

**EVALUACIÓN Y MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO EN COLOMBIA
CÁNCER DE PRÓSTATA CON ENFERMEDAD GANGLIONAR Y CÁNCER DE PRÓSTATA
HORMONO-SENSIBLE NO METASTÁSICO Y METASTÁSICO
DOCUMENTO DE CONSENSO - PARTE II**

William Quiroga¹, Danilo Armando Citarella¹, Armando Juliao Senior¹, José Jaime Correa²,
Marino Cabrera², Linda Ibatá³, Susan Martínez³ y miembros del panel⁴

¹Especialista en Urología, miembros SCU, ²Urología oncológica, miembros SCU, ³MD
epidemióloga MPH, Epithink Health Consulting, ⁴Ver Anexo 1

Siglas

CaP	Cáncer de próstata
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
CPRCm	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
EAU	European Association of Urology
EBRT	External beam radiation therapy
GPC	Guía de práctica clínica
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
NCCN	National comprehensive cancer network
PR	Prostatectomía radical
PSADT	Tiempo de duplicación de antígeno prostático específico
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SCU	Sociedad Colombiana de Urología
TPA	Terapia de privación de andrógenos

Introducción

En Colombia, se presentan alrededor de 12.712 casos nuevos de cáncer de próstata cada año (1). Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes se encuentran en enfermedad de alto riesgo, mientras una proporción considerable (20% en EE.UU. en 2018) tienen diseminación a ganglios linfáticos regionales (2). La respuesta de la enfermedad a la terapia hormonal es otro factor determinante para el estadio del CaP, las decisiones terapéuticas y el pronóstico. En muchos casos, se puede lograr la curación con tratamientos locales (cirugía o radioterapia) con o sin terapia de privación androgénica. Una proporción de pacientes puede tener recurrencia local o distante, mientras otros pacientes pueden diagnosticarse ya con enfermedad metastásica. Este estadio se denomina CaP hormono-sensible metastásico, y los pacientes en esta etapa tienen una mediana de supervivencia global desde el inicio de la TPA cercana a 45 meses, siendo mayor en quienes tienen enfermedad de bajo volumen (3–6).

El tratamiento estándar del cáncer de próstata hormono-sensible metastásico era la TPA mediante castración quirúrgica o médica con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (7). En los últimos años, se han realizado avances importantes en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-sensible metastásico, especialmente la terapia quimiohormonal, la adición de agentes hormonales de nueva generación que logran un bloqueo superior del eje androgénico y las estrategias para mitigar los efectos adversos de la TPA, que han impactado favorablemente la supervivencia global.

Este documento hace parte de un consenso de expertos en el abordaje y manejo del cáncer de próstata avanzado, con el fin de establecer recomendaciones basadas en la evidencia y aplicables a la práctica médica en Colombia. En este apartado se sintetizan los estándares actuales en diagnóstico y manejo del CaP con enfermedad ganglionar y el cáncer de próstata hormono-sensible no metastásico y metastásico, con el fin de orientar la toma de decisiones en un contexto de atención integral multidisciplinaria e individualizada.

Metodología

Este consenso se desarrolló a partir de una búsqueda y selección de evidencia, seguido de validación, discusión y decisión de contenidos a través del método Delphi modificado, descritos detalladamente en el documento *Consenso en evaluación y manejo del cáncer de próstata avanzado en Colombia - Parte I*, de la Sociedad Colombiana de Urología.

Resultados

Los resultados de las estrategias de búsqueda, tamización y selección de referencias, así como las características de las GPC incluidas, se describen en el documento *Consenso en evaluación y manejo del cáncer de próstata avanzado en Colombia - Parte I*.

Recomendaciones

Las recomendaciones en primera y segunda ronda fueron valoradas por 18 expertos. Las conclusiones en CaP con enfermedad ganglionar y CaP hormono-sensible se sintetizaron en 46 recomendaciones sobre diagnóstico y manejo terapéutico: 5 de definición, 6 sobre CaP N+, 3 en CaP hormono-sensible no metastásico y 32 en CaP hormono-sensible metastásico; las cuales se presentan en las tablas 1, 2 y 3 junto con la mediana de las valoraciones, el rango intercuartílico, el porcentaje final de panelistas que consideran apropiada la recomendación, y el nivel de acuerdo conseguido. Las recomendaciones en las que no se alcanzó consenso se presentan en el Anexo 2.

Definiciones

El panel de expertos consideró que en nuestro medio el término “hormono-sensible” es más apropiado que “castración-sensible” o “castración-naïve” para referirse a aquellos pacientes que no están en TPA en el momento de la progresión o incluso cuando los pacientes han recibido TPA neoadyuvante, concurrente o adyuvante como parte de la radioterapia siempre que hayan recuperado la función testicular (8).

