
ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento médico y radioterápico del cáncer de próstata

Actualización enero de 2023

Actualización: enero de 2023

Revisión interna: junio de 2021

Revisión externa: octubre de 2021

Revisión por parte de la Comisión Farmacoterapéutica: julio-septiembre de 2021

Publicación: diciembre de 2022

Ediciones anteriores:

1^a edición: diciembre de 2015

2^a edición: mayo de 2022

ISBN:

978-84-123506-9-2 ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de próstata

Creative Commons:



Previsión sobre la actualización de la Guía

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada 3 años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio relevante en la práctica clínica diaria.

Profesionales a los que va dirigida la Guía

Profesionales del ICO y del ICS, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, facultativos de paliativos, profesionales de enfermería, farmacéuticos, tanto de los centros de referencia como de la Red Comarcal.

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y radioterápico del cáncer de próstata

Justificación y objetivos

Actualmente, se están produciendo importantes cambios en el ámbito del tratamiento oncológico, con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por esta razón, debemos asegurar la utilización óptima de los recursos disponibles en base a la mejor evidencia posible. El gran reto actual consiste en la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia, juntamente con un esfuerzo continuo de evaluación de los resultados.

En este caso, es clave conseguir un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre los diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) constituyen un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia clínica, que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por tanto, el desarrollo, la implantación y la evaluación de los resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen una herramienta fundamental para el diálogo terapéutico con el paciente, que permite alcanzar una toma compartida de decisiones. En nuestro ámbito las denominamos ICO-ICSPraxis.

Los principales objetivos de esta ICO-ICSPraxis son los siguientes:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar los resultados de la ICO-ICSPraxis en el tratamiento del dolor oncológico.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los centros de esta red.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con dolor oncológico tratados según las recomendaciones de esta Guía.

Descripción de la entidad clínica objeto de la GPC

El cáncer de próstata es el segundo tumor más frecuente, después del cáncer de pulmón, y la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres a escala mundial. En la Unión Europea, la tasa de incidencia es de 63,4 casos por 100.000 hombres/año, mientras que la tasa de mortalidad es de 11,1 casos por 100.000 hombres/año. A lo largo de la vida, uno de cada seis varones desarrollará cáncer de próstata. La incidencia del cáncer de próstata se relaciona con factores hereditarios, con la raza y con la edad. En el caso de familiares de primer grado afectados por cáncer de próstata, el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta significativamente. Sin embargo, la incidencia de cáncer de próstata presenta amplias variables geográficas con una baja incidencia en la población oriental, mientras que en la población caucásica y especialmente en la afroamericana, es muy superior. En cuanto a la edad, el diagnóstico es muy poco frecuente en personas menores de 50 años, mientras que la mayoría de los casos se diagnostican entre los 60 y 80 años.¹

En Cataluña, según datos del año 2017, se diagnosticaron 5.070 nuevos casos anuales de cáncer de próstata y la tasa de incidencia de cáncer de próstata es de 21,3 casos por cada 100.000 hombres/año. Desde 1994, la incidencia de este tumor ha aumentado un 3,3%, mientras que la mortalidad disminuye un 3,1% anual.²

En España, la supervivencia neta estandarizada a cinco años en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata durante el período 2008-2013 fue del 90%, similar a la de los países europeos. El mantenimiento de una supervivencia elevada en el cáncer de próstata es el resultado de la inclusión de numerosos casos de pronóstico favorable, debido a la amplia utilización del test de diagnóstico del antígeno prostático específico (PSA).³ Muchos de estos tumores serán indolentes y no llegarán a manifestarse, por lo que es importante evitar el sobretratamiento de estos pacientes. A pesar de la mejora de las técnicas quirúrgicas y de los tratamientos con las diferentes modalidades de radioterapia (RT), es fundamental adecuar la estrategia terapéutica a cada paciente para evitar tratamientos innecesarios y los acontecimientos adversos (AA) que pueden comportar.

Este documento tiene como objetivo definir las estrategias de tratamiento en las diferentes fases de la enfermedad, desde los estadios iniciales hasta la enfermedad avanzada, así como establecer unas recomendaciones que sirvan como consenso para los distintos profesionales implicados en el tratamiento del cáncer de próstata en nuestra institución.

Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de cáncer de próstata.

Equipo de desarrollo de la Guía

Autores

Manuel Altabas González. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Ana María Álvarez Gracia. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

Maite Antonio Rebollo. Coordinadora de la Unidad de Oncohematología. ICO.

Anna Maria Boladeras Inglada. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Marta Bonet Beltrán. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida.

Juan Carlos Galcerán. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Mara Cruellas Lapeña. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Claudia Andrea Cruz Sequeiros. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-L'Hospitalet.

Ferran Ferrer González. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Albert Font Pous. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Marta Gilabert Sotoca. Farmacéutica especialista de área Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida.

Jennifer Esteban González. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO- L'Hospitalet.

Cristina Gutiérrez Miguélez. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Josep Jové Teixidó. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

Concepción Lázaro García. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. ICO.

Clara Lezcano Rubio. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Badalona.

Inmaculada López Álvarez. Enfermera. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

María López Brunso. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Girona.

Lucía Heras López. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet - CSI Moisés Broggi.

Xavier Maldonado Pijoan. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Eleonor Paola Murata Yonamine. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida.

Josep Maria Piulats Rodríguez. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Javier Jesús Robles Barba. Especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Bellvitge. IDI Metro Sur. Barcelona.

Álvaro Roselló Serrano. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Núria Sala González. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona.

Alejandro Teulé Vega. Oncólogo médico. Programa de Cáncer Hereditario. ICO-L'Hospitalet.

Carolina Valdivia Vadell. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Coordinación

Consuelo Jordán de Luna. Coordinadora proyecto ICO-ICSPRaxis. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO.

Cristina Ibáñez Collado. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO.

Albert Font Pous. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Anna María Boladeras Inglada. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Xavier Maldonado Pijoan. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Soporte editorial

Marta Fontanet Bassas.

Colaboradores

Grupo de Diagnóstico por la Imagen

Miembros: **Josep García Bennet**, radiólogo. Servicio de Radiología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDI Metro Sur. Barcelona. **Mabel Gil García**, radióloga. Servicio de Radiología. IDI Lérida. Hospital Arnau de Vilanova de Lérida. **Juan José Martín Marcuartu**, especialista en medicina nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Bellvitge. **Antoni Mestre Fusco**, especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Javier Robles**, especialista en medicina nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Bellvitge. IDI Metro Sur. Barcelona. **Sarai Roche Vallés**, radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. **Marc Simó Perdigó**, especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **Kai Vilanova Busquets**, radiólogo. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. IDI Girona.

Grupo de atención farmacéutica de la Red Catalana de Atención Oncológica.

Miembros:

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Sílvia Armengol, Núria Bosacoma. **Hospital de Figueras:** Virginia Gol, Ferran Bosacoma. **Corporación 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 Campdevánol:** 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 d'Igualada:** Sílvia Mendiola, Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa, Berta Gracia. **ICO DiR:** Sandra Fontanals, Mercedes Martinez 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. **Plan Director de Oncología:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Míriam Vidal, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Josep Llop, Monica Palacios. **ICO Corporativos:** Vicent Valentí, Ana Clopés, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Consuelo Jordán, Olalla Montero, Francesc Soler, Montse Rey.

Revisores externos

Miguel Ángel Climent Duran. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología.

Begoña Mellado González. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico de Barcelona.

Gema Sancho Pardo. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona

Responsables del área de evidencia científica

Ana Clopés Estela. Jefe de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Ricardo Mesía Nin. Jefe de Servicio de Oncología médica. Institut Català d'Oncologia.

Josep Tabernero. Jefe del Servicio de Oncología médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Responsable de Dirección

Ramón Salazar Soler. Dirección General. Institut Català d'Oncologia.

Vicent Valentí Moreno. Dirección Asistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia.

Conflicto de intereses

Los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses.

No ha habido ningún tipo de financiación externa y las entidades que financian el ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta Guía.

Revisión de la literatura: fuentes consultadas

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

Bases de datos

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

Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

Las distintas preguntas clínicas de la patología se distribuyen entre los autores.

En general, se prefiere describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas: el nivel de evidencia y el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO⁴

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia, al menos, de un ensayo clínico de calidad metodológica, aleatorizado, controlado, con poco potencial de sesgo o de metanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metanálisis de este tipo de ensayos o ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo control, informes de casos y opiniones de expertos.

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto en cuanto a eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado en cuanto a la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente en cuanto a la eficacia o el beneficio no compensa los riesgos o desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional.
D	Nivel de evidencia moderado por carencia de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. Nunca se debe recomendar.

Listado de abreviaturas

3D-CRT	Radioterapia conformada tridimensional
AA	Acontecimiento adverso
ABI	Abiraterona
ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIDL	Actividades instrumentales de la vida diaria
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>
BT	Braquiterapia
BT-HDR	Braquiterapia de alta tasa de dosis
BT-LDR	Braquiterapia de baja tasa de dosis
C20	Cabazitaxel 20 mg/m ²
C25	Cabazitaxel 25 mg/m ²
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CgA	Cromogranina A
CIR	Cirugía
CMOH	Cáncer de mama y ovario hereditarios
CPHSm	Cáncer de próstata metastásico hormonosensible
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
CPRC M0	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico
CPRCm	cáncer de próstata resistente a la castración metastásico
D75	Docetaxel 75 mg/m ²
Dif.	Diferencia
DOCE	Docetaxel
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ENZA	Enzalutamida
EQD2	Dosis equivalente en fracciones de 2Gy
ERE	Evento relacionado con el esqueleto
EVA	Escala visual analógica
FACT-G	Cuestionario de evaluación funcional de la terapia del cáncer general
FACT-P	Cuestionario de evaluación funcional de la terapia de cáncer de próstata
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
fr.	Fracción
GDS	<i>MiniGeriatric Depression Scale</i>
GGO	Gammagrafía ósea
GI	Gastrointestinal
GM-CSF	Factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
GU	Genitourinaria
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
Gy	Gray
HIFU	Ultrasonido focalizado de alta frecuencia

HOXB13	Homeobox
HR	Hazard ratio
HT	Hormonoterapia
IC	Intervalo de confianza
IGRT	Radioterapia guiada por imágenes
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
iPARP	Inhibidores de PARP
IPSS	Puntuación internacional de los síntomas prostáticos
IQR	Rango intercuartílico
IQR	Rango intercuartílico
IR	Insuficiencia renal
ITT	Intención de tratar
IV	Vía intravenosa
LDH	Lactato-deshidrogenasa
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
M1	Metástasis
MMR	Reparación de errores de apareamiento
MNA	Mini Nutritional Assessment
MSI	Microsatélites
N+	Metástasis ganglionares clínicas en el momento del diagnóstico
NA	No alcanzado
NEPC	Cáncer neuroendocrino de próstata
NHT	Terapia hormonal neoadyuvante
NS	No significativo
NSE	Enolasa neuronal específica
OP	Objetivo primario
OR	Vía oral
ORT	Oncología radioterápica
OS	Objetivo secundario
PA2024	Fosfatasa ácida prostática
PCWG2	Prostate Cancer Working Group
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-PSMA	Tomografía por emisión de positrones del antígeno prostático específico de membrana
PORT	Radioterapia postoperatoria
PR	Prostatectomía radical
PSA	Antígeno prostático específico
PSADT	Tiempo de duplicación del antígeno prostático específico
PSMA	Antígeno prostático específico de membrana
QT	Quimioterapia
RA	Receptor androgénico
Radio-223	Dicloruro de radio 223
RANK-L	Ligando del RANK
RC	Respuesta completa
Ref.	Referencia

RMN	Resonancia magnética nuclear
RP	Respuesta parcial
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia externa
RTU	Resección transuretral
SABR	Radioterapia corporal estereotáctica ablativa
SBRT	Radioterapia estereotáctica extracraneal
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare</i>
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLF	Supervivencia libre de fallo
SLM1	Supervivencia libre de metástasis
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLPR	Supervivencia libre de progresión radiológica
SLR	supervivencia libre de recidiva
SLRBQ	Supervivencia libre de recidiva bioquímica
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido
SOC	Estándar de tratamiento
SPMSQ	<i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i>
SPPB	<i>Short Physical Performance Battery</i>
TBC	Tasa de beneficio clínico
TC	Tomografía computarizada
TDA	Terapia de deprivación androgénica
TMD	Tratamiento dirigido a las metástasis
TRC	Tasa de respuesta clínica
TRO	Tasa de respuesta objetiva
TRP	Tasa de respuesta parcial
URO	Urología
VES-13	<i>Vulnerable Elderly Survey</i>
VGB	Herramientas de valoración geriátrica básica
VGÍ	Valoración geriátrica integral
VMAT	Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada
WPRT	Radioterapia pélvica

Índice

A. Tratamiento conservador del cáncer de próstata localizado con riesgo bajo, intermedio y alto (T1-T3AN0).....	14
A.1. Radioterapia externa radical.....	14
A.1.1. Pacientes con bajo riesgo de recidiva bioquímica.....	15
A.1.2. Pacientes con riesgo intermedio de recidiva bioquímica.....	15
A.1.3. Pacientes con alto riesgo de recidiva bioquímica.....	23
A.2. Braquiterapia.....	24
A.2.1. Braquiterapia de baja tasa de dosis.....	24
A.2.2. Braquiterapia de alta tasa de dosis.....	25
B. Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado (T3B-T4N0).....	30
C. Tratamiento con radioterapia adyuvante.....	35
D. Tratamiento del cáncer de próstata con afectación ganglionar (TXN1M0).....	40
D.1. Pacientes N+ detectados mediante anatomía patológica después de la cirugía.....	40
D.2. Pacientes N+ diagnosticados mediante pruebas diagnósticas por imagen.....	41
E. Tratamiento de la recidiva bioquímica.....	45
E.1. Posprostactectomía.....	45
E.2. Posradioterapia (externa o braquiterapia).....	51
E.2.1. Factores pronósticos en la recidiva.....	51
E.2.2. Tipo de rescate.....	52
F. Tratamiento del paciente oligometastásico.....	58
F.1. Baja carga metastásica en pacientes hormonosensibles de debut.....	58
F.2. Enfermedad metastásica hormonosensible oligorrecurrente.....	60
G. Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica hormonosensible.....	66
G.1. Tratamiento hormonal y quimioterapia.....	66
G.2. Tratamiento hormonal y abiraterona.....	67
G.3. Tratamiento hormonal y apalutamida.....	69
G.4. Tratamiento hormonal y enzalutamida.....	70
H. Tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.....	72
H.1. Tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis.....	72
H.2. Tratamiento de primera línea del CPRC avanzado.....	76
H.2.1. Tratamientos hormonales de segunda línea: tratamientos hormonales clásicos.....	77
H.2.2. Tratamientos hormonales de segunda generación.....	77
H.2.3. Tratamiento de primera línea en pacientes con CPHSm previamente tratados.....	85
H.2.4. Factores pronósticos en el CPRC avanzado: criterios de selección del tratamiento.....	86
H.3. Tratamiento de segunda línea en pacientes con CPRC avanzado.....	89
H.3.1. Quimioterapia de segunda línea: cabazitaxel y otros citostáticos.....	89
H.3.2. Tratamientos hormonales de nueva generación.....	93
H.4. Tratamiento del cáncer de próstata con diferenciación neuroendocrina.....	97
H.5. Estudio de biomarcadores, implicación de variantes y nuevas terapias en el tratamiento del CPRC avanzado.....	103
H.5.1. Estudio de biomarcadores e implicación de variantes.....	103
H.5.2. Implicación germinal de variantes identificadas en análisis tumorales.....	103
H.5.3. Nuevas terapias.....	104

I. Terapias dirigidas al hueso.....	107
I.1. Ácido zoledrónico y denosumab	107
I.2. Radio-223	109
J. Cáncer de próstata hereditario.....	113
J.1. Definición y genes implicados	113
J.2. Función de la Unidad de consejo genético	113
J.2.1. Indicaciones para la derivación en la Unidad de asesoramiento genético	113
J.2.2. Criterios de derivación en la Unidad de asesoramiento genético y propuesta de genes a estudiar.....	113
J.2.3. Panel de genes en el cáncer de próstata	114
K. Paliación y control de síntomas	115
K.1. Tratamiento sintomático del cáncer de próstata avanzado	115
K.2. Radioterapia paliativa	116
L. Valoración oncogeriátrica	117
LL. Cuidados de enfermería.....	119
LL.1. Función asistencial.....	119
LL.2. Funciones de gestión	120
LL.3. Formación, docencia e investigación	120
Anexo 1: puntuación CAPRA-S	121
Anexo 2: esquemas de fármacos	122
Anexo 3: propuesta de circuito de valoración geriátrica	124
Anexo 4: herramientas de cribado oncogeriátrico	125
Anexo 5: escalas más utilizadas en la valoración geriátrica	127
Anexo 6: Seguimiento	128
Propuesta de indicadores para la evaluación y el seguimiento de los resultados	131
Bibliografía.....	132

A. Tratamiento conservador del cáncer de próstata localizado con riesgo bajo, intermedio y alto (T1-T3AN0)

El nuevo sistema de grupos pronósticos está basado en las observaciones originales del sistema de puntuación de Gleason, y es el resultado de la evolución gradual en el conocimiento de la biología y de los diferentes patrones morfológicos del cáncer de próstata. A nivel anatomico-patológico, el cáncer de próstata se clasifica en 5 grupos de grados simplificados:

- Grupo de grado 1 = Gleason ≤ 6
- Grupo de grado 2 = Gleason 3+4 = 7
- Grupo de grado 3 = Gleason 4+3 = 7
- Grupo de grado 4 = Gleason 8
- Grupo de grado 5 = Gleason 9-10

El nuevo sistema de gradación divide la puntuación de Gleason 7 y la distribuye entre los grados 2 y 3, dependiendo de si el patrón de Gleason 4 es predominante (3+4) o no lo es (4+3). Se ha demostrado que el patrón combinado 4+3 presenta un pronóstico más desfavorable respecto al patrón combinado 3+4.⁵

A.1. Radioterapia externa radical

Durante las últimas décadas, las nuevas tecnologías han permitido aumentar las dosis prostáticas y la escalada de la dosis con mayor seguridad, así como mejorar el control bioquímico en estudios aleatorizados.⁶⁻¹⁶

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) son técnicas avanzadas de radioterapia externa (RTE) que han sido implementadas durante los últimos 10 años y que permiten obtener distribuciones de dosis adaptadas a volúmenes complejos con convexidades y concavidades. La administración de tratamiento con gradientes importantes de dosis en distancias relativamente cortas permite disminuir las dosis en tejidos sanos, como el recto, el intestino o la vejiga.

La administración de forma segura también se lleva a cabo gracias a los avances en la verificación de los tratamientos en el momento de la administración, que se conoce como radioterapia guiada por imagen (IGRT). La inserción de marcadores fiduciales permite aumentar aún más la exactitud del tratamiento y disminuir los márgenes de seguridad.

El beneficio que se obtiene de la verificación de imagen con la IGRT se encuentra descrito por algunas series. Zelefsky *et al.* comparan una serie propia retrospectiva de 190 pacientes tratados entre los años 2000 y 2007 con IMRT sin marcas fiduciales, frente a 186 pacientes tratados entre los años 2008 y 2009 con marcas fiduciales con dosis de 86,4 Gy.¹⁷ Con una mediana de seguimiento de 2,8 años, se observa una reducción global de toxicidad genitourinaria de grado ≥ 2 con IGRT vs. sin IGRT ($p = 0,05$). La toxicidad tardía genitourinaria de grado ≥ 2 fue del 10,4% con IGRT vs. el 20% sin IGRT ($p = 0,02$).

Por otro lado, Sveistrup *et al.* realizaron una revisión retrospectiva con un total de 115 pacientes tratados con RT conformada en 3D (3D-CRT) con dosis de 76 Gy sin IGRT, en comparación con 388 pacientes tratados con IMRT con dosis de 78 Gy con marcadores fiduciales. Se observó que la toxicidad genitourinaria de grado ≥ 2 fue del 41,8% con 3D-CRT vs. el 29,7% con IMRT con marcadores fiduciales

($p = 0,011$), con una probabilidad actuarial a 2 años de desarrollar toxicidad genitourinaria de grado ≥ 2 del 57,3% con 3D-CRT vs. del 5,8% con IMRT con marcadores fiduciales ($p < 0,001$).¹⁸

Todos estos avances han permitido aumentar las dosis prostáticas (escalada de dosis). Se recomienda la RTE utilizando la tecnología disponible en el centro: IGRT e IMRT o bien VMAT.

A.1.1. Pacientes con bajo riesgo de recidiva bioquímica

De acuerdo con la clasificación d'Amico, los pacientes con bajo riesgo de recidiva bioquímica son aquellos que presentan cáncer de próstata $< T2bN0M0$ con PSA < 10 ng/mL y con una puntuación Gleason < 7 .

El tratamiento con intención radical de estos pacientes incluye braquiterapia de baja tasa de dosis (BT-LDR) (ver apartado A.2), cirugía o RTE. En este grupo de pacientes también puede considerarse la vigilancia como una posible opción.

No existen estudios aleatorizados que comparan las distintas opciones terapéuticas, por lo que los estudios observacionales son la única fuente que permite comparar resultados.

Tanto las series de RT moderna como la cirugía ofrecen una supervivencia libre de progresión (SLP) bioquímica similar, aunque el seguimiento con cirugía es mayor. Un análisis retrospectivo de 2.991 pacientes tratados con prostatectomía, RTE y braquiterapia concluye que las tasas de SLP bioquímica a los 5 y 7 años son similares en los tres brazos cuando se utiliza una dosis de radiación de 72 Gy.¹⁹ Las diferencias se registran en perfiles de toxicidad con predominio de la disfunción sexual e incontinencia urinaria en pacientes sometidos a cirugía y con problemas intestinales en pacientes tratados con RT.

En pacientes tratados con RT, la supervivencia libre de recidiva (SLR) bioquímica oscila entre el 80-90% en la mayoría de las series.

Aunque la escalada de la dosis de los estudios publicados beneficia más a los pacientes de riesgo intermedio y de alto riesgo, parece que también podría beneficiar a este grupo de pacientes en cuanto al control bioquímico de la enfermedad, aunque no tiene impacto en la supervivencia global (SG).^{6,7,9-14,16}

Así pues, el objetivo cuando se opta por esta opción terapéutica es intentar administrar dosis de 76-78 Gy en la próstata a 2 Gy/fracción (fr.) o dosis biológicas equivalentes o superiores en regímenes de hipofraccionamiento, con márgenes de seguridad y dosis tolerables en los órganos de riesgo.

A.1.2. Pacientes con riesgo intermedio de recidiva bioquímica

De acuerdo con la clasificación d'Amico, los pacientes con bajo riesgo de recidiva bioquímica son aquellos que presentan cáncer de próstata T2bN0 M0 o PSA entre 10-20 ng/mL o bien una puntuación de Gleason 7.

El tratamiento de este grupo de pacientes incluye RTE con o sin hormonoterapia (HT) y RTE combinada con braquiterapia de baja tasa de dosis (BT-LDR, low dose-rate) o braquiterapia de alta tasa de dosis (BT-HDR, high dose-rate) (ver apartado A.2).

Tal y como se ha comentado, la escalada de la dosis ha permitido un incremento de la SLP bioquímica de este grupo, por lo que se recomienda realizar la RTE exclusiva con 50-60 Gy en la próstata y las vesículas seminales para alcanzar posteriormente dosis de 78 Gy en la próstata con tratamiento normofraccionado estándar (2 Gy/fr./día) o bien dosis equivalentes (con un $\alpha/\beta = 1,5$) con un tratamiento hipofraccionado.^{6,7,9-14,16}

En estudios aleatorizados no parece observarse un aumento de la toxicidad, e incluso en algún paciente se ha observado un mejor control bioquímico, aunque por el momento no se ha traducido en un aumento en la SG.²⁰⁻²⁵

Teniendo en cuenta estos resultados, así como las ventajas en cuanto a la disminución total del tiempo de tratamiento, se ha estudiado el papel del hipofraccionamiento en los últimos años como una opción terapéutica, considerándose dentro de esta opción el tratamiento con hipofraccionamiento moderado o extremo.

Se entiende por hipofraccionamiento moderado aquellas dosis por fracción que son superiores a las consideradas estándar (1,8-2 Gy/fr.), sin alcanzar dosis de 6 Gy/fr.

A continuación, se describen algunos de los estudios publicados que comparan el tratamiento hipofraccionado moderado con el estándar de tratamiento, con los resultados más relevantes, tanto en el control de la enfermedad como en el grado de toxicidad (ver Tabla 1):

- El estudio aleatorizado de Lukka *et al.* con pacientes afectados de cáncer de próstata localizado T1-T2 comparó 470 pacientes tratados con 66 Gy a 2 Gy/fr. vs. 466 pacientes tratados con 52,5 Gy a 2,65 Gy/fr. No se identificaron diferencias a los 2 años en la SG, ni en las biopsias positivas posradioterapia, con una toxicidad tardía similar en ambos brazos.²⁴
- Yeoh *et al.* aleatorizaron pacientes afectados de cáncer de próstata localizado T1-T2, comparando 109 pacientes tratados con 64 Gy a 2 Gy/fr. vs. 108 pacientes tratados con 55 Gy a 2,75 Gy/fr. No se identificaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años.²¹
- Pollack *et al.* aleatorizaron pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o riesgo alto. Un brazo recibió 76 Gy en 38 fr. y el otro brazo recibió 70,2 Gy en 26 fr. (2,7 Gy/fr.). No se identificaron diferencias en la supervivencia libre de fallo (SLF) bioquímico a 5 años ($p=0,745$) ni en la toxicidad tardía.^{20,26}
- Arcangelio *et al.* aleatorizaron pacientes con cáncer de próstata con PSA >20 ng/mL o Gleason >7 o $\geq T3$ o al menos 2 de los siguientes criterios: Gleason 7, PSA 11-20 ng/mL o T2c. Un brazo recibió 62 Gy en 20 fr. (4 fr./semana durante 5 semanas), en comparación con el otro brazo que recibió 80 Gy en 40 fr. durante 8 semanas. Se observó un mejor control bioquímico a los 3 años en los pacientes de alto riesgo (PSA >20 ng/mL o Gleason ≥ 8 o $T \geq 2c$) ($p=0,014$), sin diferencias en la toxicidad tardía.²²⁻²³
- El estudio CHHIP de Dearnaley *et al.* aleatorizó a pacientes con cáncer de próstata T1b-3N0M0, PSA <30 ng/mL y Gleason <8 (si bien un 4% de los pacientes presentó Gleason = 8). Un brazo recibió 74 Gy en 37 fr. en 4 semanas, otro 60 Gy en 20 fr. durante 4 semanas y otro 57 Gy en 18 fr. durante 3,5 semanas. No se identificaron diferencias ni en el control bioquímico a 5 años ni en la toxicidad a 2 y 5 años.²⁷⁻²⁹
- El estudio HYPRO de Incrocci *et al.* aleatorizó a pacientes con cáncer de próstata T1b-T4 y PSA ≤ 60 ng/mL. Un brazo recibió 64,6 Gy (19 fr. de 3,4 Gy y 3 fr./semana) y otro brazo recibió 78 Gy (39 fr. de 2,0 Gy y 5 fr./semana). No se identificaron diferencias en la SLP a 5 años con una mayor incidencia acumulada de toxicidad genitourinaria de grado ≥ 2 con hipofraccionamiento.³⁰
- El estudio de Hoffman *et al.* aleatorizó a un total de 206 pacientes (28% de bajo riesgo, 71% de riesgo intermedio, 1% de alto riesgo), un brazo recibió 72 Gy (30 fr. de 2,4 Gy durante 6 semanas), en comparación con otro brazo que recibió 75,6 Gy (42 fr. de 1,8 Gy/fr. durante 8,4 semanas). Con

una mediana de seguimiento de 8,4 años no se detectó un incremento de toxicidad rectal, urinaria ni sexual en el brazo de hipofraccionamiento.³¹

Con los datos disponibles podemos confirmar que la RT hipofraccionada moderada es una modalidad de tratamiento segura con una eficacia y toxicidad equiparables a una RT normofraccionada. Teniendo en cuenta las ventajas radiobiológicas teóricas podría asociarse a un mayor control tumoral, aunque es necesario un seguimiento más prolongado para confirmar esta eficacia a nivel clínico.

Por otra parte, durante los últimos años se ha estudiado el papel del hipofraccionamiento extremo en el tratamiento de los pacientes. Se considera hipofraccionamiento extremo cuando se administran dosis superiores a 6 Gy/fr. Permite realizar tratamientos en muy pocos días, disminuyendo el tiempo total de tratamiento. Por este motivo, es necesario que la administración se lleve a cabo con la máxima precisión, con técnicas que permitan un rápido gradiente de dosis, ya sea con BT-HDR o con RTE con radioterapia corporal estereotáctica ablativa (SABR) o con radioterapia estereotáctica extracranial (SBRT).

A continuación, se describen diferentes estudios con SBRT que reportan un control de la enfermedad y un grado de toxicidad aceptables (ver Tabla 1):

- Madsen *et al.* reportaron un estudio de Fase I/II con 40 pacientes de bajo riesgo tratados con 33,5 Gy en 5 fr. con una mediana de seguimiento de 41 meses. La SLR bioquímica a 48 meses fue del 70%. La toxicidad genitourinaria de grado 1-2 fue del 45% y la toxicidad gastrointestinal del 37%, no se observó toxicidad de grado 3.³²
- Tang *et al.* presentaron un estudio de Fase I/II con 30 pacientes de bajo riesgo tratados con 35 Gy en 5 fr., con una mediana de seguimiento de 12 meses sin observarse toxicidad de grado 3.³³
- King *et al.* presentaron un estudio con 67 pacientes de bajo riesgo tratados con 36,25 Gy en 5 fr. con una mediana de seguimiento de 2,7 años, la toxicidad de grado 3 presente en la vejiga fue del 3% y en la toxicidad rectal del 0,2%. La SLP bioquímica fue del 94%.³⁴
- Katz *et al.* publicaron resultados a 6 años de un estudio con 254 pacientes tratados con 36,25 Gy en 5 fr. de 7,25 Gy con un 2% de toxicidad urinaria de grado 3. La SLP bioquímica a 5 años fue del 97% de bajo riesgo, del 90,7% de riesgo intermedio y del 74,1% de alto riesgo.³⁵ Posteriormente, se publicaron resultados a 10 años de un estudio con 230 pacientes de bajo riesgo con una SLP bioquímica del 93% y con un control local del 98,4%.³⁶

Así pues, existen diferentes estudios con SBRT como tratamiento exclusivo con distintos fraccionamientos. La mayoría de los estudios reportan series entre 40 y 70 pacientes con medianas de seguimiento de entre 20 a 50 meses y con toxicidad urinaria de grado 3 de aproximadamente un 2-4% y con toxicidad rectal de grado 3 en torno al 2%.³⁷⁻⁴⁷ En las series con mayor seguimiento que reportan resultados de control bioquímico, hasta el momento son equiparables a fraccionamientos convencionales. Sin embargo, la toxicidad aguda parece equiparable a la del tratamiento clásico, aunque la toxicidad tardía es más difícil de interpretar por la falta de seguimiento. La toxicidad rectal tardía podría ser equiparable, pero la toxicidad urinaria de grado ≥ 2 podría ser más elevada.

Diferentes estudios publicados entre los años 2017 y 2019, que reclutan a más de 2.000 pacientes, muestran tasas de SG equiparables entre la SBRT y el normofraccionamiento, buen control bioquímico y toxicidades bajas con seguimientos inferiores a 40 meses, así como una calidad de vida sostenida.⁴⁸⁻⁵¹

El estudio escandinavo HYPO-RT-PC de Fase III, con una mediana de seguimiento de 5 años (60 meses), comparó 78 Gy en 39 fr. de 2 Gy (5 días/semana durante 8 semanas) con 42,7 Gy en 7 fr. de 6,1 Gy (3 días/semana durante 2,5 semanas). El 89% de los pacientes presentaba riesgo intermedio y el 11% riesgo alto. Los pacientes no recibieron hormonoterapia. No se observaron diferencias en el control bioquímico ni toxicidad tardía.⁵²

El estudio PACE-B de Fase III multicéntrico reclutó a pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio favorable (Gleason 3+4) sin HT. Se comparó el tratamiento de 78 Gy en 39 fr. durante 7,8 semanas, el tratamiento de 62 Gy en 20 fr. durante 4 semanas y el tratamiento con SBRT (36,25 Gy en 5 fr. durante 1-2 semanas), analizando la incidencia de toxicidad aguda a las 12 semanas, y no se observó diferencia alguna entre los brazos. Los autores concluyen que los esquemas de tratamiento reducidos con SBRT no incrementan la toxicidad genitourinaria ni gastrointestinal.⁵³

Un estudio multicéntrico publicado por Levin-Epstein *et al.* reclutó a 1.908 hombres con cáncer de próstata agrupados por grupos de riesgo (50,0% de bajo riesgo, 30,9% de riesgo intermedio favorable y 19,1% de riesgo intermedio desfavorable) y tratados con SBRT de próstata entre en 2003 y 2018. Se evaluaron 4 esquemas de tratamiento: 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%) y 38 Gy/4 fr. (n = 257; 13,5%). La recidiva bioquímica se produjo en un 6,25%, 6,75%, 3,95% y un 8,95% de los hombres tratados con los esquemas de tratamiento 35/5, 36,25/5, 40/5 y 38/4, respectivamente ($p = 0,12$). La SLP bioquímica fue superior con el tratamiento de 40/5, en comparación con el tratamiento de 35/5 HR = 0,49, $p = 0,026$; con el tratamiento 36,25/5 HR = 0,42, $p = 0,0005$; y con el tratamiento 38/4 HR = 0,55, $p = 0,037$).⁵⁴

Incorporar HT en tumores de riesgo intermedio podría beneficiar a algún subgrupo. En algunos estudios aleatorizados de Fase III se observó un beneficio de la terapia de deprivación androgénica (TDA) neoadyuvante y concomitante con RT.⁵⁵⁻⁵⁸ Sin embargo, no parece que los tratamientos prolongados en este grupo de pacientes aporten mayor beneficio que los tratamientos cortos, por lo que se recomienda un tratamiento durante un mes con un antiandrógeno combinado con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) durante 4-6 meses.⁵⁹

Tabla 1. Estudios de tratamiento conservador con RTE en cáncer de próstata localizado

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
60	Hanks GE et al. J Clin Oncol. 2003	Fase III, aleatorizado	4 meses en total de HT, seguido de RTE en monoterapia en comparación con RTE + HT (24 meses) (N = 1.554)	Aumento de la SLE (OP) en RT+HT
24	Lukka H et al. J Clin Oncol. 2005	Fase III, multicéntrico aleatorizado, abierto	RT 66 Gy/33 fr. durante 45 días (n = 470). RTE 52,5 Gy/21 fr. durante 28 días (n = 466).	SLR bioquímica o clínica a los 5 años (OP): 52,95% vs. 59,95% (HR = 1,18; IC95%: 0,99-1,41) a favor del brazo de RTE larga No existen diferencias en la SG a 5 años: 85,2% vs. 87,6% (HR = 0,85; IC95%: 0,63-1,15) No existen diferencias en las biopsias pos-RT a los 2 años: 53,2% vs. 50,9%). Toxicidad aguda superior en el brazo RTE corta (11,4% vs. 7%). Toxicidad tardía similar: 3,2% vs. 3,2%
58	Denham JW et al. Lancet Oncol. 2005	Fase III, aleatorizado	RTE en comparación con RTE + HT (2 meses) y durante RT 1 mes, en comparación con RTE + HT (5 meses) y durante RT 1 mes (N= 818)	El brazo de RTE+ HT (6 meses) obtiene mejor SLR bioquímica (OP) ($p = 0,002$) y SLE ($p = 0,0001$)
61	Sathya JR et al. J Clin Oncol. 2005	Fase III, aleatorizado	RT en comparación con. RTE + BT-LDR (n=104)	Aumento de la SLRBQ (OP) en RTE + BT-LDR
62	Bolla M et al. Lancet Oncol. 2010	Fase III, aleatorizado	RTE en comparación con RTE + HT (3 años) (N = 415)	Aumento de la SG (OP) y SLE en RTE + HT

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
63	Hoskin PJ et al. Radiother Oncol. 2007	Fase III, aleatorizado	RTE en comparación con RTE + BT-HDR (N = 220)	Aumento de la SLR bioquímica (OP) en RT+ BT-HDR.
14	Viani GA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009	Metanálisis	Metanálisis de estudios aleatorizados con escalada de la dosis (N = 2.812)	SLR bioquímica (OP): beneficio en 3 grupos de riesgo.
64	Kupelian P et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004	Retrospectivo	Pacientes tratados con PR, RTE y braquiterapia	SLR bioquímica (OP): similar a 5 y 7 años cuando se utiliza la dosis de 72 Gy.
55	D'Amico AV et al. JAMA 2008	Fase III, aleatorizado	RTE en comparación con RT + HT (6 meses) (N = 206)	Aumento de la SG (OP) en pacientes con pronóstico desfavorable.
56	Nguyen PL et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010	Fase III, aleatorizado	RTE en comparación con RTE + HT (6 meses) (N = 206)	SG (OP) = incremento en RTE + HT
57	Jones C et al. N Engl J Med. 2011	Fase III aleatorizado	RTE en comparación con HT (2 meses exclusiva) → 2 meses + RT (N = 1.979)	SG (OP): mejor en el brazo HT
21	Yeoh EE et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011	Fase 3, unicéntrico aleatorizado, abierto	RTE 64 Gy (2,00 Gy/fr. durante 6,5 semanas) (n = 109). RTE 55 Gy (2,75 Gy/fr. durante 4 semanas) (n = 108).	SG a 90 meses: 71% vs. 69% (NS) No existen diferencias en la SLE a 5 años -> intervalo libre de recidiva bioquímica según: - Criterios Phoenix: 53% vs. 34% (HR = 0,65; IC95%: 0,42-0,99; p <0,05) - Criterios ASTRO: 44% vs. 44% (NS)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
				Diferencias en toxicidad GI al mes y GU peor a los 2-3 años con hipofraccionamiento. No existen diferencias en la toxicidad tardía a los 5 años.
20,65	Pollack A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 J Clin Oncol. 2013	Aleatorizado, abierto	RTE 76 Gy/38 fr. (n = 152). RTE 70,2 Gy/26 fr. (n = 151).	No existen diferencias en la tasa de fallo bioquímico y/o clínico a los 5 años: 21,4% vs. 23,3% (p = 0,745). No existen diferencias en la toxicidad tardía.
22-23	Arcangielo G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011	Fase 3, unicéntrico aleatorizado, abierto	RTE 62 Gy/20 fr. durante 5 semanas (n = 85). RTE 80 Gy/40 fr. durante 8 semanas (n = 83).	Tasa libre de fallo bioquímico a los 3 años: hipofraccionado 87% vs. convencional 79% (p = 0,035). En pacientes de alto riesgo (PSA >20 ng/mL, Gleason ≥8 o T ≥2c): hipofraccionado 88% vs. convencional 76% (p = 0,014). No existen diferencias en la toxicidad GI ni GU tardías.
59	Pisansky T et al. J Clin Oncol. 2015	Fase III aleatorizado	RTE + HT durante 8 sem. en comparación con. RTE + HT durante 28 semanas (N = 1.579)	SG (OP) No existen diferencias.
66	Dearnaley D et al. Lancet Oncol. 2012 Lancet Oncol. 2016	Fase III, aleatorizado, abierto	RTE 74 Gy/37 fr. durante 7,4 semanas (n = 1.065). RTE 60 Gy/20 fr. durante 4 semanas (n = 1.074). RTE 57 Gy /19 fr. durante 3,8 semanas (n = 1.077).	No existen diferencias en la tasa de fallo bioquímico y/o clínico a los 5 años: 88,3% (74 Gy) vs. 90,6% (60 Gy) vs. 85,9% (57 Gy). El brazo 60 Gy fue no inferior a 74 Gy (HR = 0,84; IC90%: 0,68–1,03; p = 0,0018), pero no se demostró

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
				la no inferioridad de 57 Gy vs. 74 Gy (HR = 1,20; IC90%: 0,99–1,46; p = 0,48). No existen diferencias en la toxicidad a 2 y 5 años.
67	Zapatero A et al. Lancet Oncol. 2015	Fase III, aleatorizado, abierto, controlado	RTE 76 Gy (76-82) + HT corta (2 meses antes y 2 meses durante RTE). en comparación con RTE 76 Gy (76-82) + HT larga (2 meses antes + 2 meses durante tratamiento + hasta 24 meses)	Mediana seguimiento 63 meses: SLP bioquímica a 5 años superior con la HT larga (p = 0,01), SG (p = 0,009) y supervivencia libre de metástasis (p = 0,01).
30	Incroccin L et al. Lancet Oncol. 2016	Estudio HYPRO de Fase III, aleatorizado, abierto	RTE 64,6 Gy /19 fr. (3 fr./semana) (n = 407). RTE 78 Gy /39 fr. (5 fr./semana) (n = 397).	No existen diferencias en la SLP a 5 años: 80,5% (hipofraccionado) vs. 77,1% (control) (HR = 0,86; IC95%: 0,63–1,16; p = 0,36) Mayor incidencia acumulada de toxicidad GU de grado ≥2 en el grupo hipofraccionado.
31	Hoffman KE et al. Am J Clin Oncol. 2018	Fase III, aleatorizado, abierto	RTE 72 Gy/30 fr. durante 6 semanas (n = 91). RTE 75,6 Gy/42 fr. durante 8,4 semanas (n = 82). (28% riesgo bajo, 71% riesgo intermedio, 1% alto riesgo)	No existe ningún incremento de toxicidad GU, GI o sexual

BT-LDR = braquiterapia de baja tasa de dosis; BT-HDR = braquiterapia de alta tasa de dosis; fr. = fracción; GI = gastrointestinal; GU = genitourinaria; HT = hormonoterapia; NS = no significativo; OP = objetivo primario; PR = prostatectomía radical; RTE = radioterapia externa; SLE = supervivencia libre de enfermedad; SLP = supervivencia libre de progresión; SLR = supervivencia libre de recidiva; SG = supervivencia global.

