Parker CC, Clarke NW, Cook AD. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;396(10260):1413-1421. doi:10.1016/S0140-6736(20)31553-1
154. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1341-1352. doi:10.1016/S1470-2045(20)30454-X
155. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1331-1340. doi:10.1016/S1470-2045(20)30456-3
156. Vale CL, Fisher D, Kneebone A. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020;396(10260):1422-1431. doi:10.1016/S0140-6736(20)31952-8
157. Tilki D, D'Amico A V. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy. *The Lancet*. 2020;396(10260):1374-1375. doi:10.1016/S0140-6736(20)31957-7
158. Cooperberg M, Hilton J, Carroll P. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer*. 2011;117(22):5039-5046.
159. Edward Schaeffer, Sandy Srinivas ESA. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer.; 2021.
160. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO guideline. *J Urol*. 2013;190(2):441-449. doi:10.1016/j.juro.2013.05.032
161. Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, D'Amico A V., Selvarajah S. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment 2018-2019. *J Urol*. 2019;202(3):533-538. doi:10.1097/JU.0000000000000295
162. N. Mottet, P. Cornford, R.C.N. van den Bergh et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020.; 2020.
163. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW. Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2035-2041. doi:10.1200/JCO.2006.08.9607
164. Wiegel T, Lohm G, Bottke D. Achieving an Undetectable PSA After Radiotherapy for Biochemical Progression After Radical Prostatectomy Is an Independent Predictor of Biochemical Outcome—Results of a Retrospective Study. *Int J Radiat Oncol*. 2009;73(4):1009-1016. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1922

165. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):747-756. doi:10.1016/S1470-2045(16)00111-X
166. Fleischmann A, Schobinger S, Schumacher M. Survival in surgically treated, nodal positive prostate cancer patients is predicted by histopathological characteristics of the primary tumor and its lymph node metastases. *Prostate.* 2009;69(4):352-362. doi:10.1002/pros.20889
167. A B, Jr K, Lf DP. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol.* 2008;55(2):261-270. doi:10.1016/j.eururo.2008.09.043
168. Cheng L, Zincke H, Blute ML. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer.* 2001;91(1):66-73. doi:10.1002/1097-0142(20010101)91:1<66::aid-cnrcr9>3.0.co;2-p
169. Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C. Selecting the Optimal Candidate for Adjuvant Radiotherapy After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Long-term Survival Analysis. *Eur Urol.* 2013;63(6):998-1008. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.036
170. Abdollah F, Dalela D, Sood A, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol.* 2018;74(3):253-256. doi:10.1016/j.eururo.2018.04.017
171. Tilki D, Preisser F, Tennstedt P. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int.* 2017;119(5):717-723. doi:10.1111/bju.13679
172. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol.* 2009;55(5):1003-1011. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.046
173. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol.* 2011;59(5):832-840. doi:10.1016/j.eururo.2011.02.024
174. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology.* 1999;53(2):367-371. doi:10.1016/s0090-4295(98)00518-4
175. Messing EM, Manola J, Sarosdy M. Immediate Hormonal Therapy Compared with Observation after Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Men with Node-Positive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1781-1788. doi:10.1056/NEJM199912093412401
176. Gupta M, Patel HD, Schwen ZR. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int.* 2019;123(2):252-260. doi:10.1111/bju.14241
177. Marra G, Valerio M, Heidegger I. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(5):565-581. doi:10.1016/j.euo.2020.08.005
178. Gillessen S, Attard G, Beer TM. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508-547. doi:10.1016/j.eururo.2020.01.012
179. Meijer HJM, Debats OA, Kunze-Busch M. Magnetic resonance lymphography-guided selective high-dose lymph node irradiation in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):175-183. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.023

180. Meijer HJM, Debats OA, van Lin ENJT. A retrospective analysis of the prognosis of prostate cancer patients with lymph node involvement on MR lymphography: who might be cured. *Radiat Oncol.* 2013;8:190. doi:10.1186/1748-717X-8-190
181. Zagars GK, Pollack A, Eschenbach AC von. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology.* 2001;58(2):233-239. doi:10.1016/S0090-4295(01)01168-2
182. Swanson GP, Riggs MW, Herman M. Long-term outcome for lymph node-positive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):198-202. doi:10.1038/sj.pcan.4500983
183. Guerrero Urbano T, Khoo V, Staffurth J. Intensity-modulated radiotherapy allows escalation of the radiation dose to the pelvic lymph nodes in patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results of a phase I dose escalation study. *Clin Oncol.* 2010;22(3):236-244. doi:10.1016/j.clon.2010.01.005
184. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;63(6):1040-1048. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.039
185. Fonteyne V, Lumen N, Ost P. Hypofractionated intensity-modulated arc therapy for lymph node metastasized prostate cancer: Early late toxicity and 3-year clinical outcome. *Radiother Oncol.* 2013;109(2):229-234. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.006
186. Whittington R, Bruce Malkowicz S, Barnes MM. Combined hormonal and radiation therapy for lymph node-positive prostate cancer. *Urology.* 1995;46(2):213-219. doi:10.1016/S0090-4295(99)80196-4
187. Sands ME, Pollack A, Zagars GK. Influence of radiotherapy on node-positive prostate cancer treated with androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(1):13-19. doi:10.1016/0360-3016(94)00324-E
188. Lawton CA, Winter K, Grignon D. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):800-807. doi:10.1200/JCO.2005.08.141
189. James ND, Spears MR, Clarke NW. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):348. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4350
190. Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(3):294-301. doi:10.1016/j.euo.2019.02.001
191. Thiruthaneeswaran N, Hayden AJ, Choudhury A. The Horse is at the Stable Door: Management of N1M0 Prostate Cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2020;32(3):199-208. doi:10.1016/j.clon.2019.12.001
192. James ND, de Bono JS, Spears MR. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-351. doi:10.1056/NEJMoa1702900
193. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol.* 2009;55(1):14-22. doi:10.1016/j.eururo.2008.09.008
194. Illic D, O'Connor D, Green S. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011;107(6):882-891. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.10032.x

195. Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, D'Amico AV, Selvarajah S. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment 2018-2019. *J Urol*. 2019;202(3):533-538. doi:10.1097/JU.0000000000000295
196. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;396(10260):1413-1421. doi:10.1016/S0140-6736(20)31553-1
197. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1341-1352. doi:10.1016/S1470-2045(20)30454-X
198. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1331-1340. doi:10.1016/S1470-2045(20)30456-3
199. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *The Lancet*. 2020;396(10260):1422-1431. doi:10.1016/S0140-6736(20)31952-8
200. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-262. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042
201. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(2):263-282. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.046
202. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol*. 2009;182(6):2708-2714. doi:10.1016/j.juro.2009.08.027
203. Tilki D, Preisser F, Graefen M. 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(6):896-900. doi:10.1016/j.eururo.2019.03.016
204. Ghadjjar P, Hayoz S, Bernhard J. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4158-4166. doi:10.1200/JCO.2015.63.3529
205. Ghadjjar P, Hayoz S, Bernhard J. Impact of dose intensified salvage radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy: Results of the randomized trial SAKK 09/10. *Radiother Oncol*. 2018;126(2):257-262. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.025
206. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol*. 2011;60(6):1142-1148. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.006
207. Ost P, Lumen N, Goessaert AS, et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol*. 2011;60(4):842-849. doi:10.1016/j.eururo.2011.04.021
208. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(5):417-428. doi:10.1056/NEJMoa1607529
209. Sood A, Keeley J, Palma-Zamora I. Ten-year disease progression and mortality rates in men who experience biochemical recurrence versus persistence after radical prostatectomy and undergo

salvage radiation therapy: A post-hoc analysis of RTOG 9601 trial data. *Urol Oncol*. 2020;38(6):599.e1-599.e8. doi:10.1016/j.urolonc.2020.02.024

210. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1740-1749. doi:10.1016/S1470-2045(19)30486-3
211. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):378-384. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.015
212. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*. 2014;55(2):223-232. doi:10.2967/jnumed.113.123018
213. De Visschere P, J, Standaert C, Fütterer JJ. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(1):47-76. doi:10.1016/j.euo.2018.09.010
214. Bernard JR, Buskirk SJ, Heckman MG, et al. Salvage Radiotherapy for Rising Prostate-Specific Antigen Levels After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Dose-Response Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):735-740. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.049
215. Trock BJ, Han M, Fredland S, et al. Prostate Cancer-Specific Survival Following Salvage Radiotherapy vs Observation in Men With Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA*. 2008;299(23):2760. doi:10.1001/jama.299.23.2760
216. Cotter SE, Chen MH, Moul JW. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer*. 2011;117(17):3925-3932. doi:10.1002/cncr.25993
217. Kim MB, Chen MH, Castro M de. Defining the optimal approach to the patient with postradiation prostate-specific antigen recurrence using outcome data from a prospective randomized trial. *Cancer*. 2013;119(18):3280-3286. doi:https://doi.org/10.1002/cncr.28202
218. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(4):839-850. doi:10.1016/s0360-3016(99)00499-x
219. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM. Prostate cancer radiotherapy dose response: an update of the fox chase experience. *J Urol*. 2004;171(3):1132-1136. doi:10.1097/01.ju.0000111844.95024.74
220. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM. Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer: A Multi-institutional Pooled Analysis. *JAMA*. 1999;281(17). doi:10.1001/jama.281.17.1598
221. Bianco FJ, Scardino PT, Stephenson AJ. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):448-453. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.049
222. Chin JL, Pautler SE, Mouraviev V. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 1):1937-1941; discussion 1941-1942. doi:10.1097/00005392-200106000-00022
223. Izawa JI, Madsen LT, Scott SM, et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(11):2664-2671. doi:10.1200/JCO.2002.06.086
224. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology*. 1999;53(1):2-10. doi:10.1016/s0090-4295(98)00492-0
225. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol*. 2005;173(4):1156-1160. doi:10.1097/01.ju.0000155534.54711.60

