

**EVALUACIÓN Y MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO EN COLOMBIA  
CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO Y METASTÁSICO  
DOCUMENTO DE CONSENSO - PARTE III**

William Quiroga<sup>1</sup>, Danilo Armando Citarella<sup>1</sup>, Armando Juliao Senior<sup>1</sup>, José Jaime Correa<sup>2</sup>,  
Marino Cabrera<sup>2</sup>, Linda Ibatá<sup>3</sup>, Susan Martínez<sup>3</sup> y miembros del panel<sup>4</sup>

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

**Siglas**

CaP	Cáncer de próstata
CPRCm	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
CPRCnm	Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración
EAU	European Association of Urology
EBRT	External beam radiation therapy
ECOG	Eastern cooperative oncology group
GPC	Guía de práctica clínica
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
MO	Enfermedad sin signos de metástasis a distancia
NCCN	National comprehensive cancer network
PR	Prostatectomía radical
PCWG	Prostate cancer working group
PSA	Antígeno prostático específico
PSADT	Tiempo de doblaje de antígeno prostático específico
SCU	Sociedad Colombiana de Urología
SLM	Supervivencia libre de metástasis
SLP	Supervivencia libre de progresión
TPA	Terapia de privación de andrógenos
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

## Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna más común en los hombres y la segunda causa principal de muerte relacionada con el cáncer en este género, tanto en el mundo como en Colombia (1). Estimaciones internacionales reportan que entre el 10 y el 20% de los pacientes con CaP metastásico desarrollan resistencia a la castración dentro de los 5 años posteriores al seguimiento, y que la mediana de supervivencia desde el desarrollo de la resistencia a la castración es de aproximadamente 14 meses (9 a 30 meses) (2). Del mismo modo, entre 15 y 33% de los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) no metastásico desarrollan metástasis en 2 años con mayor carga de mortalidad en esta población (3), pues este estado de enfermedad es fatal en más de la mitad de los casos (4).

La resistencia a la castración supone un riesgo incrementado de progresión de la enfermedad y una morbilidad significativa en un contexto metastásico; la selección de tratamientos en estas circunstancias procura beneficios en la supervivencia, en el manejo de síntomas y la prevención de complicaciones. En general, en CaP avanzado han surgido nuevos conocimientos y desarrollos terapéuticos, con base en lo cual se desarrolló un consenso de expertos en el tema con el fin de establecer recomendaciones, basadas en la evidencia y aplicables a la práctica médica en Colombia, respecto al diagnóstico y abordaje terapéutico del CaP avanzado. Este documento hace parte de los resultados de dicho proceso que sintetiza los estándares actuales en diagnóstico y manejo del CaP avanzado, específicamente en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) y cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm), 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 la 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 (SCU).

## 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*.

Las recomendaciones en primera y segunda ronda fueron valoradas por 18 expertos. Las conclusiones en CaP resistente a la castración se sintetizaron en 60 recomendaciones que incluyen definiciones, tratamiento y seguimiento del CPRC no metastásico y CPRC metastásico; las cuales se presentan en tablas 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.

## Recomendaciones en cáncer de próstata resistente a la castración

### Definiciones

La terapia de privación de andrógenos (TPA), pilar del manejo del CaP hormono-sensible, tiene como objetivo disminuir la testosterona circulante a "niveles de castración", lo que produce una disminución de la proliferación de células cancerígenas, con la consiguiente inducción de apoptosis. Con la aprobación de nuevos agentes para el tratamiento del CPRC y teniendo en cuenta que estudios recientes han generado controversia respecto a los niveles de testosterona total (5), se consideró importante someter a consenso la definición de resistencia a la castración. El 89% del panel recomendó mantener el nivel de castración de testosterona en menos de 50 ng/dL, debido a que actualmente es el estándar a nivel mundial. Sin embargo, se debe tener en cuenta que a menores niveles de testosterona total (inferiores a 20 ng/ml) mejores resultados oncológicos.

El cáncer de próstata resistente a la castración se define como una progresión bioquímica y/o imagenológica y/o clínica con niveles de castración de testosterona sérica menores de 50 ng/dl (1,7 nmol/l).(5,6) En cuanto a progresión, es claro que la progresión sintomática sola no es suficiente para diagnosticar CPRC y debe ser evaluada a profundidad (7). El consenso decidió adoptar la definición de progresión bioquímica propuesta por la EAU: "como tres aumentos consecutivos en el PSA con al menos una semana de diferencia, resultando en dos

incrementos del 50%, y un PSA mayor a 2 ng/ml”, en lugar de la propuesta por el PCWG3 con un 75% vs. 53%. Del mismo modo se adoptó la definición de progresión imagenológica de la EAU (5) como la aparición de dos o más lesiones óseas nuevas en gammagrafía ósea o lesión de tejidos blandos usando los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) y PCWG2.