A.1.3. Pacientes con alto riesgo de recidiva bioquímica

De acuerdo con la clasificación d'Amico, los pacientes con alto riesgo de recidiva bioquímica son aquellos con cáncer de próstata \geq cT2c o PSA \geq 20 ng/mL o bien Gleason 8-10.

El tratamiento de este grupo de pacientes incluye RTE con HT durante 2-3 años o bien RTE combinada con BT-HDR más HT.

La escalada de la dosis ha permitido también un incremento de la SLP bioquímica en este grupo, por lo que la primera opción terapéutica es la que permite conseguir este objetivo con la máxima preservación de los órganos de riesgo. Así pues, exceptuando que haya contraindicaciones para realizar un tratamiento con braquiterapia o que ésta no esté disponible, la primera opción es el tratamiento combinado RTE + sobreimpresión con BT-HDR.⁶⁸⁻⁶⁹

En 2018, Kishan *et al.* publicaron un estudio retrospectivo en 12 centros con 1.809 pacientes con tumores de próstata con una puntuación de Gleason 9-10, en el que se comparó la prostatectomía radical (639 pacientes) con la RTE en monoterapia (734 pacientes) y la RT + sobreimpresión con la BT-HDR (436 pacientes). Los autores destacaron que la mortalidad por cáncer específica a 5 años en los pacientes tratados con RTE + sobreimpresión con BT-HDR fue menor que en aquellos pacientes tratados con prostatectomía o RTE exclusiva (3% vs. 12% vs. 13%, respectivamente).⁶⁸

Por otra parte, Wedde *et al.* analizaron la SG a 10 años en pacientes de alto riesgo tratados con RTE en monoterapia (70 Gy), en comparación con RTE (50 Gy) + sobreimpresión con BT-HDR (2 fr. de 10 Gy, calculando la EQD2 = 102 Gy). Con una mediana de seguimiento de 10 años, el tratamiento combinado disminuyó 3,6 veces el riesgo de mortalidad específica por cáncer ($p <0,01$) y 1,6 veces el riesgo de mortalidad global ($p=0,02$).⁶⁹

Hay que valorar específicamente, como posibles contraindicaciones relativas al tratamiento con BT-HDR, los pacientes con antecedentes de resección transuretral (RTU) previa, sobre todo en pacientes que presentan déficit glandular muy importante, la interferencia de arco público que pueda dificultar el implante, el tamaño prostático que no pueda garantizar un implante con una dosificación óptima de toda la glándula (a pesar de que con la HT se disminuye aproximadamente un 30% del volumen), y la afectación distal de las vesículas o dificultades anestésicas por imposibilidad de adoptar una posición de litotomía forzada.⁷⁰

Los resultados de estudios aleatorizados que compararon la RT en monoterapia vs. la RT en combinación con la BT-HDR muestran una mejora en la SLP bioquímica sin un aumento de la toxicidad.⁶⁰⁻⁶¹ Los resultados de diferentes series prospectivas también muestran buenos resultados en cuanto a la SLP y la toxicidad.⁶²⁻⁶⁶

Aunque el papel de la RT pélvica es discutible, se considera realizar irradiación en caso de que exista riesgo de afectación ganglionar $>15\%$, según las tablas de Partin.⁷⁶⁻⁷⁸ La fórmula de Roach es un parámetro a tener en cuenta, ya que puede ser de utilidad en el momento de plantear irradiación pélvica.⁷⁹

El beneficio de la HT adyuvante ha sido atribuido a la eliminación de micrometástasis y a un efecto aditivo en la inducción de la apoptosis.

La RT en combinación con la HT adyuvante prolongada ≥ 2 años [fundamentalmente con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)] se asocia a un beneficio significativo en el control

del PSA, en el control locorregional de las mestástasis a distancia, de la SLE y, sobre todo, de la SG.^{60,62,76-77,80}

Teniendo en cuenta el riesgo cardiovascular (antecedentes de eventos previos) de los pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata susceptibles de tratamiento hormonal, se debería plantear la indicación de antagonistas de la LHRH.⁸¹⁻⁸³

El estudio de Nabid *et al.*, que evaluó la adición de la TDA a la RTE durante 18 meses (n = 320), en comparación con 36 meses (n = 630) en pacientes con cáncer de próstata T3-T4, PSA >20 ng/mL y Gleason >7, no identificó diferencias en cuanto a la SG en ambos brazos del estudio, aunque los resultados de la recidiva bioquímica fueron favorables al brazo de la duración de 36 meses. Tampoco demostró diferencias en cuanto a la calidad de vida en general, pero sí se identificaron diferencias significativas en el dominio sexual, sofocos y sexo satisfactorio.⁸⁴

A.2. Braquiterapia

La braquiterapia como tratamiento exclusivo se utiliza esencialmente en el cáncer de próstata de bajo riesgo, ya que los primeros estudios revelaron que en monoterapia era menos efectiva que la RTE en la enfermedad de alto riesgo.⁸⁰ Sin embargo, existe cada vez más evidencia de que los avances técnicos en braquiterapia y su combinación con la RTE hacen que pueda estar indicada en la enfermedad de alto riesgo.⁸⁵⁻⁸⁶

La braquiterapia prostática consiste en colocar fuentes radiactivas en la glándula prostática. Hay dos formas de administrarla: mediante braquiterapia de baja tasa de dosis (BT-LDR, low dose-rate) y braquiterapia de alta tasa de dosis (BT-HDR, high dose-rate).

A.2.1. Braquiterapia de baja tasa de dosis

La BT-LDR consiste en un implante permanente de semillas (habitualmente de yodo radiactivo I-125) en la glándula prostática. El bajo rango de la radiación que emiten estas fuentes permite irradiar a unos niveles de dosis adecuados el cáncer en la próstata, sin administrar altas dosis de radiación en la vejiga o en el recto. La técnica moderna intenta mejorar la colocación de las semillas y la distribución de la dosis.

La ventaja de la BT-LDR respecto a la RTE es que la radiación se libera a una tasa de dosis mucho más baja, el tratamiento se completa en un día y el paciente vuelve rápidamente a sus actividades diarias. Si se seleccionan bien los casos, las tasas de control bioquímico son comparables con la cirugía (>90%) en tumores de bajo riesgo.⁸⁷

Múltiples estudios publicados muestran los buenos resultados obtenidos con la monoterapia con semillas. Los tres estudios con un número superior de pacientes son: el estudio de Sharkey *et al.* con 1.707 pacientes (723 de los cuales pertenecían a la categoría de bajo riesgo), el estudio de Critz y Levinson con 1.469 pacientes y el estudio de Zelefsky *et al.* con 1.466 pacientes (901 de los cuales eran de bajo riesgo) (ver Tabla 2).⁸⁸⁻⁹⁰

El riesgo de incontinencia es mínimo en pacientes que no han sido sometidos a una RTU y cuya función erétil a corto plazo está preservada en un elevado número de pacientes.⁹¹⁻⁹⁴ Los pacientes pueden desarrollar una disfunción erétil con el paso de los años, al igual que sucede con las tasas observadas con la prostatectomía. Los inconvenientes de la braquiterapia incluyen la necesidad de anestesia general o raquianestesia y el riesgo de retención aguda de orina en pacientes con próstatas de >60 g o

sintomatología obstructiva (IPSS >15). Los síntomas de irritación urinaria son más frecuentes durante los dos primeros meses, pero pueden prolongarse hasta al cabo de un año. La IMRT presenta menor toxicidad genitourinaria aguda y tardía, en comparación con la braquiterapia (estimación actuarial a 3 años de la toxicidad gastrointestinal de grado ≥2 del 2,4% con IMRT, en comparación con el 7,7% con BT-LDR, y de la toxicidad genitourinaria de grado ≥2 del 3,5% con IMRT frente al 19,2% con BT-LDR).⁹⁵⁻⁹⁶

La braquiterapia permanente en monoterapia está indicada en pacientes con cánceres de bajo riesgo (cT1c-T2a, Gleason 2-6 y PSA <10 ng/mL) o de riesgo intermedio favorable.⁹⁷⁻⁹⁸ En pacientes de riesgo intermedio desfavorable, la braquiterapia puede combinarse con RTE (45-60 Gy), con o sin TDA adyuvante, aunque la tasa de complicaciones aumenta.⁹⁹⁻¹⁰¹ Los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo no son buenos candidatos para recibir braquiterapia permanente.

Los pacientes con tamaños de próstata muy grandes o muy pequeñas, con síntomas de obstrucción urinaria con una puntuación internacional de los síntomas prostáticos (IPPS, por sus siglas en inglés *International Prostate Symptom Score*) alta de >16, o que hayan sido sometidos a una RTU previa, no son buenos candidatos para recibir braquiterapia. En estos pacientes el implante suele ser más difícil y existe un mayor riesgo de sufrir AA. Se puede utilizar la TDA neoadyuvante para disminuir el volumen prostático en próstatas de más de 60 cc. Las dosis recomendadas son de 145 Gy para el yodo-125 y de 125 Gy para el paladio-103.¹⁰²⁻¹⁰³ Es necesario practicar una dosimetría un mes después de la implantación de las semillas para documentar la calidad del implante.¹⁰⁴

A.2.2. Braquiterapia de alta tasa de dosis

La BT-HDR de próstata consiste en insertar temporalmente fuentes radiactivas en la próstata. La combinación de RTE (45-60 Gy) y HDR, en comparación con un tratamiento de RT externa exclusiva, permite una escalada de la dosis sin aumentar ni la toxicidad aguda ni la tardía en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo y de riesgo intermedio, disminuyendo el riesgo de recurrencia. Un análisis de los resultados de una cohorte de 12.745 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo mostró que el tratamiento con braquiterapia (7,1% pacientes; HR = 0,66; IC del 95%: 0,49-0,86) o braquiterapia en combinación con RTE (19,4% pacientes; HR = 0,77; IC del 95%: 0,66-0,90) disminuía la mortalidad específica, en comparación con la RTE en monoterapia (73,5% pacientes). Las dosis y el número de fracciones más utilizadas habitualmente como sobreimpresión varían 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. En la práctica clínica habitual se aconseja combinar la RTE y la BT-HDR para lograr mejores resultados, en comparación con la RTE en monoterapia.^{61,63,105-109}

En un estudio aleatorizado publicado de Hoskin *et al.*, que reclutó un total de 220 pacientes con tumores T1-3 PSA <50 ng/mL, tratados con terapia hormonal neoadyuvante (NHT) y durante la RT, se evaluaron los resultados obtenidos de un brazo, cuyos pacientes fueron tratados con RTE con una dosis de 55 Gy en 20 fr., en comparación con el brazo de una dosis de 37,75 Gy en 13 fr. seguido de sobreimpresión de 17 Gy con BT-HDR en 2 fr. Con una mediana de seguimiento de 73 meses, los autores no observaron diferencias en la SG ($p = 0,2$), pero sí en la SLR bioquímica a 4 años (71% vs. 80%, $p = 0,04$), que fue favorable al tratamiento combinado. El riesgo de recidiva se incrementó un 28% en el brazo de la RTE en monoterapia ($p = 0,04$), sin incremento de toxicidad grave en el brazo de tratamiento combinado. Con una mediana de seguimiento de 85 meses, la SLP bioquímica a 5, 7 y 10 años fue del 75%, 66% y 46% en la RTE más BT-HDR vs. 61%, 48% y 39% con la RTE en monoterapia, respectivamente ($p = 0,04$). No se observaron diferencias ni en cuanto a la toxicidad ni en cuanto a la calidad de vida (FACT-P, FACT-G).⁷¹

Otros estudios no aleatorizados publicados en los últimos años han reportado resultados alentadores por el tratamiento de la RTE en combinación con la BT-HDR, ya sea con 1 o más fracciones como sobreimpresión.^{72-75,110-118}

En una revisión sistemática publicada por Zaorsky *et al.* se observó una SLR bioquímica a 5 años en pacientes de bajo riesgo del 85-100%, de riesgo intermedio del 80-98% y de alto riesgo de 59-86%, con una toxicidad de grado 3-4 inferior al 6%.¹¹⁹

El estudio de Amini *et al.* analizó un total de 20.279 pacientes tratados con RTE con 75,6-81 Gy (71,3% pacientes), con RTE (40-50,4 Gy) y sobreimpresión con BT-HDR (28,7%). En este estudio los autores reportaron un incremento significativo en la SG con el tratamiento combinado ($HR = 0,75$; $p <0,001$).¹²⁰ Por consiguiente, la combinación de RTE más una sobreimpresión con BT-HDR resulta una opción atractiva, ya que permite escalar la dosis con un control óptimo de la enfermedad y toxicidad equiparable a los tratamientos con RTE en monoterapia.

La adición de TDA a la combinación de RTE y BT-HDR en pacientes de alto riesgo es frecuente. Los resultados obtenidos con esta trimodalidad son excelentes con una SLP y supervivencia específica a los 9 años del 87% y 91%, respectivamente.¹²¹⁻¹²³ No obstante, no queda claro si la TDA es clave en la mejora de los resultados. D'Amico *et al.* estudiaron una cohorte de 1.342 pacientes con PSA >20 ng/mL y T3-T4 clínico y/o Gleason 8-10.¹²⁴ La RTE o la TDA en combinación con la BT-HDR no mostró ventajas, en comparación con la braquiterapia en monoterapia, pero la trimodalidad (RTE + TDA + BT-HDR) redujo la mortalidad específica por cáncer de próstata, en comparación con la braquiterapia en monoterapia ($HR = 0,32$; IC del 95: 0,14-0,73). Otros análisis no han demostrado ninguna ventaja cuando se combina la TDA con la RTE y la braquiterapia.¹²⁵⁻¹²⁶

Tabla 2. Estudios con braquiterapia en cáncer de próstata localizado

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
90	Zelefsky MJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007	Retrospectivo	BT-LDR en pacientes de bajo riesgo (N = 2.693)	SLR bioquímica (OP): 98% a 5 años y 82% a 8 años
88	Sharkey J et al. Brachytherapy. 2005	Retrospectivo	BT-LDR en comparación con PR en pacientes de bajo riesgo (N = 1.707)	SLR bioquímica (OP) a 12 años: 89% La BT-LDR exclusiva obtiene un control bioquímico similar a la PR.
89	Grit FA et al. J Urol. 2004	Retrospectivo	BT-LDR en pacientes de bajo riesgo (N = 1.469)	SLR bioquímica (OP) a 10 años: 93% La BT-LDR exclusiva obtiene un control bioquímico similar a la PR.
98	Martínez E et al. Brachytherapy. 2015	Retrospectivo, unicéntrico	BT-LDR en pacientes de bajo riesgo (N = 700)	SLR bioquímica (OP) a 5 y 10 años: 94% y 84% Resultados de control bioquímico similares a los publicados en la literatura.
97	Grimm P et al. BJU Int. 2012	Metanálisis	PR, BT, crioterapia y HIFU en pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo (N = 52.087)	SLR bioquímica en pacientes de bajo riesgo es superior con BT que con PR o RTE.
92	Ferrer M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008	Estudio longitudinal prospectivo, multicéntrico	Encuesta telefónica sobre la calidad de vida en pacientes con PR (n = 134), braquiterapia (n = 275) o RTE (n = 205) (N = 614)	Calidad de vida (OP) en distintos dominios, miccional, intestinal, sexual y hormonal. A 2 años, la BT provoca menos disfunción eréctil que la PR (dif.: -20,4; p <0,001) o la RTE (dif.: -5,24; p <0,05)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
99	Lee N et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000	Retrospectivo	Implante permanente en monoterapia o combinado (N = 99)	Obstrucción urinaria (OP): 12% vs. 22% (p <0,051). Cuando la próstata es grande o se inyectan muchas agujas, la incidencia de obstrucción urinaria aumenta significativamente.
101	Cosset JM et al. Cancer Radiother. 2013	Retrospectivo	Implante permanente en monoterapia o combinado (N = 809)	SLR bioquímica a 5-10 años (OP): 90% 3-5% de retención urinaria
109	Shen X et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012	Retrospectivo	Pacientes de alto riesgo tratados con RTE, BT o RTE+BT (N = 12.745)	Mortalidad específica por cáncer de próstata (OP): la BT mejor que la RTE (HR = 0,66; IC95%: 0,49-0,86) y la BT mejor que la RTE (HR = 0,77; IC95%: 0,66-0,90)
121	Galalae RM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002	Retrospectivo	BT-HDR escalada de la dosis + RTE pélvica en pacientes de alto riesgo: 50 Gy pelvis + 2 fr. 9 Gy	SG (OP) a 8 años: 71,5% SLE a 8 años: 82,6% Primer estudio que demuestra que se puede aumentar la dosis en la próstata sin aumentar su toxicidad.

BT = braquiterapia; BT-HDR = braquiterapia de alta tasa de dosis; BT-LDR = braquiterapia de baja tasa de dosis; dif.: diferencia; fr. = fracciones; HIFU = ultrasonido focalizado de alta frecuencia; HR = hazard ratio; OP = objetivo primario; PR = prostatectomía radical; RTE: radioterapia externa; SLE = supervivencia libre de enfermedad; SLR = supervivencia libre de recidiva; SG = supervivencia global.

Recomendaciones para el tratamiento conservador en el cáncer de próstata localizado:

- **Pacientes de bajo riesgo:** se recomienda BT-LDR con una dosis de 145 Gy o RTE con una dosis mínima de 74 Gy (con fraccionamiento convencional o hipofraccionado a dosis biológicas equivalentes con estimación en la próstata de un $\alpha/\beta = 1,5$) (*nivel de evidencia IIIA*).
- **Pacientes de riesgo intermedio:** se recomienda administrar RT a una dosis de 76-78 Gy en la próstata (con fraccionamiento convencional o hipofraccionado a dosis biológicas equivalentes con estimación en la próstata de un $\alpha/\beta=1,5$), junto con TDA de corta duración (4-6 meses) en pacientes de riesgo intermedio desfavorable (*nivel de evidencia IB*), o con una combinación de RTE (45-50 Gy) y de BT-LDR o BT-HDR (*nivel de evidencia IIIA*).
- **Pacientes de alto riesgo:** se recomienda una combinación de RTE (45-50 Gy) y sobreimpresión con BT-LDR o bien BT-HDR y sobreimpresión con HDR o bien tratamiento exclusivo con RTE en monoterapia con una dosis mínima de 78 Gy (con fraccionamiento convencional o hipofraccionado a dosis biológicas equivalentes con estimación en la próstata de un $\alpha/\beta=1,5$) (*nivel de evidencia IIIA*). El tratamiento con RT en este brazo debe ir acompañado de TDA durante 18-36 meses en función del beneficio/riesgo (*nivel de evidencia IA*).
- Se recomienda RTE mediante IGRT e IMRT o VMAT (*nivel de evidencia IIIA*).
- En caso de valorar el tratamiento con SBRT, en hipofraccionamiento extremo, se recomienda realizarlo durante el ensayo clínico y/o en centros con experiencia y seguimiento previo.

B. Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado (T3B-T4N0)

La incidencia de cáncer de próstata localmente avanzado ha disminuido considerablemente en los últimos años gracias al incremento de la utilización del PSA como cribado.

Existen diferentes opciones terapéuticas para este grupo de pacientes: RTE en combinación con HT de larga duración, RTE en combinación con BT-LDR o BT-HDR en combinación o sin combinación con HT, la prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica en pacientes jóvenes seleccionados sin fijación a los órganos adyacentes y HT en monoterapia en pacientes que no son candidatos al tratamiento radical. La opción terapéutica más empleada actualmente y con mayor evidencia científica es la combinación de RTE con HT de larga duración.

En los últimos años se ha establecido una relación entre la dosis de radiación administrada en el cáncer de próstata y el control bioquímico de la enfermedad.⁶⁴ Diferentes estudios aleatorizados de Fase III, que incluyeron un porcentaje variable de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (20-38%), han demostrado un incremento en el control bioquímico y clínico de la enfermedad con la escalada de la dosis hasta 78-80 Gy.^{6-7,9} Este incremento de dosis comporta un incremento en la toxicidad tanto a nivel urinario como rectal.¹²⁷

La IMRT y la VMAT son técnicas avanzadas que permiten disminuir el riesgo de toxicidad gastrointestinal si se comparan con la 3D-CRT gracias a una mejor distribución de la dosis en los órganos de riesgo.¹²⁸⁻¹³⁰ Asimismo, tanto los avances obtenidos en la verificación de los tratamientos gracias a las técnicas de IGRT como la inserción de marcadores fiduciales han permitido una mejora en la precisión a la hora de administrar el tratamiento, así como una reducción de los márgenes de seguridad, consiguiendo una reducción en la toxicidad objetivada. Estas técnicas más avanzadas han permitido escalar la dosis de RT a nivel de la próstata de forma más segura, por lo que se recomienda realizar RT utilizando IGRT con IMRT/VMAT.

Otro punto clave en el tratamiento con radiaciones es identificar qué pacientes pueden beneficiarse de una irradiación pélvica (áreas ganglionares) profiláctica. La RT pélvica es opcional, pero se debe considerar realizarla en aquellos pacientes con mayor riesgo de afectación ganglionar (>15-20% según los nomogramas disponibles) y sin contraindicaciones médicas.^{77-78,131-132}

Teniendo en cuenta los pobres resultados obtenidos con la RT en monoterapia en este grupo de pacientes y la dependencia hormonal que presenta el cáncer de próstata, siempre que no exista ninguna contraindicación, será necesario combinar el tratamiento con RT con la HT. Numerosos estudios aleatorizados de Fase III han demostrado el beneficio de esa combinación.^{62,69-80,133-138}

La combinación de RT con NHT, concomitante y/o adyuvante de larga duración ≥ 2 años (fundamentalmente con análogos de la LHRH) se asocia a un beneficio significativo en el control del PSA, en el control locorregional, en las metástasis a distancia, en la SLE, y sobre todo, en la SG y la supervivencia del cáncer específica.^{62,80,139}

Con el fin de obtener conclusiones fiables en el cáncer de próstata son necesarios estudios clínicos de seguimiento a largo plazo, por lo que los tratamientos podrían resultar obsoletos.

Los estudios aleatorizados de Fase III que demostraron el beneficio de la combinación de RT+HT se realizaron con irradiación a dosis bajas (65-70 Gy), en comparación con el estándar de tratamiento actual (≥ 78 Gy). Sólo se dispone de estudios retrospectivos, como el estudio de Zelefsky *et al.*, en el que la dosis

de RT administrada oscila entre 64,8 Gy y 86,4 Gy (en los pacientes tratados siempre con IMRT e IGRT con una dosis ≥ 81 Gy) y, en el caso de pacientes de alto riesgo, se administra la TDA completa durante 6 meses, iniciada 3 meses antes del inicio de la RT (indicación del tratamiento hormonal a criterio del médico responsable). Con una mediana de seguimiento de 8 años, con la escalada de la dosis se observó una mejora de la SLR bioquímica a los 10 años en todos los grupos de riesgo y una mejora en la SLR bioquímica en los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo que recibieron HT.¹⁴⁰

La dosis de RT recomendada en este grupo de pacientes fue ≥ 78 Gy con tratamiento normofraccionado estándar (2 Gy/fr./día) o dosis equivalentes (con $\alpha/\beta=1,5$) con un tratamiento hipofraccionado moderado (2,5-3,5 Gy/fr./día). Diferentes estudios que compararon el tratamiento hipofraccionado moderado con el estándar de tratamiento demostraron una equivalencia en cuanto a las toxicidades observadas y al control de la enfermedad.^{22-23,26,28-30}

La RTE (dosis de 45-60 Gy) en combinación con BT-HDR en forma de sobreimpresión es otra herramienta que permite escalar la dosis en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo o con una enfermedad localmente avanzada, minimizando la toxicidad aguda y crónica.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Las dosis más habituales de BT-HDR incluyen 9,5-11,5 Gy x 2 fr., 5,5-7,5 Gy x 3 fr. o bien 4,0-6,0 Gy x 4 fr. Diferentes estudios no aleatorizados muestran una reducción en el riesgo de recurrencia y en la mortalidad del cáncer específica cuando se combina BT-HDR con RTE en pacientes de alto riesgo.¹⁰⁹ Algunos estudios muestran unos resultados excelentes en cuanto a la SLP y la supervivencia del cáncer específica con la combinación de las terapias RT+BT-HDR+HT.¹²²⁻¹²³ Otros estudios, en cambio, no han demostrado una mejora de los resultados cuando la HT se combina con RT y con BT-HDR (ver Tabla 3).¹²⁵⁻¹²⁶

Tabla 3. Estudios de RT en cáncer de próstata localmente avanzado

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
80	Bolla M et al. N Ingl J Med. 2009	Fase III	RT + 6 meses de HT en comparación con RT + 3 años de HT (N = 1.113)	Mortalidad global (OP): HT 6 meses 19,0% vs. HT 3 años 15,2% (HR = 1,42; 1,09-1,85; p = 0,0429) Mortalidad por cáncer de próstata: HT 6 meses 4,7% vs. HT 3 años 3,2% (HR = 1,71; IC95%: 1,14-2,57; p = 0,002) SLP clínica: HT 6 meses 68,7% vs. HT 3 años 80,5% (HR = 1,77; IC95%: 1,40-2,24) Incidencia de metástasis a distancia o muerte por cáncer de próstata: HT 6 meses 13,9% vs. HT 3 años 5,5% (HR = 2,04; IC95%: 1,43-2,89; p >0,0001)
62	Bolla M et al. Lancet Oncol. 2010	Fase III, aleatorizado, abierto	RT + 3 años HT (concomitante y adyuvante). en comparación con RT exclusiva (N= 415)	SLE a 10 años: 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) Mortalidad por cáncer de próstata: RT 30,4% vs. RT + HT 10,3% (HR = 0,38; IC95%: 0,24-0,60; p <0,0001) SLP a distancia: 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 comparación con 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) Supervivencia libre de metástasis: RT 70 Gy 95% vs. RT 78 Gy 99% (p = 0,059) SG: RT 70 Gy 78% vs. RT 78 Gy 78% (p = 0,315)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
109	Shen X et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012	Metanálisis	Pacientes de alto riesgo tratados con RTE, BT o RTE+BT (N = 12.745)	Mortalidad específica por cáncer de próstata: 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 meses y durante WPRT, seguida de una sobreimpresión de 70,2 Gy B: NHT 2 meses antes y durante la PORT hasta 70,2 Gy C: WPTR seguida de una sobreimpresión + seguida de 4 meses HT D: PORT seguida de 4 meses de HT (N = 1.322)	SLP a 10 años (OP): Brazo A 28,4% vs. Brazo B 23,5% vs. Brazo C 19,4% vs. Brazo D 30,2% Regresión de Cox vs. Brazo A: Brazo B: HR = 1,21 (IC95%: 1,02-1,43; p = 0,027) Brazo C: HR = 1,21 (IC95%: 1,03-1,43; p = 0,025) Brazo 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 pacientes de alto riesgo (N = 875)	Mortalidad específica: HT 34% vs. HT + RT 17% (p <0,001)

BT = braquiterapia; HR = hazard ratio; HT = hormonoterapia; OP = objetivo primario; PORT = radioterapia posoperatoria; RT = radioterapia; RTE: radioterapia externa; SLE = supervivencia libre de enfermedad; SLP = supervivencia libre de progresión; SLR = supervivencia libre de recidiva; SG = supervivencia global; WPRT = radioterapia pélvica; NHT = terapia hormonal neoadyuvante

Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

- En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3b-T4), el tratamiento de primera línea es RTE en combinación con HT de larga duración durante 2-3 años. La dosis mínima recomendada de RT es de 78 Gy en la próstata con fraccionamiento estándar o hipofraccionamiento moderado con una dosis biológica equivalente (con estimación en la próstata de un $\alpha/\beta=1,5$) (*nivel de evidencia IA*).
- En pacientes con T3b, la RTE (50-60 Gy) en combinación con BT-HDR con o sin HT de larga duración durante 2-3 años es un tratamiento alternativo (*nivel de evidencia IIIB*).
- Se recomienda RTE utilizando la tecnología disponible IGRT + IMRT/VMAT (*nivel de evidencia IA*).
- La HT exclusiva es una opción en todos aquellos pacientes que no sean candidatos para recibir ninguno de los tratamientos radicales (*nivel de evidencia IVD*).

C. Tratamiento con radioterapia adyuvante

La indicación de la RT posoperatoria inmediata adyuvante está condicionada por los siguientes factores de pronóstico desfavorable:¹⁴²⁻¹⁴⁵

- Invasión extracapsular (pT3a)
- Invasión de vesículas seminales (pT3b)
- Márgenes afectados (R1)
- PSA detectable

Los pacientes que más se benefician de la RT adyuvante son los que presentan márgenes afectados después de la prostatectomía.¹⁴³⁻¹⁴⁵ La obtención de niveles de PSA detectables posprostatectomía abre el debate a considerar tratar a estos pacientes con un tratamiento adyuvante con RT o bien con RT de rescate precoz.¹⁴⁶

Estos criterios están basados en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, llevados a cabo por los grupos EORTC, SWOG, ARO y finlandés, que han analizado el papel de la RT inmediata posoperatoria (adyuvante) y han demostrado ventajas en la SLR bioquímica en los pacientes con factores de alto riesgo (ver Tabla 4).

El ensayo de Fase III EORTC 22911 aleatorizó un total de 1.005 pacientes para ser tratados con RT adyuvante con una dosis de 60 Gy o bien tenerlos en observación. Transcurridos 10 años, la SLP bioquímica fue del 60,6% en el brazo de la RT y 41,1% en el brazo de observación. En los pacientes con pT2-pT3 con R1 se evidenció un beneficio significativo de la RT, en comparación con el brazo de observación (HR por progresión clínica de 0,69; IC del 95%: 0,53-0,91 p = 0,0085), que no se observó en los pacientes con pT3 con R0 (HR = 1,06; IC del 95%: 0,76-1,55; p = 0,45). En pacientes >70 años no sólo no se observó ningún beneficio con el tratamiento con RT adyuvante (HR = 0,75; IC del 95%: 0,52-1,08; p = 0,1196), sino que se observó un incremento de la mortalidad.¹⁴⁹ En un análisis posterior no se detectaron diferencias en función del grado de Gleason, del PSA posoperatorio o de la invasión de vesículas seminales y sólo se logró una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos (HR = 0,38; IC del 95%: 0,26 a 0,54, p <0,0001). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la SG a 5 años (93,1% vs. 92,3%; IC del 98%: 89,1-95,5; p = 0,6796). En cuanto a la toxicidad, no se registraron AA de grado 4. La incidencia de toxicidades de grado 3 acumulada a los 10 años fue mayor en el brazo de RT adyuvante que en el brazo de observación (5,3% vs. 2,5%; p = 0,052). La toxicidad genitourinaria de grado 2 o 3 fue mayor en el brazo de irradiación (21,3% vs. 13,5%; p = 0,003), pero la toxicidad gastrointestinal fue similar (2,5% vs. 1,9%; p = 0,47). La toxicidad tardía de cualquier clase o grado fue más frecuente en el brazo de RT adyuvante que en el brazo de observación (70,8% vs. 59,7%; p = 0,001).¹⁴³

El ensayo ARO 96-02 aleatorizó a un total de 388 pacientes con pT3-4 pN0 (R0 o R1) para ser tratados con RT adyuvante con una dosis de 60 Gy (planificación con 3D) o tenerlos en observación. Éste es el único estudio donde sólo se incluyeron pacientes con niveles de PSA indetectables después de la prostatectomía. La SLP fue significativamente mejor en el brazo de RT, con una tasa a los 10 años del 35% y del 56%, respectivamente (HR = 0,51; IC del 95%: 0,37-0,70; p <0,0001). El beneficio fue claramente superior en los pacientes con márgenes positivos con una SLP a los 10 años del 57% en el brazo de RT y del 27% en el brazo de observación (p <0,0001). Sólo se registró un AA de grado 3 (toxicidad vesical) y ningún AA de grado 4. En cuanto a los AA de grado 2, en el brazo de RT se registraron tres (2%) genitourinarios y dos (1,4%) gastrointestinales, y en el brazo de observación no se registró ninguno. En total, el 21,9% de

pacientes del brazo de RT y el 3,7% del brazo de observación desarrollaron AA vesicales o gastrointestinales ($p < 0,0001$).¹⁵⁰ Finalmente, cabe destacar que el 80% de los pacientes asignados al brazo de observación desarrollaron una recidiva bioquímica antes de los 10 años.¹⁴⁴

El estudio SWOG 8794 aleatorizó a 425 pacientes para ser tratados con RT adyuvante o bien tenerlos en observación. Con una mediana de seguimiento de 10,6 años, la supervivencia libre de metástasis fue del 35,5% en pacientes tratados con RT y del 43,1% en el brazo de observación ($HR = 0,75$; IC del 95%: 0,55-1,02; $p = 0,06$). No se observaron diferencias en la SG, 14,7 años en el brazo de RT y 13,8 años en el brazo de observación ($HR = 0,80$; IC del 95%: 0,58-1,09; $p = 0,16$). No se observaron diferencias en cuanto a los niveles de PSA posprostactomía, la invasión de las vesículas seminales o el grado de Gleason. La toxicidad se observó principalmente en el brazo de RT adyuvante (23,8% vs. 11,9%; RR = 2,0; IC del 95%: 1,3-3,1; $p = 0,002$). Se observaron complicaciones rectales (proctitis o hemorragia) en 7 (3,3%) de los 214 pacientes en el brazo de RT adyuvante, pero no se detectó ninguna en el brazo de observación ($p = 0,2$). También fue más frecuente la estenosis uretral en el brazo de RT adyuvante (17,8%) que en el brazo de observación (9,5%) ($RR = 1,98$; IC del 95%: 1,1 -3,1; $p = 0,02$), así como la incontinencia urinaria, que en el brazo de RT fue del 6,5% y en el brazo de observación fue del 2,8% ($RR = 2,3$; IC del 95%: 0,9-5,9; $p = 1,1$).^{142,151-152}

El estudio finlandés, publicado en 2019, es el cuarto estudio que evaluó el beneficio de la RT adyuvante después de prostatectomía radical, con resultados de seguimiento a 9 años. Este estudio, junto con la publicación de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés), aporta resultados específicos para los pacientes con pT2 y márgenes quirúrgicos afectados. Como característica específica, excluye a los pacientes con invasión de vesículas seminales. Se ha criticado que el 50% de los pacientes presentaran niveles detectables de PSA (0,2-0,5 ng/dl). Se aleatorizaron 250 pacientes para ser tratados con RT adyuvante (3D-CRT 66,6 Gy sobre el lecho prostático en 37 fr.) o bien tenerlos en observación. La SG a los 10 años fue del 92% en el brazo de RT adyuvante y del 87% en el brazo de observación ($HR = 0,69$; IC del 95%: 0,29-1,60; $p = 0,4$). La supervivencia libre de metástasis a los 10 años fue del 98% en el brazo de RT adyuvante, en comparación con el 96% en el brazo de observación ($HR = 0,49$; IC del 95%: 0,09-2,68; $p = 0,4$). Por último, la SLR bioquímica a los 10 años fue del 82% en el brazo de RT adyuvante, en comparación con el 61% en el brazo de observación ($HR = 0,26$; IC del 95%: 0,14- 0,48, $p < 0,001$). Aunque no lograron la significación estadística, las tendencias de las curvas de supervivencia libre de metástasis y de resistencia a la castración favorecieron el brazo de la RT adyuvante. El brazo de RT adyuvante también se asoció a un aumento de la toxicidad grave: disfunción eréctil de grado 3 (37% en el brazo de la RT y del 28% en el brazo de observación), incontinencia urinaria de grado 3 (12% y 5%, respectivamente) y síndrome compartimental de grado 4 en el brazo de RT adyuvante provocada por una complicación de una cistectomía 7 años después.¹⁴⁵

Cabe destacar que en el estudio finlandés, el 86% de los pacientes recibieron RT de rescate con una mediana del PSA de 0,7 ng/mL, el 75% de los cuales permanecieron libres de enfermedad.¹⁴⁵ En cambio, en los estudios SWOG y EORTC, sólo un 30% de los pacientes en observación recibieron RT de rescate, con niveles de PSA entre 1,0 y 1,7 ng/mL.¹⁴²⁻¹⁴³

En 2020 se publicaron 3 estudios aleatorizados (RADICALS, GETUG-17/0702 y RAVES) que comparaban la administración de la RT adyuvante, el seguimiento de la RT de rescate en caso de recidiva bioquímica, así como el metanálisis simultáneo (ARTISTIC) que se llevaba a cabo.¹⁵³⁻¹⁵⁶ Estos estudios permiten el seguimiento cuidadoso de los pacientes tratados con prostatectomía, que no mostraron una superioridad de la RT adyuvante frente a un tratamiento de rescate. Cabe destacar, desde el punto de vista de la RT adyuvante inmediata, que el estudio RADICALS-RT incluyó a pacientes con bajo riesgo de recidiva

(pT2, Gleason 3+4, PSA de 4 ng/mL) que no se consideraban, a priori, candidatos a un tratamiento adyuvante, por lo que diluyó el potencial beneficio de la RT adyuvante, perdiendo poder estadístico de los subgrupos de alto riesgo. Los resultados de estos estudios se vieron artefactados por la adición de HT en algunos pacientes del estudio RADICALS-RT y en la mayoría de pacientes del estudio GETUG-AFU 17.¹⁵⁷

La puntuación CAPRA-S permite realizar un pronóstico más preciso de la supervivencia de los pacientes, dependiendo de los niveles de PSA, de la puntuación Gleason, de los márgenes quirúrgicos, de la enfermedad extracapsular, de la invasión ganglionar y de la invasión de vesículas seminales. Se consideran de bajo riesgo: puntuaciones de 0-2, de riesgo intermedio: puntuaciones de 3-5 y de riesgo alto: puntuaciones de ≥6 (ver Anexo 1).¹⁵⁸

Las guías del NCCN (versión 2021-2) recomiendan la RT adyuvante en todos los pacientes con características de pronóstico desfavorable (enfermedad pT3, márgenes positivos) o de PSA detectable, sin evidencia de metástasis. Los pacientes que parecen beneficiarse más son aquellos que presentan márgenes positivos, unos niveles de PSA bajos antes de la RT y un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT, por sus siglas en inglés) prolongado. La dosis recomendada es de 64 a 72 Gy en fraccionamiento estándar.¹⁵⁹

Según el consenso publicado por la AUA-ASTRO en 2019, que no incluyó las publicaciones actualizadas, pero sí los resultados preliminares, se determinaba como principales elementos:¹⁶⁰⁻¹⁶¹

- La necesidad de informar al paciente de los factores de riesgo (R1, pT3a, pT3b) y de los posibles tratamientos (principio clínico).
- La RT en pacientes con factores de riesgo reduce el riesgo de recidiva bioquímica, de recidiva local y de progresión clínica (principio clínico).
- La RT debe administrarse a pacientes con factores de riesgo y PSA persistente, detectable y sometidos a una posprostatectomía (*nivel de evidencia A*).
- La necesidad de controlar el PSA e informar al paciente de que la recidiva bioquímica es riesgo de metástasis y muerte (principio clínico).
- La definición de recidiva bioquímica se establece en PSA ≥0,2 ng/mL y una confirmación. En estos casos, es necesario plantearse tratamiento de rescate (*nivel de evidencia C*).
- La necesidad de realizar el proceso de reestadificación de la recidiva (*nivel de evidencia C*).
- El uso de la RT en recidiva bioquímica o local y sin metástasis (*nivel de evidencia C*).
- Los resultados de la RT de rescate son mejores con niveles bajos de PSA (principio clínico).
- Hay que ofrecer HT en la RT de rescate (PSA posoperatorio ≥0,2 ng/mL) (*nivel de evidencia A*).
- La necesidad de informar a los pacientes de los posibles efectos colaterales agudos y crónicos de la RT y los beneficios (principio clínico).