226. Lee WR, Hanks GE, Hanlon A. Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):230-238. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.230
227. Coen JJ, Zietman AL, Thakral H. Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases. *J Clin Oncol.* 2002;20(15):3199-3205. doi:10.1200/JCO.2002.01.086
228. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol.* 2008;179(4):1368-1373; discussion 1373. doi:10.1016/j.juro.2007.11.063
229. Cary KC, Paciorek A, Fuldeore MJ. Temporal trends and predictors of salvage cancer treatment after failure following radical prostatectomy or radiation therapy: An analysis from the CaPSURE registry. *Cancer.* 2014;120(4):507-512. doi:https://doi.org/10.1002/cncr.28446
230. Dudderidge T, Payne H, Emberton M. An algorithm for managing the failure of external beam radiotherapy in prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100(3):518-527. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06999.x
231. Fuccio C, Rubello D, Castellucci P. Choline PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):e50-56. doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.023
232. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced 18F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(4):589-596. doi:10.1007/s00259-011-2030-7
233. Graute V, Jansen N, Ubleis C. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(2):271-282. doi:10.1007/s00259-011-1970-2
234. Navarro-Pelayo Láinez MM, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M. Papel de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con análogos radiomarcados de colina en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2014;38(9):613-621. doi:10.1016/j.acuro.2013.12.008
235. Perera M, Papa N, Roberts M. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77(4):403-417. doi:10.1016/j.eururo.2019.01.049
236. Jansen BHE, van Leeuwen PJ, Wondergem M. Detection of Recurrent Prostate Cancer Using Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Patients not Meeting the Phoenix Criteria for Biochemical Recurrence After Curative Radiotherapy. *Eur Urol Oncol.* Published online February 19, 2020. doi:10.1016/j.euo.2020.01.002
237. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59(4):572-583. doi:10.1016/j.eururo.2011.01.025
238. Gencat, Departament de Salut. Projecte Essencial: Tractament hormonal continu en pacients amb càncer de pròstata. Published 2014. Accessed June 1, 2021. http://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/tractament_hormonal_cancer_prostata
239. Gronau E, Goppelt M, Harzmann R. Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Onkologie.* 2005;28(6-7):361-366. doi:10.1159/000085661
240. Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L. Robotic Image-Guided Stereotactic Radiotherapy, for Isolated Recurrent Primary, Lymph Node or Metastatic Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):889-897. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.031

241. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(1):27-32. doi:10.1016/j.clgc.2012.08.003
242. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol*. 2014;9:135. doi:10.1186/1748-717X-9-135
243. Abdollah F, Briganti A, Montorsi F. Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2015;67(5):839-849. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.019
244. Smith WH, Cesaretti J, Chin CP, Terk M, Stock RG. Salvage low dose rate brachytherapy for prostate cancer recurrence following definitive external beam radiation therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2021;155:42-47. doi:10.1016/j.radonc.2020.10.021
245. Nguyen PL, Chen MH, D'Amico AV. Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. *Cancer*. 2007;110(7):1485-1492. doi:10.1002/cncr.22934
246. Wong WW, Buskirk SJ, Schild SE. Combined prostate brachytherapy and short-term androgen deprivation therapy as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam irradiation. *J Urol*. 2006;176(5):2020-2024. doi:10.1016/j.juro.2006.07.008
247. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. 2014;13(2):111-116. doi:10.1016/j.brachy.2013.11.005
248. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):324-329. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.01.027
249. Parekh A, Graham PL, Nguyen PL. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23(3):222-234. doi:10.1016/j.semradi.2013.01.006
250. Vavassori A, Jereczek-Fossa BA, Beltramo G. Image-guided robotic radiosurgery as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam irradiation: retrospective feasibility study on six cases. *Tumori*. 2010;96(1):71-75.
251. Ricchetti F, Barra S, Agostinelli S. Feasibility of helical tomotherapy for radical dose retreatment in pelvic area: a report of 4 cases. *Tumori*. 2011;97(4):492-497. doi:10.1700/950.10403
252. Wang H, Veas H, Miralbell R. 18F-fluorocholine PET-guided target volume delineation techniques for partial prostate re-irradiation in local recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009;93(2):220-225. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.037
253. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*. Published online December 10, 2020. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.010
254. Corkum MT, Mendez LC, Chin J. A Novel Salvage Option for Local Failure in Prostate Cancer, Reirradiation Using External Beam or Stereotactic Radiation Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5(5):965-977. doi:10.1016/j.adro.2020.04.022
255. Heidenreich A, Richter S, Thüer D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol*. 2010;57(3):437-443. doi:10.1016/j.eururo.2009.02.041

256. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol.* 2011;60(2):205-210. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.011
257. Paparel P, Cronin AM, Savage C. Oncologic outcome and patterns of recurrence after salvage radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2009;55(2):404-410. doi:10.1016/j.eururo.2008.07.007
258. Seabra D, Faria E, Dauster B. Critical analysis of salvage radical prostatectomy in the management of radioresistant prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2009;35(1):43-48. doi:10.1590/s1677-55382009000100007
259. Friedlander DF, Gu X, Prasad SM. Population-based comparative effectiveness of salvage radical prostatectomy vs cryotherapy. *Urology.* 2014;83(3):653-657. doi:10.1016/j.urology.2013.11.019
260. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol.* 2008;180(2):559-563; discussion 563-564. doi:10.1016/j.juro.2008.04.005
261. Wenske S, Quarrier S, Katz AE. Salvage cryosurgery of the prostate for failure after primary radiotherapy or cryosurgery: long-term clinical, functional, and oncologic outcomes in a large cohort at a tertiary referral centre. *Eur Urol.* 2013;64(1):1-7. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.008
262. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radio recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55(3):640-647. doi:10.1016/j.eururo.2008.04.091
263. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol.* 1997;157(3):921-925.
264. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G. Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level after Radiotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(10):895-903. doi:10.1056/NEJMoa1201546
265. Burri RJ, Stone NN, Unger P, et al. Long-Term Outcome and Toxicity of Salvage Brachytherapy for Local Failure After Initial Radiotherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(5):1338-1344. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.061
266. Broderick J. Incidence of Metastatic Prostate Cancer On the Rise. *ONCOLOGY.* Published online November 12, 2020:460-460. doi:10.46883/ONC.2020.3411.0460
267. 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. *The Lancet.* 2018;392(10162):2353-2366. doi:10.1016/S0140-6736(18)32486-3
268. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-746. doi:10.1056/NEJMoa1503747
269. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study. *J Urol.* 2015;193(3):832-838. doi:10.1016/j.juro.2014.09.089
270. Connor MJ, Shah TT, Horan G, Bevan CL, Winkler M, Ahmed HU. Cytoreductive treatment strategies for de novo metastatic prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(3):168-182. doi:10.1038/s41571-019-0284-3
271. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2835-2842. doi:10.1200/JCO.2016.67.4788
272. 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(6):1058-1066. doi:10.1016/j.eururo.2013.11.012