Otros términos introducidos por los ensayos clínicos recientes (CHAARTED y LATITUDE) incluyen enfermedad metastásica de alto volumen y factores de enfermedad metastásica de alto riesgo, definiciones sobre las cuales el consenso se declaró a favor (9). La enfermedad

metastásica de alto volumen se determina cuando hay cuatro o más metástasis óseas con al menos una de ellas por fuera de los cuerpos vertebrales y la pelvis, y/o metástasis viscerales. Los factores determinantes de enfermedad metastásica de alto riesgo incluyen dos o más de los siguientes criterios: más de 3 metástasis óseas, Gleason 8 o más, metástasis viscerales.

Al igual que en otros tipos de tumores, existe una creciente evidencia de que los pacientes con CaP diagnosticados con un número limitado de metástasis (oligometastásico) pueden tener un mejor pronóstico en comparación con aquellos con enfermedad metastásica extensa (10). En este consenso se planteó la definición de enfermedad oligometastásica propuesta por URONCOR (11); sin embargo, no se logró consenso pues hay controversia con el número de metástasis necesarias para definir la enfermedad y se consideró que la evidencia disponible actualmente es insuficiente para asegurar que se trata de una condición con una biología tumoral diferente a la enfermedad metastásica. Se reconoce que este concepto es importante para el manejo del CaP, por lo que se debe plantear una definición para Colombia en un consenso específico para tal fin.

Las definiciones de recurrencia bioquímica después de cirugía y EBRT se adoptaron de forma unánime de las guías de la EAU (12) y de la NCCN (8), respectivamente. (ver tabla 1)

Tabla 1. Recomendaciones de consenso sobre definiciones en el contexto de CaP con enfermedad ganglionar y CaP hormono-sensible

Definiciones	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
El término " <i>hormono-sensible</i> " se utiliza para definir a los pacientes que no están en TPA en el momento de la progresión. El término "hormono-sensible" se usa incluso cuando los pacientes han recibido TPA neoadyuvante, concurrente o adyuvante como parte de la radioterapia siempre que hayan recuperado la función testicular (niveles normales de testosterona total).	9	1	94%	relativo
<i>Enfermedad de alto volumen</i> según CHARTED: Presencia de ≥ 4 metástasis óseas con al menos una de ellas por fuera de los cuerpos vertebrales y la pelvis y/o metástasis viscerales.	9	1	⁴ 89%	relativo

<i>Enfermedad de alto riesgo</i> según LATITUDE: Dos o más de los siguientes: >3 metástasis óseas, Gleason ≥8, metástasis viscerales	8	1	76%	relativo
<i>Recurrencia bioquímica después de cirugía:</i> Después de PR, la recurrencia se define como dos valores consecutivos de PSA en aumento por encima de 0,2 ng/mL.	9	1	100%	fuerte
<i>Recurrencia bioquímica después de EBRT:</i> El aumento de PSA en 2 ng/ml o más por encima del nadir de PSA es la definición estándar para la recurrencia bioquímica después de EBRT con o sin terapia hormonal.	9	0	100%	fuerte

Me mediana; RIQ rango intercuartílico; TPA terapia de privación androgénica; PSA antígeno prostático específico; EBRT external beam radiation therapy

Cáncer de próstata N+

En todos los pacientes con CaP de alto riesgo se recomienda realizar linfadenectomía extendida. A los quince años de seguimiento, los pacientes con cN0 que fueron tratados con prostatectomía radical pero que tras la cirugía se descubrió que tenían pN1 tuvieron una supervivencia global del 42% (13,14). Este consenso recomienda no realizar linfadenectomía pélvica limitada ni biopsia por congelación en la PR para decidir si continuar o abandonar la intervención (15). Dos estudios observacionales retrospectivos demostraron una mejor supervivencia cáncer específica y supervivencia global en las PR finalizadas en comparación con las PR abandonadas en pacientes que se descubrió que eran pN+ en el momento de la cirugía (13,16). Esto respalda el hecho de que la biopsia por congelación no debe realizarse rutinariamente y apoya el papel de PR como un componente importante de las estrategias multimodales en CaP pN+ (12).

Si posterior a la PR se identifica compromiso ganglionar las opciones incluyen observación, terapia adyuvante o de rescate dependiendo del número de ganglios resecaos y la densidad nodal (8). Como opciones para los pacientes diagnosticados con enfermedad pN1 hay consenso en el uso de TPA, de radioterapia externa del lecho prostático y cadenas pélvicas más 2 o 3 años de TPA neoadyuvante/concurrente/adyuvante, o el manejo expectante en pacientes seleccionados (ver recomendaciones en Tabla 2).