Las guías europeas de la Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés) proponen las siguientes opciones para los pacientes con factores de riesgo y con niveles de PSA >0,1 ng/dL:¹⁶²

- La RT adyuvante inmediata al lecho quirúrgico durante los primeros 6 meses a partir de la intervención, así que se haya restablecido la función urinaria.¹⁴²⁻¹⁴⁴
- La monitorización clínica y biológica y la RT de rescate antes de que los niveles de PSA superen los 0,5 ng/mL.¹⁶³⁻¹⁶⁴

También debería considerarse la posibilidad de añadir HT durante 6 meses (análogo de la LHRH) en pacientes con niveles de PSA detectables, en base al estudio GETUG-AFU 16, en el que 743 pacientes con factores de riesgo (pT2, pT3, invasión de cuello vesical) y niveles de PSA detectables fueron aleatorizados para recibir RT (66 Gy en normofraccionamiento, 3D-CRT o IMRT) con o sin goserelina subcutánea. La SLR bioquímica fue significativamente distinta, 80% en el brazo de tratamiento combinado vs. 62% en el brazo de RT en monoterapia ($HR = 0,50$; IC del 95%: 0,38-0,66), mientras que la toxicidad descrita resultó similar en los 2 brazos.¹⁶⁵

Tabla 4. Estudios con RT adyuvante

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
144	Wiegel T et al. Eur Urol. 2009	Fase III ARO 96-02	60 Gy en comparación con el brazo de observación pT3 pN0 R0/R1 PSA <0,01 ng/mL (N = 388)	SG 10 años: 82% vs. 86% (NS). SLP bioquímica 10 años (OP): 56% vs. 35% ($HR = 0,51$; IC95%: 0,37-0,70; $p <0,0001$).
143	Bolla M et al. Lancet. 2012	Fase III EORTC 22911	60 Gy en comparación con el brazo de observación pT3 pN0 R0/R1 pT2 pN0 R1 (N = 1.005)	SG 10 años: 81% vs. 77% (NS). SLP bioquímica 10 años (OP): 60,6% vs. 41% ($HR = 0,48$; IC98%: 0,37-0,62; $p <0,001$).
142	Thompson IM et al. J Urol. 2009	Fase III SWOG 8794	60-64 Gy en comparación con el brazo de observación pT3 pN0 R0/R1. PSA <0,01 ng/mL (N = 431)	SG 10 años: 74% vs. 66% ($HR = 0,72$; IC95%: 0,55-0,96; $p = 0,023$). SLPM1 (OP): $HR = 0,71$; IC95%: 0,54 a 0,94; $p = 0,016$. SLP bioquímica 10 años (OP): 53% vs. 30% ($HR = 0,48$; IC98%: 0,37-0,62; $p <0,001$).
145	Hackman G et al. Eur Urol. 2019	Fase III Estudio finlandés	66,6 Gy en comparación con el brazo de observación pT2 R1 / pT3a PSA <0,5 ng/mL (N = 250)	SG 10 años: 92% vs. 87% ($HR = 0,69$; IC95%: 0,29-1,60; $p = 0,4$). SLM1 10 años: 98% vs. 96% ($HR = 0,49$; IC95%: 0,09-2,68; $p = 0,4$). SLP bioquímica 10 años (OP): 82% vs. 61% ($HR = 0,26$; IC95%: 0,14-0,48; $p <0,001$).

HR = hazard ratio; NS = no significativo; OP = objetivo primario; RT = radioterapia; SG = supervivencia global; SLM1 = supervivencia libre de metástasis; SLP = supervivencia libre de progresión.

Recomendaciones para el tratamiento con RT adyuvante

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

- Hay que valorar el uso de la RT adyuvante, en comité multidisciplinar, en pacientes con márgenes positivos de la pieza de prostatectomía, pT3 o con invasión de las vesículas seminales (*nivel de evidencia IA*).
- La dosis recomendada es de 64-72 Gy con irradiación sobre el lecho prostático (*nivel de evidencia IA*).
- Hay que valorar la posibilidad de añadir HT durante 6 meses en pacientes con niveles de PSA detectables (*nivel de evidencia IIB*).

D. Tratamiento del cáncer de próstata con afectación ganglionar (TXN1M0)

El tratamiento de los pacientes con ganglios afectados no está establecido. Posiblemente, una carga tumoral distinta nos pone delante de un perfil de paciente distinto. Los pacientes con baja carga tumoral presentan un pronóstico más favorable después de la prostatectomía radical y de la linfadenectomía, y están libres de enfermedad durante un período de tiempo más prolongado.¹⁶⁶ Diferentes estudios muestran un pronóstico variable y los pacientes con uno o dos ganglios afectados podrían tener un pronóstico significativamente mejor (ver Tabla 5).¹⁶⁷⁻¹⁶⁸

D.1. Pacientes N+ detectados mediante anatomía patológica después de la cirugía

La presencia de ganglios afectados en la anatomía patológica definitiva en pacientes operados fue un criterio de exclusión en los estudios aleatorizados recientemente publicados con el objetivo de evaluar el papel de la RT adyuvante. No existen estudios aleatorizados que valoren el papel de la RT adyuvante en pacientes con ganglios positivos después de la cirugía.

Abdollah *et al.* evalúan a 1.049 pacientes tratados con sólo cirugía o con tratamiento adyuvante después de la cirugía. La RT se asoció a una disminución de la mortalidad de cáncer específica y de la mortalidad global. La RT mejora la SG en aquellos pacientes que presentan al menos dos de las siguientes características: Gleason ≥ 8 , pT3/pT4 y ganglios positivos.¹⁶⁹

En 2018, el mismo autor publicó un estudio en el que se estratificaron los pacientes en 5 brazos según diferentes características anatomicopatológicas:

- Brazo 1: pacientes con N1-2 ganglios positivos y puntuación de Gleason 2-6
- Brazo 2: pacientes con N1-2 ganglios positivos, puntuación de Gleason 7-10, pT2/pT3a y márgenes quirúrgicos negativos
- Brazo 3: pacientes con N1-2 ganglios positivos, puntuación de Gleason 7-10, pT3b/pT4 o márgenes quirúrgicos positivos
- Brazo 4: pacientes con N3-4 ganglios positivos
- Brazo 5: pacientes con N>4 ganglios positivos.

Sólo los brazos 3 y 4 se beneficiaron de la RT.¹⁷⁰

En otro estudio retrospectivo, Tilki *et al.* evaluaron un total de 773 pacientes con cáncer de próstata con linfadenectomía positiva después de cirugía, con o sin RT adyuvante. Con una mediana de seguimiento de 33,8 meses, la SLP bioquímica y la SLM1 a los 4 años fue del 43,3% y del 86,6%, respectivamente. En el análisis multivariado, el factor de tratar con RT o realizar exclusivamente observación no tuvo repercusión en la recaída bioquímica y supervivencia libre de metástasis, en comparación con el tratamiento de RT adyuvante. La SLM1 a los 4 años fue del 82,5% en el grupo sin tratamiento y tratamiento de rescate ante la progresión, en comparación con el 91,8% en el grupo de tratamiento de RT adyuvante ($p = 0,02$). El rescate precoz con RT (PSA pre-RT $\leq 0,5$ ng/mL) en comparación con el rescate con RT con PSA $> 0,5$ ng/mL se asoció significativamente con un menor riesgo de metástasis.¹⁷¹

Por otra parte, algunos estudios intentaron evaluar el papel de la RT adyuvante con la hormonoterapia. Da Pozzo *et al.*, en un estudio retrospectivo, reclutaron 250 pacientes con N+, de los cuales el 51,6% fueron tratados con RT+HT y el 48,4% con HT en monoterapia. En el análisis multivariante, la RT adyuvante y el número de ganglios positivos fueron factores independientes de la SLP bioquímica.¹⁷²

Briganti *et al.*, en otro estudio que comparó un grupo con pacientes N+ tratados con RT+HT con otra cohorte histórica tratada con HT en monoterapia, identificaron diferencias en la SG y la supervivencia de cáncer específica a los 5, 8 y 10 años, que favorecieron al tratamiento combinado RT+HT.¹⁷³

Añadir la hormonoterapia como único tratamiento después de la cirugía es discutible.¹⁷⁴ Messing *et al.* aleatorizaron en un estudio a 98 pacientes N+ después de cirugía para recibir HT en lugar de seguimiento o realizar observación. Los pacientes con HT después de cirugía presentaron mejor SLR y SG, aunque esta estrategia no se ha analizado posteriormente en otros estudios aleatorizados.¹⁷⁵

Gupta *et al.*, en una revisión publicada en 2019, analizaron pacientes con N+ después de cirugía, de los cuales el 55,6% (4.489) estuvieron en observación, el 25,6% (2.065) fueron tratados con TDA adyuvante y el 18,8% (1.520) con RT adyuvante + TDA. Se observaron diferencias notables en las características basales de los pacientes en los diferentes brazos: en el brazo de observación, los pacientes eran mayores que aquellos que recibieron terapias adyuvantes ($p < 0,001$), los pacientes tratados con TDA adyuvante con o sin RT presentaron una mayor puntuación Gleason, en comparación con los pacientes del brazo de observación ($p < 0,001$), los pacientes que recibieron tratamientos adyuvantes también tuvieron un porcentaje de márgenes afectados más elevado (64,4% con RT + TDA, 54,6% con TDA y 39,7% en el brazo de observación, $p < 0,001$) y una mayor carga ganglionar, en comparación con los pacientes del brazo de observación ($p < 0,001$). En el análisis multivariado se observó que los pacientes tratados con RT + TDA adyuvante presentaban una mejora en la SG, en comparación con los pacientes en observación. No hubo diferencias en la SG para los pacientes tratados con HT adyuvante vs. observación.¹⁷⁶

En 2020, Marra *et al.* publicaron una revisión sistemática de 26 estudios que reclutaron a 12.537 hombres. Las opciones incluyeron el grupo de observación, la TDA y/o la RT. El estudio reveló que los pacientes N+ eran un grupo heterogéneo, en el que el 70% de pacientes se encontró libre de enfermedad y sin presentar recidiva bioquímica en el seguimiento a los 10 años, a pesar de no ser tratados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes con estadio pN1 presentaron otras características agresivas en la anatomía patológica final, como la invasión de vesículas seminales, Gleason 8 y márgenes quirúrgicos positivos. Todos estos factores se asociaron a un aumento del riesgo de peores resultados oncológicos per se. La elección de la estrategia terapéutica puede adaptarse según los factores pronósticos. La observación inicial puede ser considerada para pacientes de menor riesgo, incluyendo el PSA posoperatorio indetectable, <3 ganglios positivos, márgenes negativos e histología no agresiva. El nivel de evidencia para el tratamiento de la enfermedad pN1 es todavía bajo y deriva principalmente de series retrospectivas.¹⁷⁷

Por último, según la evidencia que existe hoy en día, el tratamiento después de la cirugía de estos pacientes sigue siendo motivo de controversia y la indicación del tratamiento adyuvante es dispar entre los expertos, tal y como se pone de manifiesto en el consenso publicado en el año 2019. Para pacientes con enfermedad pN1 con ≤ 2 ganglios positivos, con márgenes negativos, sin enfermedad de pT4 y PSA posoperatorio indetectable, las votaciones fueron: el 53% a favor de la RT adyuvante (53%), mientras que el 29% en contra de la RT adyuvante. Para pacientes con enfermedad pN1 de ≥ 3 ganglios linfáticos con márgenes negativos, sin enfermedad de pT4, y PSA posoperatorio indetectable, la mayoría de los pacientes del brazo (44%) votó a favor de la RT adyuvante, mientras que el 15% votó en contra de la RT adyuvante.¹⁷⁸

D.2. Pacientes N+ diagnosticados mediante pruebas diagnósticas por imagen

En este grupo, el diagnóstico de la enfermedad ganglionar cuando la carga tumoral es baja puede resultar complicado con la estadificación convencional con la tomografía computarizada (TC). La invasión ganglionar se detecta y confirma en pacientes a los que se les practica una linfadenectomía y no siempre

se corresponde con el incremento de la medida ganglionar mediante TC. Otras exploraciones de linfografía con resonancia magnética (RM) o PET-colina permiten seleccionar pacientes con menor carga tumoral ganglionar.¹⁷⁹⁻¹⁸⁴

No existen estudios aleatorizados sobre la mejor opción terapéutica en estos pacientes, pero el hecho de que en pacientes operados exista un subgrupo con mejor pronóstico hace pensar que puede haber un subgrupo que pueda beneficiarse de un tratamiento locorregional.

En estudios retrospectivos, cuando se combina RT + TDA en pacientes con ganglios positivos, se observa un control bioquímico a los 5 años alrededor del 60%-70%.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ En un estudio aleatorizado que evaluó la RT en monoterapia en comparación con RT + TDA, la SLP bioquímica fue del 33% y del 54%, respectivamente.¹⁸⁸ Estos resultados, junto con que con las nuevas tecnologías es posible llegar a dosis tumoricidas ganglionares, han originado que algunos grupos hayan explorado el tratamiento de pacientes con N1 sin detrimiento de la toxicidad.¹⁸³

En un estudio más reciente, James *et al.* evaluaron el papel de la RT en ese perfil de pacientes. En la cohorte de pacientes N1, la SLE a los 2 años fue del 81% en pacientes con RT, en comparación con el 53% en pacientes sin RT.¹⁸⁹

En una revisión sistemática publicada en 2019, Ventimiglia *et al.* compararon el uso de cualquier tratamiento local (incluyendo tanto la prostatectomía radical como la RT) en pacientes con cáncer de próstata con enfermedad N+. Se identificaron cinco estudios retrospectivos comparativos no aleatorizados publicados entre 1999 y 2018, que eran elegibles para ser incluidos en esta revisión sistemática. El objetivo era determinar el impacto del tratamiento local en la SLR, la supervivencia de cáncer específica y la SG. Cuatro estudios evaluaron el uso de la combinación RT + TDA, en comparación con la TDA en monoterapia, mientras que un estudio evaluó cualquier forma de tratamiento local + TDA, en comparación con la TDA en monoterapia. Por lo general, el uso de la RT y cualquier forma de tratamiento local se asoció a un beneficio en la supervivencia de cáncer específica, en comparación con la TDA en monoterapia, sin ninguna superioridad claramente demostrada ni por la prostatectomía radical +/- TDA ni por la RT +/- TDA. Aunque el nivel de evidencia es bajo, la revisión sugiere que existen ventajas en la SG y la supervivencia de cáncer específica en N+ en los pacientes que recibieron tratamiento local.¹⁹⁰

En 2019 se realizó una conferencia de consenso con expertos internacionales. Para la mayoría de los pacientes con diagnóstico reciente cN1 (ganglios linfáticos pélvicos), sin metástasis, el 98% de los miembros del grupo votaron a favor de un tratamiento locorregional radical con o sin terapia sistémica, y el 2% votó a favor de sólo el tratamiento sistémico. No hubo abstenciones. Para el tratamiento locorregional radical de cN1 cáncer de próstata M0, el 39% de los participantes votó a favor de la RT, el 12% votó a favor de la cirugía y el 49% no mostraba ninguna preferencia. No hubo abstenciones.¹⁷⁸

En una revisión publicada en el año 2020, Thiruthaneeswaran *et al.* concluyeron que, a pesar de no disponer de estudios aleatorizados, los estudios retrospectivos sugerían incorporar un tratamiento locorregional en este grupo de pacientes con la intención de retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia de cáncer específica. Los pacientes con enfermedad N1 representaron una cohorte heterogénea con un pronóstico variable, y seleccionar el tratamiento adecuado y establecer el nivel de atención en estos pacientes debería seguir siendo un área activa de interés de investigación. Sin embargo, cabe esperar que los nomogramas evolucionen para incorporar características radiómicas y/o firmas genómicas para perfeccionar aún más la selección del paciente. En base a la evidencia mencionada anteriormente, los autores recomiendan un tratamiento definitivo para la enfermedad cN1M0 con RT prostática y pélvica combinadas con TDA.¹⁹¹

Por otra parte, actualmente está en discusión añadir otros tratamientos sistémicos a la TDA habitual. En el grupo de consenso del año 2019, existía división de opiniones entre el grupo de expertos cuando se planteó la terapia sistémica óptima en combinación con la RT radical. Para pacientes con cáncer de próstata cN1 M0 recientemente diagnosticada que se consideraban aptos para el tratamiento sistémico con docetaxel y/o abitaterona, el 52% de los miembros del grupo votó a favor de la TDA + abiraterona, el 39% votó a favor de la TDA en monoterapia, el 7% votó a favor de la TDA + docetaxel y el 2% votó a favor de no aplicar una terapia sistémica.¹⁷⁸ En el estudio STAMPEDE, abiraterona mejoró la SLR en pacientes no metastásicos, si bien el porcentaje de pacientes N+ era sólo del 20%.^{189,192}

Así pues, iniciar un tratamiento con HT exclusiva es una opción en este grupo de pacientes, aunque no está claro que hacerlo de forma precoz o diferida afecte a la supervivencia, tal como Schroder *et al.* describen en un estudio aleatorizado, aunque esta situación clínica tampoco ha sido explorada en estudios posteriores.¹⁹³⁻¹⁹⁴

Tabla 5. Estudios en cáncer de próstata con afectación ganglionar

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
169	Abdollah F <i>et al.</i> Eur Urol. 2013	Retrospectivo	Solo CIR. o tratamiento adyuvante a posteriori. (N = 1.049)	La RTE se asoció a disminución de la mortalidad de cáncer específica y la mortalidad global.
172	Da Pozzo LF <i>et al.</i> Eur Urol. 2009	Retrospectivo	RTE + HT en comparación con HT. (N = 250)	El tratamiento con RTE adyuvante y el número de ganglios positivos son factores independientes de SLRBQ.
173	Briganti A <i>et al.</i> Eur Urol. 2011	Retrospectivo	HT+RT en comparación con HT sola. (N = 364)	SG y SLE mejor con HT+RT.
175	Messing E <i>et al.</i> N Eng J Med. 1999	Aleatorizado	Solo CIR en comparación con CIR. + HT. (N = 98)	La HT después de CIR. mejora la supervivencia y reduce el riesgo de recidiva.
183	Guerrero T <i>et al.</i> Clin Oncol. 2010	Cohorte prospectiva unicéntrica	RTE próstata secuencial en pelvis + sobreimpresión ganglionar. (N = 79)	Toxicidad intestinal de grado 3 en 1 paciente (escala LENT-SOM)
185	Fonteyne V <i>et al.</i> Radiother Oncol. 2013	Cohorte prospectiva unicéntrica	RTE próstata + pelvis + sobreimpresión ganglionar (sobreimpresión integrada). (N = 80)	Toxicidad GI de grado 3: 6% Toxicidad GU de grado 3: 5%
188	Lawton CA <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2005	Aleatorizado	RTE en comparación con RT+HT. (N = 173)	SLRBQ a los 5 años: 33% vs. 54%

CIR. = cirugía; GI = gastrointestinal; GU = genitourinaria; HT = hormonoterapia; RTE = radioterapia externa; SLRBQ = supervivencia libre de recidiva bioquímica; SG = supervivencia global; SLE = supervivencia libre de enfermedad.

Recomendaciones para el cáncer de próstata y N+:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

- En pacientes N+ detectados mediante anatomía patológica después de cirugía: hay que valorar el tratamiento adyuvante RT +/- TDA en pacientes que especialmente presenten factores de pronóstico desfavorable (Gleason ≥ 8 y/o márgenes positivos y/o pT3b/pT4 y/o ≤ 3 ganglios afectos) (*nivel de evidencia IVD*).
- En pacientes N+ diagnosticados mediante pruebas diagnósticas por imagen: tratamiento local del tumor primario y de la enfermedad ganglionar, junto con HT, sobre todo en aquellos pacientes en los que la enfermedad ganglionar pueda ser tratada globalmente con RT en dosis tumoricidas con intención de radicalidad (*nivel de evidencia IVD*).

E. Tratamiento de la recidiva bioquímica

E.1. Posprostatectomía

El tratamiento con prostatectomía radical constituye el tratamiento curativo en 2/3 partes de los pacientes diagnosticados de neoplasia de próstata. Se calcula que hasta un tercio de estos pacientes manifiestan enfermedad recurrente en un plazo de 10 años. El riesgo de recurrencia es mayor entre el subgrupo de pacientes con características patológicas adversas (márgenes positivos, invasión de vesículas seminales, extensión extraprostática y puntuaciones de Gleason elevadas). Algunos de estos pacientes presentarán únicamente recidiva bioquímica sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia.¹⁶⁰⁻¹⁶¹

En el consenso de ASTRO/AUA se definió la recidiva bioquímica como un nivel de PSA superior a 0,2 ng/mL mantenido en dos determinaciones consecutivas. El tratamiento de rescate se definió como la administración de RT sobre el lecho prostático y tejidos circundantes en el paciente con recidiva bioquímica después de cirugía y sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia. También se planteó si la administración de RT adyuvante posprostatectomía radical era mejor que el tratamiento con RT de rescate cuando ya se había detectado la recurrencia, dado que el tratamiento adyuvante puede provocar un sobretratamiento en pacientes que pueden no llegar a presentar progresión bioquímica (con la manifestación de los posibles efectos secundarios), así como si RT de rescate, particularmente en pacientes de muy alto riesgo, podría derivar a una enfermedad metastásica.^{160,195}

El papel de la RT de rescate en comparación con la RT adyuvante ha sido evaluada en tres grandes ensayos multicéntricos de Fase III (RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 y RAVES) y en el metanálisis ARTISTIC, publicados durante 2020.¹⁹⁶⁻¹⁹⁹

El estudio RADICALS-RT reclutó a 1.396 pacientes con PSA posprostatectomía radical $\leq 0,2$ ng/mL y al menos un factor de riesgo (T3-4, Gleason 7 a 10, márgenes positivos o PSA precirugía > 10 ng/mL).¹⁹⁶ Se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir RT adyuvante sobre el lecho prostático (+/- pelvis) o bien mediante observación estrecha en combinación con RT de rescate sobre el lecho prostático radical (+/- pelvis) en caso de producirse una progresión bioquímica (PSA $\geq 0,1$ ng/mL o 3 aumentos consecutivos). En el estudio RADICALS-HD, de los pacientes del brazo de RT adyuvante, el 24% recibieron TDA neoadyuvante o adyuvante (6 vs. 24 meses). La dosis de RT sobre el lecho quirúrgico fue de 66 Gy en 33 fr. o 52,2 Gy en 20 fr. Con una mediana de seguimiento de 4,9 años, el 32% (223) de los pacientes del brazo de RT de rescate iniciaron el tratamiento; un 3% de los pacientes del primer brazo y un 7% de los pacientes del segundo brazo recibieron RT pélvica. El objetivo primario fue la SLM a distancia. Se identificaron 87 acontecimientos en el brazo de RT adyuvante y 82 acontecimientos en el brazo de RT de rescate (HR = 1,10; IC del 95%: 0,81-1,49; p = 0,56). La SLP bioquímica a los 5 años fue de 85% vs. el 88% (HR = 0,88; IC del 95%: 0,58-1,33; p = 0,53). La mayoría de los acontecimientos tóxicos (diarrea, proctitis y cistitis) fueron de grado 1-2, y estadísticamente superiores en el brazo de la RT adyuvante. Las toxicidades de grado 3 o 4 reportadas aparecieron en un 1% de los pacientes. En cuanto a la ausencia de acontecimientos y de SLP bioquímica, no se demostraron beneficios en la RT adyuvante en comparación con la RT de rescate, pero sí se constató un aumento del riesgo de toxicidad urinaria e intestinal con la terapia adyuvante. El estudio incluyó a pacientes con bajo riesgo de recidiva (Gleason 3+4, PSA 4 ng/mL), que no se consideraban candidatos para recibir tratamiento adyuvante de entrada, produciendo una posible alteración del beneficio de la RT adyuvante y perdiendo poder estadístico en los subgrupos de alto riesgo.

El estudio GETUG-AFU 17 analizó 424 pacientes con tumores pT3a/3b, pT4a (invasión del cuello vesical), pNx (sin disección de ganglios linfáticos pélvicos), pN0 (no invasión de ganglios linf) posprostatectomía radical $\leq 0,1$ ng/mL.¹⁹⁷ Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir RT adyuvante o RT de rescate en caso de recidiva bioquímica. En ambos brazos se trató el lecho quirúrgico y se incluyeron los ganglios linfáticos pélvicos (a criterio del investigador). Todos los pacientes recibieron 66 Gy en 33 fr. y TDA (6 meses de triptorelina intramuscular cada 3 meses). El estudio finalizó de forma anticipada debido a las tasas inesperadamente bajas de acontecimientos. Con una mediana de seguimiento de 75 meses, el 54% (115) de los pacientes recibieron RT de rescate después de recidiva bioquímica. La supervivencia libre de eventos locorregionales o a distancia a los 5 años, el objetivo primario del estudio, fue del 92% con RT adyuvante vs. 90% con RT de rescate (HR = 0,81; IC del 95%: 0,48-1,36; p = 0,42). Se detectaron efectos tóxicos agudos en el 87% de los pacientes del brazo de RT adyuvante, en comparación con el 44% de los pacientes del brazo de RT de rescate. La toxicidad aguda de grado ≥ 3 fue similar en ambos brazos. La toxicidad genitourinaria tardía de grado ≥ 2 fue del 59% vs. el 22%, respectivamente, y la disfunción eréctil de grado ≥ 2 del 28% vs. 8%, respectivamente. El análisis presentó pérdida de poder estadístico dado el número de pacientes que no llegaron al objetivo (bajas tasas de acontecimientos) y no evidenciaron un beneficio en la supervivencia libre de eventos locorregionales en ningún brazo. La RT adyuvante se asocia a una mayor toxicidad genitourinaria y disfunción eréctil. El uso de la TDA reduce la recidiva bioquímica en comparación con la RT en monoterapia, posiblemente mejorando el objetivo primario del estudio, pero con un potencial de sobretratamiento de estos pacientes.¹⁹⁷

El estudio RAVES es un ensayo de Fase III de no inferioridad, que aleatorizó a 333 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (márgenes positivos, extensión extraprostática o invasión de vesículas seminales), ECOG 0-1 y PSA posprostatectomía radical $\leq 0,10$ ng/mL.¹⁹⁸ No se incluyeron pacientes con ganglios positivos. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir RT adyuvante vs. RT de rescate cuando presentaban recidiva bioquímica (PSA $>0,20$ ng/mL). Los pacientes recibieron 64 Gy en 32 fr. sobre el lecho quirúrgico sin TDA asociada. Con una mediana de seguimiento de 6,1 años, el 50% (84) de los pacientes con RT de rescate recibieron tratamiento. El objetivo primario fue la SLP bioquímica: 86% en el brazo de RT adyuvante en comparación con el 87% en el brazo de RT de rescate (HR = 1,12; IC del 95%: 0,65- 1,90; p = 0,15). La toxicidad genitourinaria de grado ≥ 2 fue menor en el brazo de RT de rescate (70% vs. 54%), mientras que la toxicidad gastrointestinal de grado ≥ 2 fue similar en ambos brazos. La principal limitación del estudio fue que finalizara de forma prematura debido a la alta tasa de control de la enfermedad y las tasas de acontecimientos inesperadamente bajas, dando una potencia reducida al ensayo. La RT de rescate no alcanzó los criterios de no inferioridad del ensayo, pero los resultados respaldan su uso, dado que el control bioquímico fue similar y reportó menor toxicidad genitourinaria.

En 2020 se publicó el metanálisis ARTISTIC que incluyó los tres estudios RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 y RAVES, anteriormente mencionados.¹⁹⁹ Se evaluaron 2.153 pacientes reclutados entre 2007 y 2016, con una mediana de seguimiento de 60 a 78 meses (máximo 132 meses). En total, 1.075 pacientes recibieron RT adyuvante y 1.078 recibieron RT de rescate precoz; en el momento del análisis un 39,1% (421) inició el tratamiento. El metanálisis no mostró mejora de la SLE locorregional o a distancia a los 5 años en el brazo de RT adyuvante, en comparación con el brazo de RT de rescate precoz (89% vs. 88%; HR = 0,95; IC del 95% (0,75-1; p = 0,18; I² = 42%) y los resultados fueron consistentes entre los ensayos. Los investigadores reconocieron la dificultad de otorgar una potencia estadística adecuada a estos ensayos a largo plazo, dado el pronóstico relativamente bueno de los pacientes que participaron (SLE elevadas) y teniendo en cuenta que el 60% de los pacientes asignados a la RT de rescate precoz no inició la RT en el

momento del análisis. No se han podido extraer conclusiones sobre el efecto de la TDA asociada a la RT, ya que sólo se utilizó en dos de los estudios (RADICALS-HD y GETUG-AFU 17) y las administraciones de las dosis fueron distintas, ni tampoco sobre la RT pélvica, ya que el porcentaje de pacientes que la recibió fue muy reducido. Dado que el número de pacientes que presentó ganglios positivos fue reducido, no se les pudo valorar el efecto de la RT.

Los 3 ensayos han reportado incremento de AA específicos a causa de la RT adyuvante, incluyendo toxicidad urinaria (en el estudio RADICALES), toxicidad genitourinaria (en el estudio RAVES) y toxicidad genitourinaria y disfunción eréctil (en el estudio GETUG-AFU 17).

El metanálisis sugirió que la RT adyuvante no demostró superioridad en comparación con la RT de rescate en los objetivos primarios de los estudios, sin mejora de la SLE, así pues, hasta que no se dispongan de resultados a largo plazo, el tratamiento de rescate precoz parece ser que ofrece un ahorro, o al menos permite posponer la RT y sus posibles AA asociados.

Según las guías EUA-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG publicadas en 2020, la RT de rescate precoz proporciona la posibilidad de curar a los pacientes con PSA creciente después de la prostatectomía radical.²⁰⁰⁻²⁰¹ Boorjian *et al.* reportaron un 75% de riesgo reducido de progresión sistémica, en un estudio que evaluaba a 856 pacientes tratados con RT de rescate, en comparación con 1.801 pacientes no tratados con RT de rescate.²⁰² El EAU considera la RT de rescate y especialmente beneficiosa cuando se administra a pacientes con PSA <0,5 ng/mL.^{200-201,203}

A pesar de la indicación de la RT de rescate, la estrategia de esperar y ver cómo evoluciona el PSA puede considerarse como opción en pacientes con un tiempo de duplicación del PSA (PSADT) >12 meses, así como otros factores favorables: el tiempo transcurrido hasta la recidiva bioquímica >3 años, <pT3a, grado ISUP <2/3.²⁰⁰⁻²⁰¹

Volumen, dosis total y fraccionamiento

El volumen a tratar debe ser en el lecho prostático +/- lecho de vesículas seminales, según el estadio patológico después de la cirugía.

La dosis óptima de RT de rescate no se ha definido, siendo al menos 66 Gy en 33 fr. sobre el lecho prostático.

Dado que la RT de rescate se asoció a la toxicidad, se realizó un ensayo clínico con 350 pacientes, en el que se analizó la toxicidad con el aumento de la dosis total. La toxicidad aguda genitourinaria de grado 2-3 con 64 Gy fue del 13,0% y un 0,6%, y con 70 Gy un 16,6% y un 1,7%, respectivamente. La toxicidad gastrointestinal de grado 2-3 con 64 Gy se produjo en un 16,0% y un 0,6%, y con 70 Gy en un 15,4% y 2,3%, respectivamente. Aún no se han notificado los efectos tardíos.^{200,204-205}

Con una escalada de la dosis superior a 72 Gy, la tasa de AA graves, especialmente los síntomas genitourinarios, aumenta claramente, incluso con técnicas de planificación y tratamientos más innovadores.^{200,206-207}

Terapia de deprivación androgénica

Los resultados del estudio RTOG 9601 sugieren que tanto la SG como la supervivencia de cáncer específica mejoran cuando se añaden 2 años de bicalutamida (150 mg/día) a la RT de rescate. En el análisis post hoc se evidenció un beneficio si el PSA <0,7 ng/mL, así como una evidencia de incremento de muertes no relacionadas con el cáncer.^{200,208-209}

En el estudio GETUG-AFU 16, la combinación de RT de rescate con análogos de la LHRH durante 6 meses mejoró significativamente la recidiva bioquímica a los 10 años, la SLP bioquímica y la SLP. Sin embargo, la RT de rescate combinada con la goserelina o con el placebo mostró tasas similares de SG y supervivencia de cáncer específica.^{200,210}

En pacientes de riesgo, actualmente todavía no se ha resuelto si debe ofrecerse HT combinada o no con RT, y, en caso afirmativo, cuál sería la combinación óptima de TDA (análogos de la LHRH o bicalutamida).²⁰⁰

Pruebas diagnósticas por imagen

La resonancia magnética multiparamétrica puede detectar recurrencias locales en el lecho prostático, guiar biopsias dirigidas a lugares de sospecha de recidiva y ayudar a la planificación de la RT adyuvante o de rescate, pero su sensibilidad en pacientes con niveles de PSA <0,5 ng/mL sigue siendo controvertida.^{200-201,211}

La PET-TC colina presenta una alta sensibilidad y especificidad para detectar la recidiva radiológica en pacientes con recidiva bioquímica. La sensibilidad depende del nivel de PSA y de su cinética con tasas de detección del 5-24% con PSA <1 ng/mL y del 67-100% con PSA >5 ng/mL.^{200-201,212}

De acuerdo con una revisión sistemática, la tomografía de emisión de positrones del antígeno prostático específico de membrana (PET-PSMA) es sustancialmente más sensible que la tomografía axial computarizada (TC) abdominopélvica, la gammagrafía ósea (GGO) y la PET-TC de colina en la detección de la recidiva locorregional y especialmente para la detección de metástasis en pacientes con recidiva bioquímica. La PET-PSMA es positiva en un 15-58% de los pacientes con PSA <0,5 ng/mL, siendo sustancialmente más sensible que la PET-TC colina, especialmente para valores de PSA <1 ng/mL.^{200-201,213}

Tabla 6. Estudios de rescate en recidiva bioquímica después de la prostactectomía

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
163	Stephenson A et al. J Clin Oncol. 2007	Retrospectivo multicéntrico	RT de rescate (N = 1.540)	PSA después de RT de rescate (OP) SLP a 6 años 32% (IC95%: 28-35)
214	Bernard JR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010	Retrospectivo unicéntrico (Mayo Clinic)	No HT. Mediana PSA 0,6 ng/mL Mediana de seguimiento a 6 años (N = 364)	SLR bioquímica a 5 años: 50%
215	Trock BJ et al. JAMA. 2008	Retrospectivo unicéntrico (Johns Hopkins)	Pacientes en recidiva posprostatectomía radical. No RT (n = 397) / RT rescate (n = 160) / RT rescate y HT (n = 78) Mediana de seguimiento a 6 años (N = 635)	Supervivencia específica: 5 y 10 años. RT rescate 96 y 86% No RT 88 y 62%
216	Cotter SE et al. Cancer. 2011	Retrospectivo unicéntrico (Duke University)	Descripción de sus resultados con una mediana de seguimiento de 11,3 años. (N = 519)	Reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa tanto por PSADT <6 meses (HR = 0,53; p = 0,02) o un PSADT ≥6 meses (HR = 0,52; p = 0,003) con RT rescate.
202	Boorjian SA et al. J Urol. 2009	Retrospectivo unicéntrico (Mayo Clinic)	Pacientes en recidiva posprostatectomía radical. No RT / RT rescate. Mediana de seguimiento a 6 años. (N = 2.657/ 856)	Reducción significativa del riesgo de recidiva local (casi del 90%), progresión sistémica (75%) y retraso en la administración de TDA.
34	King CR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012	Revisión sistemática (41 estudios)	RT de rescate (N = 5.597)	Mediana de la pérdida del control bioquímico del 2,6% por 0,1 ng/mL de PSA al realizar la RT de rescate. PSA ≤0,2 ng/mL, control BQ 64%. Dosis entre 60 y 70 Gy. Con 70 Gy se alcanza un control bioquímico del 54% y del 34% con 60 Gy.

PSADT = tiempo de duplicación del PSA; RT = radioterapia; SLP = supervivencia libre de progresión;
SLR = supervivencia libre de recidiva.

Recomendaciones para el tratamiento de la recidiva bioquímica en el cáncer de próstata:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

- En pacientes con recidiva bioquímica posprostatectomía se recomienda la valoración de RT de rescate de un comité multidisciplinar (*nivel de evidencia IA*).
- Se recomienda RT de rescate en pacientes seleccionados, con recidiva bioquímica (PSA >0,2 ng/mL) y sin evidencia de metástasis (*nivel de evidencia IA*).
- Los resultados con RT de rescate se consideran mejores con niveles bajos de PSA (*nivel de evidencia IIB*).
- La dosis recomendada de RT es de 66-70 Gy normofraccionados (*nivel de evidencia IA*).
- No existe consenso sobre la administración de la TDA en combinación con la RT de rescate.
- El beneficio de la irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos pélvicos (No/Nx) y del tratamiento de pacientes con ganglios positivos en la cirugía aún está por definir.
- Es necesario realizar una PET-PSMA en caso de recidiva bioquímica con nivel de PSA >0,2 ng/mL y valorar si los resultados pueden influir en las decisiones de los tratamientos posteriores (*nivel de evidencia IIB*).
- En caso de que la PET-PSMA no esté disponible y el nivel de PSA sea >1 ng/mL, es necesario realizar imágenes de PET-TC colina si se considera que los resultados pueden influir en las decisiones de tratamientos posteriores (*nivel de evidencia V*).

E.2. Posradioterapia (externa o braquiterapia)

Después de un tratamiento local con radiaciones, entre el 20% y el 50% de los pacientes pueden presentar una recidiva bioquímica (nadir+PSA 2 ng/mL) que debe considerarse como un factor de riesgo para la progresión metastásica y la mortalidad específica, sobre todo en pacientes con pocas comorbilidades.^{90,217-220}

Pese al riesgo evidente de micrometástasis, diferentes estudios con terapias locales han constatado pacientes potencialmente rescatables. Diferentes estrategias, como la prostatectomía, la criocirugía o la braquiterapia, han mostrado un control bioquímico de alrededor del 50% a los 10 y 5 años.²²¹⁻²²⁵ La recidiva local supone riesgo de diseminación a distancia y mortalidad específica.²²⁶⁻²²⁸

Durante los últimos años se ha registrado un incremento en la tendencia de los tratamientos de rescate local respecto a los tratamientos de rescate sistémicos.²²⁹ Sin embargo, actualmente no existen ensayos aleatorizados entre las diferentes opciones terapéuticas, ni consenso sobre cuál es el tratamiento de rescate óptimo.