273. Boevé LMS, Hulshof MCCM, 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. *Eur Urol.* 2019;75(3):410-418. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.008
274. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;76(1):115-124. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.003
275. Ali A, Hoyle A, Haran ÁM, et al. Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* Published online February 18, 2021. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7857
276. Ali A, Hoyle AP, Parker CC, et al. The Automated Bone Scan Index as a Predictor of Response to Prostate Radiotherapy in Men with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: An Exploratory Analysis of STAMPEDE's "M1|RT Comparison." *Eur Urol Oncol.* 2020;3(4):412-419. doi:10.1016/j.euo.2020.05.003
277. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
278. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015;67(5):825-836. doi:10.1016/j.eururo.2014.07.010
279. Perlmutter MA, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol.* 2007;9 Suppl 1:S3-8.
280. Ong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer.* 1982;50(5):893-899. doi:10.1002/1097-0142(19820901)50:5<893::aid-cnrcr2820500515>3.0.co;2-y
281. Chow E, Harris K, Fan G. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1423-1436. doi:10.1200/JCO.2006.09.5281
282. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9486):643-648. doi:10.1016/S0140-6736(05)66954-1
283. Sood R, Singh RK, Goel H. Can androgen-deprivation therapy obviate the need of channel transurethral resection of the prostate in advanced prostate cancer with urinary retention? A prospective study. *Arab J Urol.* 2017;15(4):339-346. doi:10.1016/j.aju.2017.08.005
284. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8
285. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol.* 2017;14(1):15-25. doi:10.1038/nrurol.2016.175
286. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery.* 1986;100(2):278-284.
287. Pitroda SP, Khodarev NN, Huang L. Integrated molecular subtyping defines a curable oligometastatic state in colorectal liver metastasis. *Nat Commun.* 2018;9(1):1793. doi:10.1038/s41467-018-04278-6
288. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e17-24. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.075

289. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058. doi:10.1016/S0140-6736(18)32487-5
290. Siva S, Bressel M, Murphy DG. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol*. 2018;74(4):455-462. doi:10.1016/j.eururo.2018.06.004
291. Bowden P, See AW, Frydenberg M. Fractionated stereotactic body radiotherapy for up to five prostate cancer oligometastases: Interim outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Cancer*. 2020;146(1):161-168. doi:10.1002/ijc.32509
292. Ost P, Reynders D, Decaestecker K. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):446-453. doi:10.1200/JCO.2017.75.4853
293. Phillips R, Shi WY, Deek M. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147
294. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin*. 1972;22(4):232-240. doi:10.3322/canjclin.22.4.232
295. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):566-577. doi:10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009
296. Ranasinghe WKB, Reichard CA, Chapin BF. Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Not Yet Ready for Prime Time as the Standard of Care. *Eur Urol*. 2019;76(5):543-545. doi:10.1016/j.eururo.2019.06.014
297. Metcalfe MJ, Smaldone MC, Lin DW, Aparicio AM, Chapin BF. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: A review. *Urol Oncol*. 2017;35(4):125-134. doi:10.1016/j.urolonc.2017.01.001
298. Palma DA, Olson R, Harrow S. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):816. doi:10.1186/s12885-019-5977-6
299. Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol*. 2012;2:215. doi:10.3389/fonc.2012.00215
300. Muacevic A, Kufeld M, Rist C. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013;31(4):455-460. doi:10.1016/j.urolonc.2011.02.023
301. Deek MP, Yu C, Phillips R. Radiation Therapy in the Definitive Management of Oligometastatic Prostate Cancer: The Johns Hopkins Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(5):948-956. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.08.008
302. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naïve Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*. 2016;69(1):9-12. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.004
303. Palma DA, Olson R, Harrow S. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058. doi:10.1016/S0140-6736(18)32487-5

304. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1274-1305. doi:10.1200/JCO.20.03256
305. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080-1087. doi:10.1200/JCO.2017.75.3657
306. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1992-2003. doi:10.1093/annonc/mdz396
307. Fizazi K, Tran N, Fein L. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-360. doi:10.1056/NEJMoa1704174
308. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-2986. doi:10.1200/JCO.19.00799
309. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-131. doi:10.1056/NEJMoa1903835
310. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24. doi:10.1056/NEJMoa1903307
311. Gravis G, Fizazi K, Joly F. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149-158. doi:10.1016/S1470-2045(12)70560-0
312. James ND, Sydes MR, Clarke NW. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-1177. doi:10.1016/S0140-6736(15)01037-5
313. Sydes MR, Spears MR, Mason MD. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1235-1248. doi:10.1093/annonc/mdy072
314. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73(6):834-844. doi:10.1016/j.eururo.2017.10.002
315. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;84:88-101. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.003
316. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PÉACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10336):1695-1707. doi:10.1016/S0140-6736(22)00367-1
317. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-1142. doi:10.1056/NEJMoa2119115
318. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-2986. doi:10.1200/JCO.19.00799