En diferentes estudios se ha demostrado el impacto positivo sobre la supervivencia cáncer-específica de la combinación de PR y hormonoterapia adyuvante temprana en CaP pN+ (13,14), principalmente en pacientes con enfermedad ganglionar de alto volumen y características tumorales adversas. Estos hallazgos pueden no aplicarse a hombres con metástasis ganglionares menos extensas. Por su parte, la radioterapia de la fosa prostática con adyuvancia con TPA continua podría ser beneficiosa en pacientes con pN+ después de PR, en especial hombres con enfermedad ganglionar de bajo volumen (<3 ganglios) y Gleason 7-10 y pT3-4 o R1 (17).

No se llegó a un consenso respecto a añadir agentes hormonales de nueva generación (Abiraterona, Apalutamida, Enzalutamida) y/o quimioterapia a cualquiera de los tratamientos activos (5), pues la evidencia en este subgrupo de pacientes no es concluyente. En el ensayo clínico STAMPEDE, multibrazo y multiestadio, en pacientes con CaP no tratados previamente con TPA (n=1.917, 52% con enfermedad metastásica, 20% enfermedad no metastásica N+ o N no determinada y 28% enfermedad no metastásica N0) donde se evaluó la adición de abiraterona más prednisona a TPA versus TPA solo, se observó una mayor supervivencia libre de recaída para el grupo de abiraterona + TPA tanto en los grupos metastásicos (HR 0,31; IC95% 0,26-0,37) como no metastásicos (HR 0,21; IC95% 0,15-0,31). Sin embargo, aunque en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica se mostró una ventaja de supervivencia global (HR, 0,61; IC95% 0,49-0,75), esta ventaja no se observó en el grupo no metastásico (HR 0,75; IC95% 0,48-1) (18). Estos hallazgos deben interpretarse con precaución porque el seguimiento y el número de eventos presentado en pacientes no metastásicos, tanto N0 como N+, pudo haber sido insuficiente para llegar a conclusiones sólidas sobre la supervivencia global (19). Por su parte, la evidencia para quimioterapia es escasa y un ensayo clínico que comparó hormonoterapia con o sin Docetaxel posterior a la prostatectomía radical fue suspendido prematuramente por problemas en la inclusión de los pacientes (20). En un subanálisis del STAMPEDE que reportó los hallazgos en supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes N+ con terapia hormonal de primera línea a largo plazo con adición de Docetaxel, Ácido zoledrónico o ambos, no se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión, ni en la supervivencia global entre la terapia estándar y la terapia estándar más Docetaxel o Ácido zoledrónico o ambos (5).

La radioterapia ablativa estereotáctica basada en SBRT en CaP con oligometástasis ganglionares pélvicas parece ser una modalidad de tratamiento efectiva y bien tolerada que puede retrasar la siguiente línea de tratamiento (21). Sin embargo, hasta que este beneficio sea confirmado por ensayos clínicos aleatorizados con adecuada potencia, este enfoque no puede considerarse tratamiento estándar de atención en este momento (22). No se llegó a consenso (acuerdo indeterminado) para establecerlo como recomendación, al considerar que no hay un claro beneficio de esta intervención en niveles de PSA superiores a cuatro o ante la presencia de metástasis viscerales.

Tabla 2. Recomendaciones de consenso sobre cáncer de próstata con enfermedad ganglionar

Recomendaciones	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
<i>Disección ganglionar</i>				
No realizar una biopsia por congelación de los ganglios durante la prostatectomía radical para decidir si continuar o abandonar el procedimiento.	9	1	88%	relativo
No realizar una linfadenectomía pélvica limitada.	9	1	88%	relativo
<i>Tratamiento</i>				
La enfermedad ganglionar positiva identificada en el espécimen de la prostatectomía radical se puede manejar con observación, terapia adyuvante o de rescate dependiendo del número de ganglios resecaados y la densidad ganglionar.	9	1	100%	fuerte
Opciones para los pacientes diagnosticados con enfermedad pN1:				
TPA	8	0	94%	relativo
Radioterapia externa del lecho prostático y cadenas pélvicas, más 2 o 3 años de TPA neoadyuvante / concurrente / adyuvante.	8	1	100%	relativo
Ofrecer observación (manejo expectante) a pacientes después de linfadenectomía pélvica ampliada con < 2 ganglios con compromiso microscópico, un PSA < 0,1 ng/mL y ausencia de extensión extraganglionar.	8	1 ⁷	94%	relativo

Me mediana; RIQ rango intercuartílico; TPA terapia de privación androgénica; PSA antígeno prostático específico; pN1 compromiso de ganglios linfáticos comprobado por histopatología.

Cáncer de próstata hormono-sensible no metastásico

En los hombres con CaP hormono-sensible no metastásico y en recurrencia bioquímica, se puede realizar orquiectomía o TPA con agonista de la LHRH con o sin un antiandrógeno o un antagonista de LHRH, o pueden observarse hasta que los síntomas se desarrollen. De acuerdo con el PSADT también se sugieren conductas específicas: observación en hombres mayores con PSADT prolongados, y TPA temprano en aquellos con un PSADT más corto o una velocidad de PSA rápida y una larga expectativa de vida (8).