E.2.1. Factores pronósticos en la recidiva

La puntuación de Gleason mantiene el efecto pronóstico postratamiento, pero debe considerarse el PSADT, que puede ser el factor más importante para el tiempo libre de metástasis y la SG. Los pacientes ideales para el rescate local son los que presentan estadios iniciales T1-2, puntuación de Gleason bajo (<8) y PSA <10 ng/mL, con una esperanza de vida superior a 10 años y pocas comorbilidades. En general, si se plantea un rescate local, es necesario disponer de una confirmación histológica, ya que existe un riesgo de toxicidad de un segundo tratamiento local. Es importante la experiencia del patólogo en la confirmación de la recidiva local posradioterapia y considerar como positivas aquellas biopsias que lo sean y se hayan realizado 2 años después de la RT.²³⁰

En pacientes incluidos en un estudio de extensión TC y GGO negativos después de la recidiva bioquímica, y con los que se plantee un rescate local, en caso de presentar un PSA >2 ng/mL sería necesario un estudio de extensión con PET- colina o PET-PSMA (con Gali-68) para documentar la ausencia de enfermedad diseminada.²³¹ Un PSA >2 ng/mL se asocia a una tasa de detección de recidiva >60% mediante la PET-TC Colina, con una especificidad del 74% y una sensibilidad del 82% por PSA >1,74 ng/mL.²³²⁻²³⁴

En cuanto a la PET-PSMA con Gali-68, es necesario considerar un umbral más bajo de la concentración del PSA en la detección de la enfermedad. Una concentración de PSA <0,2 ng/mL muestra recidiva en un 33% de los casos, aumentando para PSA 0,2-0,49 ng/mL al 45%, para PSA 0,5-0,99 ng/mL al 59%, para PSA 1,00-1,99 ng/mL al 75%, y en el caso que el PSA ≥2,00 ng/mL hasta el 95%.²³⁵ De hecho, Jansen et al. reportaron que utilizando PET-PSMA con Gali-68, aproximadamente el 30% de los pacientes con incremento del PSA posradioterapia (<2 ng/mL) presentaban una captación local de PET-PSMA, mientras que más del 50% presentaban evidencia de enfermedad extraprostática.²³⁶

Los pacientes candidatos a tratamiento de rescate local son aquellos que presentan:

- Esperanza de vida de >10 años.
- Estadios T1-2 previos al tratamiento inicial.
- PSA <10 ng/mL en la recidiva.
- PSADT >10 meses.
- Confirmación histológica de la recidiva (después de >2 años posradioterapia)

- Estudio de extensión negativo por enfermedad diseminada PET colina o PET-PSMA.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) para valoración de la enfermedad local en función de la técnica de rescate.

E.2.2. Tipo de rescate

E.2.2.1. Sistémico intermitente o continuo

Los pacientes de edad avanzada, con pocas comorbilidades y PSADT >12 meses son candidatos a observación y a iniciar el tratamiento cuando exista progresión rápida del PSA o, incluso, con la progresión clínica sintomática. En pacientes con esperanza de vida >10 años, en los que no se plantea un tratamiento de rescate local y se opte por la HT para retrasar la progresión de la enfermedad, debe considerarse el tratamiento intermitente. Este tratamiento parece ser no inferior en la SG y específica, aunque supone un incremento del riesgo de progresión de la enfermedad, pero presenta una mejora de la calidad de vida asociada a los períodos de retirada.²³⁷⁻²³⁸ La recidiva ganglionar locorregional se considera una situación desfavorable con riesgo de diseminación a distancia y plantea la indicación de administrar HT.^{237,239} Sin embargo, considerando la larga historia natural de la enfermedad, puede ser interesante el tratamiento locorregional para conseguir el control de la enfermedad o retrasar la progresión y la necesidad de tratamientos sistémicos. Por este motivo, estudios recientes plantean considerar la irradiación ganglionar con IGRT-IMRT-VMAT-SBRT o la linfadenectomía extensa preferiblemente en ensayos clínicos.²⁴⁰⁻²⁴³

E.2.2.2. Rescate local

Los pacientes con esperanza de vida >10 años y en ausencia de comorbilidades graves que presenten una recidiva bioquímica y local confirmada histológicamente, serían potenciales candidatos para plantear un rescate local. Sin embargo, previamente hay que descartar la enfermedad a distancia, ya que el rescate local no está exento de posibles complicaciones. No se dispone de estudios entre las diferentes modalidades de rescate y las publicaciones se refieren a series de casos o ensayos de Fase II.

Braquiterapia

La BT-HDR (yodo-125) con implantes permanentes y la BT-HDR (Ir-192) con implantes temporales se utilizan como posibles técnicas de rescate local en pacientes potencialmente curables. La mayor parte de los estudios iniciales se realizaron con una dosis de baja tasa y con implantes permanentes, con un control bioquímico a los 5 años del 34% al 65%.^{224,244} La utilización de la RMN prebraquiterapia de rescate o en combinación con la HT han sido valoradas en pequeños estudios.²⁴⁵⁻²⁴⁶

Un estudio con 108 pacientes y una mediana de seguimiento de 6,3 años desveló una SLR bioquímica a 10 años del 52%, con toxicidad genitourinaria de grado 3 del 15,7% y gastrointestinal del 2,8% de los pacientes.²⁴⁴

La BT-HDR aporta un control bioquímico a los 5 años superior al 50%, con toxicidad urinaria tardía de grado 2 de aproximadamente el 50% y de grado 3 inferior al 5%.²⁴⁷⁻²⁴⁸ Según una revisión de 297 casos en 13 series publicadas, la toxicidad urinaria de grado 3-4 fue del 12,9%, incluyendo estenosis uretral, con una incontinencia del 6,2%. El 4,7% de pacientes presentó toxicidad digestiva de grado 3-4. El 3,1% de los pacientes sufrió fistulas rectourinarias y el 7,5% estenosis.²⁴⁹

Radioterapia externa

La reirradiación con RTE en la recidiva bioquímica es una posibilidad de rescate practicada en pocas ocasiones (1,9% de 438 pacientes incluidos en el registro CaPSURE).²²⁹ Aunque la toxicidad potencial en los tejidos sanos es elevada, se plantea que con las nuevas tecnologías aplicadas al RT (IGRT e IMRT o incluso la SBRT) sería factible el rescate en casos muy seleccionados y con toxicidades aceptables a corto plazo.^{240,250-252} En una revisión de diferentes estudios de técnicas de rescate, la SBRT se asoció a tasas más bajas de toxicidad genitourinaria grave de aproximadamente el 4,2% (IC del 95%: 0,8-9,1%), mientras que el HIFU alcanzó el 23% (IC del 95%: 17-29%).²⁵³

Un chequeo sistemático sobre el rescate con reirradiación con SBRT en 428 pacientes y una mediana de seguimiento de 26,1 meses mostró un control local del 83,2% y una SLR del 59,3%. La toxicidad tardía de grado ≥ 3 genitourinaria se produjo en un 4,5% de los pacientes y la gastrointestinal en un 3,8% de los pacientes.²⁵⁴

Prostatectomía radical

La prostatectomía radical está indicada en aquellos pacientes inicialmente curables mediante cirugía, pero que han sido tratados previamente con RT, han recaído posteriormente y son potencialmente curables localmente. Es una técnica poco utilizada en nuestro entorno debido a las dificultades técnicas que presenta, la edad a menudo avanzada de los pacientes en recidiva, las posibles complicaciones (incontinencia) y la dificultad de selección cuidadosa de los candidatos. En general, una prostatectomía de rescate tiene como finalidad eliminar los márgenes y, por tanto, no se conservan las bandeletas neurovasculares ni el cuello vesical, con las consecuentes implicaciones de AA.²⁵⁵ Las dificultades técnicas y las posibles complicaciones pueden variar según el tipo de RT administrada. Se recomienda practicar una linfadenectomía, aunque, en cierta medida, se puede complicar por una irradiación ganglionar pélvica previa que comporte mayor riesgo de complicaciones.

La serie más larga es una multiinstitucional con 404 pacientes tratados desde el año 1985, con una mediana de seguimiento de 4,4 años y una SLR bioquímica a los 5 años del 48%, aunque las definiciones varían según las instituciones de un PSA $\geq 0,2$ ng/mL hasta elevaciones $> 0,1$ ng/mL.²⁵⁶ En la cohorte más favorable de prerescate (Gleason 7 y PSA = 4 ng/mL, 30% de la cohorte), el control bioquímico a los 5 años se incrementó hasta el 64%. La segunda mayor serie es la del centro Mayo Clinic, con un total de 199 pacientes, con una mediana de seguimiento más larga, de 92 meses, y un control bioquímico a los 5 años del 63%.²²⁵

Según el estudio de Chade *et al.*, el grado de Gleason y el PSA fueron predictores de la recidiva poscirugía de rescate.²⁵⁶ En este sentido, otro autor observó que el grado de Gleason prerescate se asociaba de forma significativa a la recurrencia, que incrementaba el riesgo por un factor de 2,71 entre Gleason 8 y 6, y que el PSADT también suponía un incremento de este riesgo, por lo que no se recomienda la prostatectomía de rescate en pacientes con PSADT <10 meses.²⁵⁷⁻²⁵⁸

En una revisión sistemática basada en un total de 1.329 pacientes de 24 series, se observa incontinencia miccional en el 50-70% de los pacientes, estenosis uretral en el 26-50%, lesiones rectales en el 5-11% y fistulas en un 2,4%.^{249,258}

En una serie de 440 pacientes que recayeron entre 1992 y 2009, basada en datos del Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare (SEER), el 77,5% de los pacientes fueron tratados con criocirugía y el

22,5% con prostatectomía radical. Se observó que la prostatectomía radical se asociaba a un aumento de la mortalidad global y a un incremento de los gastos en la atención sanitaria.²⁵⁹

En una nueva revisión de los artículos publicados con un total de 2.686 pacientes, la toxicidad genitourinaria grave observada fue del 21%, con una SLR a los 2 y 5 años del 69% y 54%, respectivamente.²⁵³

Criocirugía

La criocirugía es posiblemente el método de rescate más utilizado por requerir menos infraestructuras, en comparación con la braquiterapia, y presenta menos riesgo vital y de complicaciones a corto plazo, en comparación con la cirugía. Las series más largas muestran un control bioquímico a los 5 años del 63% y a los 10 años del 35%, pero tanto los criterios de recidiva como el seguimiento y descripción de la toxicidad son heterogéneos. La incontinencia, el dolor perineal, la estenosis uretral y la necrosis tisular alcanzan el 16,4%, 15,6%, 11,7% y 8,2%, respectivamente. La evolución de la tecnología en los últimos años ha permitido reducir la toxicidad del tratamiento y observar una toxicidad global entre el 4,6% y el 6,8% en las series de los centros con mayor experiencia.^{249,260-261}

Ultrasonidos focalizados de alta frecuencia

En Estados Unidos, el ultrasonido focalizado de alta frecuencia se considera en fase de estudio. La serie más larga, en Francia, reclutó a 167 pacientes con una mediana de seguimiento de 18 meses. El control bioquímico a los 3 años fue de 53%. Sin embargo, desde el punto de vista funcional, los autores observaron un 20% de retenciones urinarias y un 49% de incontinencias (grado 1: 18%, grado 2: 22%, grado 3: 9,5%), de las cuales un 11% requirió un esfínter artificial.²⁶²

E.2.2.2. Acontecimientos adversos de las diferentes técnicas de rescate

En cuanto a los AA después de la cirugía de rescate, la incontinencia puede oscilar ampliamente en torno al 49,7% (intervalo del 21% al 90%), la estenosis es de aproximadamente el 26% (intervalo del 22% al 41%) y las lesiones rectales pueden alcanzar el 28%.^{249,258}

La incontinencia poscriocirugía de rescate se redujo, al igual que sucedió con la uropatía obstructiva, del 70%, según los estudios iniciales, al 16,4% en las revisiones más recientes. La incidencia de estenosis uretral debida a la criocirugía es la más baja, aproximadamente del 4,2%.²⁶³

La incidencia de incontinencia en la braquiterapia es la más baja, en un 6%.²⁴⁹

Tabla 7. Estudios de rescate en recidiva bioquímica después de RT

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
264	Crook JM et al. N Engl J Med. 2012	Fase III de no inferioridad	Privación hormonal continua o intermitente en recidiva bioquímica pos-RT (N = 1.386)	Mortalidad global: Intermitente 38,8% (8,8 años) vs. continua 36,8% (9,1 años) (HR = 1,02; IC95%: 0,86-1,21) Progresión de la enfermedad: HR = 0,80 (IC95%: 0,67-0,98; p <0,024) Calidad de vida: mejora en el brazo de tratamiento intermitente en períodos sin tratamiento.
224	Grado GL et al. Urology. 1999	Cohorte retrospectiva 1 institución RTE previa (Mayo Clinic)	BT-LDR. Mediana de seguimiento 64 meses. (N = 49)	34% SLRBQ a 5 años Toxicidad rectal de grado 3-4: 6,1% Incontinencia 3,1%
265	Burri RJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010	Cohorte retrospectiva 1 institución RTE+ BT-LDR (Mount Sinai)	BT-LDR. Mediana de seguimiento 96 meses. (N = 37)	SLR bioquímica a 5 años: 65% Toxicidad rectal de grado 3-4: 2,7% Toxicidad urinaria 3-4: 8,1%
247	Yamada Y et al. Brachytherapy. 2014	Fase II unicéntrico (MSKCC)	BT-HDR. Mediana de seguimiento 36 meses. (N = 42)	Toxicidad urinaria tardía de grado 1-2: 38% y 48% (7% estenosis uretral de grado 2 y 1 paciente presentó toxicidad urinaria de grado 3, incontinencia). Toxicidad digestiva de grado 1-2: 17% y 8%. SLR bioquímica a 5 años: 68,5% SLM1 a 5 años: 81,5%
248	Chen CP et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013	Cohorte retrospectiva (UCSF)	BT-HDR. Mediana de seguimiento 59,6 meses. (N = 52)	Toxicidad urinaria aguda y tardía de grado 3: 2% Toxicidad digestiva tardía de grado 2: 4% SLR bioquímica a 5 años: 51%
249	Parekh A et al. Semin Radiat Oncol. 2013	Revisión (13 estudios)	BT de rescate (N = 297)	Incontinencia: 50-70%. Estenosis uretral: 26%. Lesiones rectales: 5-11% Fístulas: 2,4%

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
				Control bioquímico a 5 años: 48-63%
249	Parekh A et al. Semin Radiat Oncol. 2013	Revisión (24 estudios, incluyendo posteriores)	PR de rescate (N = 1.329)	Control bioquímico 5 años: 48%
256	Chade DC et al. Eur Urol. 2011	Cohorte retrospectiva múltiples instituciones	PR de rescate. Mediana de seguimiento 4,4 años. (N = 404)	Control bioquímico a 5 años: 63%. Lesiones rectales (5% PR y 10% cistoprostatectomía) Fístula urinaria (15%) y estenosis del cuello vesical (22%). Continencia urinaria (0 protectores) 43-56% 20% adicional que requiere un protector diario.
225	Ward P et al. J Urol. 2005	Cohorte retrospectiva unicéntrica (Mayo Clinic)	PR de rescate. 138 PR retropública y 61 cistoprostatectomía Mediana de seguimiento de 92 meses (N = 199)	SLR bioquímica a 5 años: 58,9% (ASTRO) y 54,5% (Phoenix). Incontinencia: 4,4%. Fístula rectal: 1,2%. RTU por necrosis 3,2%.
260	Pisters LL et al. J Urol. 2008	Cohorte prospectiva multicéntrica (COLD Registry)	Criorescado. Mediana de seguimiento de 21,6 meses (N = 270)	SLR bioquímica a 5 y 10 años: 63% y 35%, respectivamente
261	Wenske S et al. Eur Urol. 2013	Cohorte retrospectiva unicéntrica (Columbia University Medical Center)	Criorescado. Mediana de seguimiento de 47,8 meses (N = 396)	Incontinencia: 50-70%. Estenosis uretral: 26%. Lesiones rectales: 5-11% Fístulas: 2,4% Control bioquímico a 5 años: 48-63%

BT-HDR = braquiterapia de alta tasa de dosis; BT-LDR = braquiterapia de baja tasa de dosis; PR = prostatectomía radical; RT = radioterapia; RTU = resección transuretral; SG = supervivencia global; SLM1 = supervivencia libre de metástasis; SLR = supervivencia libre de recidiva; SLP = supervivencia libre de progresión; SLRBQ = supervivencia libre de recidiva bioquímica

Recomendaciones para el tratamiento en caso de recidiva bioquímica:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

Dado que no existe ningún estándar de tratamiento después de la recidiva a RT radical en cáncer de próstata localizado, es necesario personalizar cada caso según el paciente, la disponibilidad técnica y las expectativas de toxicidad (*nivel de evidencia V*).

Las opciones disponibles son:

- Hacer un seguimiento activo (*nivel de evidencia IVD*).
- Plantear el rescate local con braquiterapia, RTE, cirugía, HIFU, crioterapia o criocirugía: en caso de que los pacientes candidatos presenten pocas comorbilidades con esperanza de vida >10 años, tumor en estadio inicial T1-2, PSA <10 y PSADT >10 meses en la recidiva, biopsia confirmatoria y estudio de extensión sin metástasis (*nivel de evidencia IIIC*).
- Tratamiento sistémico: TDA con análogos de la LHRH y valorar la posibilidad de realizar un tratamiento intermitente en pacientes que no son candidatos a rescate local si presentan progresión bioquímica rápida, PSADT <3-6 meses, o progresión clínica (*nivel de evidencia IIIC*).

F. Tratamiento del paciente oligometastásico

F.1. Baja carga metastásica en pacientes hormonosensibles de debut

Aproximadamente, un 5% de los pacientes con cáncer de próstata son metastásicos en el momento del diagnóstico.²⁶⁶ Se define como escenario oligometástico en la situación intermedia entre la enfermedad localizada y la enfermedad metastásica sistémica. Existen varias definiciones cuantitativas, siendo la más aceptada la que considera de 1 a 5 lesiones metastásicas detectadas mediante pruebas diagnósticas por imagen, excluyendo la presencia de metástasis viscerales. Los estudios de Fase III publicados en la actualidad, así como la mayoría de estudios prospectivos, han aplicado esta definición a partir del uso de las pruebas diagnósticas por imagen convencionales (TC y GGO).²⁶⁷⁻²⁶⁹

Existe evidencia biológica que demuestra una interacción multidireccional entre el tumor primario y las lesiones metastásicas (producción de interleuquinas, factores de crecimiento y factores endocrinos, interrelación entre el tumor primario y las células tumorales diseminadas) que podría ser interrumpida como consecuencia de un tratamiento sobre el tumor primario. De la misma forma, las radiaciones ionizantes producen muerte celular y alteraciones del microambiente tumoral que desencadenan una respuesta inmunoestimuladora con capacidad de generar respuestas fuera del área irradiada que se conoce como efecto abscopal.²⁷⁰ Estos principios biológicos son la base sobre la que se asienta el potencial beneficio de un tratamiento local citorreductor en los pacientes con cáncer de próstata metastásico.

En el escenario de los pacientes con cáncer de próstata metastásico *de novo*, existe evidencia tanto retrospectiva como prospectiva que demuestra los beneficios de la irradiación del tumor primario. La evidencia retrospectiva más relevante proviene, por un lado, de un estudio de base poblacional de la National Cancer Database, donde se evaluó el uso de la RTE sobre el tumor primario en combinación con HT (estándar de tratamiento) en una población de 6.832 pacientes metastásicos (538 tratados con RT+HT y 5.844 con HT en monoterapia), demostrando un aumento significativo de la SG a 5 años con RT (49 vs. 33%, p<0,001).²⁷¹ Otro estudio de base poblacional del Surveillance Epidemiology and End Results con un total de 8.185 pacientes metastásicos evaluó el uso del tratamiento local, en este caso cirugía (n = 245) o braquiterapia (n = 129), observando una disminución significativa de la mortalidad de cáncer específica con el tratamiento local. Sin embargo, los autores expresaron como limitación de este estudio la ausencia de datos sobre el tratamiento sistémico administrado.²⁷²

Dos ensayos aleatorizados controlados y un metanálisis determinaron que la carga de metástasis óseas es predictiva y que los pacientes con baja carga metastásica se benefician de la RT para el tratamiento del cáncer de próstata. Este beneficio se observa tanto en la SLP bioquímica y metastásica, en una mejora de la supervivencia cáncer específica como en la SG. La evidencia inicial proviene del estudio HORRAD de Fase II, en el que se reclutaron 432 pacientes con cáncer de próstata metastásico *de novo*, con metástasis óseas y PSA >20 ng/mL. En este ensayo no se observaron diferencias en la SG entre los pacientes, ya que fueron tratados con RT sobre el tumor primario (70 Gy en 35 fr.), pero en el análisis del subgrupo con <5 metástasis óseas se observó una tendencia hacia una mejora de la SG (HR = 0,68; IC del 95%: 0,42-1,10). La mediana de tiempo hasta la progresión bioquímica fue significativamente superior con RT (15 vs. 12 meses, HR = 0,78; IC del 95%: 0,63-0,97; p = 0,02).²⁷³

El estudio STAMPEDE de Fase III es otro estudio relevante con un total de 2.061 pacientes, en el cual el 18% de los pacientes fueron tratados con QT (docetaxel), además del estándar de tratamiento con HT.²⁶⁷ En general, la RT (36 Gy en 6 fr. durante 6 semanas o 55 Gy en 20 fr. durante 4 semanas) demostró una mejora de la SLR (32% vs. 23%, HR = 0,76; IC del 95%: 0,68 a 0,84, p <0,0001), pero tampoco demostró un

aumento de la SG. Sin embargo, el análisis de un brazo planeado previamente de baja carga metastásica (brazo H) demostró una mejora significativa en la SG a 3 años con RT (81% vs. 73%, HR = 0,68; IC del 95%: 0,52-0,90, p = 0,007) y en la SLR (50% vs. 33%; HR = 0,59; IC del 95%: 0,49-0,72; p <0,0001). En este estudio se utilizó el mismo criterio de alta carga metastásica que en el estudio CHARTED, es decir ≥4 metástasis óseas con ≥1 fuera del raquis o de la pelvis y/o metástasis viscerales o ambos casos; el resto de pacientes se consideró con baja carga metastásica. En este estudio se observó sólo un 5% de toxicidad de grado 3-4.²⁶⁸

Por último, en el metanálisis del grupo STOPCAP de los estudios HORRAD y STAMPEDE se observó un beneficio de la SG en los pacientes que presentaban hasta 4 metástasis óseas (incremento absoluto de la SG del 7% a 3 años).²⁷⁴

Posteriormente, se ha publicado un nuevo análisis secundario del estudio STAMPEDE (brazo H) que ha analizado la definición de baja carga tumoral (una de las críticas de la publicación original, ya que fue aplicada la definición de volumen tumoral metastásico del estudio CHARTED). Tras analizar la presencia de metástasis en la GGO y la TC del 94% de los pacientes del estudio, se observó que el número de metástasis óseas era inversamente proporcional al beneficio en supervivencia que se obtenía con la RT del tumor primario, con un beneficio máximo de hasta 3 metástasis óseas (no tan evidente entre 4 y 7 metástasis). Este análisis también responde a la pregunta sobre el papel de la RT en los pacientes con metástasis ganglionares no regionales exclusivas (sin metástasis óseas ni viscerales), demostrando que la RT del primario produce un aumento absoluto del 7-8% de la SG a 3 años y del 22% en la SLR, que es significativo en términos de SLR (HR = 0,63; IC del 95%: 0,42-0,94).²⁷⁵

Es importante señalar que la valoración de las metástasis óseas para determinar la carga metastásica está limitada por la variación interobservador y no es cuantitativa, por lo que se han propuesto biomarcadores de imágenes cuantitativas estandarizados (*automated bone-scan index*) para medir el volumen de la enfermedad metastásica ósea.²⁷⁶ Por otra parte, es necesario determinar cómo puede influir la emergente aplicación de la PET y, concretamente, el uso de la PET-PSMA en la definición de la enfermedad oligometastásica y cuál es la función de la RT del tumor primario en ese escenario. Sin embargo, los estudios publicados hasta ahora tampoco determinan cuál es el rol de combinar la RT del tumor primario con los actuales antiandrógenos de segunda generación y/o con el tratamiento dirigido a las metástasis.

Recomendación para el tratamiento con RT en pacientes oligometastásicos y hormonosensibles de debut:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

Se recomienda el tratamiento con RTE del tumor primario en combinación con la TDA estándar en pacientes oligometastásicos *de novo* que presenten hasta 4 metástasis óseas para aumentar la SG (*nivel de evidencia IA*).

Se recomienda el tratamiento con RTE del tumor primario en combinación con la TDA estándar en pacientes que presenten hasta 4-5 metástasis óseas o metástasis ganglionares no regionales exclusivas, sin afectación visceral para aumentar la SLR (*nivel de evidencia IA*).

F.2. Enfermedad metastásica hormonosensible oligorrecurrente

Un 20% de los hombres con cáncer de próstata de alto riesgo desarrollarán una recurrencia bioquímica después de la RT con una finalidad curativa, en combinación con la TDA a largo plazo, y más de un 70% después de la cirugía en monoterapia. De éstos, un subgrupo desarrollará enfermedad metastásica, que representa la forma letal y es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres.²⁷⁷

Actualmente, existe un creciente interés en el uso de la RT dirigida a la metástasis con SBRT, en especial con la llegada de nuevos radiotrazadores de PET, principalmente la PET-PSMA. Esto ha permitido visualizar la enfermedad metastásica en el 30-95% de los pacientes con recidiva bioquímica que no presentaban evidencia de la enfermedad en GGO convencional o TC. De esta forma se ha generado un nuevo estado de la enfermedad, que resulta metabólicamente positivo para la enfermedad metastásica, pero técnicamente se clasificaría como una recidiva bioquímica. Se desconoce cuál es la mejor forma de tratar este tipo de pacientes.

De la misma forma que sucede con el beneficio del tratamiento del tumor primario con RT en cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) *de novo*, ha habido un interés en utilizar la RT para consolidar las zonas metastásicas macroscópicas.²⁷⁸

El objetivo de la RT como tratamiento dirigido a la metástasis es múltiple y diferente para cada paciente. Normalmente, el objetivo es retrasar la necesidad de terapias sistémicas más tóxicas y costosas, mejorar la SLP, proporcionar un control continuado de la enfermedad y, potencialmente, mejorar la SG. Sin embargo, no todos los pacientes se benefician de la misma manera con la RT dirigida a la metástasis y un subconjunto logra progresar rápidamente.

Cuando un paciente desarrolla CPHSm en base a imágenes convencionales, se inicia la combinación de la HT con TDA, especialmente si se trata de un paciente sintomático.²⁷⁹ Además de la HT, debe considerarse la RT para tratar el tumor primario en el CPHSm de bajo volumen y mejorar la SG. La RT puede mejorar el dolor óseo en más del 60% de los casos, ayudar a prevenir o revertir los síntomas de compresión epidural de la médula espinal y paliar la obstrucción urinaria.²⁸⁰⁻²⁸³

Hellman y Weichselbaum propusieron que el cáncer era un conjunto de factores que abarcaban desde un tumor localmente confinado hasta una enfermedad metastásica generalizada. A partir de esa teoría, surgió la hipótesis de un estado oligometastásico.²⁸⁴⁻²⁸⁵

Aunque es fácil entender el concepto de “pocas” áreas metastásicas, es mucho más difícil llegar a un consenso clínico sobre lo que realmente representa este estado de la enfermedad. El objetivo es intervenir terapéuticamente de una forma que no sería adecuada ni en la enfermedad localizada ni en la metastásica. Así pues, se plantea la hipótesis de que los pacientes con enfermedad oligometastásica puedan beneficiarse de la consolidación local de las zonas primarias y metastásicas.²⁸⁶⁻²⁸⁷

Existen diferentes situaciones de la enfermedad dentro del estado oligometastásico: la enfermedad metastásica sincrónica *de novo*, la enfermedad metacrónica oligorecurrente después de la terapia y la enfermedad oligoprogresiva, donde sólo progresan algunas áreas de la enfermedad metastásica, mientras que el resto de lesiones metastásicas se controlan con terapia sistémica. El papel de la RT se ha estudiado en estos tres escenarios con un nivel de evidencia variable.

La SBRT ofrece diversas ventajas en el tratamiento de la enfermedad oligometastásica. La primera ventaja es el número de fracciones (de 1 a 5 fracciones) de tratamiento con SBRT. El segundo es el efecto celular diferencial con el hipofraccionamiento. Esto se describe a través del coeficiente α/β , un componente del modelo lineal-cuadrático. Este modelo describe la supervivencia clonogénica de las células tumorales (o tejidos normales) como respuesta a la RT. La SBRT maximiza el índice terapéutico con un control local del tumor superior al 90% con una toxicidad de grado ≥ 3 del 0-3%.²⁸⁸ Las dosis de RT oscilan entre 16 y 50 Gy en 1-10 fracciones, que normalmente se asocian a dosis biológicas efectivas superiores a aproximadamente 100 Gy. No se disponen de datos prospectivos en estudios aleatorizados sobre el uso de la cirugía como forma predominante sobre la RT dirigida a la metástasis.

Terapia dirigida a la metástasis en el cáncer de próstata oligometastásico

En el estudio SABR-COMET de Fase II los pacientes con cáncer de próstata que presentaban entre 1 y 5 metástasis se aleatorizaron en una proporción 1:2 y se trajeron con terapia paliativa estándar y placebo o SBRT. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, la adición de RT mejoró la SG (28 vs. 41 meses; HR = 0,57; IC del 95%: 0,30-1,10; p = 0,090). Los AA de grado ≥ 2 fueron del 9% y del 29%, respectivamente (p = 0,026) con un incremento absoluto del 20% (IC del 95%: 5-34). Se notificó un número reducido de muertes (4,5%, n= 3/66), posiblemente relacionadas con la RT. Algunos expertos consideraron que podrían estar relacionadas con elevadas dosis de SBRT utilizadas.²⁸⁹

Siva *et al.* publicaron los resultados de un ensayo de Fase II de brazo único de SABR en pacientes con cáncer de próstata oligorecurrente con ≤ 3 metástasis (67% de los pacientes con una única área de metástasis). Esta cohorte de 33 pacientes incluía tratamiento de 50 lesiones, en pacientes con CPHSm y con CPRCm. Sólo un paciente (3%) experimentó un grado ≥ 3 de toxicidad y la SLP a 2 años fue del 39%.²⁹⁰

Bowden *et al.* presentaron un análisis provisional del estudio TRANSFORM de Fase II con SBRT en pacientes con cáncer de próstata oligorecurrente con ≤ 5 metástasis, sin tratamiento con TDA. La mayoría de los pacientes (185/199) presentaban CPHSm. El objetivo primario fue la supervivencia sin escalada del tratamiento a los 2 años, que fue del 51,7% (IC del 95%: 44,1-59,3%).²⁹¹

Estos ensayos, combinados con datos retrospectivos similares, demuestran que existe un subgrupo de pacientes, principalmente con CPHSm, que con RT dirigida a metástasis pueden permanecer libres de enfermedad o retrasar la necesidad de la siguiente línea de tratamiento durante varios años.

Los ensayos STOMP y ORIOLE aleatorizados de Fase II con RT tienen como objetivo retrasar el tratamiento con HT.²⁹²⁻²⁹³ Tal y como se ha mencionado anteriormente, la columna vertebral del tratamiento en pacientes con CPHSm es la terapia sistémica (aunque discutible cuando sólo es visible mediante la PET, lo que define la enfermedad oligometastásica).²⁹⁴⁻²⁹⁵ Sin embargo, no está claro cuándo es el momento óptimo para iniciar la HT en hombres oligorecurrentes asintomáticos. Además, la HT provoca numerosos AA que afectan a la calidad de vida y, por tanto, si el uso inmediato de HT no se asocia a beneficios en la SG, puede ser mejor retrasar el uso de la TDA.²⁷⁸

STOMP fue el primer ensayo prospectivo, aleatorizado, de Fase II, donde se aleatorizaron en una proporción 1:1 a 62 pacientes con cáncer de próstata oligorecurrente, en base a imágenes de PET Colina con ≤ 3 metástasis en la observación +/- terapia dirigida a la metástasis (principalmente con SBRT, o bien con metastectomía) con el objetivo primario de definir la supervivencia libre de TDA. Las indicaciones para iniciar la HT se especificaron previamente para eliminar el sesgo, que incluyó: progresión sintomática, progresión de lesiones tratadas o progresión de más de 3 lesiones. Con una mediana de seguimiento de 3 años, el uso de terapia dirigida a las metástasis mejoró la mediana de tiempo libre de TDA de 13 a 21 meses. También mejoró la SLP bioquímica de 6 a 10 meses y no se asoció a un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes.²⁹²

El estudio ORIOLE comparó la observación vs. SABR (1:2) en 54 hombres con cáncer de próstata oligorecurrente. El objetivo primario fue la SLP a los 6 meses, incluyendo la progresión del PSA, la progresión sintomática, el inicio de la HT o la muerte. El grupo tratado con SABR experimentó significativamente menos acontecimientos de progresión en 6 meses (19% vs. 61%) y mejoró la SLP (HR = 0,30; IC del 95%: 0,11-0,81; p = 0,002). Un grupo de pacientes fue evaluado con PET-PSMA y aquellos que lograron una consolidación total de las lesiones captantes redujeron la probabilidad de nuevas lesiones durante 6 meses (16% vs. 63%). No se observaron AA de grado ≥ 3 con la SABR.²⁹³

El papel de la RT en la enfermedad asintomática de alto volumen no está tan bien definido y se limita a un reducido número de estudios retrospectivos.²⁹⁶⁻²⁹⁷ En el ensayo SABR-COMET 10 de Fase III se aleatorizaron pacientes con ≥ 5 metástasis para recibir terapia sistémica, con o sin terapia dirigida a la metástasis con SABR.²⁹⁸

Terapia dirigida a la metástasis en combinación con terapia sistémica

En pacientes oligorecurrentes, incorporar HT para mejorar el control local puede proporcionar pocos beneficios con el uso de la SBRT, ya que existen más de un 90% de control local.^{240,242,290,292,299-301} Por tanto, el beneficio que se obtendría estaría relacionado con el control sistémico. Varios estudios retrospectivos han sugerido mejoras en la SLP con el tratamiento con HT (7,7 vs. 40,8 meses).³⁰¹ Ost *et al.* demostraron que la HT se asociaba a una mejora en la SLP a distancia (18 a 25 meses).³⁰² Sin embargo, todavía no queda claro si una duración de 4 a 6 meses de HT simplemente retrasa lo inevitable o aumenta el control a largo plazo. Se están desarrollando varios ensayos aleatorizados que intentan determinar el papel óptimo de la HT con la terapia dirigida a las metástasis.

Factores predictivos de respuesta a la terapia dirigida a la metástasis

Los biomarcadores predictores de respuesta más prometedores son los que se identificaron en el ensayo ORIOLE, los más importantes son el tratamiento de todas las lesiones visibles en la PET-PSMA y la clonalidad basal basada en la secuenciación del receptor de las células T.²⁹³ Sin embargo, estos datos requieren de una validación independiente. Se han identificado factores pronósticos de respuesta a la

terapia dirigida a la metástasis, que incluyen un menor volumen de tumor, CPHSm (vs. CPRCm) y el número de áreas metastásicas.³⁰¹ No se han podido establecer los puntos de corte ideales del PSA basal, el PSADT, la carga de la enfermedad ni la ubicación de las metástasis (nodal vs. ósea vs. visceral) para una selección óptima de los candidatos con terapia dirigida a la metástasis.

A pesar de los resultados prometedores de la SBRT, no existe ninguna evidencia de nivel I que provenga de ensayos aleatorizados de Fase III para consolidar su papel en el manejo del cáncer de próstata oligometastásico. El siguiente trabajo del grupo del ensayo STAMPEDE tiene como objetivo abordar el CPHSm de bajo volumen detectado en la imagen convencional, que aleatorizará a los hombres que reciben terapia sistémica estándar, tratamiento del tumor primario +/- SBRT en las áreas metastásicas (≤ 5). El tratamiento del paciente con CPHSm oligometastásico con SBRT es casi un estándar en algunos centros, incluyendo el uso de la SBRT en enfermedad oligometastásica detectada mediante la PET, o la combinación de SBRT y HT en CPHSm estadificado con imagen convencional.

La SBRT es el método de elección para administrar terapia dirigida a la metástasis, con un nivel muy elevado de seguridad cuando se administran las dosis adecuadas y se respetan las limitaciones de los tejidos sanos. Se desconoce la ventaja de combinarla con la terapia sistémica para el tratamiento de la enfermedad oligometastásica diagnosticada mediante la PET. La SBRT ha demostrado un retraso de aproximadamente dos años en el inicio de la HT en pacientes con CPHSm oligometastásico, factor que hay que tener en cuenta para mantener la calidad de vida y la prevención cardíaca, evitando el uso de la HT (ver Tabla 8).

Tabla 8. Estudios de tratamiento de CPHS con RT

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
303	Palma DA et al. Lancet. 2019	Oligorecurrente M1 ≤5	SOC paliación ± TDM PET	Mediana SG: 41 vs. 28 meses Mediana SLP: 12 vs. 6 meses
292	Ost P et al. J Clin Oncol. 2018	Oligorecurrente CPHSm No HT M1 ≤3	TDM vs. observación	Mediana tiempo libre de HT: 21 vs. 13 meses
290	Siva S et al. Eur Urol. 2018	Oligorecurrente CPHSm y CPRCm M1 ≤3	Brazo único SBRT PET-PSMA	SLP distancia 1 y 2 años: 58% y 39%, respectivamente
155	Kneebone A et al. Lancet Oncol. 2020	Oligorecurrente mHSPC No HT M1 ≤3	Brazo único SBRT	Tiempo libre de HT 2 años: 48% Mediana SLE bioquímica: 11 meses
291	Bowden P et al. Int J Cancer. 2020	Oligorecurrente, mayoritariamente CPHSm M1 ≤5	Brazo único SBRT	Tiempo libre de escalado de tratamiento a 2 años: 51,7%
293	Phillips R et al. JAMA Oncol. 2020	Oligorecurrente, CPHSm No HT	TDM vs. observación	Progresión a los 6 meses: 19% vs. 61%

CPHSm = cáncer de próstata hormonosensible metastásico; CPRCm = cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; HT = hormonoterapia; M1 = metástasis; SBRT = radioterapia estereotáctica extracranal; SG = supervivencia global; SLE = supervivencia libre de enfermedad; SLP = supervivencia libre de progresión; SOC = estándar de tratamiento; TMD = tratamiento dirigido a las metástasis

Recomendaciones en pacientes con CPHSm oligorecurrente:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

Se recomienda la terapia dirigida a la metástasis con SBRT en pacientes con CPHSm con tumor primario controlado y enfermedad metastásica hormonosensible metacrónica oligorecurrente (1 a 3 metástasis) diagnosticada mediante la PET-Colina o bien la PET-PSMA, en especial si se quiere diferir el inicio de la HT (*nivel de evidencia IIA*).

G. Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica hormonosensible

Durante décadas, el estándar de tratamiento en pacientes con CPHSm ha sido la HT en combinación con la TDA, pero, aunque se consiguen respuestas de hasta el 95% de los pacientes, no es curativa y la enfermedad progresó en prácticamente todos los casos. Numerosos ensayos controlados y aleatorizados han evaluado, o están evaluando, la combinación de otros fármacos con TDA.³⁰⁴

Docetaxel en combinación con la TDA demostró un beneficio en la SG en dos estudios, el estudio CHAARTED y el estudio STAMPEDE (brazo C), que logró su aprobación, con o sin prednisona, para pacientes con CPHSm. De la misma manera, los estudios STAMPEDE (brazo G) y LATITUDE, que evaluaban abiraterona en combinación con la TDA, demostraron un beneficio significativo en la SG y la SLP radiológica en pacientes con CPHSm de alto riesgo de nuevo diagnóstico.^{192,305-307} El estudio ARCHES, que evaluaba enzalutamida + TDA, demostró un beneficio en la SLP radiológica y el estudio ENZAMET un beneficio en la SG.³⁰⁸⁻³⁰⁹ En base a los resultados del estudio TITAN, se ha aprobado el tratamiento de combinación de apalutamida + TDA para estos pacientes por su beneficio en SLPR.³¹⁰

G.1. Tratamiento hormonal y quimioterapia

El estudio ECOG 3805 (CHAARTED) en cáncer de próstata, reclutó a un total de 790 pacientes con CPHSm que fueron aleatorizados para recibir TDA con placebo o bien combinado con seis ciclos de docetaxel 75 mg/m² cada 21 días. La media de edad de los pacientes fue de 63 años y la mayoría (99%) presentaban un ECOG 0-1. Más de dos tercios de los pacientes presentaban tumores con un grado Gleason 8-10 y el 65% presentaba enfermedad con alta carga tumoral, definida por los pacientes como enfermedad visceral y/o ≥4 lesiones óseas, una al menos fuera del esqueleto axial. Ésta es una definición tomada en base a un estudio retrospectivo realizado con la misma población de pacientes, donde se observó que la enfermedad ósea extra-axial confería un pronóstico más desfavorable. Con una mediana de seguimiento de 57,7 meses, la mediana de SG por el grupo de TDA fue 47,2 meses vs. 57,6 por el grupo de TDA + docetaxel (HR = 0,61; IC del 95%: 0,72; IC del 95%: 0,59-0,89; p = 0,0018). Los resultados son aún más relevantes cuando se analizan a los pacientes con alta carga tumoral (n=513), con una mediana de SG de 34,4 meses por la TDA vs. 51,2 meses por la TDA + docetaxel (HR = 0,63; IC del 95%: 0,50-0,79; p <0,001). El estudio CHAARTED no demostró beneficio en la SG en pacientes con bajo volumen tumoral (HR = 1,04; IC del 95%: 0,70-1,55; p = 0,86). El tratamiento fue bien tolerado, dado que la población era más joven que en los estudios de docetaxel en CPRCm y que sólo se administraban seis ciclos de tratamiento sin prednisona.³⁰⁵ En estudios anteriores los resultados fueron negativos, ya que no tenían potencia estadística suficiente para encontrar diferencias.³¹¹

En el estudio STAMPEDE de Fase III, se reclutó a pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, en recidiva bioquímica o metastásico desde el inicio del tratamiento hormonal, que fueron aleatorizados para recibir TDA o bien TDA combinada con distintas opciones terapéuticas. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, la combinación de TDA + docetaxel aumentó la SLP en 16 meses (21 vs. 37 meses; HR = 0,62; p <0,0000000001) y la SG en 10 meses (67 frente a 77 meses, HR = 0,76; p = 0,003), en comparación con el tratamiento hormonal. Estas diferencias en la SG son especialmente relevantes en pacientes con enfermedad metastásica (43 vs. 65 meses; HR = 0,73; p = 0,002).³⁰⁶ Por el contrario, la combinación de estos tratamientos con el ácido zoledrónico no mejoró los resultados.³¹²

G.2. Tratamiento hormonal y abiraterona

Tanto el estudio clínico STAMPEDE como el estudio LATITUDE evaluaron abiraterona en combinación con la TDA como tratamiento de primera línea, en comparación con la HT en monoterapia. El estudio LATITUDE sólo incluyó a pacientes metastásicos, mientras que el estudio STAMPEDE reclutó a pacientes metastásicos y con CPHS localizado de alto riesgo (N+) o de alto riesgo localmente avanzado con al menos dos de los siguientes criterios: T3/4, Gleason 8-10 o PSA ≥ 40 ng/mL.^{192,307}

El objetivo primario de ambos estudios clínicos era evaluar el beneficio en la SG en pacientes que recibían abiraterona + TDA, en comparación con los que recibían sólo HT. En cuanto a las demás variables de interés, en el estudio LATITUDE se evaluaba la SLPR, mientras que en el estudio STAMPEDE se evaluaba la supervivencia libre de fallo en el tratamiento.