En el panel de expertos también se analizó la definición propuesta de RADAR III (8) donde nominan el CPERC como "CaP endocrino-resistente" (CPER)<sup>1</sup>; sin embargo, se consideró que esta terminología no tiene amplia difusión y podría generar confusiones por lo que no se adoptó en el presente consenso.

Tabla 1. Recomendaciones de consenso sobre definiciones en cáncer de próstata resistente a la castración

Definiciones	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
<i>Niveles de castración de testosterona:</i> testosterona sérica <50 ng/dL.	9	1	89%	relativo
<i>Cáncer de Próstata Resistente a la Castración:</i> progresión bioquímica, imagenológica y/o clínica con niveles de castración de testosterona sérica <50 ng/dl (1,7 nmol/l).	9	0	100%	fuerte
<i>Progresión bioquímica:</i> Tres aumentos consecutivos en el PSA con una semana de diferencia, resultando en dos incrementos del 50% sobre el nadir, y un PSA >2 ng/ml.	9	2	75%	relativo
<i>Progresión imagenológica:</i> aparición de dos o más lesiones óseas nuevas en gammagrafía ósea o lesión de tejidos blandos usando criterios RECIST y PCWG2.	9	1	100%	fuerte

Me mediana; RIQ rango intercuartílico; PSA antígeno prostático específico; EBRT external beam radiation therapy

<sup>1</sup> 1) Casos de CaP en cualquier estadio que muestran signos de progresión (PSA u otros) después de una TPA adecuada 2) Casos de progresión bioquímica después de una TPA adecuada y negativos para metástasis con imágenes convencionales deben ser etiquetados como CPERnm y CPERnm\* (negativos para metástasis con imágenes de nueva generación 3) Debería usarse un sistema similar para imágenes convencionales positivas para metástasis (CPERM) y CPERm\* para imágenes de nueva generación positivas para metástasis.

*Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico*

El CPRC no metastásico es un estado de la enfermedad en el que los pacientes que han tenido TPA como tratamiento primario o después por recurrencia bioquímica comienzan a incrementar sus niveles de PSA en ausencia de enfermedad radiográfica. Para el tratamiento inicial del CPRC no metastásico, este consenso recomienda guiar la elección terapéutica de acuerdo con el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica de acuerdo con el tiempo de duplicación del PSA. Si el paciente tiene un PSADT corto ( $\leq 10$  meses) y tiene buen estado funcional, la terapia con Apalutamida o Enzalutamida es la terapia estándar (9). El uso de estos medicamentos en esta indicación surgió a partir de estudios, en pacientes con CPRCnm con PSADT menor o igual a 10 meses y TPA continua, que mostraron beneficios importantes. El estudio fase 3 SPARTAN evidenció los beneficios de Apalutamida en la supervivencia libre de metástasis (SLM) (la mediana de SLM fue 40,5 meses en el grupo de tratamiento y 16,2 meses en el grupo de placebo; HR 0,28 IC95% 0,23 - 0,35  $p < 0,001$ ) (10) y el estudio fase 3 PROSPER evidenció los beneficios de Enzalutamida en la supervivencia libre de metástasis (SLM) (la mediana de SLM fue 36,6 meses en el grupo de tratamiento y 14,7 meses en el grupo de placebo; HR 0,29 IC95% 0,24 - 0,35  $p < 0,001$ ) (11). Es importante aclarar que, dado el tiempo requerido para la maduración de los datos de supervivencia global en dichos ensayos, la SLM es ahora un desenlace subrogado comúnmente utilizado (12).

En los pacientes con CPRCnm con PSADT prolongado (mayor de 10 meses) (13) o en quienes no desean una de las terapias estándar o no pueden recibirla por cualquier razón, la observación es una conducta adecuada (9).