Cáncer de próstata hormono-sensible metastásico

El cáncer de próstata metastásico sigue siendo una enfermedad mortal a pesar de las mejores opciones de tratamiento para pacientes que progresan a pesar de tratamiento hormonal estándar (23). La mediana de supervivencia global en hombres que debutaron con cáncer de próstata hormono-sensible metastásico y recibieron tratamiento con TPA fue de aproximadamente 45 meses en tres grandes ECA (3–5), siendo menor en aquellos con enfermedad de alto volumen con una mediana de supervivencia de 35,1 a 32,2 meses (3,4).

El manejo estándar del manejo del CaP hormono-sensible metastásico se ha modificado a partir de la realización de nuevos ECA que muestran un beneficio significativo en la supervivencia global de los pacientes tratados con Docetaxel más TPA (3–5) y en aquellos tratados con Abiraterona, Apalutamida o Enzalutamida más TPA en comparación con TPA sola (18,24–27). El panel del consenso establece como opciones para hombres con enfermedad metastásica hormono-sensible: castración quirúrgica o médica, o castración combinada con quimioterapia, o agentes hormonales de nueva generación (abiraterona es el único actualmente aprobado para esta indicación en el país), estos dos últimos especialmente en los pacientes con enfermedad de alto volumen o alto riesgo (ver recomendaciones en Tabla 3). Debido a la ausencia de ensayos clínicos que comparen la adición de Docetaxel versus la adición de agentes hormonales de nueva generación a la TPA en hombres con enfermedad metastásica hormono-sensible, para la elección de la terapia se deben considerar otras variables como las comorbilidades, la toxicidad, la calidad de vida,

la disponibilidad y el costo del tratamiento (12). En pacientes no aptos para los tratamientos mencionados se sugiere castración con o sin un antiandrógeno, así como radioterapia en hombres con CaP con baja carga metastásica (28).

La castración inmediata debe ofrecerse en pacientes asintomáticos para retardar la progresión a una etapa sintomática y prevenir complicaciones graves, y en pacientes sintomáticos para paliar los síntomas y reducir riesgo de secuelas potencialmente catastróficas de enfermedad avanzada (compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, obstrucción ureteral, metástasis extraóseas) (15). Respecto a la castración diferida en pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica, aunque no se llegó a un consenso, es importante tener en cuenta la necesidad de seleccionar casos de buen pronóstico, con enfermedad de bajo volumen sin lesiones críticas, en un paciente bien informado ya que disminuye los efectos secundarios del tratamiento, siempre que el paciente esté estrechamente vigilado.

La terapia combinada de TPA con bloqueo androgénico aumenta el costo y los efectos secundarios, y la evidencia respecto a su beneficio vs. TPA sola es escasa (8). El tratamiento intermitente con TPA se recomienda para aquellos que experimentan efectos secundarios significativos, requiere una estrecha vigilancia de los niveles de PSA y testosterona, especialmente durante los períodos sin tratamiento, y es posible que los pacientes deban cambiar a una terapia continua ante los signos de progresión de la enfermedad (8). La programación para suspender o reanudar el tratamiento debe guiarse por los ensayos clínicos publicados sobre la administración del tratamiento intermitente (15) (ver recomendaciones en Tabla 3). En pacientes M1 asintomáticos, el tratamiento intermitente puede ser considerado en hombres seleccionados, con respuesta mayor del PSA después del período de inducción; sin embargo, los pacientes tienen que estar muy informados y altamente motivados.

El uso de Docetaxel y agentes hormonales de nueva generación se indican como opciones de tratamiento en casos determinados, con los regímenes apropiados para cada caso (29) y las recomendaciones de seguimiento indicadas (15,30).

El seguimiento de los pacientes con CaP hormono-sensible debe incluir⁹la historia clínica, el examen físico con examen rectal digital a discreción del médico tratante, la medición de testosterona sérica, PSA, hemoglobina, creatinina sérica y fosfatasa alcalina, cada 3 a 6 meses

según criterio clínico (8). Las recomendaciones para el uso de estudio imagenológico, óseo particularmente, se especifican en la tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones de consenso sobre cáncer de próstata hormono-sensible