El estudio LATITUDE es un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, que evaluó el acetato de abiraterona con dosis bajas de prednisona en combinación con la TDA, en comparación con la TDA como grupo placebo, en pacientes con cáncer de próstata metastásico de nuevo diagnóstico (en los últimos 3 meses) y con criterios de alto riesgo. Los pacientes debían presentar un ECOG de 0 a 2, así como una función hematológica, hepática y renal adecuada. Los criterios de alto riesgo se definieron por la presencia de al menos 2 de los siguientes 3 factores asociados a pronóstico desfavorable: Gleason ≥ 8 , con ≥ 3 lesiones metastásicas en la GGO, presencia de metástasis viscerales (excepto enfermedad de ganglios linfáticos) medibles en la TC o la RMN, según los criterios RECIST 1.1.

Se observó un beneficio en la SG estadísticamente significativo a favor de abiraterona + TDA, con una reducción de un 38% del riesgo de muerte, en comparación con el placebo (HR = 0,621; IC del 95%: 0,509- 0,756, p <0,0001). La tasa de SG a los 3 años fue de 66% en el grupo de abiraterona + TDA, en comparación con el 49% en el grupo placebo (HR = 0,62; IC del 95%: 0,51-0,76; p <0,001). La mediana de SG no se logró en el grupo de abiraterona + TDA y fue de 34,7 meses en el grupo placebo. Después de una mediana de seguimiento de más de dos años en el análisis intermedio planificado, el comité independiente de monitorización recomendó desenmascarar el estudio y el cruce de los pacientes del grupo placebo en el grupo abiraterona + TDA.

La SLPR fue significativamente mayor en el grupo experimental (33 meses), en comparación con el grupo placebo (14,8 meses), con una diferencia de medianas de 18,2 meses y una reducción del riesgo de progresión radiográfica o muerte de un 53%, en comparación con el grupo placebo, estadísticamente significativa (HR = 0,466; IC del 95%: 0,394-0,550; p <0,0001). A los 24 meses la tasa de SLE fue del 61,1% en el grupo experimental, frente al 34,7% en el grupo placebo, y a los 36 meses fue del 47,1%, frente al 20,9%, respectivamente.

El perfil de seguridad de abiraterona en el estudio LATITUDE fue el esperado y consistente (hipertensión arterial, retención de líquidos, hipopotasemia, edema periférico, cansancio, arritmias cardíacas y daño hepático con elevación de enzimas hepáticas), con tasas de hipertensión de grado 3 y de hipopotasemia más elevadas en el grupo de abiraterona.

La única evaluación disponible de la combinación de abiraterona + TDA, en comparación con combinación docetaxel + TDA, es la del estudio STAMPEDE en los grupos de pacientes tratados con docetaxel y de abiraterona. Se trata de un estudio, al que se han ido añadiendo grupos de tratamiento al protocolo a lo largo del tiempo, sin especificar previamente una comparación entre docetaxel y abiraterona. El grupo de abiraterona se añadió posteriormente. En un análisis post hoc de docetaxel vs.

abiraterona, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la SG (HR = 1,16; IC del 95%: 0,82-1,65]), pero en cuanto a la SLP se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de abiraterona (HR = 0,65 ; IC del 95%: 0,48-0,88).³¹³ Hay que tener en cuenta que, a diferencia de la indicación aprobada de abiraterona, el estudio STAMPEDE no incluyó selectivamente a pacientes de alto riesgo.

El metanálisis Wallis *et al.* incluyó 5 estudios, con un total de 6.067 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo o metastásico sin HT previa, de los que 1.181 (19,5%) recibieron docetaxel + TDA, 1.557 (25,7%) recibieron abiraterona + TDA y 3.329 (54,9%) recibieron sólo TDA. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre docetaxel y abiraterona (HR = 0,84; IC del 95%: 0,67-1,06).³¹⁴

En otro metanálisis, Rydzewska *et al.* compararon los estudios STAMPEDE y LATITUDE, observando una mejora absoluta en la SG a los 3 años del 14% con abiraterona + TDA, en comparación con el 8% obtenido con docetaxel + TDA; los resultados en los ensayos fueron consistentes, y no hubo evidencia de heterogeneidad estadística.³¹⁵ Para la SLP, definida de forma diferente en cada uno de los dos estudios, se obtuvo una mejora absoluta a los 3 años del 28% a favor de abiraterona + TDA sin evidencia de heterogeneidad estadística.

En cualquier caso, los diseños de los estudios y las características de los pacientes no permiten sacar conclusiones sólidas sobre la eficacia comparada de docetaxel y abiraterona, en combinación con la TDA. Con los datos disponibles actualmente, no se pueden establecer diferencias relevantes en términos de eficacia entre las dos opciones terapéuticas.

Docetaxel + abiraterona.³¹⁶

El ensayo PEACE-1 evaluó el papel de abiraterona y la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) *de novo*. Los pacientes podían haber recibido hasta 3 meses de TDA antes de la aleatorización. Los pacientes se estratificaron según el área metastásica, el ECOG, el tipo de terapia para reducir la testosterona y el uso de docetaxel. Un total de 1.173 varones fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1:1. El estándar de tratamiento incluyó TDA continua u orquiektomía bilateral, con o sin docetaxel a 75 mg/m² cada tres semanas durante seis ciclos. El tratamiento con abiraterona consistió en 1.000 mg/día con prednisona 5 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia, y se administró junto con docetaxel a los pacientes tratados con quimioterapia. La radioterapia prostática se administró en 37 dosis con una dosis acumulada de 74 Gy después de que los pacientes completaran docetaxel, en caso de recibir quimioterapia.

Se implementaron varias enmiendas durante el transcurso del ensayo dada la publicación de los resultados del estudio CHAARTED, que suponía un cambio del estándar de tratamiento; se volvió poco ético administrar TDA en monoterapia, por lo que la administración de docetaxel (sin abiraterona) fue obligatoria.

Los dos objetivos primarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión radiográfica y la supervivencia global.

El 57% de los pacientes presentaba una elevada carga metastásica y el 60% de los pacientes recibió docetaxel.

Con una mediana de seguimiento de 3,5 años (IQR 2,8-4,6) de la supervivencia libre de progresión radiográfica y de 4,4 años (3,5 - 5,4) de la supervivencia global, en la población general, los pacientes asignados para recibir abiraterona (n = 583) experimentaron una supervivencia libre de progresión

radiológica más prolongada (*hazard ratio* [HR] 0,54, IC del 99,9% 0,41-0,71; $p <0,0001$) y una supervivencia global (HR = 0,82, IC del 95,1% 0,69-0,98; $p=0,030$), en comparación con los pacientes que no recibieron abiraterona ($n = 589$).

En la terapia de deprivación de andrógenos en la población de docetaxel ($n = 355$ tanto en grupos con abiraterona como sin abiraterona), los HR fueron coherentes (supervivencia libre de progresión radiográfica: HR = 0,50, IC del 99,9% 0,34-0,71; $p <0,0001$; y supervivencia global: HR = 0,75, IC del 95,1% 0,59-0,95; $p = 0,017$).

En el grupo que recibió terapia de deprivación de andrógenos y docetaxel se produjeron acontecimientos adversos a partir de grado 3 en 217 (63%) de los 347 pacientes del grupo del triplete (que recibió abiraterona) y en 181 (52%) de los 350 que no recibió; la hipertensión fue el efecto secundario más frecuente [76 (22%) pacientes y 45 (13%), respectivamente]. La adición de abiraterona a la terapia de deprivación de andrógenos y docetaxel no aumentó las tasas de neutropenia, neutropenia febril, fatiga o neuropatía, en comparación con la terapia de deprivación de andrógenos y docetaxel.

Docetaxel + darolutamida.³¹⁷

El estudio ARASENS evaluó la combinación de docetaxel y darolutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo*.

Este estudio de Fase III aleatorizó en una proporción 1:1 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible para recibir estándar de tratamiento con darolutamida y placebo. Reclutó a 1.306 pacientes (651 en el grupo de darolutamida y 655 en el grupo placebo); el 86,1% de los pacientes presentaban cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo*. En el primer análisis (25 de octubre de 2021), la supervivencia global a 4 años fue del 62,7% (IC del 95%: 58,7 a 66,7) en el grupo de darolutamida y del 50,4% (IC del 95%: 46,3 a 54,6) en el grupo placebo. El beneficio en la SG fue favorable en todos los subgrupos de pacientes. Darolutamida también se asoció a un aumento significativo del tiempo en la resistencia a la castración, progresión del dolor, eventos esqueléticos sintomáticos, tiempo transcurrido hasta la siguiente terapia antineoplásica, tiempo del uso de opioides, en los subgrupos previamente especificados, logrando así los objetivos secundarios del estudio.

Los acontecimientos adversos fueron similares en ambos grupos, y las incidencias de los acontecimientos adversos más frecuentes, que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes, fueron más altas durante el período de tratamiento con docetaxel superpuesto en ambos grupos. La frecuencia de los acontecimientos adversos de grado 3 o 4 fue del 66,1% en el grupo de darolutamida y del 63,5% en el grupo placebo; la neutropenia fue el acontecimiento adverso de grado 3 o 4 más frecuente (en un 33,7% y un 34,2%, respectivamente) (ver Tabla 9).

G.3. Tratamiento hormonal y apalutamida

La eficacia de apalutamida + TDA en el CPHSm se basa en el estudio TITAN, de Fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 1.052 pacientes con enfermedad metastásica, con al menos una lesión ósea, con o sin afectación visceral o ganglionar, y hormonosensibles.³¹⁰ Los pacientes incluidos habían recibido como tratamiento previo: docetaxel (máximo 6 ciclos, sin haber evidenciado progresión durante el tratamiento o previamente a la aleatorización), HT (máximo 6 meses para el tratamiento de CPHSm o 3 años para el tratamiento de cáncer de próstata localizado), RT o cirugía (completada 1 año antes de la aleatorización). El objetivo primario fue la SLPR y la SG de los pacientes con CPHSm de bajo

volumen tratados con apalutamida + HT, en comparación con placebo + HT. Las variables secundarias que se determinaron fueron: tiempo transcurrido hasta la QT, tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor (medido con la escala BPI-SF), tiempo transcurrido hasta el uso crónico de opioides y tiempo transcurrido hasta el evento relacionado con el esqueleto. Como variables exploratorias se determinaron el tiempo transcurrido hasta la progresión de PSA, la SLP secundaria y el tiempo transcurrido hasta la progresión local sintomática.

Con una mediana de seguimiento de 22,7 meses, no se logró la mediana de SLPR en el grupo de apalutamida, mientras que en el grupo placebo fue de 22,1 meses (HR = 0,48; IC del 95%: 0,39-0,60; $p < 0,001$). En un análisis intermedio, no se logró la mediana de SG en ninguno de los dos grupos del estudio (HR = 0,67; IC del 95%: 0,51-0,89; $p = 0,005$). Los datos provisionales de SG no son del todo sólidos para plantear un beneficio claro de apalutamida en la SG.

En relación con las demás variables de eficacia, cabe destacar un mayor tiempo transcurrido hasta el inicio de la QT en el grupo de apalutamida, aunque los datos no son suficientemente sólidos para evaluar el beneficio final, ya que no se ha logrado llegar a la mediana de tiempo hasta la QT en ninguno de los dos grupos (HR = 0,39; IC del 95%: 0,27-0,56; $p < 0,0001$). El tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA fue superior en el grupo experimental, en comparación con el grupo placebo, con una mediana no alcanzada y de 12,91 meses, respectivamente (HR = 0,26; IC del 95%: 0,21-0,32). Se alcanzaron niveles indetectables de PSA (<0,2 ng/mL) en el 68,4% de los pacientes del grupo de apalutamida y en el 28,7% de los pacientes del grupo placebo. La mediana de la SLP secundaria fue superior en el grupo de apalutamida que en el grupo placebo, sin haberse conseguido en ninguno de los dos brazos. En cuanto al tiempo transcurrido hasta la progresión local sintomática, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (HR = 1,20; IC del 95%: 0,71-2,02).

En cuanto al análisis de subgrupos, por lo general, el efecto del tratamiento fue consistente en los subgrupos evaluados por la variable SG, excepto en la distribución según la presencia de metástasis óseas únicas vs. no únicas y según la presencia de >10 metástasis óseas vs. <10 metástasis óseas. La aparente inconsistencia en pacientes que recibieron, o no, docetaxel previamente es atribuible al azar por el tamaño reducido de la muestra en el subgrupo de pacientes que había recibido docetaxel previamente. El beneficio de apalutamida en la SLPR fue consistente en todos los subgrupos analizados, incluyendo a los grupos que recibieron docetaxel, y que presentaron enfermedad tanto de bajo como de alto volumen.

En cuanto a los AA observados, en el estudio TITAN destaca el rash, que apareció en el 27,1% de los pacientes del grupo de apalutamida + HT, en comparación con el 8,5% de los pacientes del grupo placebo. Sin embargo, teniendo en cuenta la comparación de los AA de grado 3-4, en el grupo de apalutamida + HT se observa una incidencia del 42,2% vs. el 40,8% en el grupo de HT en monoterapia, lo que sugiere que apalutamida no aporta AA graves al tratamiento combinado.

G.4. Tratamiento hormonal y enzalutamida

El estudio ARCHES de Fase III aleatorizó a un total de 1.150 pacientes con CPHSm para recibir enzalutamida 160mg/día + HT o bien placebo + HT. La aleatorización se estratificó teniendo en cuenta el volumen de enfermedad (según criterios CHAARTED) y el tratamiento previo con docetaxel.³¹⁸ El objetivo primario del estudio fue la SLPR y los objetivos secundarios fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA, el tiempo transcurrido hasta el primer evento óseo sintomático, el tiempo transcurrido hasta la resistencia a la castración y el tiempo transcurrido hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico. Con una mediana de seguimiento de 14,4 meses, enzalutamida + TDA

demostraron reducir significativamente la SLPR o la muerte, en comparación con placebo + HT (no alcanzado vs. 19 meses; HR = 0,39; IC del 95%: 0,30-0,50, p <0,001). La combinación hormonal demostró un beneficio en el tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA y hasta el primer evento óseo sintomático. El perfil de toxicidad de enzalutamida fue similar a los otros estudios realizados con pacientes con CRPCm. Los AA más frecuentes fueron astenia y fatiga.

En un segundo ensayo de Fase III, ENZAMET, se aleatorizaron 1.125 hombres con CPHSm para recibir enzalutamida 160 mg/día + HT vs. antiandrogeno no esteroide + HT. Los pacientes se estratificaron teniendo en cuenta el volumen tumoral, si querían ser tratados previamente con docetaxel, el tratamiento antiresorción ósea, la puntuación de comorbilidad y la región geográfica.³⁰⁹ El objetivo primario fue la SG y los objetivos secundarios la SLP bioquímica, la SLP clínica y la seguridad. El 45% de los pacientes del grupo de enzalutamida se les planificó el tratamiento con docetaxel previamente vs. 44% de los pacientes en el grupo control. El 52% de los pacientes presentaban alta carga tumoral vs. 53% en el grupo de antiandrogeno no esteroide. La SG fue significativamente superior en el grupo combinado con una mediana de tiempo de seguimiento de 34 meses (HR = 0,67; IC del 95%: 0,52-0,86; p = 0,002). Enzalutamida + HT también demostraron un beneficio en la SLP por PSA (HR = 0,39; IC del 95%: 0,33-0,47) y en la SLP clínica (HR = 0,40; IC del 95%: 0,33 a 0,49). Los análisis por subgrupos planificados mostraron que enzalutamida mejoró el tiempo transcurrido hasta la progresión clínica en aquellos pacientes que habían sido tratados con docetaxel (HR = 0,48; IC del 95%: 0,37-0,62), pero no logró mejorar la SG (HR = 0,90; IC del 95%: 0,62-1,31). En los pacientes que no fueron tratados con docetaxel, enzalutamida + HT mejoraron la SLP clínica (HR = 0,34; IC del 95%: 0,26-0,44), así como la SG (HR = 0,53; IC del 95%: 0,37-0,75). Tres (3) años más tarde, el 36% de los pacientes del grupo control vs. el 64% del grupo de enzalutamida + HT seguían vivos y con el tratamiento asignado.

Recomendaciones para el tratamiento sistémico del CPHS:

Se recomienda el tratamiento farmacológico de la TDA en combinación con docetaxel (*nivel de evidencia IA*).

En aquellos pacientes que no toleran o no son candidatos para recibir QT con docetaxel, se recomienda la TDA en combinación con abiraterona, apalutamida y enzalutamida (*nivel de evidencia IA*). Actualmente, enzalutamida se encuentra en situación de uso provisional, según indicaciones de CatSalut, pendiente del Acuerdo del Programa de Armonización se revisará para actualizar una vez se publique el acuerdo.

Para el tratamiento con RT (ver el apartado F.2 de esta Guía).

H. Tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración

H1. Tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis

El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) corresponde al subgrupo de pacientes que progresan en la TDA, con evidencia de tres incrementos consecutivos de PSA (separadas como mínimo de una semana, con el resultado de dos incrementos del 50% sobre el nadir) con un PSA >2 ng/mL y con niveles de testosterona sérica de castración (testosterona ≤50 ng/dL).

El CPRC no metastásico (CPRC M0) se determina con la ausencia de metástasis mediante técnicas de imagen convencionales (TC y GGO). Esta enfermedad es causada por el uso de la HT precoz y prolongada en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata no metastásico, representando un 7% de todos los casos de cáncer de próstata. En estos pacientes los niveles de PSA y PSADT se han asociado al tiempo hasta la aparición de la primera metástasis, la ausencia de metástasis óseas y la SG.³¹⁹

Tres grandes ensayos multicéntricos aleatorizados de Fase III, PROSPER, SPARTAN y ARAMIS, han evaluado el tratamiento de pacientes diagnosticados de CPRC M0 con enzalutamida, apalutamida y darolutamida, respectivamente, combinado con HT vs. placebo con HT. Se incluyeron pacientes con CPRC M0 (determinado mediante exploraciones TC y GGO), con testosterona ≤50 ng/L, con elevado riesgo de desarrollo de metástasis por PSADT ≤10 meses y ECOG 0-1. El objetivo primario de los tres ensayos fue el análisis de supervivencia libre de metástasis.³²⁰⁻³²²

El estudio PROSPER es un ensayo de Fase III que comparó la administración de enzalutamida + TDA vs. placebo + TDA. Se aleatorizaron en una proporción 2:1 un total de 1.401 pacientes con CPRC M0 de alto riesgo cuya media de edad fue de 74 años. Se excluyeron a los pacientes con antecedentes de crisis comiciales o predisposición a sufrirlas, así como a los pacientes que presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular. Enzalutamida fue superior al placebo en la SLE (36,6 con enzalutamida vs. 14,7 meses con placebo, HR = 0,29; IC del 95%: 0,24-0,35). La mediana de SG fue de 67,0 meses con enzalutamida (IC del 95%: 64,0 – mediana no alcanzada) vs. 56,3 meses con placebo (IC del 95%: 54,4-63,3). La SLP bioquímica fue superior con enzalutamida (37,2 vs. 3,9 meses con el placebo; HR = 0,07; IC del 95%: 0,05-0,08), así como el tiempo transcurrido hasta la siguiente terapia antineoplásica (39,6 meses vs. 17,7 meses; HR = 0,21; IC del 95%: 0,17-0,26). El riesgo de muerte se redujo en un 27% (HR = 0,73; IC del 95%: 0,61-0,69; p= 0,001). Los AA más frecuentes en el grupo de enzalutamida fueron fatiga (3% de grado 3-4%), hipertensión arterial (5% de grado 3-4%), caídas (1% de grado 3- 4), náuseas y diarreas (<1% de grado 3-4%), los eventos cardiovasculares (4% de grado 3-4%) y el deterioro cognitivo (<1% de grado 3-4%). Los AA de grado 3 o 4 fueron del 31% con enzalutamida vs. 23% con placebo.^{320,323}

El estudio SPARTAN es un ensayo de Fase III que evaluó la administración de apalutamida + TDA en comparación con placebo + TDA. Se aleatorizaron en una proporción 2:1 un total de 1.207 pacientes con CRPC M0 de alto riesgo, cuya media de edad fue de 74 años, con un 26% de ≥80 años. El 16% presentaban ganglios pélvicos de <2 cm y se excluyeron a pacientes con antecedentes de crisis comicial o predisposición a sufrirlas, así como aquellos que presentaban algún antecedente de enfermedad cardiovascular a los 6 meses previos a la fase de inclusión. Apalutamida fue superior al placebo en la supervivencia libre de metástasis (40,5 meses vs. 16,2 meses; HR = 0,28; IC del 95%: 0,23-0,35). La mediana de SG fue notablemente más larga con apalutamida (73,9 meses vs. 59,9 meses; HR = 0,78; IC del 95%: 0,64-0,96; p = 0,016). La SLP bioquímica fue más larga con apalutamida (HR = 0,06; IC del 95%: 0,05-0,08), así como el tiempo transcurrido hasta la progresión sintomática (HR = 0,45; IC del 95%: 0,32-0,63) y el tiempo transcurrido hasta la QT (HR = 0,44; IC del 95%: 0,29-0,66).

Los AA más frecuentes observados en el grupo experimental fueron fatiga (0,9% de grado 3-4), hipertensión (14,3% de grado 3-4), erupciones cutáneas (5,2% de grado 3 -4), náuseas y diarreas (0-1% de grado 3-4), fracturas (2,7% de grado 3-4), artralgias (0% de grado 3-4), hipotiroidismo y deterioro cognitivo. Los AA de grado 3 o 4 fueron del 45,1% con apalutamida vs. 34,2% con placebo.^{321,324}

El estudio ARAMIS es un ensayo de Fase III donde se evaluó darolutamida + TDA en comparación con placebo + TDA. Se aleatorizaron en una proporción 2:1 un total de 1.509 pacientes con CRPC M0 de alto riesgo cuya media de edad fue de 74 años. El 17% en el grupo de darolutamida y el 29% en el grupo placebo presentaban ganglios pélvicos de <2 cm. Darolutamida fue superior al placebo en la supervivencia libre de mestástasis (40,4 meses vs. 18,4 meses; HR = 0,41; IC del 95%: 0,34-0,50). La mediana de la SLP bioquímica fue de 33,2 meses vs. 7,3 meses en el grupo placebo (HR = 0,33; IC del 95%: 0,11-0,16) y el tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor de 40,3 meses vs. 25,4 meses (HR = 0,65; IC del 95%: 0,53-0,79). Los AA más observados en el grupo de darolutamida fueron fatiga (0,6% de grado 3-4), artralgias (0,3% de grado 3-4), hipertensión (3,1% de grado 3 - 4), diarrea (0% de grado 3-4) y eventos cardiovasculares (2,9% de grado 3-4). Los AA de grado 3 o 4 fueron del 24,7% con darolutamida vs. 19,5% con placebo.^{322,325}

Tabla 9. Estudios de tratamiento del CPRC sin evidencia de metástasis (CPRCM0)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
320	Hussain M et al. N Ingl J Med. 2018	PROSPER Fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, de superioridad, estratificación según PSADT (<6 meses, ≥6 meses) y uso previo o concomitante de fármaco modulador óseo	Enzalutamida 160 mg/día vía oral + HT (se permitió reducciones de dosis a 120 o 80 mg/día (n = 933) en comparación con Placebo + HT (N = 468)	SLM1 (meses): 36,6 (33,1- NA) vs. 14,7 (14,2-15) (HR = 0,29; IC95%: 0,24-0,35; p <0,001) Tiempo hasta la progresión del PSA (meses): 37,2 (33,1- NA) vs. 3,9 (3,8-4) (HR = 0,07; IC95%: 0,05-0,08; p <0,001) SG: medianas NA (HR = 0,80; IC95%: 0,58-1,09; p = 0,15)
321	Smith MR et al. N Ingl J Med. 2018	SPARTAN Fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo	Apalutamida 240 mg/d + HT (N = 806) en comparación con Placebo + HT (N = 401)	SLM1 (meses): 40,51 (NA-NA) vs. 16,20 (14,59-18,40) (HR = 0,28; IC95%: 0,227-0,346; p <0,0001) Tiempo hasta la aparición de metástasis (meses): 40,51 (NA-NA) vs. 16,59 (14,59-18,46) (HR = 0,271; IC95%: 0,219-0,335; p <0,0001) SLP (meses): 40,51 (NA-NA) vs. 14,72 (14,49, 18,37) (HR = 0,291; IC95%: 0,238-0,356; p <0,0001) Tiempo hasta la progresión sintomática: medianas NA (HR = 0,447; IC95%: 0,315-0,634; p <0,0001)
316	Fizazi KJ et al. Lancet. 2022	SPARTAN Fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo	Abiraterona 1.000 mg/día + TDA + RT +/- docetaxel 75 mg/m ² c/3 semanas, en comparación con TDA continuada (u orquiectomía bilateral) +/- docetaxel 75 mg/m ² c/3 semanas (estándar) (N = 1.172)	SLP radiográfica (años): 4,46 años (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 [2,59-NA] – 5,72 (2,72-NA] (HR= 0,82; IC95,1%: 0,69-0,98; p = 0,030)
322	Fizazi KJ et al. N Ingl J Med. 2019	ARAMIS Fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo	Darolutamida 600 mg c/12h + HT (N = 955), en comparación con Placebo + HT (N = 554)	SLM1 (meses): 40,4 (34,3-NA) vs. 18,4 (15,5-22,3) (HR = 0,413; IC95%: 0,341-0,500; p <0,000001) SG: medianas NA (HR = 0,706; IC95%: 0,501-0,994; p = 0,045210)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
317	Smith et al. N Ingl J Med. 2022	ARASENSO Fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo	Darolutamida 600 mg c/12h + HT (N = 651) en comparación con Placebo + HT (N = 655)	SG (meses): NA vs. 48,9 (HR= 0,68; IC95%: 0,57 a 0,80; P <0,001) Tiempo hasta la progresión a enfermedad resistente a la castración (meses): NA vs. 19,1 (HR 0,36; IC95%: 0,30-0,42; P <0,001).

HR = hazard ratio; HT = hormonoterapia; NA = no alcanzado; PSADT = Tiempo de duplicación del PSA; SG = supervivencia global; SLM1 = supervivencia libre de metástasis; SLP = supervivencia libre de progresión.

Se han publicado dos metanálisis que incluyeron los tres estudios aleatorizados y que se posicionaron a favor de la intervención. Roviello et al. reportaron un beneficio de la supervivencia libre de metástasis en el análisis combinado de los tres ensayos (HR = 0,32; IC del 95%: 0,25-0,41; p <0,00001), y Hird et al. reprodujeron también los resultados para la supervivencia libre de metástasis (HR = 0,32; IC del 95%: 0,25-0,41) y analizaron el beneficio en la SG (HR = 0,74; IC del 95%: 0,61 a 0,90).³²⁶⁻³²⁷

Así pues, enzalutamida, apalutamida y darolutamida en combinación con HT demostraron un beneficio significativo en la supervivencia libre de metástasis, en comparación con placebo + HT (el objetivo primario de los estudios), así como un beneficio en la mayoría de los objetivos secundarios (entre ellos la SG). La introducción de estos fármacos en la fase del CPRC M0 influirá en las líneas terapéuticas posteriores, por tanto, se necesitan estudios para determinar la secuencia óptima de los tratamientos del CPRC.

Se trata de pacientes asintomáticos que requerirán un tratamiento prolongado, por lo que los AA asociados son de especial relevancia. Los tres ensayos incluyeron estudios de calidad de vida que no demostraron deterioro en los pacientes tratados, en comparación con los pacientes que recibían placebo, lo que significa que la tolerancia a los tratamientos es buena. Sin embargo, cabe destacar el aumento de astenia y caídas con enzalutamida y apalutamida, y el aumento de eventos cardiovasculares con darolutamida y apalutamida.

También es necesario evaluar la introducción de nuevas técnicas diagnósticas (PET-colina, PET-PSMA) en el diagnóstico de los pacientes con CPRC M0. En diferentes estudios, estas técnicas han permitido diagnosticar como pacientes metastásicos un porcentaje importante de pacientes que habían sido clasificados como pacientes con CPRC M0 mediante TC y GGO. En un reciente estudio con PET-PSMA se detectó la presencia de metástasis dependiendo del valor del PSA (38% con PSA <0,5 ng/mL, 84% con PSA >1 ng/mL y hasta un 86% con PSA >2 ng/mL (valor mínimo permitido como criterio de inclusión en los estudios PROSPER, SPARTAN y ARAMIS).³²⁸

Recomendaciones para el tratamiento en pacientes con CPRC sin evidencia de metástasis (CPRC M0):

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

En pacientes diagnosticados de CPRC M0 (evaluados mediante las técnicas TC y GGO) y con un alto riesgo de progresión metastásica (PSADT ≤ 6 meses), debe considerarse como opción terapéutica apalutamida, darolutamida o enzalutamida (alternativas terapéuticas similares) en combinación con la TDA (*nivel de evidencia IA*).

En los pacientes que inician el tratamiento, es necesario realizar un control radiológico con un intervalo aproximado de 16 semanas para descartar la aparición de metástasis según el protocolo de seguimiento de los ensayos clínicos con apalutamida y darolutamida (*nivel de evidencia IA*).

H.2. Tratamiento de primera línea del CPRC avanzado

El CPRC avanzado se define en el paciente con niveles de testosterona ≤ 50 ng/mL (o 1,7 nmol/L) con progresión de la enfermedad por alguna de estas características: 1) progresión bioquímica con aumento del PSA en 3 determinaciones con una semana de margen que determina dos incrementos del PSA $>50\%$ respecto al nadir con unos niveles de PSA ≥ 2 ng/mL) progresión radiológica con aparición de ≥ 2 lesiones óseas nuevas detectadas mediante GGO o progresión a nivel de partes blandas según los criterios RECIST.³²⁹

Actualmente se dispone de dos alternativas de tratamiento de primera línea en los pacientes con CPRC diseminado:

- 1) Segundas maniobras hormonales, incluyendo los tratamientos clásicos y los nuevos agentes hormonales entre los que destacan abiraterona y enzalutamida.
- 2) Tratamientos con QT, especialmente los esquemas de docetaxel y prednisona. La eficacia de estos tratamientos (abiraterona respecto a docetaxel) no se ha comparado y actualmente no se dispone de marcadores predictivos que puedan definir qué pacientes pueden responder a un determinado tratamiento ni si el tratamiento con uno de estos agentes puede condicionar la eficacia del otro.³³⁰⁻³³⁶

En pacientes con CPRC se recomienda mantener el bloqueo androgénico con los análogos de la LHRH. A pesar de no disponer de estudios prospectivos que demuestren su beneficio, diferentes estudios sugieren que interrumpir el bloqueo androgénico puede promover el crecimiento de células tumorales sensibles a andrógenos (*nivel de evidencia II*).³³⁷

En los siguientes apartados se describen los estudios que han analizado la eficacia de los tratamientos hormonales, así como de los diferentes esquemas de QT y se analizan los factores pronósticos que pueden definir la evolución del paciente y ayudar a determinar el tratamiento más adecuado en diferentes situaciones.

H.2.1. Tratamientos hormonales de segunda línea: tratamientos hormonales clásicos

Los tratamientos hormonales clásicos de segunda línea no han demostrado beneficio en la SG.

Cabe destacar como maniobra hormonal en la práctica clínica habitual la retirada del antiandrogénico: en pacientes en tratamiento con bloqueo androgénico completo, la retirada del antiandrogénico de primera generación hasta la progresión obtiene descensos del PSA >50% en el 10-40% de los pacientes, con una mediana de duración de respuesta de 4 meses.³³⁸⁻³³⁹

Actualmente, otros tratamientos hormonales clásicos como estrógenos, ketoconazol o corticoides no se prescriben de forma habitual.

H.2.2. Tratamientos hormonales de segunda generación

Abiraterona

El acetato de abiraterona inhibe el citocromo p-450c17 (CYP17), la enzima responsable de la síntesis extragonadal (suprarrenal y tumoral) y testicular de andrógenos.

En el estudio COU-AA-302 de Fase III se aleatorizaron en una proporción 1:1 un total de 1.088 pacientes con CPRC no tratados previamente con QT para recibir tratamiento con abiraterona (1.000 mg al día por vía oral) y prednisona (5 mg cada 12 horas) o placebo y prednisona (5 mg cada 12 horas vía oral). Se incluyeron pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos (con una puntuación de dolor oncológico determinado según la escala EVA ≤3) con ECOG 0-1. El tratamiento previo con ketoconazol o la presencia de metástasis viscerales fueron criterios de exclusión del estudio. Los objetivos primarios del estudio fueron la SLPR y la SG.³⁴⁰ En este estudio, la definición de progresión radiológica se estableció según los criterios del Prostate Cancer Working Group (PCWG2).³²⁹ Las características de los pacientes estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento, la media de edad de los pacientes era de 70 años (el 32% tenían más de 75 años) y el 81% presentaba metástasis óseas en el momento de la inclusión en el estudio. El 50% de pacientes presentaba tumores con un grado de Gleason ≥8. Los pacientes tratados con abiraterona en combinación con prednisona recibieron una mediana de 15 ciclos de tratamiento (9-23 ciclos) y los pacientes del grupo de placebo en combinación con prednisona recibieron una mediana de 9 ciclos (4-18 ciclos). La combinación de abiraterona y prednisona demostró un beneficio en la SLPR (16,5 meses vs. 8,3 meses; HR = 0,53; p <0,001) y una tendencia al beneficio en la SG (no alcanzada vs 27,2 meses; HR = 0,75; p = 0,01). La diferencia en la SG no fue estadísticamente significativa en el primer análisis del estudio (límite preestablecido p <0,001) y abiraterona demostró beneficios en la SLPR y la SG en los diferentes subgrupos.

En cuanto a los objetivos secundarios, la combinación de abiraterona y prednisona demostró beneficios en la mediana de tiempo hasta el inicio de la QT (25,2 meses vs. 16,8 meses; HR = 0,58, p <0,0001), en el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del ECOG (12,3 meses vs. 10,9 meses; HR = 0,82; p = 0,005) y en el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento con opioides para el dolor (no alcanzado vs. 23,7 meses; HR = 0,69; p <0,001).

En cuanto a la seguridad, el 48% de los pacientes del grupo abiraterona y el 42% del grupo placebo presentó AA de grado 3 o 4. Los AA más frecuentes fueron astenia, artralgias y edemas. La toxicidad hepática (el 8% de grado 3-4 en el grupo abiraterona + prednisona y el 3% en el grupo placebo + prednisona) y los efectos mineralocorticos (la hipertensión, la hipopotasemia y los edemas) fueron superiores en los pacientes tratados con abiraterona. El 19% de los pacientes tratados con abiraterona y

el 12% de los pacientes tratados con placebo requirieron una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. Teniendo en cuenta los resultados observados en la seguridad y eficacia de abiraterona, en febrero de 2012 se decidió abrir el estudio ciego y permitir el tratamiento con abiraterona a los pacientes incluidos en el grupo placebo.³⁴¹

En el análisis final del estudio COU-AA-302 con una mediana de seguimiento de 49,2 meses, se mantiene el beneficio en la SLPR (16,5 meses vs. 8,2 meses; HR = 0,52 IC del 95%: 0,45-0,61; HR = 0,81; IC del 95%: 0,7-0,93; p = 0,0033).³⁴²

Enzalutamida

Enzalutamida es un fármaco antiandrogeno de segunda generación con una afinidad elevada que inhibe la vía de señalización del receptor androgénico, bloqueando la translocación del receptor hormonal del citoplasma en el núcleo y su unión al ADN.

El estudio PREVAIL es un ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, que evalúa el tratamiento con enzalutamida en comparación con placebo en pacientes con CPRC avanzado, asintomáticos o mínimamente sintomáticos, y que no hayan recibido QT previa.³⁴³ El 11,6% de los pacientes reclutados presentaban metástasis hepáticas y el 15,4% metástasis pulmonares. El uso de corticoides estaba permitido, pero no era un requisito durante el estudio (sólo el 4% de los pacientes lo tomaron al inicio del estudio). El estudio reclutó a 1.717 pacientes, de los cuales 872 fueron tratados con enzalutamida a dosis de 160 mg/día y 845 fueron tratados con placebo. Los grupos estaban correctamente equilibrados, con un 25% de los pacientes de >75 años y un 50-52% con un grado Gleason >7, el 90% presentaba un ECOG de 0-1 y la mediana de tiempo que recibieron tratamiento fue superior en el grupo de enzalutamida (16,6 meses) que en el grupo placebo (4,6 meses).

Los objetivos primarios del estudio fueron la SLPR y la SG. El tratamiento con enzalutamida demostró una reducción del 81% del riesgo de progresión radiológica (HR = 0,19; IC del 95%: 0,15-0,23; p<0,001). Enzalutamida no logró la mediana de la SLPR y en el grupo placebo fue de 3,9 meses.

Se analizó la SG en un análisis intermedio predeterminado, con una mediana de seguimiento de 22 meses. Enzalutamida demostró una reducción del riesgo de muerte del 29% (HR = 0,71; IC del 95%: 0,6-0,84; p <0,001). La mediana de la SG estimada fue de 32,4 meses con enzalutamida, en comparación con 30,2 meses con placebo. Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y seguridad del análisis intermedio se interrumpió el estudio y se permitió el cruce de los grupos. En una actualización después de otros 116 acontecimientos, la mediana de la SG estimada en el grupo de enzalutamida no se había alcanzado, en comparación con los 31 meses en el grupo placebo (HR = 0,73; IC del 95%: 0,63-0,85; p >0,001). El 40% de pacientes del grupo de enzalutamida y el 70% del grupo placebo recibieron tratamientos oncológicos posteriores con beneficios en la supervivencia.

En cuanto a los objetivos secundarios, enzalutamida demostró prolongar el tiempo hasta el inicio de la QT (28 meses vs. 10,8 meses; HR = 0,35; p <0,001) y redujo el riesgo del primer evento óseo. En los pacientes con enfermedad medible se objetivó una respuesta parcial del 59% en el grupo de enzalutamida y del 5% en el grupo placebo (p <0,001). La mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA fue de 11,2 meses en el grupo de enzalutamida y de 2,8 meses en el placebo (p <0,0001). Las tasas de respuesta del PSA >50% fueron del 78% en el grupo de enzalutamida y del 3,5% en el grupo placebo. Enzalutamida demostró un perfil de seguridad favorable, con AA de grado ≥3 más frecuentes en el grupo de enzalutamida (43%) que en el grupo placebo (37%), probablemente asociados a un tiempo de seguimiento

más largo en el grupo de enzalutamida. Enzalutamida provocó mayor incidencia de fatiga, estreñimiento, artralgias, sofocos e hipertensión.