No existe suficiente evidencia acerca del uso de quimioterapia sistémica o inmunoterapia en pacientes con CPRCnm, por lo que no se recomienda en el contexto de pacientes con CPRC no metastásico (9). De las clases de agentes recomendados contra la aparición de metástasis óseas, solo el Denosumab se ha estudiado sistemáticamente en este estado encontrando que retrasó modestamente (tres meses) el desarrollo de metástasis óseas, pero no afectó la calidad de vida ni la supervivencia global. Además, se asoció con efectos secundarios significativos, incluida la osteonecrosis de la mandíbula (14). No fue aprobado por la FDA para esta indicación, por lo tanto, el Denosumab no está indicado para CPRC no metastásico.

5

El seguimiento de los pacientes con CPRCnm (como mínimo con una adecuada historia clínica, examen digital rectal y medición de PSA) debe realizarse cada 6 a 12 meses o más

frecuente, de acuerdo con los síntomas y PSADT. Realizar gammagrafía ósea cuando el nivel de PSA sea  $\geq 2$  ng/mL, si es negativa realizar la segunda gammagrafía cuando el PSA=5 ng/mL y en cada duplicación del nivel de PSA a partir de entonces (mediciones de PSA cada 3 meses). Las pruebas de imagen pueden estar indicadas para monitorear signos de metástasis a distancia en CPRC. Si las imágenes convencionales no detectan metástasis, se pueden realizar imágenes de nueva generación (como PET PSMA sólo si se consideran las terapias aprobadas para M1 (8).

*Tabla 2. Recomendaciones de consenso sobre cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico*

Tratamiento	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
Ofrecer Apalutamida o Enzalutamida con TPA continua a pacientes M0 con CPRC en alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica (PSADT $\leq 10$ meses).	8	1	100%	Fuerte
En CPRC y sin signos de metástasis a distancia (M0) se puede considerar la observación, especialmente si el PSADT es $>10$ meses.	8	1	93%	Relativo
Recomendar observación con TPA continua a pacientes con CPRCnm en alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica que no desean o no pueden recibir una de las terapias estándar.	8	1	81%	Relativo
No ofrecer quimioterapia sistémica o inmunoterapia a pacientes con CPRCnm fuera del contexto de un ensayo clínico.	9	1	94%	Relativo
En los hombres con CPRCnm NO se recomienda Denosumab ni Ácido zoledrónico para reducir el riesgo de metástasis óseas.	9	1	88%	Relativo
<b>Seguimiento</b>				
En pacientes CPRC M0 en tratamiento se sugiere seguimiento cada 6 a 12 meses o más frecuente, con base en los síntomas y el PSADT $<6$ meses.	8	1 <sub>6</sub>	88%	Relativo

Las pruebas de imagen pueden estar indicadas para monitorear signos de metástasis a distancia en CPRC.	8	0	94%	Relativo
Si las imágenes convencionales no detectan metástasis, se deben realizar imágenes de nueva generación sólo si se consideran las terapias aprobadas para M1.	8	1	88%	Relativo
Se recomienda realizar gammagrafía ósea cuando el nivel de PSA sea $\geq 2$ ng/mL	8,5	2	83%	Relativo
Si la primera gammagrafía es negativa: realizar la segunda gammagrafía cuando el PSA=5 ng/mL y en cada duplicación del nivel de PSA a partir de entonces (mediciones de PSA cada 3 meses).	8	1	78%	Relativo

Me mediana; RIQ rango intercuartílico; CPRC cáncer de próstata resistente a la castración; CPRCnm cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; M0 sin signos de metástasis a distancia; TPA terapia de provación de andrógenos; PSADT tiempo de doblaje de antígeno prostático específico

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

Durante la última década, han aparecido múltiples terapias para el CPRCm que impactan positivamente en la supervivencia global (aunque este impacto es generalmente modesto y medido en meses), así como en la calidad de vida y alivio del dolor. Antes, las opciones eran más limitadas, con un balance riesgo-beneficio desfavorable y evidencia de baja calidad para la mayoría de las terapias disponibles. Como principio clínico, los pacientes con CPRCm deben ser tratados con agentes que prolongan la vida con la mayor calidad posible. La elección del tratamiento se basa en gran medida en consideraciones clínicas, que incluyen las preferencias del paciente, el estado funcional, las comorbilidades, el tratamiento previo, la presencia de enfermedad visceral, los síntomas y los posibles efectos secundarios (5).