Recomendaciones	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
CaP HORMONO-SENSIBLE NO METASTÁSICO				
Los hombres con CaP hormono-sensible no metastásico y con recurrencia bioquímica, pueden someterse a orquiectomía o TPA con agonista de la LHRH con o sin un antiandrógeno o un antagonista de la LHRH o pueden observarse hasta que los síntomas se desarrollen.	8	2	80%	relativo
Los hombres mayores con PSADT prolongados son excelentes candidatos para la observación.	8,5	1	94%	relativo
Se debe indicar a los pacientes con un PSADT más corto o una velocidad de PSA rápida y una larga expectativa de vida a considerar la TPA temprana.	8	1	93%	relativo
CaP HORMONO-SENSIBLE METASTÁSICO				
Tratamiento				
Las opciones para hombres con enfermedad metastásica incluyen:				
Ofrecer castración quirúrgica o médica (con agonista o antagonista de la LHRH) como terapia de privación androgénica.	9	0	100%	Fuerte
Ofrecer castración combinada con quimioterapia (Docetaxel) por 6 ciclos a los pacientes con alto volumen cuya primera presentación es enfermedad M1 y que son aptos para quimioterapia.	9	1	94%	Relativo
Ofrecer castración combinada con agentes hormonales de nueva generación a los pacientes cuya primera presentación es enfermedad M1 de alto riesgo y que son aptos para este tratamiento.	8,5	1	88%	Relativo

Ofrecer la castración, con o sin un antiandrógeno, a los pacientes no aptos para la combinación de TPA con Docetaxel o agentes hormonales de nueva generación.	8	2	88%	Relativo
La radioterapia puede ser considerada para hombres con baja carga metastásica.	7	2	75%	Relativo
El uso de Docetaxel y agentes hormonales de nueva generación en combinación o en serie no ha sido estudiado y, por lo tanto, no se puede recomendar.	8	1	87%	Relativo

Castración

En pacientes asintomáticos M1, ofrecer castración inmediata para retardar la progresión a una etapa sintomática y prevenir complicaciones graves relacionadas con la progresión de la enfermedad.	8	1	87%	Relativo
En pacientes sintomáticos M1, ofrecer castración inmediata para paliar los síntomas y reducir riesgo de secuelas potencialmente catastróficas de enfermedad avanzada (compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, obstrucción ureteral, metástasis extraóseas).	9	1	94%	Relativo

Terapia de privación de andrógenos

Considerar la TPA intermitente para aquellos que experimentan efectos secundarios significativos.	8	2	87%	Relativo
La TPA intermitente requiere una estrecha vigilancia de los niveles de PSA y testosterona, especialmente durante los períodos sin tratamiento, y es posible que los pacientes deban cambiar a una terapia continua ante los signos de progresión de la enfermedad.	8	1	94%	Relativo
En los pacientes M1, se debe seguir la programación utilizada en los ensayos clínicos publicados sobre la administración del tratamiento intermitente.	8	1	81%	Relativo
Suspender el tratamiento cuando el nivel de PSA es < 4 ng/mL después de seis a siete meses de tratamiento.	8,5	1	88%	Relativo
Reanudar el tratamiento cuando el nivel de PSA es > 10-20 ng/mL (o devuelto al nivel inicial de < 20 ng/mL).	8	2	87%	Relativo

Docetaxel

Docetaxel se recomienda como una opción de tratamiento para hombres con CaP refractario al tratamiento hormonal sólo si su puntuación de estado funcional de Karnofsky es 60% o más.	8	1	100%	Fuerte
Se debe ofrecer TPA y Docetaxel en pacientes con enfermedad de alto volumen que son aptos para el tratamiento con quimioterapia.	9	1	100%	Fuerte
El régimen apropiado de Docetaxel es 6 dosis cada 3 semanas a 75 mg / m ² con corticoides.	8	1	92%	Relativo
No se recomienda repetir los ciclos de tratamiento con Docetaxel si la enfermedad reaparece después de la finalización del curso planificado de quimioterapia.	8	1	85%	relativo

Agentes hormonales de nueva generación

Debe ofrecerse TPA y agentes hormonales de nueva generación (abiraterona) en hombres con CaP metastásico hormono-sensible de novo de alto riesgo (al menos dos de los siguientes: Puntaje de Gleason \geq 8, al menos tres lesiones óseas y la presencia de enfermedad visceral medible).	8	2	93%	relativo
El régimen apropiado es abiraterona 1.000 mg con prednisolona o prednisona 5 mg una vez al día hasta que se inicie el tratamiento para el CPRcm.	9	1	100%	fuerte