En el análisis final del estudio PREVAIL, con una mediana de seguimiento de 31 meses, se confirmó el beneficio en la SG de enzalutamida de 35,3 meses, mientras que en el grupo placebo fue de 31,3 meses, con una disminución del 23% del riesgo de muerte en el grupo de enzalutamida ($HR = 0,77$; IC del 95%: 0,67-0,88; $p = 0,0002$). Se mantuvo el beneficio en la SLPR de 20 meses en el grupo de enzalutamida, en comparación con los 5,4 meses en el grupo placebo ($HR = 0,32$; IC del 95%: 0,28-0,36; $p < 0,0001$).³⁴⁴

Asimismo, se publicaron los datos de la extensión del estudio con el análisis de pacientes que realizaron el cruce de placebo a enzalutamida con una mediana de seguimiento de 33 meses. El tratamiento con enzalutamida redujo el riesgo de muerte en un 23%, en comparación con placebo ($HR = 0,77$; IC del 95%: 0,67-0,88; $p = 0,0002$). La SG fue de 35,3 meses (IC del 95%: 32,2 – no alcanzada) en el grupo de enzalutamida y de 31,3 meses (IC del 95%: 28,8–34,2) en la cohorte originalmente aleatorizada con placebo.³⁴⁵

Los nuevos tratamientos hormonales están indicados en pacientes con CPRC asintomáticos o mínimamente sintomáticos con un ECOG de 0-1 sin metástasis viscerales, en el caso de abiraterona. No se dispone de estudios comparativos entre abiraterona y enzalutamida ni se dispone de factores predictivos de respuesta, por lo que es necesario utilizar comparaciones indirectas entre estos fármacos para poder seleccionar el tratamiento.

Tabla 10. Estudios del tratamiento de primera línea en el CPRCm con hormonoterapia de segunda generación

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
340-342	Ryan CJ et al. N Ingl J Med. 2013 Rathkopf DE et al. Eur Urol. 2013 Ryan CJ et al. Lancet Oncol. 2015	COU-AA-302 Fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo	Abiraterona + prednisona en comparación con placebo/prednisona (N = 1.088)	<p>SLPR (OP): 16,5 vs. 8,3 meses (HR = 0,53; IC95%: 0,45-0,62; p <0,001)</p> <p>SG (OP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento a 22,2 meses): NA vs. 27,2 meses (HR = 0,75; IC95%: 0,61-0,93; p = 0,009) - Seguimiento a 27,1 meses: 35,5 vs. 30,1 meses (HR = 0,79; IC95%: 0,66-0,95; p = 0,0151) - Seguimiento a 49,2 meses: 34,7 vs. 30,3 meses (HR = 0,81; IC95%: 0,70-0,93; p = 0,0033) <p>Tiempo hasta el uso de opioides (OS): NA vs. 23,7 meses (HR = 0,69; IC95%: 0,57-0,83; p <0,001)</p> <p>Tiempo hasta el inicio de la QT (OS): 25,2 vs. 16,8 meses (HR = 0,58; IC95%: 0,49-0,69; p <0,001)</p> <p>Tiempo hasta el empeoramiento ECOG ≥ 1 (OS): 12,3 vs. 10,9 meses (HR = 0,82; IC95%: 0,71-0,94; p = 0,005)</p> <p>Tiempo hasta la progresión PSA (OS): 11,1 vs. 5,6 meses (HR = 0,49; IC95%: 0,42-0,57; p <0,001)</p>
343-345	Beer TM et al. N Eng J Med. 2014 Beer TM et al. J Clin Oncol. 2015 Beer TM et al. Eur Urol. 2017	PREVAIL Fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Enzalutamida en comparación con placebo (N = 1.717)	<p>SLPR (OP): NA vs. 3,9 meses (HR = 0,19; IC 95%: 0,15-0,23; p <0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento a 22 meses con enzalutamida y 11 meses con placebo: 20 vs. 5,4 meses (HR = 0,32; IC95%: 0,28-0,37; p <0,0001) <p>SG (OS): 32,4 vs. 30,2 meses (HR = 0,71; IC95%: 0,60-0,84; p <0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento a 31 meses: 35,3 vs. 31,3 meses

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
				<p>(HR = 0,77; IC95%: 0,67–0,88; p = 0,0002)</p> <p>Tiempo hasta el inicio de la QT (OS): 28 vs. 10,8 meses (HR = 0,35; p <0,001)</p> <p>Tiempo hasta el primer evento óseo (OS): HR = 0,72 (p <0,001)</p> <p>Tiempo hasta la RC o RP (OS): 59% vs. 5% (p <0,001)</p> <p>Tiempo hasta la progresión PSA (OS): 11,2 vs. 2,8 meses (HR = 0,17; p >0,001)</p> <p>Ratio de disminución de ≥50% de los niveles de PSA (OS): 78% vs. 3% (p <0,001)</p>

HR = hazard ratio; NA = no alcanzado; OP = objetivo primario; OS = objetivo secundario; QT = quimioterapia; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; SG = supervivencia global; SLPR = supervivencia libre de progresión radiológica

Inmunoterapia: sipuleucel T

Sipuleucel T es una vacuna originada por células mononucleares autólogas de sangre periférica enriquecida con células dendríticas marcadas con PA2024 (fosfatasa ácida prostática) y GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos).

En el estudio IMPACT de Fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo se evaluaron 512 pacientes con un ECOG de 0-1 diagnosticados de CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos en una proporción 2:1 para ser tratados con sipuleucel T o bien placebo cada dos semanas hasta un total de tres infusiones. Las metástasis viscerales constituyán un criterio de exclusión. El objetivo primario fue la SG. El tratamiento con sipuleucel demostró beneficios en la SG de 25,8 meses vs. 21,7 meses con placebo (HR = 0,78; IC del 95%: 0,61-0,98; p = 0,03). Los AA más frecuentes con sipuleucel fueron fiebre, cefalea, escalofríos y mialgias transitorias.³⁴⁶ Sin embargo, actualmente no se comercializa sipuleucel T en Europa.³⁴⁷

Quimioterapia de primera línea

En 2004, dos estudios demostraron el beneficio en la SG con esquemas de QT basados en docetaxel (ver Tabla 11). En el estudio SWOG9916, 770 pacientes con CPRC recibieron docetaxel (60 mg/m² cada 21 días) con estramustina (280 mg/8 horas días 1-5) o mitoxantrona + prednisona. En este estudio, el 36% de los pacientes presentaban dolor significativo, el 18% metástasis viscerales y el 11% un deterioro clínico significativo (ECOG 2-3). El tratamiento con docetaxel demostró un aumento significativo en el porcentaje de respuestas por PSA (50% vs. 27%, p<0,001) y en la SG (17,5 vs. 15,6 meses, p = 0,02).³⁵⁰

En el segundo estudio, TAX327, se aleatorizaron un total de 1.006 pacientes para recibir docetaxel 75 mg/m² cada 21 días, docetaxel 30 mg/m² semanal o mitoxantrona 12 mg/m² cada 21 días. Los pacientes de los tres grupos de tratamiento recibieron prednisona en una dosis de 5 mg/12 horas por vía oral. El 12% de pacientes presentaban un ECOG de 2, el 22% metástasis viscerales y el 45% presentaban dolor significativo. El número de ciclos administrados fue de 9,5 (1-11), 4 (1-6) y 5 (1-11), respectivamente. En los pacientes tratados con docetaxel c/3 semanas se evidenció una mejora significativa en el control del dolor (35% vs. 22%, p = 0,01) y en la calidad de vida (22% vs. 13%, p = 0,009), en comparación con los pacientes tratados con mitoxantrona. El tratamiento con docetaxel cada 21 días demostró un incremento de la SG de 2,4 meses, en comparación con el tratamiento con mitoxantrona (18,9 vs. 16,5 meses, p=0,009). El docetaxel semanal no demostró una mejora significativa en el control del dolor ni en la supervivencia, en comparación con el tratamiento con mitoxantrona. Los tratamientos con docetaxel presentaron mayor toxicidad, en comparación con la mitoxantrona, pero no se evidenciaron diferencias significativas entre los dos esquemas de tratamiento de docetaxel, exceptuando su incidencia de neutropenia de grado 3-4.³⁵¹ La actualización del estudio TAX327, publicado en 2008, confirmó el beneficio del tratamiento con docetaxel cada 21 días, en comparación con la mitoxantrona con un incremento en la SG de 2,9 meses (19,2 vs. 16,3 meses; HR = 0,79; p = 0,004) y del 5% en la SG a 3 años (18,6% y 13,5%). El beneficio de docetaxel se mantuvo en los distintos subgrupos de pacientes y, en cuanto a los factores pronósticos, la afectación visceral, la presencia de síntomas, el índice de Karnofsky <90% o los niveles elevados de PSA (>114 ng/mL) se relacionaron con un pronóstico más desfavorable.³⁵²

Por otro lado, un estudio de Fase III comparó la actividad y tolerancia del estándar de tratamiento de docetaxel 75 mg/m² cada 21 días con un tratamiento de administración quincenal y con una dosis de docetaxel de 50 mg/m². El tratamiento quincenal demostró un incremento en el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento (5,6 meses vs. 4,9 meses; p = 0,014), en la SG (19,5 meses vs. 17,0 meses, p = 0,02) y un mejor perfil de toxicidad con una disminución significativa de la tasa de neutropenia de grado 3-4 y de fiebre neutropénica.³⁵³ Estos resultados indican que el tratamiento con docetaxel de administración quincenal puede ser una buena opción terapéutica en pacientes más frágiles, para los cuales se desaconseja el tratamiento cada tres semanas con una dosis de 75 mg/m².

Varios estudios aleatorizados han intentado mejorar los resultados obtenidos con la combinación de docetaxel y prednisona mediante la combinación con nuevos agentes biológicos: calcitriol, antiangiogénicos (bevacizumab y afibbercept), antagonistas del receptor de la endotelina A (zibotentan, atrasentan), los inmunomoduladores (GVAX, lenalidomida) o el inhibidor de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC (dasatinib). En los estudios publicados no se ha demostrado que la combinación de docetaxel con estos nuevos fármacos mejore la SG, en comparación con el tratamiento con docetaxel.³⁵⁴⁻³⁵⁷

El estudio FIRSTANA es un estudio de Fase III, abierto, con un total de 1.168 pacientes, que evalúa la superioridad de cabazitaxel en dosis de 20 mg/m² (C20) o 25 mg/m² (C25), en comparación con docetaxel 75 mg/m² (D75) en combinación con prednisona, en términos de SG en pacientes con CPRCm sin tratamiento de QT previo. La mediana de SG (objetivo primario) fue de 24,5 meses con C20, de 25,2 meses con C25 y de 24,3 meses con D75, sin diferencias significativas (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). Tampoco se observaron diferencias significativas en la SLP entre los grupos (4,4 meses con C20, 5,1 meses con C25 y 5,3 meses con D75). Las respuestas fueron numéricamente superiores con C25 vs. D75, aunque fue un objetivo secundario del estudio y sin potencia estadística. A nivel de seguridad, los AA de grado 3-4 fueron 41,2%, 60,1% y 46,0%,

respectivamente, y con un perfil de seguridad también distinto: la neutropenia febril, la diarrea y la hematuria fueron más frecuentes con C25, mientras que la neuropatía periférica, el edema periférico, la alopecia y alteraciones ungueales fueron más frecuentes con D75.³⁵⁸ Cabazitaxel está actualmente autorizado por las agencias reguladoras americana y europea (FDA y EMA) en combinación con la prednisona en pacientes con CPRCm después del tratamiento con docetaxel (ver apartado H.3.1).³⁵⁹⁻³⁶⁰

Por tanto, estos estudios confirman que la combinación de docetaxel y prednisona sigue siendo el tratamiento de QT de primera línea estándar en pacientes con CPRCm.

Tabla 11. Estudios de tratamiento en primera línea del CPRCm con quimioterapia

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
³⁵⁰	Petrylak DP et al. N Ingl J Med. 2004	SWOG9916 Fase III	Docetaxel + estramustina en comparación con mitoxantrona + prednisona (N = 770)	SG (OP): 17,5 vs. 15,6 meses (p = 0,02) SLP (OS): 6,3 vs. 3,2 meses (p <0,001) TRO (OS): 17% vs. 11% (p = 0,3) Respuesta PSA (OS): 50% vs. 27% (p <0,001)
³⁵¹⁻³⁵²	Tannock IF et al. N Ingl J Med. 2004 Berthold DR et al. J Clin Oncol. 2008	TAX327 Fase III	Docetaxel c/3 sem. + prednisona, en comparación con docetaxel sem. + prednisona, en comparación con mitoxantrona + prednisona (N = 1.006)	SG (OP): 19,2 vs. 17,8 (HR= 0,79; p = 0,004) vs. 16,3 meses (HR= 0,87; p = 0,08) Dolor (OS): 35% vs. 31% (p = 0,01) vs. 22% (p = 0,08) Respuesta PSA (OS): 45% vs. 48% (p <0,001) vs. 32% (p <0,001) Mejora calidad vida: 22% vs. 23% (p = 0,009) vs. 13% (p = 0,005)
³⁵³	Kellokumpu- Lehtinen PL et al. Lancet Oncol. 2013	Fase III	Docetaxel c/2 sem. + prednisolona, en comparación con docetaxel c/3 sem. + prednisolona	Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento (OP): 5,6 vs. 4,9 meses (HR = 1,3; p = 0,01) SG (OS): 19,5 vs. 17,0 meses (HR = 1,4; p = 0,02)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
			(N = 361)	Respuesta 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 sem. + calcitriol en comparación con docetaxel c/3 sem. + prednisona (N = 953)	SG (OP): 17,8 vs. 20,2 meses (HR = 1,33; p = 0,002) Episodios tromboembólicos (OS): similar entre los dos brazos
355	Kelly WK et al. J Clin Oncol. 2012	CALGB90401 Fase III	Docetaxel + prednisona + bevacizumab en comparación con docetaxel + prednisona + placebo (N = 1.050)	SG (OP): 22,6 vs. 21,5 meses (HR = 0,91; p = 0,18) SLP (OS): 9,9 vs. 7,5 meses (HR = 0,8; p <0,01) Respuesta PSA (OS): 69% vs. 58% (p <0,001) TRO = 49% vs. 35% (p = 0,0013) Más toxicidad con bevacizumab
356	Tannock IF et al. Lancet Oncol. 2013	VENICE Fase III	Docetaxel + prednisona + afibercept, en comparación con docetaxel + prednisona + placebo (N = 1.224)	SG (OP): 22,1 vs. 21,2 meses (HR = 0,94; p = 0,38) No diferencias en los OS (respuesta PSA, SLP, tiempo hasta el primer ERE)
357	Fizazi KS et al. J Clin Oncol. 2013	ENTUSE Fase III	Docetaxel + zibotentan en comparación con docetaxel + placebo (N = 1.052)	SG (OP): 20 vs. 19,2 meses (HR = 1,0; p = 0,9) No diferencias en los OS (respuesta PSA, SLP, mejora de la calidad 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 comparación con	SG (OP): 24,5 (C20) vs. 24,3 (D75) meses (HR = 1,01; IC95%: 0,85-1,20; p = 0,997)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
			docetaxel 75 mg/m ² (D75) + prednisona (N = 1.168)	25,2 (C25) vs. 24,3 (D75) meses (HR = 0,97; IC95%: 0,82-1,16; p = 0,757). SLP (OS): 4,4 (C20) vs. 5,1 (C25) vs. 5,3 (D75) meses (NS) AA grado 3-4: 41,2% (C20), 60,1% (C25), 46,0% (D75).

C20 = cabazitaxel 20 mg/m²; C25 = cabazitaxek 25 mg/m²; D75 = docetaxel 75 mg/m²; AA = acontecimientos adversos; ERE = evento relacionado con el esqueleto; HR = hazard ratio; NS = no significativo; OP = objetivo primario; OS = objetivo secundario; sem. = semanas; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = tasa de respuesta objetiva

H.2.3. Tratamiento de primera línea en pacientes con CPHSm previamente tratados

Con la incorporación del tratamiento con docetaxel en pacientes con CPHSm y la incorporación progresiva de los nuevos tratamientos hormonales en estadios más iniciales de la enfermedad (CPRC M0) y más avanzados, se plantea cuáles son las opciones terapéuticas más adecuadas en la progresión en CPRCm.

Actualmente, no se dispone de estudios aleatorizados que hayan comparado las distintas opciones terapéuticas en este escenario. El estudio GETUG-AFU15 es el estudio que aporta más información al respecto, comparando el tratamiento de bloqueo androgénico + docetaxel, en comparación con el tratamiento hormonal exclusivo.³⁶¹ En este estudio se analiza la actividad de los tratamientos administrados en la progresión en CPRCm (docetaxel, abiraterona y enzalutamida). Los resultados más destacables son que el retratamiento con docetaxel como tratamiento de primera o de segunda línea aporta una actividad muy limitada, independientemente del tiempo transcurrido hasta la progresión en el tratamiento previo con docetaxel, con un porcentaje de respuestas a favor del PSA del 14% y una SLP bioquímica de 4,1 meses. Estos resultados parecen inferiores a los reportados con abiraterona o enzalutamida. A pesar de las limitaciones de este análisis, estos resultados indican que en pacientes con CPHSm tratados con docetaxel, el retratamiento con docetaxel no parece una indicación adecuada y debería valorarse la opción de tratamientos hormonales con abiraterona o enzalutamida, según los criterios comentados en los apartados anteriores. En pacientes que se consideren aptos para el tratamiento con QT, se considerará cabazitaxel como la opción más adecuada. En pacientes tratados con terapias hormonales de nueva generación que presenten CPRC M0 o CPHSm, cuando se produzca progresión en CPRCm el tratamiento con docetaxel debe valorarse como la mejor opción terapéutica.

H.2.4. Factores pronósticos en el CPRC avanzado: criterios de selección del tratamiento

Diferentes variables clínicas y analíticas han demostrado un valor pronóstico en los pacientes con CPRC avanzado, como el ECOG, la presencia de dolor, la enfermedad visceral, el índice de Gleason, los niveles de hemoglobina, los niveles de lactato-deshidrogenasa (LDH), los niveles de albúmina, los niveles y la cinética del PSA, el número de localizaciones metastásicas y el tipo de progresión (bioquímica, clínica y/o radiológica).

En un análisis de los pacientes incluidos en el estudio TAX 327, Armstrong *et al.* establecen tres grupos pronósticos dependiendo de la presencia de anemia, dolor, enfermedad visceral y progresión ósea radiológica. En pacientes de bajo riesgo (0-1 factores), riesgo intermedio (2 factores) y alto riesgo (3-4 factores), la SG es de 25,7, 18,7 y 12,8 meses, respectivamente. En este estudio también se demuestra la relación entre la localización de las metástasis y la supervivencia: en pacientes con enfermedad exclusivamente ganglionar la SG es de 35 meses, mientras que por el contrario, en pacientes con enfermedad ósea o visceral la SG es de 19,5 y 14,5 meses, respectivamente.³⁶²

A modo de conclusión, en pacientes con CPRC sintomáticos y/o enfermedad visceral, el tratamiento de referencia de primera línea será docetaxel. Sin embargo, en pacientes que presenten contraindicaciones para la administración de QT, se podrá plantear el tratamiento con enzalutamida, dada la actividad demostrada por este agente hormonal en el estudio PREVAIL, en el que se evidencia un beneficio de la enzalutamida en comparación con el placebo en pacientes con enfermedad visceral, con una mediana de SG de 28,8 vs. 22,8 meses, respectivamente (HR = 0,82).³⁶³

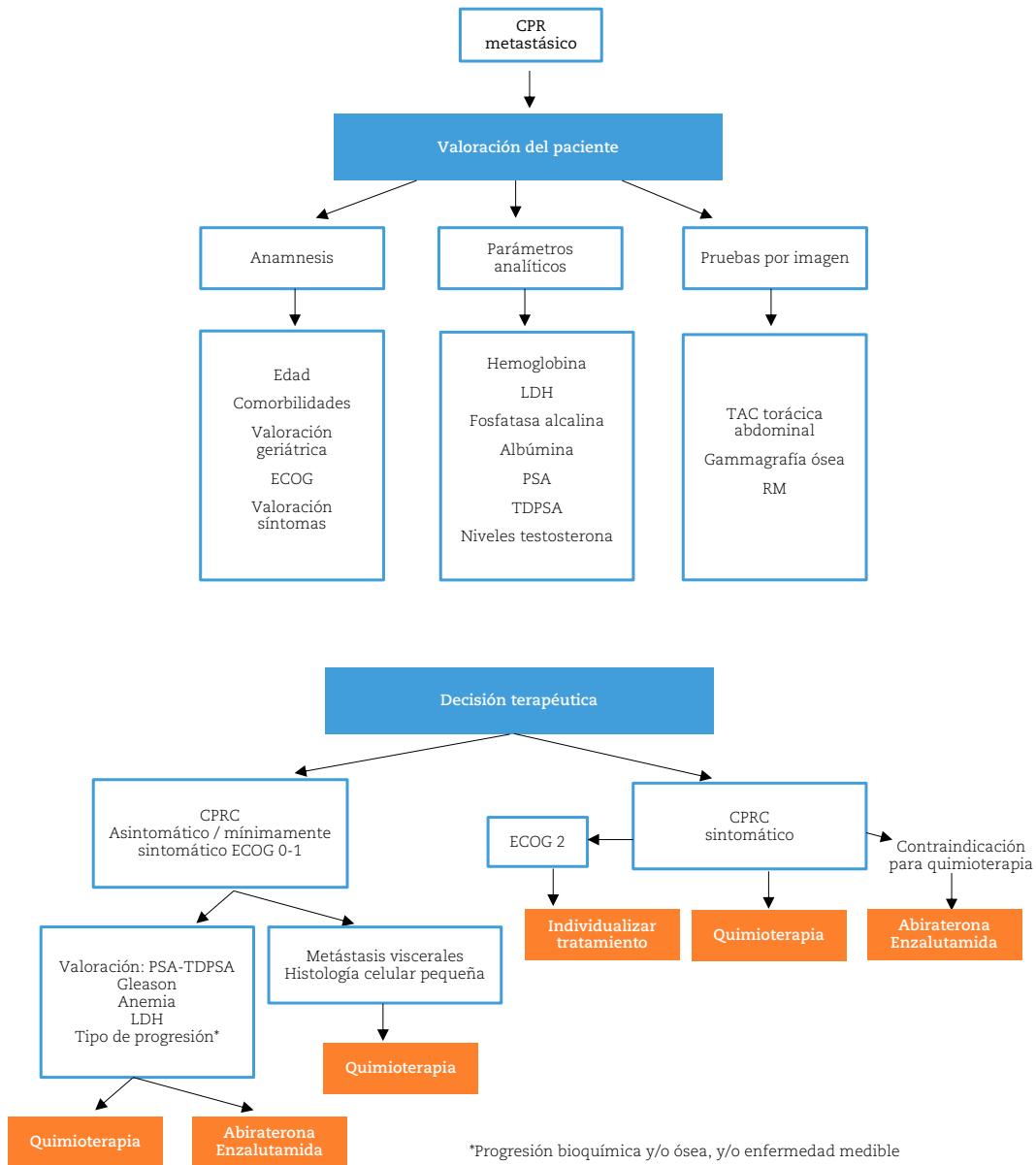
Sin embargo, en los pacientes sintomáticos no candidatos a recibir docetaxel, abiraterona o enzalutamida pueden resultar una opción terapéutica adecuada, dada la actividad demostrada en pacientes sintomáticos tratados previamente con docetaxel (estudios COU-AA-301 y AFFIRM).³⁶⁴⁻³⁶⁵

Así pues, en pacientes asintomáticos, el momento de inicio y la elección del tratamiento (docetaxel o abiraterona + enzalutamida) se basará en los siguientes parámetros: niveles de PSA (>114 ng/mL y ≤ 114 ng/mL), TDPSA (<55 días y >55 días), presencia de anemia, elevación de LDH, localización de la enfermedad y/o evidencia de progresión ósea.

Recomendaciones para el tratamiento en primera línea en pacientes con CPRCm:

- Se recomienda mantener el bloqueo androgénico con los análogos de la LHRH (*nivel de evidencia IIB*).
- El tratamiento de QT con docetaxel + prednisona y los tratamientos con abiraterona + prednisona y con enzalutamida se consideran los tratamientos estándar de primera línea en los pacientes con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos (*nivel de evidencia IA*).
- En pacientes con CPRCm sintomáticos y/o enfermedad visceral se recomienda el tratamiento con docetaxel. En pacientes con metástasis viscerales que presenten contraindicaciones para recibir QT, puede indicarse el tratamiento con enzalutamida, dada la eficacia demostrada en el estudio PREVAIL de predocetaxel. En pacientes sintomáticos, en los que no se indique el tratamiento con docetaxel, pueden indicarse los tratamientos hormonales con abiraterona o enzalutamida, teniendo en cuenta los resultados reportados en los estudios posdocetaxel en estos subgrupos de pacientes (*nivel de evidencia IV*).
- En pacientes asintomáticos, determinados factores pronósticos como el ECOG, los niveles de PSA, el PSADT, la presencia de anemia, los niveles de LDH o el tipo de progresión tumoral pueden ayudar a definir la indicación del tratamiento con abiraterona, enzalutamida o docetaxel.

Figura 1. Algoritmos para la valoración y decisión terapéutica en el CPRCm



H.3. Tratamiento de segunda línea en pacientes con CPRC avanzado

H.3.1. Quimioterapia de segunda línea: cabazitaxel y otros citostáticos

El cabazitaxel es un taxano de segunda generación que en los estudios preclínicos demostró actividad en diversos tipos de tumores, incluido el de próstata. En el ensayo TROPIC de Fase III se compararon cabazitaxel y mitoxantrona. Todos los pacientes recibieron 10 mg de prednisona diaria vía oral. El objetivo primario del estudio fue la SG, siendo 15,1 meses con cabazitaxel y 12,7 meses con mitoxantrona (HR = 0,70; IC del 95%: 0,59-0,83; p <0,0001). Este beneficio se mantuvo durante dos años (HR = 0,72; IC del 95%: 0,61-0,84; p <0,0001). Entre las toxicidades asociadas al cabazitaxel, la más frecuente fue la neutropenia de grado 3 o superior (82% en el grupo de cabazitaxel vs. 58% en el grupo de mitoxantrona), seguida de la diarrea (6% vs. <1%, respectivamente). Estudios citados en programas de uso ampliado del fármaco, como el estudio alemán que reclutó a 111 pacientes, demostraron una menor incidencia de neutropenia, leucopenia y anemia del 7%, 9% y 4,5%, respectivamente. La toxicidad gastrointestinal de grado 3 y superior se observó en <1% de los pacientes. Aproximadamente, el 70% de los pacientes progresó durante el tratamiento con docetaxel a menos de 3 meses de la última dosis. En el análisis por subgrupos, todos los pacientes experimentaron beneficios en la SG, al igual que sucedió con los pacientes con metástasis viscerales.³⁶⁶

Estudios retrospectivos intentan identificar factores predictivos de respuesta, por lo que se puede valorar la administración de cabazitaxel en pacientes con una corta duración de la respuesta al tratamiento androgénico previo de primera línea [<9 meses (Hussein) o menos de 12-16 meses].³⁶⁷

El estudio PROSELICA comparó cabazitaxel en dosis reducidas de 20 mg/m² (C20) vs. 25 mg/m² (C25) en pacientes con CPRCm en progresión después del tratamiento con docetaxel. Se reclutaron un total de 1.200 pacientes, de los que 598 recibieron C20 y 602 recibieron C25. Para determinar la no inferioridad de C20 era necesario mantener ≥50% del beneficio en SG observada con C25 vs. con la mitoxantrona en el estudio TROPIC. En la población por intención de tratar no se observaron diferencias en la mediana de la SG (13,4 meses vs. 14,5 meses, respectivamente). En un análisis adicional de SG por subgrupos, se observó una tendencia a favor de C25 en los pacientes tratados previamente con abiraterona, en los que presentaban una LDH sérica elevada (500/L) y en los que presentaban lesiones óseas de nueva aparición. Por otra parte, se observó una tendencia a favor del grupo C20 en los pacientes con un ECOG de ≥2 y en los que sólo presentaban metástasis óseas. En cuanto a la toxicidad, se observaron diferencias en la aparición de AA de grado 3-4 (39,7% con C20 vs. 54,5% con C25), sin mostrar impacto en calidad de vida.³⁶⁸

Annala *et al.* presentaron los resultados de un estudio de Fase II, abierto, que evaluaba cabazitaxel, en comparación con abiraterona o enzalutamida en pacientes con pronóstico desfavorable, definidos como aquellos pacientes que presentaban metástasis hepáticas, que habían progresado en la TDA en <12 meses desde el inicio de tratamiento, y/o presentaban entre 4 y 6 de los siguientes criterios: LDH elevada, ECOG de 2, presencia de metástasis hepáticas, albúmina ≤4 g/dL, fosfatasa alcalina elevada y tiempo desde el inicio de la TDA hasta el inicio de tratamiento de ≤36 meses. Se aleatorizaron en una proporción 1:1 un total de 95 pacientes para recibir cabazitaxel vs. abiraterona o enzalutamida, con cruce en el momento de la progresión. Los pacientes podían haber recibido tratamiento con docetaxel previamente, pero no se les permitía haber recibido tratamiento con abiraterona o enzalutamida previamente. El objetivo primario fue la tasa de beneficio clínico, definida como la disminución del PSA de ≥50%, respuesta radiográfica o enfermedad estable de ≥12 semanas. Otras variables fueron la SLP bioquímica, la SLP y la SG. Se observó un beneficio clínico superior con cabazitaxel (80% con cabazitaxel vs. 62% con abiraterona o

enzalutamida, $p=0,039$). No se detectaron diferencias significativas en la SG (37,0 meses vs. 15,5 meses; HR = 0,58; $p = 0,073$) ni en la SLP (5,3 meses vs. 2,8 meses; HR = 0,87; $p = 0,52$).³⁶⁹

El estudio CARD es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto que se diseñó para comparar cabazitaxel vs. abiraterona o enzalutamida en pacientes que habían recibido previamente docetaxel y que habían progresado radiológicamente o biológicamente durante los 12 meses desde el inicio de una terapia hormonal de nueva generación (abiraterona o enzalutamida). El objetivo primario del estudio fue la SLPR. Con una mediana de seguimiento de 9,2 meses, progresaron el 73,6% de los pacientes del grupo cabazitaxel y el 80,2% de los pacientes del grupo de abiraterona o enzalutamida, siendo la SLPR de 8 meses con cabazitaxel y de 3,7 meses con abiraterona o enzalutamida (HR: 0,54, $p <0,001$). La respuesta por PSA fue del 35,7% vs. 13,5%, respectivamente. Cabazitaxel también mostró un incremento en la SG de 13,6 meses vs. 11 meses (HR = 0,64; $p = 0,008$).³⁷⁰ Teniendo en cuenta los resultados de este estudio, no se recomienda, al menos en Europa, cambiar de antiandrógenos de segunda generación después de progresar a uno previo.

Posteriormente, se han publicado los resultados sobre la calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio CARD.³⁷¹ La respuesta al dolor se definió como una disminución de >30% desde el inicio en la puntuación de intensidad del dolor según el cuestionario Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF). De los 255 pacientes aleatorizados en el estudio CARD, un 67,5% (172) presentaban un dolor moderado o intenso al inicio. La respuesta al dolor fue evaluable para el 86% (111) de los pacientes del grupo de cabazitaxel y del 86,5% (109) que recibieron abiraterona o enzalutamida. El tratamiento con cabazitaxel se asoció a una mejor respuesta al dolor y a una tardía progresión del dolor. La probabilidad de no experimentar progresión del dolor después de 12 meses fue del 66,2% con cabazitaxel y del 45,3% con abiraterona o enzalutamida (HR = 0,55; IC del 95%: 0,32-0,97; $p = 0,0348$).

Estos datos confirman los datos de respuesta al dolor presentados previamente en el estudio de Wit, donde el 45,9% de los pacientes con cabazitaxel lograron una respuesta favorable al dolor, en comparación con el 19,3% de los pacientes que recibieron un inhibidor del receptor androgénico ($p <0,001$).³⁷⁰ El cuestionario de Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer de Próstata (FACT-P) se utilizó para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Se requería que los pacientes hubieran recibido al menos una dosis del fármaco de estudio y que tuvieran una puntuación basal y, al menos, una posterior. Una diferencia de 10 puntos en la puntuación (en cualquier dirección) en comparación con el valor basal se consideró clínicamente significativa. La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluable para el 83,7% (108) de los pacientes en el grupo de cabazitaxel y para el 90,5% (114) de los pacientes que recibieron uno de los dos inhibidores dirigidos al receptor androgénico. El tratamiento con cabazitaxel y con los antiandrógenos produjo variaciones similares en las puntuaciones del cuestionario FACT-P (mejora en el 25% y el 22,8% de los pacientes; deterioro del 22,2% frente al 24,6%, respectivamente). La mediana de tiempo transcurrido hasta su deterioro, según el cuestionario FACT-P, fue de 14,8 meses con cabazitaxel y de 8,9 meses con abiraterona o enzalutamida, con una tendencia a favor de cabazitaxel (HR = 0,72; IC del 95% (0,44-1,20; $p = 0,2072$).³⁷¹

Como alternativas a la QT en líneas posteriores o en pacientes no aptos o previamente tratados con taxanos, se incluye la mitoxantrona, el retratamiento con docetaxel y, especialmente en pacientes frágiles, los tratamientos con ciclofosfamida/dexametasona oral, aunque han demostrado una eficacia muy limitada en estos pacientes.³⁷²⁻³⁷⁷

Tabla 12. Estudios de tratamiento de segunda línea y posteriores del CPRCm con quimioterapia

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
366	De Bono JS et al. Lancet. 2010	TROPICO Fase III, aleatorizado, multicéntrico. Pacientes con CPRCm en progresión durante o después de la administración de docetaxel.	Cabazitaxel 25 mg/m ² (C25) c/3 sem. + prednisona 10 mg/día, en comparación con mitoxantrona 12 mg/m ² c/3 sem. + prednisona 10 mg/día (N = 755)	SG (OP): 15,1 vs. 12,7 meses (HR = 0,70; IC95%: 0,59-0,83; p <0,0001) SLP (OS): 2,8 vs. 1,4 meses (HR = 0,7; IC95%: 0,64-0,86; p <0,0001) Tiempo hasta la progresión del tumor (OS): 8,8 vs. 5,4 meses (HR = 0,61; IC95% = 0,49-0,76; p <0,0001)
368	Eisenberger M et al. J Clin Oncol. 2017	PROSELICA Fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, no inferioridad (C20 debía alcanzar al menos el 50% del beneficio en la SG observado con C25 en el estudio TROPIC). Pacientes con CPRCm en progresión durante o después de la administración de docetaxel	Cabazitaxel 25 mg/m ² (C25) c/3 sem. + prednisona 10 mg/día, en comparación con cabazitaxel 20 mg/m ² (C20) c/3 sem. + prednisona 10 mg/día (N = 1.200)	SG (OP) en población ITT: 14,5 vs. 13,4 meses (HR = 1,024; NS) El 25,7% de la población aleatorizada había recibido tratamiento previo con inhibidores del RA (ABI o ENZA)
369	Annala M et al. Ann Oncol. 2021	Estudio de Fase II aleatorizado, multicéntrico, abierto. Pacientes con CPRCm y factores de pronóstico desfavorable (podían haber recibido DOCE previo, pero no ABI o ENZA previa).	Cabazitaxel 25 mg/m ² (C25) c/3 sem. + prednisona 10 mg/día, en comparación con ABI 1.000 mg/día + prednisona 5 mg/12 o ENZA 160 mg/día (a criterio del investigador) (N = 95)	TBC (OP): 82% (C25) vs. 86% (ABI/ENZA) (p = 0,16) Tendencia a favor de C25 en la SG (OS), pese al cruce planificado de pacientes en la progresión

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
370	De Wit R et al. N Engl J Med. 2019	CARD Fase IV, aleatorizado, multicéntrico, abierto. Pacientes con CPRCm en progresión durante los 12 meses desde el inicio de ABI/ENZA y después de haber recibido al menos 3 ciclos de docetaxel (independientemente del orden).	Cabazitaxel 25 mg/m ² (C25) c/3 sem. + prednisona 10 mg/día en comparación con ABI 1.000 mg/día + prednisona 5 mg/12 h o ENZA 160 mg/día (lo contrario de lo que habían recibido previamente) (N = 255)	SLPR (OP): 8 meses (C25) vs. 3,7 meses (ABI/ENZA) (HR = 0,54; IC95%: 0,40–0,73; p <0,001) SG (OS): 13,6 meses (C25) vs. 11 meses (ABI/ENZA) (HR = 0,64; IC95%: 0,46–0,89; p = 0,008) Respuesta favorable al dolor: 45% (C25) vs. 19,3% (ABI/ENZA) (p<0,001)
371	Fizazi K et al. Lancet Oncol. 2020	CARD Análisis de calidad de vida (FACT-P) y dolor del estudio CARD	La calidad de vida fue evaluable para 83,7% de los pacientes de C25 y 90,5% del grupo ABI/ENZA (N = 222)	Probabilidad de no experimentar progresión del dolor después de 12 meses: 66,2% (C25) vs. 45,3% (ABI/ENZA) (HR = 0,55; IC95%: 0,32-0,97; p = 0,0348). Variaciones similares en las puntuaciones FACT-P (25% con C25 y 22,8% con ABI/ENZA) y en su deterioro (22,2% por C25 y 24,6% por ABI/ENZA). Mediana de tiempo hasta el deterioro puntuación FACT-P: 14,8 meses (C25) vs. 8,9 meses (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 = cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; FACT-P = cuestionario de evaluación funcional de la terapia de cáncer de próstata; HR = hazard ratio ; ITT = intención de tratar; NS = no significativo; OP = objetivo primario; OS = objetivo secundario; RA = receptor androgénico; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; SLPR = supervivencia libre de progresión radiológica; TBC = tasa beneficio clínico.

H.3.2. Tratamientos hormonales de nueva generación

Actualmente existen dos tratamientos hormonales que han demostrado beneficios en la SG después del tratamiento con docetaxel.

Abiraterona

Los AA más frecuentes fueron edemas, hipertensión e hipopotasemia. Durante el estudio se valoraron datos de calidad de vida, así como otros objetivos secundarios como la SLPR, la tasa de respuesta por PSA y el tiempo hasta la progresión de PSA, que obtuvieron todos resultados favorables en el grupo de tratamiento.

Se incluyeron pacientes con una media de edad de 69 años, sintomáticos, la gran mayoría presentaba metástasis óseas y ganglionares, y sólo el 8-11% presentaba metástasis viscerales. El 70% de los pacientes habían recibido sólo una línea de tratamiento, mientras que el 30% restante había recibido dos. El 90% de los pacientes presentaba un ECOG de 0-1. En el análisis de subgrupos, todos los pacientes resultaron beneficiados. Los pacientes con ECOG de 2 y el subgrupo de metástasis viscerales presentaban un beneficio más marginal, aunque no pudiera descartarse la eficacia, ya que representaban el 10% o menos del total.