319. Smith MR, Kabbavar F, Saad F. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2918-2925. doi:10.1200/JCO.2005.01.529
320. Hussain M, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465-2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536
321. Smith MR, Saad F, Chowdhury S. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-1418. doi:10.1056/NEJMoa1715546
322. Fizazi K, Shore N, Tammela TL. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246. doi:10.1056/NEJMoa1815671
323. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197-2206. doi:10.1056/NEJMoa2003892
324. Smith MR, Saad F, Chowdhury S. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;79(1):150-158. doi:10.1016/j.eururo.2020.08.011
325. Fizazi K, Shore N, Tammela TL. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049. doi:10.1056/NEJMoa2001342
326. Roviello G, Gatta Michelet MR, D'Angelo A. Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(7):1033-1039. doi:10.1007/s12094-019-02228-2
327. Hird AE, Magee DE, Bhindi B. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;18(5):343-350. doi:10.1016/j.clgc.2020.02.005
328. Fendler WP, Calais J, Eiber M. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):856-863. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0096
329. Scher HI, Halabi S, Tannock I. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1148-1159. doi:10.1200/JCO.2007.12.4487
330. Omlin A, Pezaro CJ, Zaidi S. Antitumour activity of abiraterone and diethylstilboestrol when administered sequentially to men with castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1079-1084. doi:10.1038/bjc.2013.446
331. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol.* 2012;23(11):2943-2947. doi:10.1093/annonc/mds119
332. Lortot Y, Bianchini D, Ileana E. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol.* 2013;24(7):1807-1812. doi:10.1093/annonc/mdt136
333. Noonan KL, North S, Bitting RL. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1802-1807. doi:10.1093/annonc/mdt138
334. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol.* 2014;65(1):30-36. doi:10.1016/j.eururo.2013.06.042

335. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):78-84. doi:10.1016/j.ejca.2013.08.020
336. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1036-1042. doi:10.1056/NEJM199810083391504
337. Hussain M, Wolf M, Marshall E. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *JCO*. 1994;12(9):1868-1875. doi:10.1200/JCO.1994.12.9.1868
338. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MHA. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer*. 2008;112(11):2393-2400. doi:10.1002/cncr.23473
339. Suzuki H, Okihara K, Miyake H. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol*. 2008;180(3):921-927. doi:10.1016/j.juro.2008.05.045
340. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1209096
341. Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *JCO*. 2013;31(6_suppl):5-5. doi:10.1200/jco.2013.31.6_suppl.5
342. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve 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(2):152-160. doi:10.1016/S1470-2045(14)71205-7
343. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095
344. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN. Enzalutamide (ENZA) in men with chemotherapy-Naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Final analysis of the phase 3 PREVAIL study. *J Clin Oncol*. 2015;33(15_suppl):5036-5036. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5036
345. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017;71(2):151-154. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.032
346. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-422. doi:10.1056/NEJMoa1001294
347. EMA. Sipuleucel-T (Provenge). Published April 17, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provenge>
350. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-1520. doi:10.1056/NEJMoa041318
351. Tannock IF, de Wit R, Berry WR. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-1512. doi:10.1056/NEJMoa040720

352. Berthold DR, Pond GR, Soban F. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):242-245. doi:10.1200/JCO.2007.12.4008
353. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):117-124. doi:10.1016/S1470-2045(12)70537-5
354. Scher HI, Jia X, Chi K, et al. Randomized, Open-Label Phase III Trial of Docetaxel Plus High-Dose Calcitriol Versus Docetaxel Plus Prednisone for Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2191-2198. doi:10.1200/JCO.2010.32.8815
355. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial Comparing Docetaxel and Prednisone With or Without Bevacizumab in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1534-1540. doi:10.1200/JCO.2011.39.4767
356. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. Afibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):760-768. doi:10.1016/S1470-2045(13)70184-0
357. Fizazi K, Higano CS, Nelson JB, et al. Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Docetaxel in Combination With Zibotentan in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1740-1747. doi:10.1200/JCO.2012.46.4149
358. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3189-3197. doi:10.1200/JCO.2016.72.1068
359. FDA. Jevtana (Cabazitaxel). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf
360. EMA. EPAR. Jevtana (Cabazitaxel). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jevtana>
361. Lavaud P, Gravis G, Foulon S. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2018;73(5):696-703. doi:10.1016/j.eururo.2017.09.022
362. Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer.* 2010;46(3):517-525. doi:10.1016/j.ejca.2009.11.007
363. Evans CP, Higano CS, Keane T. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016;70(4):675-683. doi:10.1016/j.eururo.2016.03.017
364. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618
365. Scher HI, Fizazi K, Saad F. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506
366. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X

367. Lorient Y, Massard C, Albiges L. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *JCO*. 2012;30(5_suppl):213-213. doi:10.1200/jco.2012.30.5_suppl.213
368. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3198-3206. doi:10.1200/JCO.2016.72.1076
369. Annala M, Fu S, Bacon J. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *Ann Oncol*. 2021;32(7):896-905. doi:10.1016/j.annonc.2021.03.205
370. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2506-2518. doi:10.1056/NEJMoa1911206
371. Fizazi K, Kramer G, Eymard JC. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1513-1525. doi:10.1016/S1470-2045(20)30449-6
372. Lien K, Georgsdottir S, Sivanathan L. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3387-3395. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.038
373. Batty N, Yarlagadda N, Pili R. Major response to cyclophosphamide and prednisone in recurrent castration-resistant prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(8):911-915. doi:10.6004/jnccn.2013.0112
374. Cardillo I, Spugnini EP, Galluzzo P. Functional and pharmacodynamic evaluation of metronomic cyclophosphamide and docetaxel regimen in castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2013;9(9):1375-1388. doi:10.2217/fon.13.99
375. Dickinson PD, Peel DNY, Sundar S. Metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and dexamethasone in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Cancer*. 2012;106(8):1464-1465; author reply 1466. doi:10.1038/bjc.2012.78
376. Ladoire S, Eymard JC, Zanetta S. Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure. *Anticancer Res*. 2010;30(10):4317-4323.
377. Fontana A, Bocci G, Galli L. Metronomic cyclophosphamide in elderly patients with advanced, castration-resistant prostate cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(5):986-988. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02833.x
378. Chi KN, Scher HI, Molina A. Exploratory analysis of survival benefit and prior docetaxel (D) treatment in COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2012;30(5_suppl):15-15. doi:10.1200/jco.2012.30.5_suppl.15
379. Ryan CJ, Molina A, Li J. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2791-2798. doi:10.1200/JCO.2012.45.4595
380. Mulders PFA, Molina A, Marberger M. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol*. 2014;65(5):875-883. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.005
381. Azria D, Massard C, Tosi D. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): Predictive parameters of response. *JCO*. 2012;30(5_suppl):149-149. doi:10.1200/jco.2012.30.5_suppl.149