Antiandrógenos

No ofrecer antiandrógenos como monoterapia.	9	1	87%	relativo
Sólo para los hombres con CaP metastásico que están dispuestos a aceptar el impacto en la supervivencia global y la ginecomastia, con la esperanza de mantener la función sexual, ofrecer monoterapia antiandrogénica con bicalutamida (150mg).	8	1	81%	relativo
Ofrecer antagonistas de la LHRH, especialmente en pacientes con una inminente compresión de la médula espinal u obstrucción del tracto de salida de la vejiga.	8	1	100%	fuerte
En los pacientes M1 tratados con un agonista de LHRH, iniciar antiandrógenos para la prevención del fenómeno	8	1	100%	fuerte

de "llamarada" el mismo día que se inicia el análogo de LHRH o hasta siete días antes de la primera inyección del análogo de LHRH si el paciente tiene síntomas. Administrar durante cuatro semanas.				
Seguimiento				
La intensidad de la monitorización clínica en pacientes con TPA para enfermedad hormono-sensible está determinada por la respuesta a la TPA inicial, EBRT o ambos.	8	1	94%	relativo
El seguimiento de estos pacientes debe incluir la historia clínica, el examen físico (con examen rectal digital), la medición de testosterona sérica, PSA, hemoglobina, creatinina sérica y fosfatasa alcalina, cada 3 a 6 meses según criterio clínico.	8	0	100%	fuerte
En pacientes sometidos a privación androgénica intermitente, se debe monitorear el PSA y la testosterona a intervalos fijos durante la pausa de tratamiento (mensual o a intervalos de tres meses).	8	1	100%	fuerte
No ofrecer imágenes rutinarias para pacientes estables.	8	1	94%	relativo
No ofrecer sistemáticamente IRM de columna a todos los hombres con CaP con recaída hormonal y metástasis óseas conocidas.	8	0	94%	relativo
Las imágenes óseas deben realizarse en presencia de síntomas o cada 6 a 12 meses.	8	0	94%	relativo
El riesgo relativo de metástasis óseas o muerte aumenta a medida que cae el PSADT. Un punto de inflexión importante aparece cuando el PSADT es de 8 meses. Las imágenes óseas deben realizarse con más frecuencia en estos hombres.	8	0	100%	fuerte
Informar a los pacientes (especialmente con estado M1b) sobre los signos clínicos sugestivos de compresión de la médula espinal.	9	0	100%	fuerte
Asegurar que la atención paliativa esté disponible en cualquier etapa de la atención, y facilitar la transición entre los tipos de cuidado lo más fácilmente posible,	9	0	100%	fuerte

teniendo en cuenta las preferencias personales de los hombres con CaP metastásico, sus parejas y cuidadores.

Me mediana; RIQ rango intercuartílico; CaP cáncer de próstata; LHRH hormona liberadora de la hormona luteinizante; TPA terapia de privación androgénica; PSA antígeno prostático específico; PSADT tiempo de duplicación de antígeno prostático específico; M1. enfermedad metastásica; CPRCm cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; EBRT external beam radiation therapy; IRM imágenes de resonancia magnética.

Conclusiones

El descubrimiento de nuevos tratamientos y el mayor conocimiento de los tratamientos existentes permiten mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata hormono-sensible. Si bien la TPA sigue siendo la base del tratamiento de estos pacientes, existen nuevos agentes terapéuticos que permite enfrentar los nuevos retos de esta condición. El Docetaxel y los agentes hormonales de nueva generación mejoran considerablemente la supervivencia global en pacientes con enfermedad de alto volumen. Las comorbilidades y otras características específicas del paciente deben guiar la selección del tratamiento. La estratificación del riesgo y el desarrollo de nuevos biomarcadores ayudarán aún más a la toma de decisiones clínicas y optimizarán los resultados a largo plazo.

Se anticipa que el conocimiento en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-sensible metastásico continuará evolucionando rápidamente. Se están investigando múltiples nuevos inhibidores del eje de andrógenos en combinación con TPA.

Agradecimientos

Este consenso agradece la participación del Dr. Ray Manneh, el Dr. Juan Carlos Vélez y el Dr. Carlos Granados como revisores del documento final.

Declaración de conflictos de interés

Los conflictos de interés de los participantes del consenso se declaran en documento *Consenso en evaluación y manejo del cáncer de próstata avanzado en Colombia - Parte I*. Este consenso ha tenido el apoyo financiero de Astellas Pharma, quienes no participaron en el

desarrollo del mismo, las discusiones ni en las decisiones tomadas por los expertos antes de la publicación de este documento.

Referencias

1. GLOBOCAN, World Health Organization. Prostate Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2019 [Internet]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>
2. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Internet]. NIH. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2019. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
3. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 1 de agosto de 2016;70(2):256-62.
4. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 20 de agosto de 2015;373(8):737-46.
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of Docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.
6. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 31 de enero de 2018;36(11):1080-7.
7. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Kwast T van der, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 1 de febrero de 2014;65(2):467-79.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. Version 4.2018. 2018;
9. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *En Elsevier*; 2018. p. 158-e13.
10. Schweizer M, Zhou X, Wang H, Yang T, Shaikat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2881-6.
11. Gómez-Caamaño A, González-San Segundo C, Henríquez I, Maldonado X, Zapatero A. Consensus on management of castration-resistant prostate cancer on behalf of the Urological Tumours Working Group (URONCOR) of the Spanish Society of Radiation