En cuanto al tratamiento previo con ketoconazol, en el estudio COU-AA-301 se excluyeron a los pacientes tratados previamente con ketoconazol, pero se incluyeron en el estudio de Fase II previo y se observó la eficacia del tratamiento con abiraterona, pero con una menor tasa de respuesta por PSA. Es por este motivo que actualmente no se puede descartar la actividad de abiraterona en este contexto (*nivel de evidencia IIA*).³⁷⁸

Se dispone de diferentes análisis retrospectivos con la intención de encontrar factores predictivos de respuesta a abiraterona. Ryan *et al.* realizaron un análisis retrospectivo de los pacientes tratados en el estudio COU-AA-301, donde los niveles de andrógenos parecían ser un factor pronóstico.³⁷⁹ Chi *et al.* analizaron el beneficio de abiraterona según el tratamiento previo con docetaxel y concluyeron que todos los subgrupos de pacientes se beneficiaban de recibir tratamiento con abiraterona, independientemente de la duración o el motivo por el que no continuaron el tratamiento con docetaxel. En este estudio, más del 70% de los pacientes analizados iniciaron el tratamiento con abiraterona tres meses después de haber terminado el tratamiento con docetaxel.³⁷⁸ Mulders *et al.* analizaron la eficacia de abiraterona en pacientes de edad avanzada y concluyeron que el perfil de seguridad no era desfavorable en este grupo y que también se beneficiaba.³⁸⁰ Un análisis del grupo francés con 409 pacientes tratados previamente con docetaxel reveló que el número de líneas previas de QT y la puntuación Gleason elevada eran factores adversos de respuesta a abiraterona, mientras que el tiempo de tratamiento hormonal previo no era un factor predictivo de respuesta.³⁸¹ Se han observado resultados opuestos en series más pequeñas como la analizada por el Instituto Catalán de Oncología con 48 pacientes, donde el tiempo de tratamiento hormonal previo, el ECOG y el nadir de PSA parecían factores predictivos.³⁸²

Actualmente, no se dispone de factores predictivos de respuesta a abiraterona confirmados. Es por ello que en el momento de decidir el tratamiento de segunda línea se considerarán las características de los pacientes que fueron incluidos en los ensayos clínicos y los resultados de los estudios retrospectivos.³⁸³⁻³⁸⁶

Enzalutamida

El estudio AFFIRM de Fase III valoró la eficacia de la enzalutamida en comparación con el placebo en pacientes con CPRCm que habían recibido previamente docetaxel. Se aleatorizaron para recibir enzalutamida ($n = 800$) y placebo ($n = 399$). La media de edad fue de 69 años (intervalo, 41-92). El 91% de los pacientes presentaba un ECOG de 0-1, el 28,4% presentaba dolor moderado/intenso, la mayoría metástasis óseas (91%) y el 23% afectación visceral (pulmonar y/o hepática). Estos pacientes habían recibido una o dos líneas previas de QT, una de ellas con docetaxel. La prednisona concomitante no era de uso obligado, pero estaba permitida. El objetivo primario del estudio fue la SG, que fue significativamente superior en el grupo de tratamiento, con una mediana de 18,4 meses vs. 13,6 meses (HR = 0,63; IC del 95%: 0,53-0,75; $p < 0,001$). En el análisis de subgrupos, todos los pacientes se beneficiaron del tratamiento con la enzalutamida. Los objetivos secundarios como la SLP por PSA, la SLPR y el tiempo hasta el primer evento óseo fueron favorables al tratamiento con la enzalutamida de forma estadísticamente significativa. Los AA más comunes fueron fatiga, diarrea y sofocos. Además, un 0,6 por ciento de los pacientes presentó crisis comiciales. Actualmente, está en marcha un estudio para valorar posibles factores de riesgo de crisis comiciales.^{365,387-389}

Tabla 13. Estudios del tratamiento de segunda línea en pacientes con CPRCm con hormonoterapia de segunda generación

Ref.	Autor Revista y año	Diseño Nombre estudio	Tratamientos N pacientes	Resultados
364	De Bono JS et al. N Ingl J Med. 2011	COU-A-301 Fase III aleatorizado multicéntrico. CPRCm en progresión durante o después del tratamiento con docetaxel	ABI 1.000 mg/día + prednisona 10 mg/día en comparación con placebo + prednisona 10 mg/día (N = 1.195)	Con una mediana de seguimiento de 12,8 meses, la SG (OP): 14,8 vs. 10,9 meses (HR = 0,646; IC95%: 0,543-0,768; p <0,0001) Tiempo hasta la progresión de PSA (OS): 10,2 vs. 6,6 meses (HR = 0,580; IC95%: 0,462-0,728; p <0,0001) SLPR (OS): 5,6 vs. 3,6 meses (HR = 0,673; IC95%: 0,585-0,776; p <0,0001) Tasa respuesta PSA: 29,1% vs. 5,5% (p <0,0001)
390	Fizazi K et al. Lancet Oncol. 2012	Actualización de los resultados del estudio COU-A-301 a 20,2 meses, desenmascaramiento del estudio ciego y cruce del control en el grupo ABI	ABI 1.000 mg/día + prednisona 10 mg/día en comparación con placebo + prednisona 10 mg/día (N = 1.195)	Con una mediana de seguimiento de 20,2 meses, la SG (OP): 15,8 vs. 11,2 meses (HR = 0,74; IC95%: 0,64-0,86; p <0,0001)
387	Scher HI et al. N Ingl J Med. 2013	Fase III, doble ciego, aleatorizado	ENZA 160 mg/ día en comparación con placebo (N = 1.199)	SG (OP): 18,4 vs. 13,6 meses (HR = 0,63; IC95%: 0,53-0,75; p <0,001) Reducción PSA ≥50% (OS): 54% vs. 2% (p <0,00) Tiempo hasta la progresión PSA (OS): 8,3 vs. 3 meses (HR = 0,25) Tiempo hasta el primer ERE (OS): 16,7 vs. 13,3 (HR = 0,69)

CPRCm = cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; ERE = evento relacionado con el esqueleto); HR = hazard ratio ; OP = objetivo primario; OS = objetivo secundario; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; SLPR = supervivencia libre de progresión radiológica.

Recomendaciones para el tratamiento en segunda línea para pacientes con CPRCm:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

- Se recomienda cabazitaxel, abiraterona o enzalutamida en pacientes que hayan presentado progresión durante un tratamiento con docetaxel (*nivel de evidencia IIA*).
- Son candidatos para recibir cabazitaxel en tercera línea todos aquellos pacientes que han recibido una primera línea de QT y HT y que han progresado antes de los 12 meses del inicio con un tratamiento hormonal de nueva generación, ya sea por criterios biológicos o radiológicos (*nivel de evidencia IIIA*).
- Se recomienda la administración de cabazitaxel, frente al tratamiento hormonal de nueva generación en aquellos pacientes que presenten tres o más de las siguientes características de pronóstico desfavorable (*nivel de evidencia IVB*):
 - Respuesta corta a la supresión androgénica en monoterapia en el escenario de enfermedad hormonosensible (<12 meses).
 - Presencia de metástasis hepáticas.
 - Factores de pronóstico adverso: ECOG de 2, hemoglobina baja, FA elevadas y LDH elevadas.

H.4. Tratamiento del cáncer de próstata con diferenciación neuroendocrina

Los pacientes con CPRCm pueden evolucionar a un fenotipo independiente del receptor androgénico asociado a un perfil clínico caracterizado por una enfermedad de curso agresivo con frecuente afectación visceral, metástasis óseas líticas, niveles bajos de PSA y resistencia al tratamiento hormonal. El estudio histológico de estos tumores puede poner en evidencia la presencia de adenocarcinomas pobemente diferenciados, tumores mixtos con componentes de adenocarcinoma y carcinoma microcítico o carcinomas microcíticos puros.

Estos tumores suelen presentar una baja expresión del receptor androgénico y en ocasiones expresan marcadores de diferenciación neuroendocrina (cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neural específica). También llamados carcinoma neuroendocrino de próstata (NEPC) o carcinoma anaplástico de próstata.

El carcinoma de próstata microcítico puro es muy poco frecuente como diagnóstico inicial del cáncer de próstata (<2%), pero se considera que más del 25% de pacientes presentan tumores con un perfil de NEPC en la fase final de la enfermedad.³⁹¹ En la práctica clínica habitual, esta variante de carcinoma anaplástico o NEPC se diagnostica cada vez con mayor frecuencia debido a la historia natural del CPRCm con un aumento de la SG, a las nuevas terapias disponibles, a la tendencia creciente a realizar biopsias de los tumores en fases avanzadas y, por último, al desarrollo del NEPC como mecanismo de resistencia al tratamiento hormonal.³⁹²⁻³⁹³

En 2018, el West Coast Prostate Cancer Dream Team publicó los resultados del análisis de las biopsias de lesiones metastásicas realizadas en 202 pacientes con CPRCm. El 73% de estos pacientes presentaban progresión al tratamiento previo con abiraterona o enzalutamida. En este estudio, observaron que un 17% de los tumores presentaban características de carcinoma microcíticos neuroendocrinos inducidos por el tratamiento. Estos tumores presentaban un perfil molecular específico y se asociaban a un peor pronóstico en comparación con otros tumores, aunque no se observaron diferencias relevantes en las características clínicas entre ambos grupos de pacientes.³⁹⁴

Varios estudios han valorado la eficacia de los tratamientos con platino y con etopósido en pacientes con carcinoma de próstata microcítico, basándose en la actividad demostrada por este esquema de tratamiento en los pacientes con carcinoma de pulmón microcítico. Existen pocos estudios prospectivos sobre el tratamiento de este tipo de tumores y a menudo se utilizan esquemas de tratamiento con QT basados en cisplatino. En un estudio de Fase II, la combinación de cisplatino, etopósido y doxorubicina obtuvo una tasa de respuesta del 61% y una SG de 10,5 meses, pero con una toxicidad significativa.³⁹⁵ En el estudio de Loriot *et al.*, la combinación de carboplatino y de etopósido como tratamiento de segunda línea demostró actividad con un buen perfil de toxicidad, pero no se halló relación entre la respuesta y la presencia de marcadores de diferenciación neuroendocrina.³⁹⁶

Otros estudios con CPRCm publicados previamente, por lo general en pacientes no seleccionados por la presencia de criterios neuroendocrinos, han demostrado la actividad de las combinaciones de platino con taxanos, especialmente del esquema de tratamiento con carboplatino y docetaxel.³⁹⁷ Por el contrario, las combinaciones de platino con el etopósido han demostrado actividad en el carcinoma de próstata microcítico, pero escasa actividad en pacientes con CPRCm. En el estudio francés GETUG P01, el esquema de tratamiento con carboplatino y el etopósido mostró una escasa actividad y una elevada toxicidad en pacientes con CPRCm con criterios de diferenciación neuroendocrina, definidos por la presencia de metástasis viscerales o por la elevación de marcadores neuroendocrinos (cromogranina A o enolasa neuronal específica).³⁹⁸

A partir de estas evidencias, el grupo del MD Anderson ha propuesto 7 criterios clínicos y patológicos para definir pacientes con CPRCm con características de tumores anaplásicos o con variantes agresivas:³⁹⁹

1. Histología compatible con carcinoma de próstata microcítico.
2. Presencia exclusiva de metástasis viscerales.
3. Lesiones óseas de características predominantemente líticas.
4. Adenopatías voluminosas (>5 cm) o tumor primario voluminoso de alto grado (Gleason ≥ 8).
5. Niveles bajos de PSA (≤ 10 ng/ml) con diseminación ósea masiva (≥ 20 lesiones).
6. Presencia de marcadores neuroendocrinos en el tejido tumoral (tinciones positivas por inmunohistoquímica) o en el suero (niveles elevados de cromogranina A), junto con presencia de hipercalcemia tumoral o aumento en los niveles de CEA (antígeno carcinoembionario) o LDH.
7. Progresión al tratamiento hormonal en un período ≤ 6 meses.

En el estudio de Aparicio *et al.*, los pacientes con CPRCm que presentaban al menos uno de los criterios mencionados, fueron tratados con un esquema de tratamiento con carboplatino (AUC5) y docetaxel (75 mg/m 2) y en la progresión, con cisplatino y etopósido. En total fueron tratados 114 pacientes, de los cuales el 57% presentaban más de un criterio de carcinoma anaplástico. La mediana de la SG de toda la serie fue de 16 meses (IC del 95%: 13,6-19,0) y el 50% de pacientes se beneficiaron de ambas líneas de tratamiento.⁴⁰⁰ Posteriormente, este mismo grupo definió que los tumores con variantes agresivas o anaplásicos se caracterizaban por la presencia de alteraciones en los genes supresores tumorales PTEN, TP53 y retinoblastoma.⁴⁰¹

Actualmente, se disponen de pocos estudios aleatorizados que analicen el papel de la combinación de taxanos y platino en el CPRCm. En el estudio aleatorizado RECARDO de Fase II en pacientes previamente tratados con docetaxel con un intervalo libre de progresión >3 meses, la combinación de docetaxel y carboplatino no demostró una mejora en la SLP ni en la SG, en comparación con docetaxel en monoterapia, aunque el estudio se cerró de forma prematura con tan sólo 75 pacientes de los 150 pacientes previstos.⁴⁰²

Más recientemente, Corn *et al.* han comparado en un estudio aleatorizado de Fase I-II, la actividad de cabazitaxel en monoterapia con la combinación de carboplatino y cabazitaxel en pacientes con CPRCm. En el estudio Fase I se establecieron las dosis recomendadas: carboplatino AUC 4 días 1 y cabazitaxel 25 mg/m 2 cada 21 días. Todos los pacientes recibieron factores de crecimiento hematopoyéticos y prednisona en una dosis diaria de 10 mg. En el estudio de Fase II se reclutaron 160 pacientes que se estratificaron según la administración previa de docetaxel, ECOG (0 vs. 1-2), la respuesta previa a docetaxel y la presencia de alguna característica de variante agresiva de cáncer de próstata. Con una mediana de seguimiento de 31,0 meses, la combinación de cabazitaxel y carboplatino mejoró la SLP (7,3 meses vs. 4,5 meses; HR = 0,69; IC del 95%: 0,50-0,95; p = 0,018). No se observaron diferencias significativas en la SG entre los 2 esquemas de tratamiento (18,5 vs. 17,3 meses; HR = 0,89; p = 0,5). En el análisis post hoc por subgrupos se observó una mejora de la SLP en los pacientes con características anaplásicas o variantes agresivas (HR = 0,58; p = 0,013). Sin embargo, en los pacientes con progresión que no recibieron posteriormente un tratamiento con platino, la mediana de SG fue de 18,9 meses en el grupo de combinación vs. 12,6 meses en el grupo de cabazitaxel en monoterapia. Las respuestas por PSA (61% vs. 41%) y las respuestas según los criterios RECIST (57% vs. 22%) fueron significativamente superiores con el esquema de carboplatino + cabazitaxel. La toxicidad hematológica y la astenia fueron superiores en los pacientes tratados con carboplatino + cabazitaxel, pero no se produjeron muertes por toxicidad.⁴⁰³

En la Tabla 14 se describen los resultados más relevantes de los estudios con platinos y taxanos en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata con diferenciación neuroendocrina.

Tabla 14. Estudios en cáncer de próstata con diferenciación neuroendocrina

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
395	Papandreou CN et al. J Clin Oncol. 2002	Fase II	Doxorubicina 50 mg/m ² d 1 + etopósido 120 mg/m ² d 2-4 + cisplatino 25 mg/m ² d 2-4 (N = 36)	TRP (OP): 61% (IC95%, 43-77) en enfermedad medible. Toxicidad G3-4: neutropenia 100%, trombocitopenia 66%, mucositis 21%, infección 68%. Mortalidad 8% SG (OS): 10,5 meses (IC95%: 7,5-14,3) SLP (OS): 5,8 meses (IC95%: 4,1-6,9)
404	Oh WK et al. Cancer. 2003	Fase II	Docetaxel 70 mg/mg/m ² d 1 + carboplatino AUC5 d 1 + estramustina 240 mg/8 h d 1-5. Cada 21 días (N = 40)	Respuesta PSA: 67,6% TRO = 52,4% SLP: 8,1 meses SG: 19 meses
405	Smith DC et al. Cancer. 2003	Fase II	Paclitaxel 135 mg/m ² d 1 + carboplatino AUC5 d 2 + estramustina 240 mg/8 h + etopósido 50 mg/m ² d 1-7. Cada 21 días (N = 20)	Respuesta PSA: 57,9% TRO: 60% SLP: 5,6 meses SG: 14,4 meses
406	Segawa T et al. Int J Clin Oncol. 2005	Fase II	Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatino AUC5 + estramustina 280 mg/12 h. Cada 28 días (N = 21)	Respuesta PSA: 50% (43%) y 75% (19%) TRO: 33,3% SLP: 4 meses SG: 11 meses
407	Berry W et al. Clin Genitourin Cancer. 2006	Fase II	Paclitaxel 80 mg/m ² + carboplatino AUC2 d 2,9,16 + estramustina 280 mg/8 h d 1-3, 8-10 y 15-17 x 6 ciclos. (N = 84)	Respuesta PSA: 61,0% SLP: 7,9 meses SG: 15,3 meses

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
408	Cabrespine A et al. Urology. 2006	Fase II	Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatino AUC5 c/3 sem., en comparación con mitoxantrona 12 mg/m ² c/3 semanas (N = 40)	Respuesta 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 meses (p = 0,015) SG: 14,5 vs. 11,1 meses Neuropatía sensitiva: 50% vs. 0% (p = 0,00026)
409	Culine S et al. J Urol. 2007	Fase II	Docetaxel 75 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² cada 21 días hasta 6 ciclos (N = 41)	Respuesta PSA: 48% SG: 12 meses (1-38) Debido a la eficacia decepcionante y la toxicidad significativa observada en este estudio, la combinación de docetaxel y cisplatino no puede recomendarse en la práctica clínica habitual.
410	Kikuno N et al. Eur Urol. 2007	Fase II	Docetaxel 30 mg/m ² c/sem + carboplatino AUC6 d 1 + estramustina 10mg/kg/día. Cada 4 semanas (N = 40)	Respuesta PSA: 95,0% SLP: 12 meses SG: 26,6 meses
411	Ross RW et al. Cancer. 2008	Fase II	Docetaxel 60 mg/m ² d 1 + carboplatino AUC4 d 1 (N = 34)	Respuesta PSA: 17,6% SLP: 3 meses SG: 12,4 meses
396	Loriot Y et al. Ann Oncol. 2009	Estudio prospe ctivo	Carboplatino AUC5 d 1 + etopósido 80 mg/m ² d 1-3 (N = 40)	Disminución PSA ≥50%: 23% (IC95%: 11-39) SLP: 2,1 meses (0,6-9,6) SG: 19 meses (2,1-27,7)
412	Reuter CWM et al. J Clin Oncol. 2010	Fase II	Carboplatino AUC5 d1 + docetaxel 35 mg/m ² d1,8 + prednisona 10 mg/día. Cada 4 semanas (N = 43)	Respuesta PSA ≥50%: 50% (IC95%: 35,5-66,7%) SLP: 6,5 meses (IC95%: 4,1-8,9) SG: 15,4 meses (IC95%: 11,5-19,4)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
413	Narita S et al. Int J Clin Oncol. 2011	Fase II	Docetaxel 60 mg/m ² d 1 + carboplatino AUC5 d 1 + estramustina 560 mg/día (N = 35)	Respuesta PSA: 65,7% SG: 17,8 meses
414	Fléchon A et al. Ann Oncol. 2011	Fase II	Carboplatino AUC4 d 1 + etopósido 100 mg/m ² d 1-3. Cada 21 días (N = 55)	TRC (OP): 8,9% Respuesta neuroendocrina: 7% con CgA, 31% con NSE y un 4,8% en ambos casos. Toxicidad de grado 3-4: neutropenia 65,5%, trombocitopenia 32,7%, anemia 27,3%, náuseas y vómitos 14,6%, astenia 12,7% SLP (OS): 2,9 meses (IC95%: 1,7-3,5) SG (OS): 9,6 meses (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 semanas. Ciclos de 28 días. (N = 38)	Tiempo hasta la progresión: 3,6 meses (IC95%: 2,1-5,2) SG: 9,9 meses (IC95%: 6,2-13,6)
400	Aparicio AM et al. Clin Cancer Nada. 2013	Fase II	Primera línea: Carboplatino AUC5 + docetaxel 75 mg/m ² d1 c/3 semanas (CD) Segunda línea: Etopósido 120 mg/m ² + cisplatino 25 mg/m ² d 1-3 c/3 semanas (EP) (N = 114)	SG (OP): 16 meses (IC95%: 13,6-19,0) de los 113 pacientes tratados Respuesta terapéutica en ambas líneas (OS): 50% de los 74 tratados. SG: 19,3 meses (IC95%: 10,4-23,2) Respuesta a CD pero no EP: 33,8%. SG: 14,4 meses (IC95%: 7,5-20,8) Respuesta a EP pero no a CD: 9,4%. SG: 8,9 meses (IC95%: 13,6-32,2) Respuesta a tratados con CD sólo: SG 17,4 meses (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 semanas (N = 100)	Respuesta PSA ≥50%: 51,2% (IC95%: 35,5-66,7%) SLP: 6,5 meses (IC95%: 4,1-8,9) SG: 15,8 meses (IC95%: 12,1-18,5)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N pacientes	Resultados
402	Bouman-Wammes EW et al. Eur J Cancer. 2018	Fase II	Docetaxel 75 mg/m ² en comparación con docetaxel 60 mg/m ² + carboplatino AUC4. (N = 75)	SLP (OP): 12,7 vs. 11,7 meses (p = 0,98) SG(OS): 18,5 vs. 18,9 meses (p = 0,79)
403	Corn PG et al. Lancet Oncol. 2019	Fase I-II	Cabazitaxel 25mg/m ² en comparación con. cabazitaxel 25mg/m ² + carboplatino AUC4 c/3 semanas	SLP (OP): 4,5 vs. 7,3 meses (HR = 0,69; IC95%: 0,50-0,95; p = 0,018) SG(OS): 17,3 vs. 18,5 meses (HR = 0,89; IC95%: 0,63-1,25; p = 0,50) Pacientes con criterios de variante agresiva: favorable a la combinación (HR = 0,58; IC95%: 0,37-0,89; p = 0,013) Pacientes sin platino en la progresión: SG 12,6 meses vs. 18,9 meses (HR = 0,68; IC95%: 0,38-1,22; p = 0,15) Disminución PSA ≥50%: 40,9% vs. 61,7% (OR = 2,53; IC95%: 1,25-5,10; p = 0,016) Respuesta según criterios 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 = objetivo primario; OS = objetivo secundario; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRC = tasa de respuesta clínica; TRO = tasa de respuesta objetiva; TRP = tasa de respuesta parcial.

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con CPRC con diferenciación neuroendocrina:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

- En pacientes con CPRCm que presenten algunas de las características que definen las variantes agresivas o anaplásicas, la combinación de carboplatino (AUC4 día 1) y cabazitaxel (25 mg/m² día 1) o bien carboplatino (AUC4 día 1) con docetaxel (75 mg/m² día 1) cada 21 días pueden ser opciones terapéuticas adecuadas (*nivel de evidencia IIA*).
- En los pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de próstata microcítico metastásico, el esquema de tratamiento de carboplatino (AUC 5 día 1) en combinación con el etopósido (100 mg/m² días 1 a 3) cada 21 días puede ser una opción terapéutica viable (*nivel de evidencia IIA*).

H.5. Estudio de biomarcadores, implicación de variantes y nuevas terapias en el tratamiento del CPRC avanzado

H.5.1. Estudio de biomarcadores e implicación de variantes

H.5.1.1 - Alteraciones genómicas en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

Se ha descrito que los pacientes con CPRCm presentan alteraciones genéticas en los genes relacionados con las vías de reparación del ADN con una frecuencia de un 20-30%. ⁴¹⁷⁻⁴¹⁹ Las mutaciones más frecuentes son las producidas en los genes BRCA1, BRCA2 y ATM, genes implicados en la vía de reparación del ADN por recombinación homóloga. Diferentes estudios preclínicos y ensayos clínicos demuestran una mejora de los pacientes con CPRCm con mutaciones en estos genes cuando se tratan con inhibidores de PARP (iPARP), sin embargo la mejor respuesta observada se produce en pacientes con mutaciones en los genes BRCA, tanto germinales como somáticas. ⁴²⁰

Se han presentado resultados similares en pacientes con mutaciones en otros genes de las mismas vías, como PALB2, RAD50, RAD51 o BRIP1, pero las evidencias son escasas debido al bajo número de pacientes que presentan este tipo de mutaciones. ⁴²⁰⁻⁴²¹ Sin embargo, otros genes involucrados en las vías de reparación del ADN, como los genes MMR (reparación de errores de apareamientos), asociados a una alta inestabilidad de microsatélites (MSI), se han descrito mutados en pacientes con CPRCm. Estudios Basket en pacientes con mutaciones en los genes MMR han mostrado una buena respuesta al tratamiento con fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario. Aproximadamente, un 2-3% de los pacientes con cáncer de próstata avanzado presentan déficit de MMR, manifestándose con MSI, y podrían ser candidatos al tratamiento inmuno-oncológico (indicación agnóstica de pembrolizumab por parte de la FDA en el momento del edición de la Guía). ⁴²² En estos tumores con MSI elevada, el 22% son provocados por mutaciones germinales en estos genes (Síndrome de Lynch). ⁴²³

Por último, las mutaciones somáticas en el gen PTEN son frecuentes en pacientes con CPRCm. Los pacientes que presentan este tipo de mutaciones han mostrado buenas respuestas a los inhibidores de AKT en combinación con abiraterona en un estudio Fase II. ⁴²⁴

Teniendo en cuenta este contexto, el grupo de trabajo de medicina de precisión de la ESMO en pacientes con CPRCm recomienda el uso de un panel de secuenciación masiva, donde al menos se estudien los genes BRCA a nivel tumoral, con la posibilidad de añadir el gen PTEN, dado los resultados preliminares de los ensayos clínicos con inhibidores de AKT, en países donde sea posible acceder al uso de los iPARP. ⁴²⁵ El uso de paneles con más genes de la vía de reparación del ADN, incluidos los genes MMR, dependería de los acuerdos con los diferentes gestores sanitarios debido a su reducido coste-eficacia.

H.5.2. Implicación germinal de variantes identificadas en análisis tumorales

Cuando se realiza un estudio de una muestra tumoral para tomar decisiones terapéuticas, es importante tener en cuenta que muchos de los genes implicados en las vías de reparación del ADN son genes de susceptibilidad genética al cáncer cuando presentan una mutación a nivel germinal. Por tanto, cuando se detecta una variante patogénica en estos genes, es importante llevar a cabo un estudio en tejido no tumoral (por ejemplo, sanguíneo) para evaluar la posible implicación germinal de la mutación identificada. De confirmarse que la mutación es germinal, no sólo tendrá un impacto en el manejo clínico

del paciente, sino también en sus familiares; los descendientes de primer grado del paciente tienen un riesgo del 50% de ser portadores de la variante identificada.

Por todo ello, es altamente recomendable discutir los resultados tumorales identificados en los genes de susceptibilidad al cáncer en un comité, en los que haya expertos en asesoramiento genético, en cáncer hereditario y en interpretación de variantes, además de los especialistas en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. Este comité interdisciplinar debería plantear la estrategia de validación germinal del resultado tumoral obtenido, así como la validación de la correcta interpretación biológica de la variante identificada. Si la variante resulta ser germinal, habrá que derivar al paciente a una unidad de asesoramiento genético para realizar una correcta interpretación de los resultados, evaluar el tratamiento del paciente y el seguimiento del riesgo de otros tumores, así como planificar los estudios predictivos en los familiares de primer grado del paciente. Por ello, es necesario informar al paciente, antes de proceder con el estudio tumoral, de la posible identificación de mutaciones germinales, haciéndolo constar en un consentimiento informado previo a la prueba genética.

H.5.3. Nuevas terapias

Inhibidores de PARP

En 2020, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. aprobó el uso de dos inhibidores iPARP para el tratamiento del CPRCm, el olaparib y el rucaparib, en base a los resultados publicados del estudio PROFOUND y TRITON2, respectivamente.^{420,426}

El estudio PROFOUND es un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico, que evaluó la eficacia de olaparib, en comparación con un nuevo agente hormonal (enzalutamida o abiraterona) en pacientes con CPRCm. La Cohorte A (245 pacientes), que presentaba mutaciones BRCA1, BRCA2 o ATM, obtuvo una mejor SLP estadísticamente significativa con olaparib (7,4 meses vs. 3,6 meses; HR = 0,34; IC del 95%: 0,25-0,47; p <0,001), así como una mejor SG (18,5 meses vs. 15,1 meses; HR = 0,64; IC del 95%: 0,43-0,97; p = 0,02), aunque se trata de un análisis intermedio. Los pacientes con mutaciones en ATM formaban parte de esta cohorte, pero no pudo demostrarse un beneficio-riesgo positivo en esta subpoblación.⁴²⁰

En base a los resultados del estudio PROFOUND, la EMA aprobó el uso de olaparib en monoterapia en el tratamiento de pacientes con CPRCm y mutaciones BRCA1 o BRCA2 (germinales y/o somáticas) después de progresión en HT previa.⁴²⁷ En el momento de la edición de esta Guía, esta indicación no dispone ni de precio ni de financiación en el estado español.⁴²⁸

En base a los resultados del estudio TRITON2 de Fase II de brazo único, la FDA procedió a la aprobación acelerada de rucaparib en pacientes con CPRCm y mutaciones BRCA1 o BRCA2 (somáticas y/o germinales) tratados previamente con fármacos dirigidos al receptor de andrógenos y QT basada en taxanos.⁴²⁹ Rucaparib demostró en 115 pacientes una tasa de respuesta global, evaluada por radiólogos independientes, del 43,5% (IC del 95%: 31,0%-56,7%). Sin embargo, en el momento de la edición de esta Guía, todavía no se dispone de la aprobación de la EMA.

Lutecio177-PSMA

Teranóstico es un término derivado de una combinación de palabras terapia y diagnóstico. Se trata de un campo emergente en el tratamiento del CPRCm. Se basa en aplicar intervenciones terapéuticas después de verificar mediante técnicas de imagen la presencia de una determinada diana terapéutica. El

radioteranóstico es uno de los campos en desarrollo que ofrece la posibilidad de dirigir el tratamiento con radionucleidos en el tumor, seleccionado mediante diferentes biomarcadores.

En el caso del cáncer de próstata, los ligandos de unión al PSMA se marcan con radionucleidos que producen potentes productos de desintegración citotóxica, sin o con la coemisión de fotones susceptibles de formar imágenes.⁴³⁰

Tanto las partículas beta (lutecio-177, cobre-67, yodo-131) como las partículas alfa (bismuto-213 y actinio-225) que emiten agentes dirigidos al PSMA se encuentran en diversas etapas de desarrollo a nivel farmacológico. Cabe destacar que los ligandos del PSMA se internalizan por endocitosis después de la unión del PSMA, lo que permite un aumento de los niveles intracelulares de radionucleidos terapéuticos residuales, favoreciendo la destrucción de células tumorales.⁴³¹⁻⁴³⁴

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 es el fármaco en un estado más avanzado de desarrollo. Se trata de un radiofármaco intrínsecamente teranóstico, es decir que la vía de desintegración de ¹⁷⁷Lu emite tanto partículas beta que destruyen las células tumorales como fotones con los que pueden formarse imágenes, detectables por gammagrafía plana y por imágenes SPECT. Por tanto, en ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 permite, por un lado, la formación de imágenes a partir de la absorción y de la distribución del radiofármaco y, por otro, tratar el tumor de manera dirigida. La mayoría de los datos de respuesta se han obtenido a partir de estudios retrospectivos que han demostrado eficacia para reducir los niveles del PSA con toxicidad manejable hematológica, renal y de las glándulas salivares.⁴³⁵⁻⁴⁴¹ Las características de los pacientes de estos estudios variaron en gran medida en lo que se refiere al tratamiento previo recibido, el estadio de la enfermedad y las características radiográficas y bioquímicas.⁴⁴² Por tanto, estos resultados son alentadores, ya que indican que puede haber un beneficio para los pacientes a lo largo de la enfermedad.

Existen dos estudios prospectivos relevantes: el estudio TheraP y el estudio VISION. El estudio TheraP es un estudio de Fase II, abierto, que evaluaba el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en comparación con el cabazitaxel en pacientes con CPRCm en segunda o tercera línea de tratamiento. Los pacientes debían haber recibido docetaxel y tener buen estado general para poder recibir cabazitaxel, debían estar en fase de progresión, tener una buena reserva hematológica y un ECOG de 0-2. Además, debían haber realizado una PET/TC dual que fuera positiva según los criterios del estudio y que no presentaran áreas de no captación en el PSMA o que presentaran áreas positivas por glucosa. El estudio reclutó a un total de 291 pacientes y sólo 200 fueron aleatorizados para recibir el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en dosis de 8,5 GBq cada 6 semanas (hasta un máximo de 6 ciclos) vs. cabazitaxel 20 mg/m² cada 3 semanas (hasta un máximo de 10 ciclos). Los pacientes se estratificaron en función del número de metástasis, si habían recibido previamente abiraterona o enzalutamida y del centro de tratamiento. La reducción del PSA ≥50% (objetivo primario) fue del 66% con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 y del 37% con cabazitaxel (diferencia 29%, IC del 95%: 16-42; p <0,0001). También se observó una SLP por PSA favorable al ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (HR = 0,63; IC del 95%: 0,46-0,86; p = 0,0028).⁴⁴³

El estudio VISION es un estudio de Fase III, abierto, diseñado para evaluar la eficacia de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en pacientes con CPRCm con PSMA positivo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir el mejor estándar de tratamiento con o sin ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Los criterios de elegibilidad fueron: tumor que expresa PSMA evaluado mediante PET-PSMA, exposición previa a 1 o 2 tratamientos con taxano (en el caso de haber recibido un único régimen previo, el paciente debía haber manifestado su voluntad no recibir un segundo régimen basado en 105 taxanos o debía no ser candidato a recibirlo por criterios clínicos) y a una nueva terapia hormonal. Los factores de estratificación incluyeron LDH, metástasis hepáticas, ECOG y el uso de un inhibidor androgénico de nueva generación en el momento de

la aleatorización. Con una mediana de seguimiento de 20,9 meses, el uso de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mostró un beneficio en la SLPR de 8,7 vs. 3,4 meses (HR = 0,40; IC del 99%: 0,29-0,57; p <0,001) en todos los subgrupos de pacientes por los factores de estratificación y un beneficio en la SG con una diferencia de 4 meses (15,3 meses en el grupo experimental vs. 11,3 meses en el grupo control; HR = 0,62; IC del 95%: 0,52-0,74; p <0,001). En cuanto a los objetivos secundarios, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mostró una mayor tasa de respuesta mediante RECIST y PSA. El perfil de seguridad mostró una mayor toxicidad a nivel hematológico, sequedad de boca, náuseas y vómitos.⁴⁴⁴

I. Terapias dirigidas al hueso

I.1. Ácido zoledrónico y denosumab

Aproximadamente, el 65-75% de pacientes con cáncer de próstata avanzado presentan metástasis óseas, localizadas típicamente en la columna lumbar, costillas y pelvis. Esta afectación ósea da lugar a complicaciones esqueléticas clínicamente importantes como fracturas patológicas, compresión medular y dolor óseo, por lo que la morbilidad esquelética es especialmente problemática en los pacientes con cáncer de próstata. Se han desarrollado una serie de tratamientos dirigidos al hueso para evitar las complicaciones óseas derivadas de las metástasis óseas.⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁶

Ácido Zoledrónico

El ácido zoledrónico es el único bifosfonato aprobado para el manejo de las metástasis óseas secundarias en CPRC metastásico. El estudio pivotal es un ensayo de Fase III aleatorizado, formado por tres grupos de tratamiento: el ácido zoledrónico 4 mg (N = 214), el ácido zoledrónico 8 mg (N = 221) y el placebo (N = 208).⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁸ El grupo de tratamiento de 8 mg se redujo por motivos de seguridad renal a 4 mg después de una corrección del estudio, por lo que es difícil extraer conclusiones sobre la eficacia en este grupo de tratamiento. El objetivo primario era establecer la proporción de pacientes con un suceso óseo, definido como fractura patológica, compresión medular, necesidad de radioterapia por dolor óseo, necesidad de cirugía ósea o cambio de QT secundario a dolor óseo. El estudio demostró un beneficio del ácido zoledrónico 4 mg, con una disminución de la incidencia de los eventos relacionados con el esqueleto (ERE), con el 44% de ERE en el grupo placebo vs. el 33% de ERE en el grupo experimental ($p = 0,021$). Además, se demostró un aumento del tiempo hasta el primer ERE (mediana de tiempo hasta el primer ERE de 321 días en el grupo control vs. no alcanzado en el grupo de ácido zoledrónico ($p = 0,011$)). A pesar de estos beneficios, no se demostró un aumento de la SG en el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico.

El estudio CALGB 70604 reclutó a pacientes con cáncer de mama, próstata y mieloma múltiple, aleatorizados para recibir ácido zoledrónico cada 4 vs. 12 semanas. Se demostró la no inferioridad del grupo que lo recibía cada 12 semanas, en términos de eficacia (tasa de ERE).⁴⁴⁹

Así, el ácido zoledrónico está indicado en pacientes con CPRC y metástasis óseas, ya que disminuye el tiempo transcurrido hasta el primer ERE y su incidencia en este grupo de pacientes. Hasta ahora no se ha demostrado que la administración de ácido zoledrónico prevenga la aparición de metástasis óseas. La hipocalcemia es muy poco frecuente, pero puede ser grave, por lo que es recomendable monitorizar los niveles de calcio y de albúmina en suero y prescribir tratamiento concomitante con calcio y vitamina D.

Denosumab

El ligando de RANK (RANK-L) es un mediador de osteólisis inducido por células tumorales. La unión del RANK-L con su receptor RANK en los precursores de osteoclastos produce resorción ósea y aumenta el círculo vicioso de destrucción ósea.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con gran afinidad por el RANK-L. La unión de denosumab en el RANK-L inhibe la maduración de los osteoclastos y restablece el equilibrio en el repuesto óseo para preservar la integridad ósea. La hipocalcemia es muy infrecuente, pero puede ser grave, de ahí

que se recomienda monitorizar los niveles de calcio y de albúmina en suero y prescribir tratamiento concomitante con calcio y vitamina D.

En un ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, se comparó el denosumab con el ácido zoledrónico con el objetivo primario de establecer el tiempo hasta el primer ERE. Se aleatorizaron en una proporción 1:1 un total de 1.904 pacientes con CPRC con metástasis óseas, para recibir denosumab 120 mg subcutáneo más placebo intravenoso, o ácido zoledrónico 4 mg endovenoso más placebo subcutáneo, cada cuatro semanas. El grupo del denosumab presentó un tiempo hasta el primer ERE de 20,7 meses vs. 17,1 meses en el grupo del ácido zoledrónico (HR = 0,82; IC del 95%: 0,71-0,95; p = 0,0002). No se observaron diferencias en la SG ni en el tiempo transcurrido hasta su progresión.⁴⁴⁸

Los AA fueron similares entre los dos grupos de tratamiento y los más frecuentes fueron anemia, dolor de espalda, anorexia, náuseas, astenia, estreñimiento y dolor óseo. Se observó hipocalcemia en 176 (9,25%) pacientes, en la mayoría de los casos leve/moderada, 70 (58%) pacientes con denosumab y 38 (69%) pacientes con el ácido zoledrónico.

Los pacientes que recibieron exclusivamente denosumab presentaron una incidencia de osteonecrosis mandibular del 3,8% vs. el 2,2% de los pacientes que recibieron en primer lugar ácido zoledrónico y, posteriormente, denosumab.⁴⁵⁰

A pesar del beneficio en el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer ERE, no ha demostrado aumentar la SG.

Existe un estudio abierto que compara el esquema de tratamiento con denosumab cada 12 semanas vs. cada 4 semanas.⁴⁵¹

Aunque es de administración subcutánea, el denosumab se administra en el hospital de día. Se ha evaluado su uso en la Comisión Farmacoterapéutica de nuestra institución y se ha considerado que no es una opción coste-efectiva para todos los pacientes. Los criterios de los candidatos para recibir denosumab son: pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas, con insuficiencia renal, considerando una aclaración de creatinina <60 mL/min.⁴⁵²

No existen estudios comparativos directos entre ambos fármacos. Según un metanálisis Cochrane publicado en 2020, ambos fármacos reducen el número total de ERE sin que se produzca un aumento o disminución en la mortalidad. No existen datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en cuanto a la calidad de vida.⁴⁵³

Recomendación en pacientes con CPRC y metástasis óseas:

- Se recomienda el ácido zoledrónico en pacientes con CPRC y metástasis óseas sintomáticas (*nivel de evidencia IA*). El intervalo habitual de administración es cada 4 semanas, es necesario valorar la opción de espaciar el intervalo a cada 12 semanas en casos seleccionados.
- Se recomienda el uso restringido de denosumab en pacientes con CPRC y metástasis óseas sintomáticas e insuficiencia renal, considerando una aclaración de creatinina <60 mL/min (*nivel de evidencia IA*).