382. Ochoa de Olza M, Font A, Sala N. Abiraterone after docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (p) in an off-protocol routine clinical setting. *JCO*. 2014;32(15_suppl):e16087-e16087. doi:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e16087
383. Logothetis CJ, Basch E, Molina A. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1210-1217. doi:10.1016/S1470-2045(12)70473-4
384. Harland S, Staffurth J, Molina A. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2013;49(17):3648-3657. doi:10.1016/j.ejca.2013.07.144
385. Sternberg CN, Molina A, North S. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy†. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1017-1025. doi:10.1093/annonc/mds585
386. Goodman OB, Flaig TW, Molina A. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(1):34-39. doi:10.1038/pcan.2013.41
387. Scher HI, Fizazi K, Saad F. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor. *J Clin Oncol*. 2013;31(6_suppl):6-6. doi:10.1200/jco.2013.31.6_suppl.6
388. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol*. 2014;25(2):429-434. doi:10.1093/annonc/mdt571
389. Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: Results from the AFFIRM study. | *Journal of Clinical Oncology*. Accessed June 3, 2021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.17
390. Fizazi K, Scher HI, Molina A. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983-992. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0
391. Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107
392. Ismail A HR, Landry F, Aprikian AG. Androgen ablation promotes neuroendocrine cell differentiation in dog and human prostate. *The Prostate*. 2002;51(2):117-125. doi:10.1002/pros.10066
393. Ito T, Chiba T, Ozawa R. A comprehensive two-hybrid analysis to explore the yeast protein interactome. *Proc Natl Acad Sci U A*. 2001;98(8):4569-4574. doi:10.1073/pnas.061034498
394. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ. Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2492-2503. doi:10.1200/JCO.2017.77.6880
395. Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3072-3080. doi:10.1200/JCO.2002.12.065
396. Lortot Y, Massard C, Gross-Goupil M. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol*. 2009;20(4):703-708. doi:10.1093/annonc/mdn694

397. Hager S, Ackermann CJ, Joerger M. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer-a systematic literature review. *Ann Oncol.* 2016;27(6):975-984. doi:10.1093/annonc/mdw156
398. Fléchon A, Pouessel D, Ferlay C, et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011;22(11):2476-2481. doi:10.1093/annonc/mdr004
399. Spetsieris N, Boukovala M, Patsakis G. Neuroendocrine and Aggressive-Variant Prostate Cancer. *Cancers Basel.* 2020;12(12):3792. doi:10.3390/cancers12123792
400. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(13):3621-3630. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3791
401. Aparicio A, Shen L, Ning Tapia E. Combined Tumor Suppressor Defects Characterize Clinically Defined Aggressive Variant Prostate Cancers. *Clin Cancer Res.* 2016;22(6):1520-1530. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1259
402. Bouman-Wammes EW, van den Berg HP, de Munck L. A randomised phase II trial of docetaxel versus docetaxel plus carboplatin in patients with castration-resistant prostate cancer who have progressed after response to prior docetaxel chemotherapy: The RECARDO trial. *Eur J Cancer.* 2018;90:1-9. doi:10.1016/j.ejca.2017.11.021
403. Corn PG, Heath EI, Zurita A. 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(10):1432-1443. doi:10.1016/S1470-2045(19)30408-5
404. Oh WK, Halabi S, Kelly WK. A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B 99813. *Cancer.* 2003;98(12):2592-2598. doi:10.1002/cncr.11829
405. Smith DC, Chay CH, Dunn RL. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide, and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer.* 2003;98(2):269-276. doi:10.1002/cncr.11494
406. Segawa T, Kamoto T, Kinoshita H. Monthly paclitaxel and carboplatin with oral estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2005;10(5):333-337. doi:10.1007/s10147-005-0513-x
407. Berry W, Friedland D, Fleagle J. A phase II study of weekly paclitaxel/estramustine/carboplatin in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2006;5(2):131-137. doi:10.3816/CGC.2006.n.029
408. Cabrespine A, Guy L, Khenifar E. Randomized Phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 2006;67(2):354-359. doi:10.1016/j.urology.2005.08.046
409. Culine S, El Demery M, Lamy PJ. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol.* 2007;178(3 Pt 1):844-848; discussion 848. doi:10.1016/j.juro.2007.05.044
410. Kikuno N, Urakami S, Nakamura S. Phase-II study of docetaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol.* 2007;51(5):1252-1258. doi:10.1016/j.eururo.2006.12.030
411. Ross RW, Beer TM, Jacobus S. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer.* 2008;112(3):521-526. doi:10.1002/cncr.23195