Actualmente se desconoce la secuencia ideal de los diferentes tratamientos disponibles en pacientes con CRPC metastásico, sin embargo, nuevos estudios han dado luces para orientar la terapia (15). En pacientes con CPRCm sin quimioterapia previa, tanto la Abiraterona como la Enzalutamida están actualmente aprobadas para el tratamiento de primera línea. En un ensayo clínico (ECA) con un seguimiento promedio de 22,2 meses, la Abiraterona mostró una mejoría significativa en la supervivencia global (34,7 vs. 30,3 meses, HR 0,81 IC 95% 0,70-0,93 p=0,0033) (16). El ensayo PREVAIL comparó Enzalutamida con placebo en pacientes

que no habían recibido quimioterapia previa; con una mediana de seguimiento de 22,2 meses y mostró una mejoría significativa en la supervivencia global (HR 0,71 IC95% 0,60-0,84  $p < 0,001$ )(17).

El Docetaxel con Prednisona sigue siendo una terapia aceptable para ofrecer a los pacientes con CPRCm sin tratamiento previo con quimioterapia. En un ECA donde se comparó Docetaxel con Mitoxantrona se observó una mejoría en la mediana de supervivencia global de 2 a 2,9 meses en el grupo tratado con Docetaxel (18). Los pacientes con una enfermedad más agresiva, elegibles para la quimioterapia, requieren una evaluación previa de la presencia o ausencia de síntomas, el compromiso visceral y los factores pronósticos adversos preexistentes. La afectación visceral en CPRCm es rara y se asocia con un peor pronóstico, particularmente la enfermedad hepática (19). En presencia de factores pronósticos adversos se debe considerar el inicio temprano de la quimioterapia dado el riesgo de progresión rápida, que causa el deterioro del estado general del paciente y la pérdida potencial de la ventana terapéutica de Docetaxel (20). Comparado con Abiraterona, Enzalutamida y Radio-223, el Docetaxel tiene una mayor toxicidad por lo que su perfil de seguridad debe ser tenido en cuenta a la hora de seleccionar la terapia.

El único medicamento específico para los huesos que se asocia con un beneficio de supervivencia es el radio-223. En un ECA fase III (ALSYMPCA) en pacientes con CPRCm sintomáticos que fallaron o no eran aptos para Docetaxel, la mediana de supervivencia global mejoró en 3,6 meses con radio-223 (HR 0,70  $p < 0,001$ ) (21). También se asoció con un tiempo prolongado hasta el primer evento óseo, mejoría en las puntuaciones de dolor y mejoría en la calidad de vida. El radio-223 fue efectivo y seguro, independiente del tratamiento previo o no con Docetaxel. Este estudio incluyó hombres con más de dos metástasis óseas y excluyó hombres con metástasis viscerales o linfadenopatías de más de 3 cm (22).

En pacientes que no deseen o no puedan recibir una de las terapias estándar, se puede ofrecer terapia antiandrogénica de primera generación (Bicalutamida, Flutamida), Dietilestilbestrol, Ketoconazol más esteroides u observación; sin embargo, la evidencia que respalda estos tratamientos es de muy baja calidad (20). En cualquier indicación, se debe mantener el tratamiento instaurado hasta la progresión de la enfermedad.



Todos los pacientes que reciben tratamiento para CPRCm eventualmente progresarán. Para el tratamiento de segunda línea de pacientes con CPRCm que fallaron con Docetaxel, existen varias opciones: o bien terapia hormonal de nueva generación (Enzalutamida o Abiraterona), radio 223 o quimioterapia de segunda línea (Cabazitaxel). En el estudio fase III COU-AA-301, tras una mediana de seguimiento de 20,2 meses, la mediana de supervivencia en el grupo de Abiraterona fue de 15,8 meses en comparación con 11,2 meses en el grupo de placebo (HR 0,74  $p < 0,0001$ ) (23). Por otra parte, en el estudio AFFIRM, después de una mediana de seguimiento de 14,4 meses, la mediana de supervivencia en el grupo Enzalutamida fue de 18,4 meses en comparación con 13,6 meses en el grupo de placebo (HR 0,63  $p < 0,001$ ) (19).

El Cabazitaxel es un taxano novedoso con actividad en los cánceres resistentes a Docetaxel, en un ECA fase III (TROPIC) (24) la supervivencia global fue significativamente mayor con Cabazitaxel (mediana: 15,1 frente a 12,7 meses  $p < 0,0001$ ). También hubo una mejora significativa en la SLP (mediana: 2,8 frente a 1,4 meses  $p < 0,0001$ ). La Mitoxantrona ha mostrado un beneficio clínico modesto (incluyendo una mejor respuesta al dolor, calidad de vida y/o tiempo hasta la progresión de la enfermedad) pero sin mejoría en la supervivencia global, y mayor riesgo de eventos adversos, en comparación con el tratamiento con Prednisona o hidrocortisona sola (25). La otra opción es el radio 223 que ya se expuso previamente y es efectivo también en casos que han recibido Docetaxel previamente. Las recomendaciones terapéuticas para cada grupo de pacientes se describen en la tabla 3.