- Oncology. Clin Transl Oncol. 2019;21(4):420-32.
12. European Association of Urology. EAU Guidelines. Prostate cancer [Internet]. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019; 2018. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
 13. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol. mayo de 2010;57(5):754-61.
 14. Steuber T, Budäus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. BJU Int. junio de 2011;107(11):1755-61.
 15. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2017;71(4):618-29.
 16. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Raben D, Dewitt PE, Crawford ED, et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 de abril de 2014;88(5):1064-73.
 17. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de diciembre de 2014;32(35):3939-47.
 18. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-51.
 19. Spears MR, James ND, Sydes MR. 'Thursday's child has far to go'—interpreting subgroups and the STAMPEDE trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 de octubre de 2017;28(10):2327-30.
 20. Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, Kibel AS, de Wit R, Sternberg CN, et al. Adjuvant leuprolide with or without Docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. Cancer. 15 de octubre de 2013;119(20):3610-8.
 21. Napieralska A, Miszczyk L, Stąpór-Fudzińska M. CyberKnife stereotactic ablative radiotherapy as an option of treatment for patients with prostate cancer having oligometastatic lymph nodes: single-center study outcome evaluation. Technol Cancer Res Treat. 2016;15(5):661-73.
 22. Loblaw A, Liu S, Cheung P. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with prostate cancer. Transl Androl Urol. junio de 2018;7(3):330-40.
 23. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. The Lancet. 2 de enero de 2016;387(10013):70-82. ¹⁶
 24. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J

Med. 2017;377(4):352-60.

25. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 22 de julio de 2019;JCO.19.00799.

26. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJP de S, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 31 de mayo de 2019 [citado 22 de octubre de 2019]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903307>

27. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de junio de 2019 [citado 23 de octubre de 2019]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903835>

28. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2019;76(1):115-24.

29. Morris MJ, Rumble RB, Basch E, Hotte SJ, Loblaw A, Rathkopf D, et al. Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(15):1521-39.

30. National Institute for Clinical Excellence. Prostate Cancer: Diagnosis and Management. Clinical Guideline (CG175). 2014;

Anexo 1. Participantes en el consenso en cáncer de próstata avanzado

Grupo desarrollador

- William Quiroga Matamoros. Coordinador del grupo desarrollador. MD urólogo oncólogo. Hospital Militar Central; Bogotá D.C.
- Marino Cabrera. MD urólogo oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología; Bogotá D.C.
- José Jaime Correa. MD urólogo oncólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe; Medellín.
- Danilo Armando Citarella Otero. MD urólogo oncólogo. Hospital Militar Central, Clínica Shaio; Bogotá D.C.
- Armando Juliao Senior. MD urólogo con énfasis en Urología Oncológica. Clínica Portoazul y Urocentro; Barranquilla.

Panel de expertos

- Patricia Bernal. MD médico nuclear, fellow PET-CT. Fundación Santa Fe de Bogotá; Bogotá D.C.
- Juan Guillermo Cataño. MD urólogo con énfasis en Urología Oncológica. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá
- Wilfredo Donoso. MD urólogo oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología; Bogotá D.C.
- Manuel Duque Galán. MD especialista en urología. Fundación Valle de Lili. Cali.
- Andrés García Ángel. MD urólogo oncólogo. Clínica de Occidente; Cali.
- Carlos Granados. MD internista, médico nuclear, magíster en epidemiología clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Hospital Universitario San Ignacio; Bogotá D.C.
- Ray Manneh. MD oncólogo clínico, master en oncología molecular. Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar.
- Carlos Martínez. MD urólogo oncólogo. Departamento de Cirugía, División de Urología. Unidad de Cancerología. Hospital Pablo Tobón Uribe
- Lupi Mendoza. MD especialista en urología. Centro médico Imbanaco, docente Urología Oncológica en Universidad del Valle; Cali – Valle del Cauca.

- Juan Camilo Ospina. MD urólogo oncólogo. Clínica del Country, Clínica Colina, Hospital Simón Bolívar, Clínica Reina Sofía. Bogotá D.C.
- Daniel Rojas. MD urólogo oncólogo (estancia formativa). Clínica Universitaria Colombia. Bogotá D.C.
- Ricardo Antonio Sánchez. MD oncólogo radioterapeuta. Hospital Universitario San Ignacio, Hospital Militar Central; Bogotá D.C.
- Rodolfo Varela. MD urólogo oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología, Clínica Los Nogales; Bogotá D.C.
- Juan Carlos Vélez. MD especialista en urología. Medical Center Litotricia y Hospital Universitario del Caribe. Cartagena.

Participantes en debate

- Jaime Andrés Cajigas Plata. MD especialista en urología. Clínica de Marly. Bogotá D.C.
- Camilo Medina. MD urología oncológica. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá D.C.
- Carlos Vargas. MD internista y oncólogo clínico. Clínica del Country y Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá D.C.