412. Reuter CWM, Morgan MA, Ivanyi P, Fenner M, Ganser A, Grünwald V. Carboplatin plus weekly docetaxel as salvage chemotherapy in docetaxel-resistant and castration-resistant prostate cancer. *World J Urol.* 2010;28(3):391-398. doi:10.1007/s00345-010-0527-5
413. Narita S, Tsuchiya N, Yuasa T. Outcome, clinical prognostic factors and genetic predictors of adverse reactions of intermittent combination chemotherapy with docetaxel, estramustine phosphate and carboplatin for castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012;17(3):204-211. doi:10.1007/s10147-011-0275-6
414. Fléchon A, Pouessel D, Ferlay C, et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011;22(11):2476-2481. doi:10.1093/annonc/mdr004
415. Kentepozidis N, Soultati A, Giassas S. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in patients with castration-resistant prostate cancer: a Hellenic oncology research group multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(1):161-168. doi:10.1007/s00280-012-1896-9
416. Reuter C, Morgan MA, Ivanyi P. Prognostic value of free testosterone (FT) levels during chemotherapy with carboplatin plus weekly docetaxel in metastatic castration- and docetaxel-resistant prostate cancer (mDRPC). *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):5039-5039. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5039
417. Abida W, Armenia J, Gopalan A. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017. doi:10.1200/PO.17.00029
418. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015;161(5):1215-1228. doi:10.1016/j.cell.2015.05.001
419. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(5):443-453. doi:10.1056/NEJMoa1603144
420. de Bono J, Mateo J, Fizazi K. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1911440
421. Mateo J, Carreira S, Sandhu S. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697-1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859
422. Le DT, Durham JN, Smith KN. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413. doi:10.1126/science.aan6733
423. Abida W, Cheng ML, Armenia J. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):471-478. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5801
424. de Bono JS, De Giorgi U, Rodrigues DN, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res.* 2019;25(3):928-936. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0981
425. Mosele F, Remon J, Mateo J. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-1505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014
426. Abida W, Patnaik A, Campbell D. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763-3772. doi:10.1200/JCO.20.01035
427. EMA. EPAR. Lynparza (Olaparib). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>

428. Ministerio de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
429. FDA. FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. Published May 15, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-rucaparib-brca-mutated-metastatic-castration-resistant-prostate>
430. Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):e146-e156. doi:10.1016/S1470-2045(19)30821-6
431. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58(1):85-90. doi:10.2967/jnumed.116.183194
432. Kelly JM, Amor-Coarasa A, Ponnala S, et al. A Single Dose of 225Ac-RPS-074 Induces a Complete Tumor Response in an LNCaP Xenograft Model. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2019;60(5):649-655. doi:10.2967/jnumed.118.219592
433. Sathekge M, Knoesen O, Meckel M. 213Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1099-1100. doi:10.1007/s00259-017-3657-9
434. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017;58(10):1624-1631. doi:10.2967/jnumed.117.191395
435. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M. 177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(1):81-91. doi:10.1007/s00259-016-3481-7
436. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A. Response and Tolerability of a Single Dose of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med.* 2016;57(9):1334-1338. doi:10.2967/jnumed.116.173757
437. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A. PSMA targeted radioligand therapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(1):12-19. doi:10.1007/s00259-017-3848-4
438. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC. Predictors of Response to Radioligand Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-PSMA-617. *J Nucl Med.* 2017;58(2):312-319. doi:10.2967/jnumed.116.178228
439. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1448-1454. doi:10.1007/s00259-017-3716-2
440. Ahmadzadehfar H, Schlöglaut S, Fimmers R. Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Oncotarget.* 2017;8(61):103108-103116. doi:10.18632/oncotarget.21600
441. Bräuer A, Grubert LS, Roll W. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(10):1663-1670. doi:10.1007/s00259-017-3751-z
442. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(2):275-285. doi:10.2214/AJR.18.20845

443. Hofman M, Emmett L, Sandhu S. [177 Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3
444. Sartor O, de Bono J, Chi KN. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322
445. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):165-176. doi:10.1053/ctrv.2000.0210
446. McMurtry CT, McMurtry JM. Metastatic prostate cancer: complications and treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1136-1142. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51367.x
447. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458-1468. doi:10.1093/jnci/94.19.1458
448. Fizazi K, Carducci M, Smith M. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-822. doi:10.1016/S0140-6736(10)62344-6
449. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(1):48. doi:10.1001/jama.2016.19425
450. Fizazi K, Brown JE, Carducci M. Denosumab in Patients with Metastatic Prostate Cancer Previously Treated with Denosumab or Zoledronic Acid: 2-Year Open-Label Extension Phase Results from the Pivotal Phase 3 Study. *Ann Oncol*. 2012;23:ix309. doi:10.1016/S0923-7534(20)33497-9
451. Templeton AJ, Stalder L, Sauvin LA. Prevention of Symptomatic Skeletal Events with Denosumab Administered Every 4 Weeks Versus Every 12 Weeks—A Non-Inferiority Phase III Trial: Sakk 96/12 - Reduse. *Ann Oncol*. 2014;25:iv540. doi:10.1093/annonc/mdu356.71
452. Comissió Farmacoterapèutica ICO (CFTICO). Denosumab en càncer de pròstata. Published online 2014. http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/Farmacia/acords_cft/arxiu/Acords-comissio-20-10-2014.pdf
453. Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD013020. doi:10.1002/14651858.CD013020.pub2
454. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1397-1406. doi:10.1016/S1470-2045(14)70474-7
455. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):738-746. doi:10.1016/S1470-2045(14)70183-4
456. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1306-1316. doi:10.1016/S1470-2045(16)30173-5
457. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). MUH (FV) 09/2018. Xofigo (dicloruro de radio 223): nuevas recomendaciones sobre restricciones de uso. Published 2018. Accessed November 20, 2020.