I.2. Radio-223

El dicloruro de radio 223 (Radio-223) es un radiofármaco emisor alfa aprobado para el tratamiento del dolor asociado a metástasis óseas en pacientes con CPRC con afectación ósea politópica (≥ 6 lesiones), sin afectación visceral conocida ni afectación adenopática importante (sin adenopatía o adenopatías < 3 cm de diámetro menor), que progresen después de recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico o que no dispongan de otra alternativa terapéutica. En estos pacientes, el Radio-223 ha demostrado disminución del dolor óseo, mejora de la calidad de vida y un aumento de la supervivencia.⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁵

Aunque se han realizado varios ensayos clínicos para validar su utilidad también en pacientes con CPRC con metástasis asintomáticas, las nuevas recomendaciones sobre las restricciones de uso de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) no aconsejan su uso en pacientes asintomáticos, con un número reducido de metástasis óseas o baja actividad osteoblástica.⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁷

El Radio-223 es un emisor alfa que se une selectivamente al hueso de forma similar al calcio, específicamente a áreas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita. La elevada energía de transferencia lineal de las partículas alfa (80 keV/micrómetro) provoca rupturas de las cadenas de ADN en las células tumorales adyacentes, causando un potente efecto citotóxico. A diferencia de otros radiofármacos, como el estroncio-89 y el samario-153, que ya no se utilizan en nuestra Unidad, el corto rango de penetración de las partículas alfa minimiza el daño al tejido normal circundante y reduce potencialmente la toxicidad de la médula ósea. Además, presenta un período de semidesintegración casi cinco veces menor que el del Estroncio-89 (11,4 días).⁴⁵⁸

La pauta de tratamiento con Radio-223 es de seis dosis administradas cada cuatro semanas durante seis meses. Las dosis se ajustan al peso del paciente, a razón de 55 kBq/kg de peso, y se administran por vía intravenosa lenta durante 1 minuto. No es necesario ajustar la actividad en pacientes con insuficiencia hepática o renal.⁴⁵⁴

Los AA observados con mayor frecuencia en el tratamiento con Radio-223 son de tipo digestivo, molestias provocadas por la inflamación del tracto digestivo, ya que el 95% del radiofármaco se elimina por vía intestinal. Otros AA a tener en cuenta son el efecto flare-up (un aumento transitorio del dolor óseo durante los días siguientes a la administración de la dosis) y aquellos relacionados con una posible mielosupresión secundaria a su fijación al hueso, por lo que será necesario realizar un seguimiento mediante el hemograma, que se realiza aproximadamente una semana antes de la administración de cada dosis. Antes de la primera administración, el recuento absoluto de neutrófilos será $\geq 1,5 \times 10^9/L$, el recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$ y la hemoglobina $\geq 10,0 \text{ g/dL}$. Antes de las dosis restantes, el recuento absoluto de neutrófilos será $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y el recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$.⁴⁵⁹

El Radio-223 se utiliza en monoterapia o en combinación con análogos de la LHRH. Aunque los ensayos clínicos demostraron que se puede utilizar con seguridad en combinación con abiraterona o la enzalutamida, no se recomienda el uso combinado del Radio-223 y abiraterona con prednisona o prednisolona, ya que no mejora la SLE óseos sintomáticos y ha demostrado un número superior de fracturas óseas y muerte.^{457,460}

El Radio-223 es efectivo y bien tolerado independientemente de si los pacientes han recibido o no tratamiento previo con docetaxel.⁴⁵⁴ En pacientes sin tratamiento previo con taxanos, el Radio-223 ha demostrado mejorar la SG con baja mielosupresión y escasos EA.⁴⁶¹ El Radio-223 también puede utilizarse conjuntamente con QT, combinación que podría conseguir un mayor efecto sobre las cifras del PSA y la fosfatasa alcalina, en comparación con pacientes tratados con docetaxel en monoterapia.⁴⁶² Sin embargo,

las variaciones en las cifras del PSA y la fosfatasa alcalina no han demostrado utilidad para la monitorización de la respuesta al tratamiento con Radio-223, y el control evolutivo del paciente se realiza en base a criterios de mejora clínica y respuesta mediante pruebas diagnósticas por imagen (GGO, TC), realizadas generalmente antes y después de completar el tratamiento.

En la imagen 1a se muestra la GGO de un paciente antes de recibir tratamiento con Radio-223. Se trata de un paciente de 64 años con adenocarcinoma de próstata de alto riesgo, estadio inicial T3N1, PSA inicial de 64 ng/dl, Gleason 9 y actualmente en fase de CPRC con metástasis óseas sintomáticas politópicas en calota craneal, columna, parrilla costal y fémur derecho. Tras el tratamiento con docetaxel y abiraterona recibe un tratamiento de tercera línea con Radio-223. En la imagen 1b se muestra el resultado después de recibir 6 dosis de Radio-223, con respuesta favorable de las metástasis óseas.

Imagen 1a. Gammagrafía ósea previa al inicio del tratamiento.

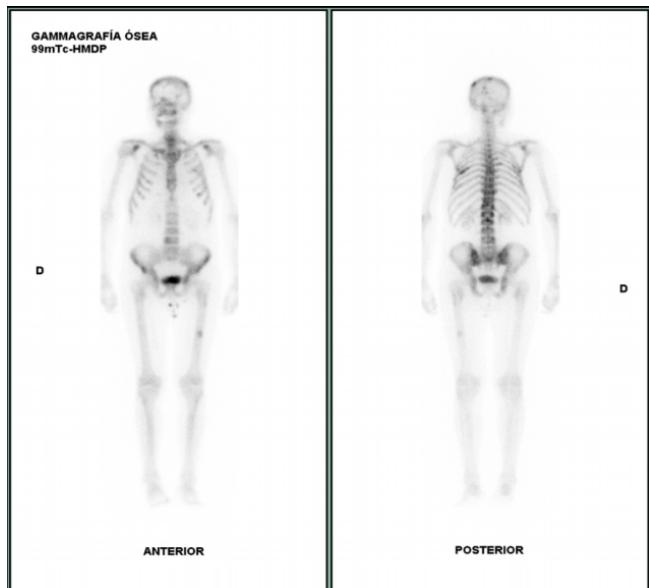


Imagen 1b. Gammagrafía ósea posterior al tratamiento con 6 dosis de Radio-223.



Por lo general, los pacientes con CPRC con metástasis óseas mínimamente sintomáticas parecen beneficiarse más del tratamiento con Radio-223 que los pacientes con metástasis óseas sintomáticas, y manifiestan una mejor tolerancia, consiguiendo así completar los 6 ciclos en un porcentaje superior que los pacientes con metástasis sintomáticas (71% vs. 55%).⁴⁶³ La introducción de Radio-223 de forma precoz en el curso de la enfermedad parece proporcionar una respuesta superior en términos de SG y tiempo transcurrido hasta el primer evento óseo sintomático. Los pacientes con enfermedad avanzada, con múltiples líneas de tratamiento previas (≥ 3), un ECOG de ≥ 2 o bajas cifras de hemoglobina en el hemograma basal, han demostrado un beneficio más pobre con Radio-223 y en ocasiones no logran completar el tratamiento.⁴⁶⁴

Un potencial retratamiento con Radio-223 en aquellos pacientes que toleraron y respondieron bien a un primer ciclo de seis dosis, es una opción que ha sido estudiada y validada en varios ensayos clínicos, donde se evidenció un efecto favorable sobre la progresión de la enfermedad, con una buena tolerancia, una mínima toxicidad hematológica, un aumento de la SG (mediana de 24,4 meses) y un buen control de la enfermedad ósea en el seguimiento después de 2 años.⁴⁶⁵

Recomendaciones para el tratamiento con Radio-223 en pacientes con CPRC y metástasis óseas:

En primer lugar, hay que valorar incluir el/la paciente en un ensayo clínico.

Se recomienda administrar Radio-223 para el tratamiento de pacientes con CPRC en hombres adultos:

- que presenten un ECOG de 0-1
- que presenten ≥ 6 metástasis óseas sintomáticas
- que presenten metástasis ganglionares o que éstas sean < 3 cm
- que presenten metástasis viscerales
- que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos, incluyendo docetaxel.

J. Cáncer de próstata hereditario

J.1. Definición y genes implicados

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el cáncer de próstata es uno de los tipos tumorales que presentan mayor heredabilidad, aproximadamente de un 57%.⁴⁶⁶

En pacientes con cáncer de próstata se han identificado variantes patogénicas germinales en genes de susceptibilidad genética al cáncer, especialmente en genes involucrados en la reparación del ADN, así como en el factor de transcripción homeobox (HOXB13). En concreto un estudio de 84 genes relacionados con la reparación del ADN en hombres con cáncer de próstata metastásico identificó un 11,8% de mutaciones germinales patogénicas en 16 genes, siendo BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, RAD51D y PALB2 genes más frecuentemente mutados.⁴¹⁹

Aproximadamente, el 20% de los casos de cáncer de próstata metastásicos son portadores de alguna alteración en los genes involucrados en la vía de reparación del ADN, siendo BRCA2 el gen más habitualmente alterado.⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁸ El hecho de ser portador de variantes patogénicas en el gen BRCA2 se ha asociado a una manifestación más agresiva y a una peor SG en comparación con los no portadores.⁴⁶⁹⁻⁴⁷⁰ Las implicaciones pronósticas de ser portador de otras mutaciones en los genes de las vías de reparación del ADN no están claramente definidas.⁴⁶⁷

Adicionalmente, estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado más de 100 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) asociados a un incremento del riesgo de cáncer de próstata. Esta asociación explicaría aproximadamente el 32% del riesgo familiar de cáncer de próstata.⁴⁷¹

J.2. Función de la Unidad de consejo genético

Es importante que antes del estudio genético tumoral se informe al paciente de la posibilidad de identificar variantes patogénicas germinales que podrían tener importantes repercusiones, no sólo terapéuticas, sino por el riesgo de desarrollar otros tumores, y la posibilidad de que existan otros miembros de la familia portadores de la misma variante patogénica con un elevado riesgo de desarrollar neoplasias. Obviamente, antes de realizar un estudio genético germinal también debe informarse de estas posibilidades. La detección de una variante patogénica germinal debe ir acompañada de un asesoramiento genético adecuado, tanto para el paciente como para la familia.

J.2.1. Indicaciones para la derivación en la Unidad de asesoramiento genético

J.2.2. Criterios de derivación en la Unidad de asesoramiento genético y propuesta de genes a estudiar

A partir del documento de consenso catalán en los criterios clínicos y de paneles de genes para el estudio de los síndromes hereditarios de cáncer redactado en 2019, se determinó que los criterios para realizar un estudio germinal en cáncer de próstata en base en la historia oncológica personal y familiar eran los siguientes:

Criterios clínicos de sospecha de cáncer de próstata hereditario:

1) Cáncer de próstata de grado Gleason >7:

- Edad <70 y tumor resistente a la castración
- Edad <55 años
- Historia familiar de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios (CMOH) o 2 o más casos de cáncer de próstata.

2) Cáncer de próstata en personas menores de 55 años e historia familiar de 2 o más casos de cáncer de próstata o de CMOH.

J.2.3. Panel de genes en el cáncer de próstata

En 2020 se publicaron nuevas recomendaciones para la realización del estudio germinal en cáncer de próstata, tanto en los criterios utilizados como en los genes analizados (ver Tabla 15).⁴⁷² Dada la elevada prevalencia de mutaciones germinales en genes implicados en la vía de reparación por recombinación homóloga en el cáncer de próstata avanzado (12-16%), las guías ESMO publicadas consideran que el estudio germinal debería ofrecerse en todos los casos de próstata metastásicos, independientemente de la histología o historia familiar, ya que hasta un 30% de los pacientes con mutaciones genéticas no presentan historia familiar. En los casos de cáncer localizado se mantendrían las recomendaciones, así como también en aquellos casos en los que se detecten mutaciones en genes accionables de la vía de la recombinación homóloga en un estudio tumoral.^{419,467}

Tabla 15. Genes incluidos en el estudio germinal en el cáncer de próstata

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

*Sólo en caso de existir historia familiar de cáncer de mama.

K. Paliación y control de síntomas

K.1. Tratamiento sintomático del cáncer de próstata avanzado

Existen estudios limitados sobre la carga sintomática en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Los estudios disponibles revelan que los síntomas que se manifiestan con mayor frecuencia son el dolor, la astenia y la somnolencia.⁴⁷³ Es importante también tener en cuenta la recomendación de la Organización Mundial de la Salud que indica que los cuidados paliativos son aplicables en un estadio temprano del curso de la enfermedad, conjuntamente con otras terapias que prolonguen la vida, como por ejemplo la QT o la RT.⁴⁷⁴

Es importante también tener en cuenta la necesidad de valoración multidimensional de los pacientes, así como su complejidad para poder ofrecer el seguimiento y control sintomático más adecuado.⁴⁷⁵

El dolor es el síntoma principal en el cáncer de próstata. En este apartado se revisa el dolor secundario en la metástasis ósea y otras terapias analgésicas utilizadas para el dolor óseo que no utilicen la RT. Con el fin de profundizar más sobre el tratamiento del dolor oncológico, se recomienda consultar la ICO-ICSPraxis de dolor.

La afectación ósea provocada por una metástasis se manifiesta principalmente en el cáncer de mama (70%), próstata (85%), pulmón (40%) y riñón (49%) en los tumores sólidos, y en el mieloma múltiple (95%) en los tumores hematológicos.⁴⁷⁶

Las metástasis óseas afectan a menudo al esqueleto axial y habitualmente causan complicaciones en el esqueleto, provocando los siguientes acontecimientos: fracturas patológicas y compresión medular con necesidad de RT y/o cirugía ósea, e hipercalcemia, que también puede presentarse como un acontecimiento de origen paraneoplásico.⁴⁷⁷

Hay que considerar que la localización y gravedad de las metástasis óseas no siempre se correlacionan con la severidad del dolor experimentado. Algunos pacientes que presentan diseminación de lesiones óseas pueden experimentar dolor leve/moderado, mientras que algunos pacientes con una única lesión pueden experimentar un dolor de elevada intensidad. Esta característica hace que el manejo del dolor deba individualizarse.⁴⁷⁷

Características clínicas del dolor óseo:⁴⁷⁸

Ocasionalmente, el dolor puede preceder a los cambios detectables en las pruebas de imagen: el dolor se produce de forma espontánea, la mayoría de los pacientes experimenta un dolor insidioso, intermitente. A medida que la enfermedad avanza, el dolor se vuelve constante y más intenso. La intensidad no depende del tipo de tumor, tamaño o número de metástasis.

El dolor óseo puede intensificarse con la presencia de movimiento, puede provocar fiebre y aumentar sobre todo por la noche. Por lo general, cuando se realiza la exploración, el dolor se produce en el momento de la palpación de la lesión.

El crecimiento del tumor puede provocar otro tipo de dolor, dolor irruptivo. Su manifestación puede acarrear intensificación de un dolor basal previamente controlado. El dolor puede ser espontáneo, producido sin un desencadenante previo, o incidental, producido por diversos factores, como el movimiento, la carga del peso del propio cuerpo del paciente, etc.⁴⁷⁹

El dolor inducido por las metástasis óseas es multifactorial e intervienen diversos mecanismos, por esta razón habría que utilizar diferentes estrategias de tratamiento del dolor para aliviarlo, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes. El reto terapéutico no debería ser únicamente aliviar el dolor, sino también la prevención de la progresión del dolor y las complicaciones que del mismo se derivan. Por este motivo, el tratamiento debería ser multimodal (farmacológico y no farmacológico).⁴⁸⁰⁻⁴⁸¹

Las recomendaciones terapéuticas para el control del dolor inducido por metástasis óseas, de acuerdo con la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyen la utilización de analgésicos opioides y no opioides, el tratamiento con bifosfonatos (especialmente considerados cuando el dolor no es localizado o la RT no es posible) y el tratamiento con corticoides (las guías clínicas basan esta recomendación en opinión de expertos).^{480,482}

Se prefiere los corticoides con menor efecto mineralocorticoide y la dexametasona es el más frecuentemente utilizado. Las dosis oscilan de 8 mg/día hasta dosis muy elevadas de 36-96 mg/día.⁴⁸³

La RT, el Radio-233, así como la vertebroplastia y la cifoplastia se podrían considerar en pacientes con metástasis vertebrales sin evidencia de compresión medular.^{480,482}

Actualmente, se están evaluando nuevos tratamientos, como la ablación mínimamente invasiva, como la radiofrecuencia y la crioablación). Actualmente, no existen recomendaciones claras por parte de los expertos y, por tanto, la recomendación es considerarlas como una posible alternativa ante la ineeficacia de otros tratamientos del dolor.⁴⁸⁴

K.2. Radioterapia paliativa

La RT es un tratamiento efectivo para paliar el dolor secundario en las metástasis óseas del cáncer de próstata. Estudios recientes han confirmado que es mejor utilizar esquemas de tratamientos cortos. Una fracción de 8 Gy es tan efectiva como 10 fracciones de 3 Gy, más económica y conveniente para los pacientes.⁴⁸⁵ En un estudio aleatorizado de 898 pacientes con metástasis óseas, la toxicidad aguda de grado 2-4 fue menos frecuente en el brazo de 8 Gy (10%) que en el brazo de 30 Gy (17%), ($p = 0,002$).⁴⁸⁶ Sin embargo, la tasa de retratamiento fue más elevada en el grupo de 8 Gy (18%) que en el grupo de 30 Gy (9%) ($p < 0,001$). Según las Guías de la Sociedad Estadounidense de Radiología (RSNA, por sus siglas en inglés), la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con una dosis única de 8 Gy en caso de lesiones no vertebrales.⁴⁸⁷

Recomendación sobre RT paliativa en pacientes con cáncer de próstata:

Se recomienda administrar RT con 8 Gy en dosis única para paliar los síntomas de las metástasis óseas del cáncer de próstata (nivel de evidencia IA).

L. Valoración oncogeriátrica

El cáncer de próstata, estrechamente relacionado con el envejecimiento, se diagnostica a una edad media de 66 años. La heterogeneidad de la población de edad avanzada en relación a sus condiciones de salud obliga a que el establecimiento de una estrategia terapéutica no se base exclusivamente en la edad cronológica del paciente, sino que deba individualizarse en función del perfil de fragilidad de cada paciente.⁴⁸⁸

El estándar de referencia para clasificar a los pacientes en función de su perfil de fragilidad es la valoración geriátrica integral (VGI).⁴⁸⁹ La VGI es una herramienta multidimensional y multidisciplinar que evalúa, mediante exploraciones validadas, todos aquellos aspectos de la vida del paciente y su entorno que pueden tener un impacto en cómo el paciente tolera y responde a los tratamientos. La VGI desempeña un papel predictivo de la toxicidad y el pronóstico, y se utiliza como herramienta de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas. La VGI, además de clasificar a los pacientes en función de sus condiciones biológicas y funcionales, incorpora un plan de intervenciones geriátricas orientadas a optimizar y/o apoyar estas condiciones y a realizar un seguimiento durante el tratamiento.⁴⁹⁰

Dado que la necesidad de recursos necesarios para implementar una VGI en la rutina asistencial (espacio, tiempo y especialistas en geriatría) es difícilmente asumible en la mayoría de los centros, se han planteado alternativas más simples que, si bien no pueden sustituir el beneficio de la VGI, pueden permitirse una implementación más universal.

En caso de disponer de soporte geriátrico, es necesario utilizar herramientas de cribado de fragilidad que permitan seleccionar a aquellos pacientes que requieran una valoración más amplia (ver Anexo 3).⁴⁹¹ Las herramientas de cribado más utilizadas y validadas en torno al paciente oncológico son el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13) y el *Geriatric 8* (G8) (ver Anexo 4).⁴⁹²⁻⁴⁹³

Se dispone de herramientas de valoración geriátrica básica (VGB), más breves, que pueden ser aplicadas por profesionales no especialistas en geriatría de forma sencilla y en un tiempo asumible de forma asistencial (ver Anexo 5).⁴⁸⁸

El Grupo de Trabajo de la Sociedad Internacional de Oncogeriatría propone un proceso de valoración en 3 pasos:⁴⁸⁸

1. Realizar un cribado mediante el G8 y una valoración cognitiva simple, el test de Mini-COG.⁴⁹⁴ En caso de positividad del G8, se pasará al paso 2. En caso de positividad del Mini-COG se derivará a una evaluación cognitiva completa.
2. Evaluación geriátrica simplificada, que consiste en la valoración funcional de las actividades de la vida diaria, la valoración de la comorbilidad mediante la escala CIRS-G y la valoración del riesgo nutricional determinando la pérdida no intencionada de peso. En caso de detectarse alguna afectación funcional, comorbilidad de grado ≥ 2 y/o malnutrición grave ($>10\%$ de pérdida de peso en los últimos 3 meses), se pasará al paso 3.
3. Valoración geriátrica integral.

A partir de este proceso de valoración, se clasifican los pacientes en 4 grupos:

- Paciente sano: cribado negativo (G8 <14). Se espera una buena tolerancia en el estándar de tratamiento.

- Paciente frágil: cribado positivo ($G8 \leq 14$) con una evaluación geriátrica simplificada con déficits considerados no reversibles. Candidatos a tratamiento sintomático o tratamiento adaptado en pacientes que pueden beneficiarse de una intervención geriátrica.
- Paciente terminal: exclusivamente intervención paliativa.

LL. Cuidados de enfermería

En el cáncer de próstata, el personal de enfermería de práctica avanzada forma parte del equipo multidisciplinar, con la experiencia, el conocimiento específico y el desarrollo de habilidades avanzadas para la toma de decisiones. Es el profesional de referencia tanto del equipo asistencial como del paciente y familia. Ofrece soporte asistencial y continuidad en los cuidados, además de apoyo en las tareas de gestión durante todo el proceso.⁴⁹⁵

El objetivo primario del personal de enfermería de práctica avanzada con pacientes diagnosticados de cáncer de próstata es mejorar la efectividad y eficiencia de los servicios sanitarios implicados en la atención de situaciones complejas durante todo el proceso de la enfermedad y proporcionar cuidados de calidad.⁴⁹⁶

El liderazgo, la visión holística y la capacidad del personal de enfermería para proporcionar educación apropiada y adaptada a las necesidades individuales en cada momento y durante todo el proceso oncológico es la base para realizar cuidados de calidad y mejorar la calidad de vida.⁴⁹⁷

LL.1. Función asistencial

Primera Visita:

Todos los pacientes candidatos al tratamiento oncoespecífico disponen de una primera visita con el personal de enfermería, que consta de:

- Presentar al paciente la institución, los circuitos, el equipo integrante de la Unidad, y facilitarle los datos de contacto del personal de apoyo, para que se ponga en contacto, en caso de presentar sintomatología o cualquier duda que le pueda surgir.
- Realizar una valoración integral del paciente/de la familia, que engloba tanto aspectos físicos como psicosociales, con el objetivo de establecer un plan de cuidados que dé respuesta a sus necesidades y permita realizar las derivaciones oportunas a los diferentes profesionales: psicooncóloga, trabajador(a) social, nutricionista, consejo genético, personal experto en deshabituación tabáquica y cuidados paliativos, entre otros.
- Llevar a cabo el primer cribado de oncogeriatría si es candidato a tratamiento con QT.
- Informar al paciente, tanto de forma oral como escrita, sobre la enfermedad, las pruebas diagnósticas y terapéuticas, las toxicidades asociadas más frecuentes y las recomendaciones para su control y manejo en caso de aparición.
- Valorar y gestionar la colocación de un catéter central (PAC o PICC) en tratamientos endovenosos.
- Informar de los circuitos de RT y calendarios/periodicidad.

Visitas de seguimiento:

Durante las visitas de seguimiento se controlan los síntomas relacionados con la enfermedad y/o con la toxicidad del tratamiento, la valoración de la pauta analgésica y se refuerza la educación sanitaria del paciente para que pueda actuar adecuadamente y favorecer su autonomía.

Por otra parte, en estas visitas se incluyen cuidados específicos de lesiones cutáneas, catéteres vesicales, nefrotomías, etc.

Asimismo, se revisa el cumplimiento hormonal administrado en la atención primaria e, incluso, si fuera necesario, se realiza la administración de la dosis.

Las sucesivas visitas, se individualizan dependiendo de las necesidades concretas de cada paciente, en función de la tolerancia a los tratamientos, fragilidad, malestar emocional y/o social, etc.

Las visitas del personal de enfermería tienen como objetivo elaborar un plan de cuidados más esmerado, así como gestionar las posibles derivaciones a otros especialistas.

Las visitas pueden ser presenciales, telefónicas o a través de videollamada.

Consultas telemáticas

El paciente y/o la familia puede realizar consultas al personal de enfermería mediante vía telefónica en horario laboral. La consulta telefónica solicitada por el paciente permite resolver dudas relacionadas con los tratamientos y la patología, valorar/detectar posibles toxicidades y problemas, reforzar estilos de vida saludables, etc.

Las consultas telefónicas pueden derivar en la gestión de un seguimiento/control clínico o vistas presenciales con el personal de enfermería y/o de otros profesionales.

LL.2. Funciones de gestión

Las funciones de gestión del personal de enfermería durante el proceso oncológico incluyen diferentes actividades, entre las que destacan: la gestión de casos del comité, la agilización de pruebas del proceso diagnóstico, la gestión de revisión de muestras, la estadificación y el tratamiento para que se lleven a cabo dentro de los plazos previstos, la coordinación de los planes de cuidados, la aplicación de accesos venosos, la conexión entre los distintos servicios hospitalarios y extrahospitalarios, la colaboración con el registro y la obtención de datos y de los indicadores de calidad relacionados con la actividad asistencial, de investigación y docencia.

LL.3. Formación, docencia e investigación

La investigación permite un mejor desarrollo profesional y promueve el aprendizaje, el trabajo en equipo, el consenso de estrategias terapéuticas y de seguimiento, en definitiva, generar conocimiento basado en la evidencia para mejorar la práctica clínica.

En este sentido, el personal de enfermería colabora en el desarrollo de guías, estudios clínicos, protocolos, formación a otros miembros del equipo y/o profesionales, participación en jornadas y congresos, publicaciones y líneas de investigación propias.

Anexo 1: puntuación CAPRA-S

La puntuación CAPRA-S asocia una puntuación para cada variable: niveles del PSA (máximo 3 puntos), puntuación Gleason (máximo 3 puntos), marcas quirúrgicos (máximo 2 puntos), invasión de la vesícula seminal (máximo 2 puntos), extensión extracapsular (máximo 1 punto) e invasión de nódulos linfáticos (máximo 1 punto).¹⁵⁸

Se consideran de bajo riesgo puntuaciones de 0-2, de riesgo intermedio puntuaciones de 3-5 y de riesgo alto puntuaciones de ≥ 6 .

Variable	Nivel	Puntuación
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
Márgenes quirúrgicos	Negativo	0
	Positivo	2
Invasión de vesícula seminal	No	0
	Sí	2
Extensión extracapsular	No	0
	Sí	1
Invasión nódulos linfáticos	No	0
	Sí	1

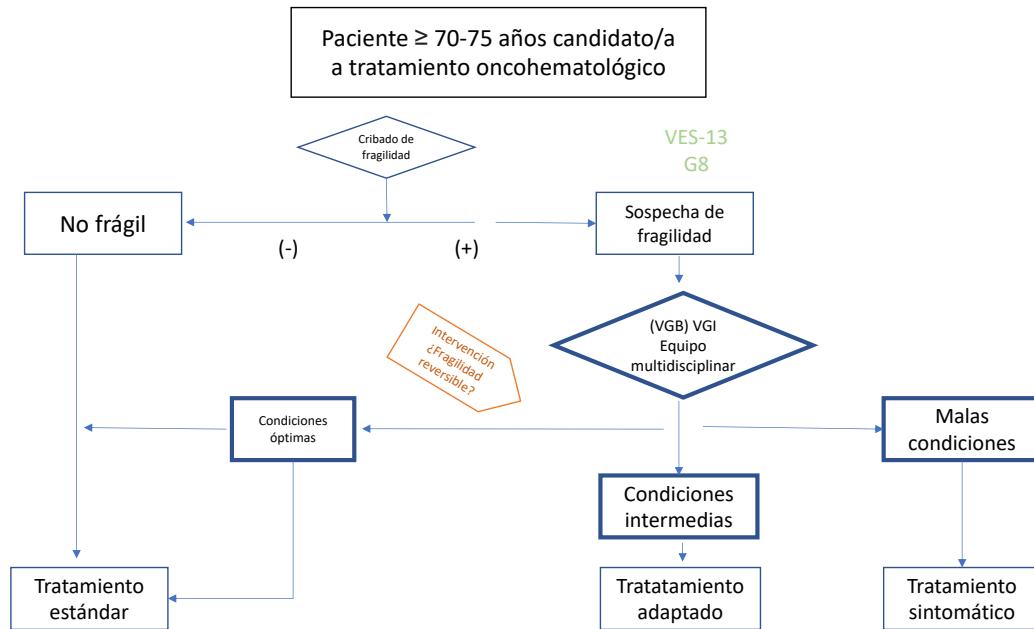
Anexo 2: esquemas de fármacos

Régimen	Fármacos, vía y dosificación	Frecuencia
Esquemas de Terapia de deprivación androgénica (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
Antiandrógenos		
Bicalutamida	Bicalutamida OR 50 mg/día	Continua
Esquemas con QT		
Docetaxel - prednisona	Docetaxel IV 75 mg/m ² día 1 + Prednisona oral 10 mg/24 h	Cada 21 días Prednisona continua
Estándar de tratamiento		
Docetaxel - prednisona	Docetaxel IV 30 mg/m ² días 1, 8, 15, 22, 29	Cada 6 semanas
Tratamiento semanal	Prednisona oral 5 mg/24 h	Prednisona continua
Cabazitaxel - prednisona	Cabazitaxel IV 25 mg/m ² día 1 +	Cada 21 días
	Prednisona oral 5mg/12h	Prednisona continua
Carboplatino - cabazitaxel	Carboplatino IV AUC4 día 1 +	Cada 21 días
	Cabazitaxel IV 25 mg/m ² día 1 +	
	Prednisona oral 5 mg/12 h	Prednisona continua
Carboplatino - docetaxel	Carboplatino IV AUC4 día 1 +	Cada 21 días
	Docetaxel IV 75 mg/m ² día 1	
Carboplatino - etopósido	Carboplatino IV AUC5 día 1 +	Cada 21 días
	Etopósido IV 100 mg/m ² días 1-3	
Inhibidores del receptor androgénico		
Abiraterona-prednisona5	En CPHSm: Abiraterona oral 1.000 mg/24 h + Prednisona 5 mg/24 h	Continua, ciclos de 28 días
	+ TDA en caso de no castración quirúrgica	

Inhibidores del receptor androgénico		
Abiraterona-prednisona10	En CPRCm: Abiraterona OR 1.000 mg/24 h + Prednisona 5mg/12 h + TDA en caso de no castración quirúrgica	Contínua, ciclos de 28 días
Apalutamida	Apalutamida OR 240 mg/24 h + TDA en caso de no castración quirúrgica	Continua, ciclos de 28 días
Darolutamida	Darolutamida OR 600 mg/12 h + TDA en caso de no castración quirúrgica Si FG <30 mL/min, ajustar dosis a 300 mg /12 h	Continua, ciclos de 28 días
Enzalutamida	Enzalutamida OR 160 mg/24 h + TDA en caso de no castración quirúrgica	Continua, ciclos de 28 días
Terapias dirigidas al hueso		
Ácido zoledrónico	Ac. Zoledrónico IV 4 mg en 15 min Es necesario administrar suplementos diarios orales con calcio 500 mg y vitamina D 400 UI. Salvo en caso de hipercalcemia. En caso de IR ajusta dosis: - 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: se recomienda no administrar (sólo en caso de hipercalcemia con compromiso vital por el paciente)	Cada 21 o 28 días
Denosumab	Denosumab SC 120 mg en 5 min Se deben administrar suplementos diarios OR con calcio 500 mg y vitamina D 400 UI, excepto si hay hipercalcemia. No requiere ajuste de dosis en caso de IR.	Cada 28 días
Radio-223	Radio -223 IV 55 kBq/kg	Cada 28 días (6 dosis)

IM = intramuscular; IR = insuficiencia renal; IV = intravenoso; OR = oral; SC = subcutáneo; QT = quimioterapia; SC = subcutáneo; TDA = terapia de privación androgénica

Anexo 3: propuesta de circuito de valoración geriátrica



VGB = valoración geriátrica básica; VGI = valoración geriátrica integral.

Anexo 4: herramientas de cribado oncogeriátrico

Escala G8

Variables	Puntuación Total 0-17
MNA: ¿ha disminuido la ingesta durante los 3 últimos meses por falta de apetito, problemas digestivos, problemas de masticación o de salivación?	0: Disminución severa de la ingesta 1: Disminución moderada 2: No disminución de la ingesta
Pérdida de peso en los últimos 3 meses	0: Pérdida de peso >3Kg 1: Desconoce 2: Pérdida entre 1-3 Kg 3: No pérdida de peso
Índice de Masa Corporal (IMC = peso en Kg/Altura en m ²)	0: IMC <19 1: IMC entre 19-21 2: IMC entre 21-23 3: IMC >= 23
Situación psicológica	0: Demencia/Depresión severa 1: Leve 2: No presenta problemas psicológicos
Movilidad	0: Camas o sillas 1: Se levanta de la cama/silla, no sale al exterior 2: Sale al exterior
Toma < 3 medicamentos al día	0: Sí 1: No
Comparado con otras personas de la misma edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud?	0: Peor 0,5: Desconoce 1: Igual 2: Mejor
Edad	0: >85 1: 80-85 2: <80

Cribado positivo: ≤14/17 puntos.

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 “muchas dificultades” para realizar alguna de las siguientes actividades físicas?
Te “molts problemes” 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 espalles</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, etz...)</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 cribatge POSITIU per fragilitat)

Anexo 5: escalas más utilizadas en la valoración geriátrica

Dominio	Herramienta
SITUACIÓN FUNCIONAL Actividades básicas de la vida diaria (ABVD) Actividades instrumentales de la vida diaria (AIDL) CONDICIÓN FÍSICA	<ul style="list-style-type: none"> Índice de Barthel Escala de Lawton-Brody Velocidad de la marcha a 4 metros Prueba Up and Go Short Physical Performance Battery (SPPB)
COMORBIDA	<ul style="list-style-type: none"> Escala de CIRS-G Índice de Charlson
POLIMEDICACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> Número de medicamentos habituales Revisión de indicaciones y posibles interacciones
SITUACIÓN EMOCIONAL	<ul style="list-style-type: none"> MiniGeriatric Depression Scale (Mini-GDS)
FUNCIÓN COGNITIVA	<ul style="list-style-type: none"> Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) (Cuestionario de Pfeiffer) Test Mini-mental Test del reloj Test Mini-Cog
SÍNDROMES GERIÁTRICAS	<ul style="list-style-type: none"> Caídas de repetición Delirium Incontinencia no de esfuerzo Demencia Fracturas por osteoporosis Otros
SITUACIÓN NUTRICIONAL	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida no intencionada de peso MNA (Mini Nutritional Assessment)
APOYO SOCIAL	<ul style="list-style-type: none"> Identificación de cuidador principal Escala de valoración sociofamiliar de Gijón

Anexo 6: seguimiento

Paciente operado en tratamiento con RT adyuvante

Mes	Visita/exploración física alternando con equipo quirúrgico 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	Visitas anuales alternadas con ORT y URO (una visita anual y servicio).	

ORT = oncología radioterápica; URO = urología.

Paciente en tratamiento con RT radical/braquiterapia

Mes	Visita/exploración física alternando con URO, si es necesario	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	Visitas anuales alternadas con ORT y URO (una visita anual y servicio). El servicio de URO también realizará visitas anuales.	

* Visitas trimestrales primer año: alternadas ORT, URO (dos visitas anuales por servicio); visitas c/6 meses del segundo al décimo años: alternadas ORT, URO (una visita anual y servicio).

ORT = oncología radioterápica; URO = urología.

Tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible y resistente a la castración

CPHSm	<ul style="list-style-type: none"> - Visita con analítica y PSA cada 21 días - TC torácico-abdominal y GGO cada 3-4 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Visita con analítica y PSA cada 28 días. En pacientes con buen cumplimiento del tratamiento con control de síntomas y sin evidencia de progresión tumoral, se podrá platear visitas cada 8 semanas con prescripción de 2 ciclos de tratamiento. Evaluación del dolor (EVA) y control tensión arterial. - TC torácico-abdominal y GGO cada 3-4 meses - Determinación niveles de testosterona, cada 3-4 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Visita con analítica y PSA cada 6-8 semanas. Evaluación del dolor (EVA) y control tensión arterial - TC torácico-abdominal y GGO cada 3-4 meses - Determinación niveles de testosterona cada 3-4 meses
CPRC M0		<ul style="list-style-type: none"> - Visita con analítica y PSA cada 28 días. En pacientes con buen cumplimiento del tratamiento con control de síntomas y sin evidencia de progresión tumoral, se podrá platear visitas cada 8 semanas con prescripción de 2 ciclos de tratamiento. Evaluación del dolor (EVA) y control tensión arterial - TC torácico-abdominal y GGO cada 4 meses - Determinación niveles de testosterona, cada 4 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Visita con analítica y PSA cada 6-8 semanas. Evaluación del dolor (EVA) y control tensión arterial - TC torácico-abdominal y GGO cada 3-4 meses - Determinación niveles de testosterona cada 4 meses
CPRCm	<ul style="list-style-type: none"> - Visita con analítica y PSA cada 21 días - TC torácico-abdominal y GGO cada 3-4 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Visita con analítica y PSA cada 28 días. En pacientes con buen cumplimiento del tratamiento con control de síntomas y sin evidencia de progresión tumoral, se podrá platear visitas cada 8 semanas con prescripción de 2 ciclos de tratamiento. Evaluación del dolor (EVA) y control tensión arterial - TC torácico-abdominal y GGO cada 3-4 meses - Determinación niveles de testosterona, cada 3-4 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Visita con analítica y PSA cada 6-8 semanas. Evaluación del dolor (EVA) y control tensión arterial - TC torácico-abdominal y GGO cada 3-4 meses - Determinación niveles de testosterona cada 3-4 meses

CPHSm = cáncer de próstata metastásico hormonosensible; CPRC M0 = cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; CPRCm = cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; EVA = escala visual analógica; GGO = gammagrafía ósea; TC = tomografía computarizada.

En pacientes con aumento del PSA y/o sospecha de progresión clínica se podrán adelantar las exploraciones radiológicas si así se considera oportuno.

Propuesta de indicadores para la evaluación y el seguimiento de los resultados

Se recomienda que la evaluación y el seguimiento de los indicadores mencionados se lleven a cabo por los miembros responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (personal, gestor de datos clínicos, comité de evaluación externa, etc.).

Indicadores de proceso

- Número y porcentaje de pacientes tratados según las recomendaciones del ICO-ICSPraxis.
- Intervalo de tiempo transcurrido entre el día de la biopsia y el inicio del tratamiento en caso de enfermedad localizada (RT y/o HT clásica).
- Intervalo de tiempo transcurrido entre la prostatectomía y el inicio de la RT adyuvante.
- Porcentaje de pacientes con CPRC avanzado que recibirán tratamiento antitumoral de primera línea con HT o QT.
- Porcentaje de cumplimiento correcto del tratamiento → tratamiento llevado a cabo respecto al inicialmente planificado:
 - o Porcentaje de pacientes sin interrupciones del tratamiento con RT.
 - o Porcentaje de pacientes con interrupciones justificadas del tratamiento con RT.
- Toxicidad aguda y tardía de la RT.
- Toxicidad del tratamiento con QT.

Indicadores de resultado

- Supervivencia global a los 5 y 10 años en pacientes con cáncer de próstata localizado y avanzado localmente.
- Supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 y 10 años.
- Supervivencia libre de recidiva clínica a los 5 y 10 años (estratificando a los pacientes en función de si la enfermedad es glanglionar locorregional o a distancia).
- Mediana de la supervivencia de los pacientes con CPRC diseminado.

Bibliografía

1. GLOBOCAN PROJECT. OMS. <http://globocan.iarc.fr/>
2. Càncer de pròstata. https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_AZ/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_España_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 Prisé 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, Kaprelian 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, Scrimin 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. Radiother 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 cytoreduction 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: Sandra 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 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, Wuu 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-cncr9>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.**Ilic 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.** Ghadjar 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.** Ghadjar 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, Eggner 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 PJL, 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.000015534.54711.60

- 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://essentialsalut.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.semradonc.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, Vees 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 online 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 radiorecurrent 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 MPCM, 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 STOPCAP 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-cnrc2820500515>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 Abative 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 CHARTED 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 Eng 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 (PEACE-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, Kabbinavar 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/jamaoncology.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.** Loriot 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 Eng 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. Aflibercept 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.** Loriot 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, Flraig 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.**Loriot 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 radioligandtherapy 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, Schlolaut 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/arxius/Accords-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 (dcloruro de radio 223): nuevas recomendaciones sobre restricciones de uso. Published 2018. Accessed November 20, 2020.

https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguirad-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.jpainsympman.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, Albrant 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. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 2018;16(10):1965-2012. doi:10.11124/JBISRIR-2017-003606
- 497.** Oroviogoicoechea 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>