Anexo 2. Recomendaciones sin consenso en CaP ganglionar positivo y CaP hormono-sensible

Recomendaciones	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
Definiciones				
Progresión bioquímica: Nivel mínimo de PSA de 1,0 ng/mL, un PSA ascendente que es al menos 2 ng/mL más alto que el nadir de PSA con este aumento de al menos un 25% sobre el nadir del PSA y sin evidencia imagenológica de metástasis.	7	3	53%	Indeterminado
El CaP oligometastático definido como la detección de 5 o menos lesiones metastásicas óseas y/o de ganglios linfáticos, es un estado clínico intermedio en la progresión del cáncer entre la enfermedad localizada y un estado diseminado, con una biología tumoral diferente a la enfermedad metastásica, con particularidades clínicas y terapéuticas.	3,5	5	28% 19	No consenso

CÁNCER DE PRÓSTATA N+				
Tratamiento				
Se puede añadir tratamientos hormonales de nueva generación y/o quimioterapia a cualquiera de los dos tratamientos.	4	5	33%	No consenso
La radioterapia ablativa estereotáctica basada en SBRT en CaP con oligometástasis ganglionares pélvicas parece ser una modalidad de tratamiento segura y efectiva, causando regresión de la lesión y disminuyendo los niveles de PSA.	7	2	63%	Indeterminado
CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-SENSIBLE METASTÁSICO				
Tratamiento				
<i>Castración</i>				
En pacientes asintomáticos M1 de bajo volumen sin lesiones críticas, considerar la castración diferida en un paciente bien informado ya que disminuye los efectos secundarios del tratamiento, siempre que el paciente esté estrechamente vigilado.	7,5	4	63%	No consenso
<i>Terapia de privación de andrógenos</i>				
En pacientes M1 asintomáticos, considerar tratamiento intermitente a hombres altamente seleccionados, con respuesta mayor del PSA después del período de inducción.	2	2	69%	Indeterminado

CaP cáncer de próstata; PSA antígeno prostático específico; SBRT Stereotactic Body Radiation Therapy

Anexo 3. Conflictos de intereses del panel de expertos en cáncer de próstata avanzado

La Dra. Patricia Bernal ha sido conferencista para Bayer y Astellas Pharma. El Dr. Marino Cabrera ha sido conferencista e investigador para Janssen Pharmaceutica y conferencista para Bayer. El Dr. Juan Guillermo Cataño es accionista de Cirurobótica S.A. El Dr. Danilo Armando Citarella Otero ha sido conferencista para MSD, Sanofi, Bristol, Pfizer, Novartis y AstraZeneca. El Dr. José Jaime Correa ha sido conferencista para Janssen Pharmaceutica, Sanofi, Bayer y Amgen, recibió apoyo para asistencia a congresos por parte de Janssen Pharmaceutica y Ferring, y ha participado en estudios de investigación con Janssen Pharmaceutica, Bayer y Merck. El Dr. Wilfredo Donoso ha sido conferencista para Amgen y AstraZeneca. El Dr. Carlos Granados ha sido conferencista para Novartis, Sanofi y Astellas Pharma, además participa de proyectos de investigación en imágenes de medicina nuclear en cáncer de próstata. El Dr. Ray Manneh ha sido conferencista y asesor para Astellas Pharma, Tecnofarma, AstraZeneca, Sanofi y Bayer. El Dr. Lupi Mendoza es socio del Centro médico Imbanaco en Cali y ha recibido patrocinios para asistencia a congresos por parte de Tecnofarma, Tecnoquímicas e IBSA pharma. El Dr Juan Camilo Ospina ha sido asesor y conferencista para Janssen Pharmaceutica, Astellas Pharma, Bristol, MSK y Biotoscana. El Dr. Daniel Rojas recibió patrocinio de AstraZeneca para asistencia a congreso y ha sido conferencista de Amgen. El Dr. Armando Juliao Senior ha recibido apoyo para eventos académicos por parte de Pfizer y Tecnofarma. El Dr Rodolfo Varela participó en Advisory Board de Astellas Pharma y Bristol, y recibió patrocinio para asistencia a congreso por parte de AstraZeneca. El Dr. Juan Carlos Vélez ha tenido relación con Janssen Pharmaceutica, Astellas Pharma y Bayer.

Los demás integrantes del panel declaran no tener conflictos de intereses.

Conflictos de intereses de participantes del debate

El Dr. Camilo Medina ha sido consultor y conferencista para Janssen Pharmaceutica, y conferencista para Astellas Pharma y Bristol-Myers Squibb. El Dr. Carlos Vargas participó en Advisory Board y ha sido conferencista para Astellas Pharma, Janssen Pharmaceutica, Sanofi y Bayer.