https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_09-xofigo/

458. Gallicchio R, Mastrangelo PA, Nardelli A. Radium-223 for the treatment of bone metastases in castration-resistant prostate cancer: when and why. *Tumori*. 2019;105(5):367-377. doi:10.1177/0300891619851376
459. Ficha técnica de Xofigo (dicloruro de radium 223). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113873001/FT_113873001.pdf
460. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone 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(3):408-419. doi:10.1016/S1470-2045(18)30860-X
461. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Eng J Med*. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
462. Morris MJ, Loriot Y, Sweeney CJ. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer Care*. 2019;114:107-116. doi:10.1016/j.ejca.2019.04.007
463. Heidenreich A, Gillessen S, Heinrich D. Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program. *BMC Cancer*. 2019;19(1):12. doi:10.1186/s12885-018-5203-y
464. Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C, et al. Radium-223 Safety, Efficacy, and Concurrent Use with Abiraterone or Enzalutamide: First U.S. Experience from an Expanded Access Program. *Oncologist*. 2018;23(2):193-202. doi:10.1634/theoncologist.2017-0413
465. Sartor O, Heinrich D, Mariados N, et al. Re-treatment with radium-223: 2-year follow-up from an international, open-label, phase 1/2 study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate*. 2019;79(14):1683-1691. doi:10.1002/pros.23893
466. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016;315(1):68-76. doi:10.1001/jama.2015.17703
467. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(9):1119-1134. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011
468. Silvestri V, Leslie G, Barnes DR. Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *JAMA Oncol*. 2020;6(8):1218. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2134
469. Castro E, Goh C, Olmos D. Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-1757. doi:10.1200/JCO.2012.43.1882
470. Gleicher S, Kauffman EC, Kotula L. Implications of High Rates of Metastatic Prostate Cancer in BRCA2 Mutation Carriers. *Prostate*. 2016;76(13):1135-1145. doi:10.1002/pros.23204
471. Kensler KH, Rebbeck TR. Cancer Progress and Priorities: Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2020;29(2):267-277. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0412
472. Szymaniak BM, Facchini LA, Giri VN. Practical Considerations and Challenges for Germline Genetic Testing in Patients With Prostate Cancer: Recommendations From the Germline Genetics Working Group of the PCCTC. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(12):811-819. doi:10.1200/OP.20.00431

473. Yennurajalingam S, Atkinson B, Masterson J. The Impact of an Outpatient Palliative Care Consultation on Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Palliat Med*. 2012;15(1):20-24. doi:10.1089/jpm.2011.0219
474. Organization WH. Strengthening of Palliative Care as a Component of Integrated Treatment throughout the Life Course. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(2):130-134. doi:10.3109/15360288.2014.911801
475. Tuca A, Gómez-Martínez M, Prat A. Predictive model of complexity in early palliative care: a cohort of advanced cancer patients (PALCOM study). *Support Care Cancer*. 2018;26(1):241-249. doi:10.1007/s00520-017-3840-3
476. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
477. Coleman R, Hadji P, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650-1663. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.019
478. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23). doi:10.3390/ijms20236047
479. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(5):505-510. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.02.024
480. Fallon M, Giusti R, Aielli F. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29:iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152
481. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pr*. 2008;8(4):287-313. doi:10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x
482. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. World Health Organization; 2019. Accessed November 2, 2020. <http://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/>
483. Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(4):307-313. doi:10.1007/s11916-012-0273-z
484. Mavrogenis AF, Angelini A, Vottis C. Modern palliative treatments for metastatic bone disease awareness of advantages, disadvantages, and guidance. *Clin J Pain*. 2016;32(4):337-350. doi:10.1097/AJP.0000000000000255
485. Konski A, James J, Hartsell W. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(4):423-428. doi:10.1097/COC.0b013e31818da9f7
486. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):798-804. doi:10.1093/jnci/dji139
487. Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. *J Palliat Med*. 2009;12(5):417-426. doi:10.1089/jpm.2009.9633
488. Droz JP, Albrand G, Gillessen S. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017;72(4):521-531. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.025

489. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224-237. doi:10.1634/theoncologist.5-3-224
490. Wildiers H, Heeren P, Puts M. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347
491. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288-300. doi:10.1093/annonc/mdu210
492. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One*. 2014;9(12):e115060. doi:10.1371/journal.pone.0115060
493. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691-1699. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49281.x
494. Borson S, Scanlan JM, Chen P. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(10):1451-1454. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x
495. Les Unitats Funcionals d'Atenció Oncològica, una estructura organitzativa per millorar el diagnòstic i el tractament del càncer. Institut Català d'Oncologia. Accessed June 14, 2021. <http://ico.gencat.cat/ca/detall/noticia/Nova-Noticia-08722>
496. Tay LH, Ong AKW, Lang DSP. Experiences of adult cancer patients receiving counseling from nurses: a qualitative systematic review. *JBIS Database Syst Rev Implement Rep*. 2018;16(10):1965-2012. doi:10.11124/JBISRIR-2017-003606
497. Oroviogicoechea C (Cristina). Atributos del rol avanzado en enfermería: práctica clínica directa. Facultad de Enfermería, Universidad de Navarra; 2010. Accessed June 14, 2021. <https://dadun.unav.edu/handle/10171/37324>