El CPRC es una enfermedad debilitante, que a menudo afecta al hombre de edad avanzada. Se requiere un enfoque multidisciplinario con la participación de urólogos, urólogos oncólogos, oncólogos clínicos, oncólogos radioterapeutas, especialistas en dolor y cuidados paliativos, médicos nucleares, nutricionistas, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales. Se debe brindar cuidados paliativos considerando tratamiento sistémico adicional, incluido el manejo del dolor, estreñimiento, anorexia, náuseas, fatiga y depresión.

La mayoría de los pacientes con CPRC tienen metástasis óseas dolorosas. La radioterapia de haz externo es altamente efectiva, incluso como una fracción única (26). También se recomienda el uso de agentes modificadores del metabolismo óseo, como el Denosumab o el Zoledronato, los cuales han demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones óseas (13,27). Del mismo modo, es importante ofrecer cirugía paliativa estándar, que puede ser efectiva para el manejo de las metástasis osteoblásticas (28). La compresión inminente de la médula espinal es una emergencia; debe reconocerse temprano y los pacientes deben

ser educados para reconocer las señales de advertencia. Una vez que se sospecha, se deben administrar corticosteroides en dosis altas y realizar una resonancia magnética lo antes posible. Se debe planear una consulta sistemática de neurocirugía para discutir una posible descompresión, seguida de EBRT (29). De lo contrario, EBRT, con o sin terapia sistémica, es el tratamiento de elección.

El monitoreo de la función renal con creatinina y tasa de filtración glomerular es necesario para guiar la dosificación del Ácido zoledrónico. La dosis de Ácido zoledrónico debe reducirse en hombres con insuficiencia renal (depuración de creatinina de 30 a 60 ml/min) y no administrarse en una depuración de creatinina < 30 ml/min. El Denosumab puede administrarse a hombres con insuficiencia renal o incluso a hombres en tratamiento hemodiálisis; sin embargo, el riesgo de hipocalcemia grave e hipofosfatemia es mayor. Se requiere un control de calcio sérico para Denosumab y para el Ácido zoledrónico, con reposición según sea necesario. Se recomiendan suplementos de calcio y vitamina D para prevenir la hipocalcemia en pacientes que reciben Denosumab o Ácido zoledrónico. La higiene oral, una evaluación dental de base para personas de alto riesgo y evitar cirugías dentales invasivas durante el tratamiento reducen el riesgo de osteonecrosis mandibular (13).

Tabla 3. Recomendaciones de consenso sobre tratamiento de CaP resistente a la castración metastásico

Recomendación	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
<b>Tratamiento</b>				
En todos los pacientes con CPRCm, la privación androgénica continua (farmacológica o quirúrgica) debe continuarse de forma indefinida, independiente de las terapias adicionales.	9	1	93%	Relativo
<b><i>Pacientes con CPRCm sin quimioterapia previa con Docetaxel</i></b>				
Ofrecer terapias hormonales de nueva generación (Abiraterona más Prednisona o Enzalutamida) o Docetaxel.	8	1 <sup>10</sup>	93%	Relativo

En pacientes asintomáticos y sin metástasis viscerales la Enzalutamida y la Abiraterona con Prednisona son opciones de primera línea.	8	1	100%	Fuerte
El Docetaxel puede considerarse en pacientes asintomáticos cuando hay signos de progresión rápida o metástasis viscerales y en pacientes con deficiente estado funcional, específicamente cuando el estado funcional está directamente relacionado con el cáncer.	8	1	100%	Fuerte
En pacientes sintomáticos con metástasis viscerales, el tratamiento de quimioterapia de primera línea es Docetaxel y Prednisona cada tres semanas.	9	1	100%	Fuerte
En pacientes con metástasis viscerales la Enzalutamida es otra opción recomendada de categoría 1.	8	1	94%	Relativo
En pacientes con metástasis viscerales el uso de Abiraterona (con Prednisona) es razonable en los hombres que no son candidatos para Docetaxel o que rechazan la quimioterapia.	8	1	88%	Relativo
En pacientes con síntomas de metástasis óseas, sin enfermedad visceral conocida ni ganglionar mayor a 3 cm; ofrecer radio-223.	8	1	89%	Relativo
No se ha demostrado que el radio-223 prolongue la supervivencia en hombres con metástasis viscerales o metástasis voluminosas de ganglios linfáticos (>3-4 cm) y no se recomienda en este contexto.	9	1	94%	Relativo
En pacientes que no quieran o no puedan recibir una de las terapias estándar, ofrecer terapia antiandrogénica de primera generación, Dietilestilbestrol, Ketoconazol más esteroides u observación.	8	1	81%	Relativo
<b><i>Pacientes con CPRCm con quimioterapia previa con Docetaxel</i></b>				
El aumento de PSA solo no define la progresión con Docetaxel; el paciente puede beneficiarse de la quimioterapia continuada si la progresión clínica no es evidente.	8	1 <sup>11</sup>	100%	Fuerte

<b>En CPRCm, con buen estado funcional:</b>				
Ofrecer terapias hormonales de nueva generación (Abiraterona más Prednisona o Enzalutamida), radio 223 o Cabazitaxel	8,5	1	100%	Fuerte
La Abiraterona con Prednisona o la Enzalutamida representan tratamientos estándar después de la progresión con Docetaxel para el CPRCm, siempre que estos agentes no se hayan utilizado antes del Docetaxel.	8	1	100%	Fuerte
Otras opciones incluyen:				
Radio-223 para metástasis óseas sintomáticas sin metástasis viscerales.	8	1	100%	Fuerte
Cabazitaxel 20 mg/m <sup>2</sup> cada tres semanas.	9	1	100%	Fuerte
Si el paciente recibió Abiraterona más Prednisona antes de la quimioterapia con Docetaxel, se les debe ofrecer Cabazitaxel o Enzalutamida.	8	1	87%	Relativo
El uso secuencial de estos agentes es razonable en un paciente que sigue siendo candidato para una terapia sistémica adicional.	8	0	100%	Fuerte
Se puede reiniciar tratamiento con Docetaxel a pacientes que lo interrumpieron debido a efectos secundarios reversibles, pero que se estaban beneficiando de él	8	1	85%	Relativo
En pacientes que recibieron Docetaxel con TPA en el contexto de un CaPm hormono-sensible se puede considerar tratarlos nuevamente con Docetaxel en el contexto de CPRC.	8	2	87%	Relativo
Si no se dispone de Abiraterona más Prednisona, Cabazitaxel o Enzalutamida, se puede ofrecer Ketoconazol más esteroides.	8	2	80%	Relativo
El tratamiento instaurado debe continuarse hasta la progresión clínica o la intolerancia.	8	1	93%	Relativo
<b>En CPRCm, con deficiente estado funcional:</b>				
Cuidado paliativo sintomático.	8	2 <sub>12</sub>	88%	Relativo
Alternativamente, en pacientes seleccionados, se puede ofrecer tratamiento con Abiraterona más Prednisona,	8	2	88%	Relativo

Enzalutamida, Ketoconazol más esteroides o terapia con radionúclidos.				
No ofrecer quimioterapia sistémica o inmunoterapia a estos pacientes.	8	0	94%	Relativo
La Mitoxantrona sigue siendo una opción de tratamiento paliativo para los hombres que no son candidatos para la terapia basada en taxanos, por no tolerarlos o por haber progresado con estos.	7,0	1	80%	Relativo
La Prednisona o la Dexametasona en dosis bajas pueden proporcionar beneficios paliativos en un contexto refractario a la quimioterapia.	8	1	93%	Relativo
<b><i>Pacientes con CPRCm con tratamiento previo con Enzalutamida o Abiraterona</i></b>				
Los pacientes con progresión de la enfermedad después de Enzalutamida o Abiraterona tienen las siguientes opciones:				
Docetaxel	9	0	100%	Fuerte
Radio-223 a pacientes con CPRCm y síntomas de metástasis óseas, con o sin quimioterapia previa con Docetaxel y sin enfermedad visceral conocida ni ganglionar mayor a 3 cm.	8	2	100%	Fuerte
No se debe usar Ketoconazol si la enfermedad progresó con Abiraterona.	8	1	87%	Relativo
No se recomienda el uso de las pruebas para receptor de andrógenos variante 7 (AR-V7) en células tumorales para determinar la selección del tratamiento.	9	2	93%	Relativo
<b>Complicaciones óseas</b>				
Tratar las metástasis óseas dolorosas tempranamente con medidas paliativas como la radioterapia externa y uso adecuado de analgésicos.	8	1	100%	Fuerte
Ofrecer agentes protectores del hueso en pacientes con metástasis óseas para prevenir complicaciones.	9	1	93%	Relativo
En los hombres con CPRCm y dolor óseo, los radiofármacos o los bifosfonatos intravenosos pueden considerarse para la paliación del dolor.	8	1 <sup>13</sup>	76%	Relativo

Se recomienda Ácido zoledrónico (en enfermedad mínimamente sintomática o asintomática) o Denosumab (independiente de los síntomas) para prevenir o retrasar los eventos óseos, previa valoración por odontología.	8	1	93%	Relativo
El Ácido zoledrónico o el Denosumab se recomiendan cada 4 semanas en pacientes con metástasis óseas para prevenir o retrasar los eventos óseos.	8	0	94%	Relativo
En hombres con síntomas y dolor óseo, debe considerarse el radio-223 para reducir los eventos esqueléticos sintomáticos, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y aumentar la supervivencia global.	8	2	83%	Relativo
El Radio-223 puede ser utilizado con Denosumab o Ácido zoledrónico.	8	1	82%	Relativo
En pacientes con compresión medular iniciar de inmediato corticosteroides en altas dosis y evaluar para cirugía de columna seguida por la irradiación. Ofrecer radioterapia sola si la cirugía no es apropiada.	9	1	100%	Fuerte
El uso de radiación sistémica con 89Sr o 153Sm puede beneficiar a pacientes con amplias metástasis óseas dolorosas que no responden a la quimioterapia paliativa o analgesia sistémica y que no son candidatos para EBRT localizada.	8	1	89%	Relativo

Me mediana; RIQ rango intercuartílico; CPRC cáncer de próstata resistente a la castración; CPRCm cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; EBRT external beam radiation therapy

Categoría 1 de Evidencia y Consenso NCCN: Según evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

\*Orden alfabético, no en orden de prioridad.

El seguimiento de los pacientes debe ser individualizado y a criterio médico realizar pruebas genéticas y asesoramiento (ver Tabla 4). El objetivo de la realización de imágenes diagnósticas en pacientes M1 es confirmar la progresión de la enfermedad para definir la conducta clínica. Si se confirma progresión de la enfermedad, RADAR<sup>14</sup> III recomienda el escalonamiento terapéutico (8).

Tabla 4. Recomendaciones de consenso sobre seguimiento en CaP resistente a la castración metastásico

Seguimiento	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
Todos los pacientes con CPRCm deben mantener los niveles de testosterona sérica <50 ng/dL (1,7 nmol/L) a través de la continuación del agonista o antagonista de LHRH.	9	1	100%	Fuerte
Los pacientes con CPRCm pueden ser considerados para la prueba MSI/MMR.	8	1	93%	Relativo
Si se encuentra MSI-H o dMMR, se deben enviar a asesoramiento genético para evaluar la posibilidad del síndrome de Lynch.	8	1	93%	Relativo
Estos pacientes pueden ser considerados para pruebas de línea germinal y tumor para verificar mutaciones en genes de recombinación homóloga (es decir, BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA).	8	1	93%	Relativo
Esta información puede usarse para asesoramiento genético, uso temprano de quimioterapia con platino o elegibilidad para ensayos clínicos (por ejemplo, inhibidores de PARP).	8	1	86%	Relativo
Se recomienda que los pacientes sean monitoreados de cerca con imágenes radiológicas (TC, imágenes óseas), PSA y exámenes clínicos para detectar evidencia de progresión.	8	0	94%	Relativo
Se recomienda el uso de imágenes convencionales y la realización de imágenes de nueva generación sólo si las imágenes convencionales son negativas y el médico aún sospecha progresión de la enfermedad basada en al menos uno de los siguientes factores, incluyendo duplicación del PSA desde que se realizó la imagen previa, cada 6 a 9 meses en ausencia de un aumento PSA, o un cambio en la sintomatología o estado funcional.	8	2 <sup>15</sup>	82%	Relativo

Me mediana; RIQ rango intercuartílico; CPRC cáncer de próstata resistente a la castración; CPRCm cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; LHRH hormona liberadora de la hormona luteinizante; MSI/MMR Microsatellite Instability/Mismatch Repair Genes; PARP enzima poli ADP ribosa polimerasa; TC tomografía computarizada; IRM imagen de resonancia magnética; PSA antígeno prostático específico.

## **Conclusiones**

En CaP se recomienda fuertemente el monitoreo cuidadoso de los pacientes para identificar tempranamente la resistencia o la progresión de la enfermedad, de manera que se pueda instaurar oportunamente el tratamiento. Los pacientes con CPRC son elegibles para diferentes terapias entre un amplio arsenal terapéutico, por lo que idealmente urólogos y oncólogos individualizan los planes de tratamiento para determinar el más apropiado en cada caso en función de diferentes características de la condición del paciente y el estado de la enfermedad, incluyendo los síntomas, la presencia de metástasis y los tratamientos previos, que afectan el beneficio potencial de los tratamientos instaurados posteriormente.

Es también importante durante el curso del tratamiento, considerar junto con el paciente los ensayos clínicos disponibles para informar la toma de decisiones. El reciente desarrollo de agentes dirigidos al CaP ha apoyado de mejor manera los juicios terapéuticos de los médicos tratantes. Los estudios en el ámbito oncológico siguen orientando sus esfuerzos para ofrecer mejorías en supervivencia y calidad de vida con manejo de los síntomas, por lo que resulta fundamental revisar continuamente la literatura disponible e incorporar la nueva evidencia a las prácticas habituales de tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

## **Agradecimientos**

Este consenso agradece la participación del Dr. Rodolfo Varela, el Dr. Marino Cabrera y el Dr. Daniel Rojas como revisores del documento final.



## Declaración de conflictos de interés

Los conflictos de interés de los participantes del consenso se declaran en el 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. Kirby M, Hirst C, Crawford E. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180-92.
3. Hirst C, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(6):e349-53.
4. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139440.
5. 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/>
6. National Institute for Clinical Excellence. Prostate Cancer: Diagnosis and Management. Clinical Guideline (CG175). 2014;
7. 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.
8. Crawford ED, Koo PJ, Shore N, Slovin SF, Concepcion RS, Freedland SJ, et al. A clinician's guide to next generation Imaging in Patients With Advanced Prostate Cancer (Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence [RADAR] III). *J Urol*. 2018;
9. Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Jarrard DF, Resnick MJ, Cookson MS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J Urol*. 2018;200(6):1264-72.
10. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408-18.

11. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 28 de junio de 2018;378(26):2465-74.
12. Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS, American Urological Association. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol*. febrero de 2015;193(2):491-9.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. Version 4.2018. 2018;
14. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 7 de enero de 2012;379(9810):39-46.
15. Starosta SB, Savage SJ. Castration-Resistant Prostate Cancer: Sequencing Oral and Infusion Agents. *Curr Urol Rep*. 2018;19(9):73.
16. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. 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):152-60.
17. Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P, et al. 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):675-83.
18. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 7 de octubre de 2004;351(15):1502-12.
19. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
20. Mansinho A, Macedo D, Fernandes I, Costa L. Castration-Resistant Prostate Cancer: Mechanisms, Targets and Treatment. En: *Molecular & Diagnostic Imaging in Prostate Cancer*. Springer; 2018. p. 117-33.
21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 18 de julio de 2013;369(3):213-23.
22. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, 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<sup>18</sup> use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. noviembre de 2014;15(12):1397-406.

23. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. 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):983-92.
24. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 26 de mayo de 2011;364(21):1995-2005.
25. Winquist E., Waldron T., Berry S., Ernst D.S., Hotte S., Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: A systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* [Internet]. 2006;6((Winquist E., eric.winquist@lhsc.on.ca) Department of Medical Oncology, London Health Sciences Centre, London, ON, Canada). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44255918>
26. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 1 de junio de 2005;97(11):798-804.
27. Haider M, Yao X, Loblaw A, Finelli A. Multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol.* 2016;28(9):550-67.
28. Dutka J, Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil.* 30 de junio de 2003;5(3):276-83.
29. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, Wunder JS, Siegel JA, Healey JH. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am.* mayo de 2000;82(5):642-51.

*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 resistente a la castración

Recomendaciones	Me	RIQ	% panel a favor	Nivel de consenso
<b>Definiciones</b>				
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
<b>CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO</b>				
<b>Progresión</b>				
Los pacientes con progresión de la enfermedad después de la Enzalutamida o la Abiraterona tienen las siguientes opciones:				
Abiraterona si se administró previamente terapia con Enzalutamida	3,5	6	44% <sup>21</sup>	No consenso

Enzalutamida si se administró anteriormente Abiraterona	4	6	44%	No consenso
--	---	---	-----	-------------

CaP cáncer de próstata; PSA a ntígeno 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.